

Bölüm 6

MARBURG VİRÜSÜ HASTALIĞI

Kadir Görkem GÜÇLÜ¹

GİRİŞ

Marburg virüsü hastalığı, hemorajik ateşe neden olan ölümcül seyirli bir hastalıktır. Filoviridae ailesinde, Ebolavirüs, Marburgvirüs ve İspanya'da yarasalarda saptanan Cuevavirüs türleri yer almaktadır. Hastalık 1967'de Almanya (Marburg ve Frankfurt) ve Sırbistan (Belgrad)'da meydana gelen iki büyük salgınla tanımlanmıştır. Salgın, Uganda'dan ithal edilen Afrika yeşil maymunlarının (*Cercopithecus aethiops*) kullanıldığı laboratuvar çalışmasıyla ilişkilendirilmiştir. Hastalık, Angola, Demokratik Kongo Cumhuriyeti, Kenya, Güney Afrika ve Uganda'da salgınlar ve sporadik vakalar şeklinde bildirilmiştir. 2008 yılında, Uganda'da yarasalar kolonilerinin yaşadığı bir mağarayı ziyaret eden iki gezginde Marburg virüsü hastalığı saptanmıştır (1,2,3).

Marburg virüsü, Ebola virüsüne benzer şekilde kanamalı ateş ve şok tablosuna neden olur. Hastalık, "Marburg kanamalı ateşi" olarak da adlandırılmasına rağmen, kanama çok az hastada ölüm nedenidir (4).

VİROLOJİ

Filovirüsler negatif kutuplu, non-segmente ve tek zincirli RNA virüsleridir. Filovirüs ismi, virüsün iplikli yapısı nedeniyle 'iplik benzeri' anlamına gelen Latince 'filum' kelimesinden türetilmiştir. Hücre içi replikasyon mekanizmaları rabdovirüsler ve paramiksovirüslere benzemektedir.

Marburg virüsü, *Lake Victoria Marburgvirus* ve *Ravn Marburgvirus* olmak üzere iki farklı varyant içermektedir (5). 1987' de Güney Afrika'da tek bir vaka ve Demokratik Kongo Cumhuriyeti'nde yarasalara maruz kalan madencilerde Ravn varyantı bildirilmiştir. (6,7). 2021'de Gine'de meydana gelen vaka da dahil olmak üzere diğer tüm vakalara Viktoriya Gölü varyantı neden olmuştur (8).

¹ Uzm. Dr., SBÜ Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, gorkemguclurd@gmail.com, ORCID iD:0000-0002-2682-7570

kullanılabilir. Geriye dönük tanı için otopsilerde immünohistokimyasal yöntemler veya kan- doku örneklerinden PZR ile virüs tespiti yapılabilir (27).

TEDAVİ

Marburg virüsü hastalığı için onaylanmış spesifik bir tedavi yoktur. Ebola virüsü hastalığı için kullanılan monoklonal antikorlar Marburg virüsüne karşı etkili değildir. Tedavideki ana unsur enfeksiyon kontrol önlemleri ve gelişen klinik tablolara karşı destekleyici tedavidir.

2015 yılında araştırmacılar tarafından Marburg virüsü hastalığından hayatta kalan bir kişiden B hücrelerini izole edip laboratuvar hayvanlarında test edilen bir monoklonal antikor paneli oluşturulmuştur (28). MR191-N olarak adlandırılan tek doz monoklonal antikor enfekte olmuş hayvanların ölümünü önlemiştir. Her iki virüs varyantı için de 5. ve 8. günlerde iki doz halinde verildiğinde makakları koruduğu gösterilmiştir. Bu monoklonal antikor daha da geliştirilerek, MR191-N'e göre daha uzun serum yarılama ömrüne sahip olacak şekilde modifiye edilmiştir (29).

Nükleozid analogu olan Remdesivir ve Favipiravir (T-705), sadece hayvan deneylerinde koruyucu olsa da Marburg virüsü hastalığı için insanlarda etkili bulunmamıştır (30,31). RNA virüslerine karşı potansiyel bir geniş spektrumlu ilaç olan nükleosid analogu BCX4430 (galidesivir) ise, Marburg virüsünün tedavisi için hayvan çalışmalarında denenmiş ve makaklarının ölümünü önlemiştir (33).

SONUÇ

Marburg virüsü hastalığı oldukça mortal seyirli, kanamalı ateş kliniğine neden olan bir hastalıktır. Marburg virüsü hastalığı, yarası kolonilerinin yaşadığı madenler veya mağaralara uzun süreli maruziyetten kaynaklanmaktadır. Epidemiyolojik öyküsü olan ve kanamalı ateş tablosundaki vakalarda Marburg virüsü hastalığı akla gelmeli ve enfeksiyon kontrol önlemleri uygulanmalıdır.

KAYNAKÇA

1. https://www.who.int/health-topics/marburg-virus-disease/#tab=tab_1
2. Bray M, Chertow D. Filoviruses. In: Clinical Virology, 4th, Richman DD, Whitley RJ, Hayden FG (Eds), ASM Press, 2017.
3. Emanuel J, Marzi A, Feldmann H. Filoviruses: Ecology, Molecular Biology, and Evolution. Adv Virus Res 2018; 100:189.
4. Glaze ER, Roy MJ, Dalrymple LW, Lanning LL. A Comparison of the Pathogenesis of Marburg Virus Disease in Humans and Nonhuman Primates and Evaluation of the

- Suitability of These Animal Models for Predicting Clinical Efficacy under the 'Animal Rule'. *Comp Med* 2015; 65:241.
5. Glaze ER, Roy MJ, Dalrymple LW, Lanning LL. A Comparison of the Pathogenesis of Marburg Virus Disease in Humans and Nonhuman Primates and Evaluation of the Suitability of These Animal Models for Predicting Clinical Efficacy under the 'Animal Rule'. *Comp Med* 2015; 65:241.
 6. Towner JS, Khristova ML, Sealy TK, et al. Marburgvirus genomics and association with a large hemorrhagic fever outbreak in Angola. *J Virol* 2006; 80:6497.
 7. Bausch DG, Nichol ST, Muyembe-Tamfum JJ, et al. Marburg hemorrhagic fever associated with multiple genetic lineages of virus. *N Engl J Med* 2006; 355:909.
 8. Johnson ED, Johnson BK, Silverstein D, et al. Characterization of a new Marburg virus isolated from a 1987 fatal case in Kenya. *Arch Virol Suppl* 1996; 11:101.
 9. Ristanović ES, Kokoškov NS, Crozier I, et al. A Forgotten Episode of Marburg Virus Disease: Belgrade, Yugoslavia, 1967. *Microbiol Mol Biol Rev* 2020; 84.
 10. Towner JS, Amman BR, Sealy TK, et al. Isolation of genetically diverse Marburg viruses from Egyptian fruit bats. *PLoS Pathog* 2009; 5:e1000536.
 11. Adjemian J, Farnon EC, Tschiko F, et al. Outbreak of Marburg hemorrhagic fever among miners in Kamwenge and Ibanda Districts, Uganda, 2007. *J Infect Dis* 2011; 204 Suppl 3:S796.
 12. Gear JS, Cassel GA, Gear AJ, et al. Outbreak of Marburg virus disease in Johannesburg. *Br Med J* 1975; 4:489.
 13. Timen A, Koopmans MP, Vossen AC, et al. Response to imported case of Marburg hemorrhagic fever, the Netherlands. *Emerg Infect Dis* 2009; 15:1171.
 14. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Imported case of Marburg hemorrhagic fever - Colorado, 2008. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009; 58:1377.
 15. Marburg Virus Disease Outbreaks in Equatorial Guinea and Tanzania. Centers for Disease Control and Prevention. Available at: https://emergency.cdc.gov/han/2023/han00489.asp?ACSTrackingID=USCDC_511-DM102954&ACSTrackingLabel=-HAN%20489%20-%20General%20Public&deliveryName=USCDC_511-DM102954. (Accessed on April 10, 2023).
 16. Amman BR, Jones ME, Sealy TK, et al. Oral shedding of Marburg virus in experimentally infected Egyptian fruit bats (*Rousettus aegyptiacus*). *J Wildl Dis* 2015; 51:113.
 17. Amman BR, Carroll SA, Reed ZD, et al. Seasonal pulses of Marburg virus circulation in juvenile *Rousettus aegyptiacus* bats coincide with periods of increased risk of human infection. *PLoS Pathog* 2012; 8:e1002877.
 18. Martini GA. Marburg virus disease. *Postgrad Med J* 1973; 49:542.
 19. Furuta Y, Gowen BB, Takahashi K, et al. Favipiravir (T-705), a novel viral RNA polymerase inhibitor. *Antiviral Res* 2013; 100:446.
 20. Geisbert TW, Jaax NK. Marburg hemorrhagic fever: report of a case studied by immunohistochemistry and electron microscopy. *Ultrastruct Pathol*. 1998 Jan-Feb;22(1):3-17. doi: 10.3109/01913129809032253. PMID: 9491211.
 21. Becker S, Spiess M, Klenk HD. The asialoglycoprotein receptor is a potential liver-specific receptor for Marburg virus. *J Gen Virol*. 1995 Feb;76 (Pt 2):393-9. doi: 10.1099/0022-1317-76-2-393. PMID: 7844558.
 22. Gedigk, P.; Bechtelsheimer, H.; Korb, G. Pathologic anatomy of the Marburg virus disease. In: Martini, GA.; Siegert, R., editors. *Marburg Virus Disease*. Springer-Verlag; NY, USA: 1971. p. 50-54.

23. Stille, W.; Boehle, E. Clinical course and prognosis of Marburg virus ('green-monkey') disease. In: Martini, GA.; Siebert, R., editors. Marburg Virus Disease. Springer-Verlag; NY, USA: 1971. p. 10-18
24. Kortepeter MG, Bausch DG, Bray M. Basic clinical and laboratory features of filoviral hemorrhagic fever. *J Infect Dis* 2011; 204 Suppl 3:S810.
25. Glaze ER, Roy MJ, Dalrymple LW, Lanning LL. A Comparison of the Pathogenesis of Marburg Virus Disease in Humans and Nonhuman Primates and Evaluation of the Suitability of These Animal Models for Predicting Clinical Efficacy under the 'Animal Rule'. *Comp Med* 2015; 65:241.
26. Martini GA. Marburg virus disease. *Postgrad Med J* 1973; 49:542.
27. <https://www.cdc.gov/vhf/marburg/diagnosis/index.html>
28. Flyak AI, Ilinykh PA, Murin CD, et al. Mechanism of human antibody-mediated neutralization of Marburg virus. *Cell* 2015; 160:893.
29. Cross RW, Bornholdt ZA, Prasad AN, et al. Combination therapy protects macaques against advanced Marburg virus disease. *Nat Commun* 2021; 12:1891.
30. Zhu W, Zhang Z, He S, et al. Successful treatment of Marburg virus with orally administered T-705 (Favipiravir) in a mouse model. *Antiviral Res* 2018; 151:39.
31. Bixler SL, Bocan TM, Wells J, et al. Efficacy of favipiravir (T-705) in nonhuman primates infected with Ebola virus or Marburg virus. *Antiviral Res* 2018; 151:97.
32. Mulangu S, Dodd LE, Davey RT Jr, et al. A Randomized, Controlled Trial of Ebola Virus Disease Therapeutics. *N Engl J Med* 2019; 381:2293.
33. Warren TK, Wells J, Panchal RG, et al. Protection against filovirus diseases by a novel broad-spectrum nucleoside analogue BCX4430. *Nature* 2014; 508:402.