

مروری بر امکان شیوع مجدد تب هموراژیک ماربورگ و کنترل آن

مریم عبادی^۱، حاتم احمدی^{۱*}

۱) گروه آموزشی زیست‌شناسی، دانشگاه فرهنگیان، تهران، ایران

چکیده:

مشکلات و تبعات ناشی از پاندمی اخیر بیماری کرونا به سیستم بهداشتی و درمانی جامعه پزشکی، موجب شد که بسیاری از کشورها و به ویژه کشورهای در حال توسعه نسبت به مراقبت و مدیریت از شیوع بیماری‌های دیگر تحت فشار قرار بگیرند. سازمان بهداشت جهانی در ۱۷ جولای ۲۰۲۲، نسبت به ظهور مجدد ویروس‌های مرگبار مشترک بین انسان و دام، از جمله ویروس ماربورگ هشدار داد و اعلام کرد که ماربورگ پتانسیل تهدید جدی برای سلامت و ایمنی عمومی است. بیماری ماربورگ تب شدید هموراژیک حاد و نادری است که عامل ایجاد آن فیلوویروسی بنام ویروس ماربورگ بوده و منبع اولیه آن به میمون‌های سبز آفریقایی برمی‌گردد. انسان و حیوانات به ویژه خفاش‌ها، مخازن طبیعی سویه‌های متعدد این ویروس هستند. از سال ۱۹۶۷ تاکنون، چندین دوره شیوع این بیماری با نرخ مرگ و میر تقریباً ۵۰ درصدی گزارش شده است و نشان می‌دهد که ماربورگ یکی از کشنده‌ترین ویروس‌هایی است که تاکنون شناخته شده است. این نگرانی وجود دارد که شیوع جدید ماربورگ به پاندمی جهانی تبدیل شود. دوره کمون این بیماری به طور میانگین ۵ تا ۱۵ روز تخمین زده شده است. دوره بیماری آن سه مرحله است که شامل: مراحل تعمیم، اولیه اندام و در صورت عدم فوت بیمار، نقاهت طولانی مدت می‌باشد. در حال حاضر هیچ واکسن یا درمان موثری برای بیماری ناشی از ویروس مرگبار ماربورگ به تایید جامعه پزشکی نرسیده است.

واژگان کلیدی: ویروس ماربورگ، تب هموراژیک، پیشگیری

* نویسنده مسئول:

حاتم احمدی، گروه آموزشی زیست‌شناسی، دانشگاه فرهنگیان، تهران، ایران، پست الکترونیک: hahmadi@cfu.ac.ir

مقدمه:

مرکزی (جمهوری دموکراتیک کنگو) و جنوب آفریقا (آنگولا و زیمبابوه) شیوع پیدا کرده و یا از این مناطق صادر شده است. از شیوع بیماری خارج از آفریقا، می‌توان به شیوع سال ۱۹۶۷ در آلمان و یوگسلاوی اشاره کرد [۱۰]. در مجموع ۱۴ دوره شیوع این بیماری ثبت شده است که از ۴۸۰ مورد افراد انسانی مبتلا با آن، ۳۷۸ نفر یعنی حدود ۸۰ درصد تسلیم بیماری شده‌اند [۱۰]. علاوه بر آن، حداقل دو مورد ابتلای به بیماری اکتسابی آزمایشگاهی که منجر به فوت یکی از آنها شد، در آزمایشگاه‌های شوروی سابق گزارش شده است [۱۱]. بزرگترین شیوع ویروس ماربورگ در آنگولا در سال ۲۰۰۵ گزارش شده که بیش از ۲۵۰ نفر مبتلا شدند و ۹۰ درصد مبتلایان جان خود را از دست دادند [۱۲]. پاندمی کووید-۱۹^{۱۱} موجب چالش جدی در سیستم مراقبت‌های بهداشتی و درمانی کشورها و به ویژه کشورهای در حال توسعه شد، به طوری که موجب شد نظارت، آزمایش، گزارش‌دهی و درمان سایر بیماری‌های عفونی بومی و نوظهور در کشورمان مانند نیجریه در این زمینه دچار مشکلات فراوانی شود [۱۳]. علاوه بر این، سیستم‌های مراقبت‌های بهداشتی ضعیف در این کشور آفریقایی، بیش از حد تحت فشار قرار گرفت و بر مراقبت و مدیریت سایر بیماری‌ها تاثیر منفی گذاشت [۱۴]. در حالی که جامعه جهانی به تازگی از شوک ناشی از پاندمی ویروس کووید-۱۹ رهایی یافته است، سازمان بهداشت جهانی^{۱۲} نسبت به ظهور مجدد ویروس‌های مرگبار مشترک بین انسان و دام، مانند ویروس ماربورگ هشدار داده است. این سازمان در ۱۷ جولای ۲۰۲۲، شیوع مجدد ویروس ماربورگ در غنا را اعلام کرد و اعلام کرد که ماربورگ پتانسیل لازم برای تهدید جدی برای سلامت و ایمنی عمومی را دارد و جهان باید در این زمینه هوشیار عمل کند [۱۵]. مرکز کنترل و پیشگیری از بیماری‌های آمریکا^{۱۳}، ویروس ماربورگ را به عنوان پاتوژن گروه خطر ۴ که نیاز به مهار معادل ۴ سطح ایمنی دوگانه دارد، رتبه‌بندی کرده است [۱۶]. بیماری ناشی از این ویروس با نرخ مرگ و میر تقریباً ۵۰ درصدی، یکی از

تب‌های هموراژیک^۱ (خونریزی دهنده) ویروسی، جزء بیماری‌های عفونی تهدیدکننده حیات فرد محسوب می‌شوند [۱]. در آگوست سال ۱۹۶۷، بیماری تب هموراژیک در آلمان و یوگسلاوی سابق (صربستان کنونی)، با ابتلای مجموع ۲۱ نفر شیوع پیدا کرد [۲]. در ابتدا به اشتباه، عامل بیماری را به ریکتزیا^۲ یا کلامیدیا^۳ نسبت دادند [۳]. اما در نهایت عامل بیماری، ویروس ماربورگ^۴، به عنوان یکی از کشنده‌ترین پاتوژن‌های انسانی معرفی شد که تب شدید ناشی از آن را تب هموراژیک ماربورگ^۵ گویند [۴]. به دلیل غیرعادی بودن علائم هموراژیک بیماری، گاهی اوقات بیماری ناشی از فیلوویروس‌ها^۶ به عنوان تب هموراژیک (تب هموراژیک ماربورگ یا تب هموراژیک ابولا)^۷ شناخته می‌شود، اگرچه همه بیماران علائم خونریزی را نشان نمی‌دهند [۵]. در دهه ۱۹۶۰ تا ۱۹۷۰، نام‌های مختلفی برای ویروس ماربورگ و بیماری ناشی از آن به کار می‌رفت که عبارت بودند از: تب هموراژیک ناشی از سرکوپیتکوس^۸، سندرم فرانکفورت-ماربورگ، بیماری میمون سبز، بیماری میمون وروت^۹ [۶]. انسان و حیوانات به ویژه خفاش‌ها، مخازن طبیعی سویه‌های متعدد این ویروس هستند [۷]. اگرچه منبع اولیه عفونت در میمون‌های سبز آفریقایی^{۱۰} وارداتی از اوگاندا به ماربورگ و فرانکفورت آلمان و نیز بلگراد صربستان ردیابی شد [۲]. پس از آن، بیشترین عفونت‌های انسانی در آنگولا، کنگو، کنیا، آفریقای جنوبی، اوگاندا و زیمبابوه گزارش شد [۸]. در سال‌های ۱۹۷۵ تا ۱۹۸۵، ویروس ماربورگ موجب شیوع پراکنده‌ای در بین جمعیت انسانی قاره آفریقا شد [۹]. ماربورگ موجب بیماری انسانی حاد، شدید و نادر می‌شود که از سال ۱۹۶۷ تاکنون در شرق آفریقا (کنیا و اوگاندا)، آفریقای

¹ Hemorrhagic fevers

² Rickettsia

³ Chlamydia

⁴ Marburg Virus (MARV)

⁵ Marburg Hemorrhagic Fever = MHF

⁶ Filovirus

⁷ Ebola

⁸ Cercopithecus

⁹ Vervet monkey

¹⁰ Chlorocebus aethiops

¹¹ COVID-19

¹² World Health Organization = WHO

¹³ Centers for Disease Control and Prevention (CDC)

ماربورگ^۱ است که جنس آن فقط یک گونه به نام ماربورگ ماربورگ و ویروس^۲ دارد و به طور کلی با نام ویروس ماربورگ شناخته می‌شود [۲۳]. ویروس ماربورگ و ویروس ابولا^۳ متعلق به خانواده فیلوویروس‌ها^۴، در راسته مونونگاویرال‌ها^۵ قرار می‌گیرند [۲۰]. اگرچه ویروس ماربورگ از نظر ساختار تقریباً مشابه ویروس ابولا است، اما ممکن است آنتی‌بادی‌های مختلفی را در افراد عفونی ایجاد کند [۲].

جانوران میزبان:

به منظور درک تغییرات ژنومی و پاتوژن بیماری، سویه‌های ویروس ماربورگ در دوره‌های زمانی مختلف از میزبان‌های مخزن جداسازی شده‌اند. وجود ویروس در میزبان‌های مخزن، از طریق آزمایشاتی همچون واکنش زنجیره‌ای پلی‌مراز^۶ مثبت گزارش شده است [۲۰]. ویروس ماربورگ می‌تواند از حیوانات آلوده مانند خفاش‌ها و نخستی‌های^۷ غیر انسانی به انسان منتقل شود [۲۴]. گمان می‌رود که خفاش‌ها نقش مهمی در چرخه انتقال بیماری دارند. اساساً انتقال ویروس ماربورگ از طریق تماس مستقیم با میزبان‌های مخزن طبیعی و بویژه خفاش‌های میوه مصری^۸ یا بزاق، ادرار و فضولات آنها صورت می‌گیرد [۲۵]. جنگل‌های گینه و سایر مناطق غرب آفریقا از نظر زیست‌محیطی برای انتقال ویروس از خفاش‌ها و به ویژه خفاش میوه مصری به انسان و دام، محیطی مناسب هستند [۲۶]. خفاش مذکور دارای ۳ سویه است و مخزنی از این ویروس محسوب می‌شود [۲۷]. تقریباً تمام عفونت‌های اولیه شیوع طبیعی این ویروس، با ورود انسان به غارهای محل زندگی خفاش‌های مذکور (به عنوان مثال بازدیدکنندگان غارها و یا کارگران معادن) مرتبط بوده است [۲۸]. انتقال ویروس ماربورگ در بین مخازن ویروس مانند خفاش‌های میوه آفریقایی، می‌تواند از طریق تماس مستقیم، تماس جنسی یا به دلیل گاز گرفتن صورت گیرد [۲۴]. انتقال سویه‌های

کشنده‌ترین ویروس‌هایی است که تاکنون شناخته شده است [۱۲]. میزان مرگ و میر ناشی از این ویروس بین ۲۴ تا ۸۸ درصد گزارش شده است [۱۷]. متأسفانه، آفریقا در دهه گذشته شاهد افزایش ۶۳ درصدی بیماری‌های مشترک بین انسان و دام بوده است که ۷۰ درصد آن به دلیل ویروس‌های مرگبار در حال ظهور است [۱۸]. اگرچه بیشتر عفونت‌های انسانی ناشی از ویروس ماربورگ، عمدتاً در آفریقای مرکزی رخ داده است [۱۹]، اما طی ۵۵ سال گذشته دو بار شیوع آن در اروپا نیز گزارش شده است و این نگرانی وجود دارد که مشابه با کووید-۱۹، شیوع این ویروس نیز به پاندمی جدید جهانی تبدیل شود [۲۰]. به تازگی دو مورد از ویروس مرگبار ماربورگ در غنا گزارش شده است که ممکن است هشدار جهانی برای پاندمی ویروسی جدید در پی کووید-۱۹ و آبله میمون جدید باشد [۲۰]. این مقاله با هدف بررسی امکان شیوع مجدد ویروس مرگبار ماربورگ با درصد بالای مرگ و میر در جامعه بشری و چالش‌های پیش‌روی کشورها در زمینه پیشگیری و درمان بیماری ناشی از آن، نگارش شده است.

مواد و روش‌ها:

در این مطالعه به منظور دستیابی به مقالات مرتبط، از پایگاه‌های اطلاعاتی گوگل اسکولار، اسکوپوس، ساینس دایرکت و پاب مد استفاده شد. کلید واژه‌ها برگرفته از Mesh انتخاب شدند. برای جست و جوی مقالات در منابع انگلیسی، کلید واژه‌های *Marburg, hemorrhagic fever, treatment, prevention, vaccine and filovirus* و همه ترکیبات احتمالی تا سال ۲۰۲۳ ارزیابی و بررسی شدند. به منظور انتخاب مقالات و استخراج مطالب، تمام مقالاتی که در عنوان یا چکیده حاوی کلید واژه‌های مورد نظر بود، انتخاب شدند.

ویژگی‌های ویروس:

ویروس ماربورگ، ویروسی پلئومورفیک (چند شکلی)، با اشکال دایره‌ای، U شکل، میله‌ای و عمدتاً رشته‌ای [۲۱]، با RNA تک‌رشته‌ای است که طول آن بین ۸۰۰ تا ۱۴۰۰۰ نانومتر است و در طول ۷۹۰ نانومتر، ماهیت عفونی بیشتری دارد [۲۲]. ویروس ماربورگ به عنوان اولین فیلوویروس شناخته شده از جنس ویروس

¹ Marburg virus

² Marburg Marburg virus

³ Ebola Virus

⁴ Filoviridae

⁵ Mononegavirales

⁶ Polymerase Chain Reaction (PCR)

⁷ Primate

⁸ Roussettus aegypti cus

ویروس از خفاش به خفاش دیگر نیز امکان پذیر است [۲۹]. وجود ویروس ماربورگ در ریه، روده، کلیه، مثانه، غدد بزاقی خفاش‌ها و دستگاه تناسلی نوع ماده دارای تماس جنسی با نرها گزارش شده است که بیانگر فرضیه انتقال عمودی یا افقی ویروس در داخل مخازن است [۳۰]. همچنین میمون‌ها و خوک‌های سبز آفریقایی نیز نسبت به فیلوویروس‌ها حساس هستند، بنابراین نقش میزبان‌های تقویت‌کننده بالقوه را بازی می‌کنند [۲۰]. تماس مستقیم با میزبان‌های مخزن یا مصرف میوه‌های آلوده نیز ممکن است ویروس را به انسان و نخستی‌های غیرانسانی منتقل کند. انتقال ویروس بین انسان و نخستی‌ها، ممکن است از طریق تماس مستقیم، مصرف گوشت این نخستی‌ها توسط همدیگر و حتی ذرات معلق در هوا نیز صورت پذیرد [۲۴]. با این حال، هیچ مدرکی مبنی بر اینکه ویروس، توسط پشه‌ها یا سایر بندپایان گزنده به انسان‌ها سرایت یابد، گزارش نشده است [۲۰].

سرایت ویروس به انسان:

در مراحل ابتدایی شیوع بیماری در جامعه بشری، ممکن است ویروس ماربورگ توسط حیوانات آلوده به انسان منتقل شود [۳۱]. این ویروس از طریق خون، ترشحات، غشاهای مخاطی و مایعات بدن حیوان یا افراد آلوده به انسان منتقل می‌شود. همچنین تماس با سطوح آلوده به این مایعات نیز موجب سرایت ویروس می‌شود [۲۰]. پس از آلودگی افراد انسانی، انتشار ویروس از طریق خون یا سایر مایعات بدن (بزاق، عرق، مدفوع، ادرار، اشک و شیر مادر) و نیز تماس مستقیم با بیماران آلوده صورت می‌گیرد [۲۸]. سرایت ویروس از طریق تماس با خون، ترشحات بدن یا مدفوع افراد آلوده و حیوانات و نیز با مواد و سطوح آلوده به این ترشحات (مانند ملحفه و لباس) و همچنین در مراکز درمانی، به علت تزریق غیر ایمن صورت می‌گیرد [۳۲]. ویروس می‌تواند درون مایعات برای مدت طولانی‌تر و روی سطوح جامد مانند پلاستیک و شیشه بیش از ۳ هفته در دمای پایین زنده بماند [۳۳]. سایر اشکال انتقال ویروس، شامل ورود از طریق پوست و نیز از راه غذا و مصرف خوراکی و تزریق داروها است [۳۴]. انتقال فرد به فرد ممکن است در محیط خانه یا بیمارستان و اماکنی که روش‌های کنترل عفونت کمتر از حد مطلوب است، رخ دهد [۳۵]. مدیریت غیرصحیح

دفن اجساد مبتلایان نیز در افزایش شانس انتقال ویروس نقش دارد [۲۸]. با توجه به اینکه ممکن است این ویروس در ذرات معلق موجود در هوا زنده بماند، برخی از محققین به انتقال آن از طریق هوا و به واسطه غشاهای مخاطی در طی شیوع بیماری معتقد هستند [۳۶]. این ویروس می‌تواند هفته‌ها تا ماه‌ها پس از شروع علائم، در چشم، بیضه و نیز در جفت، مایع آمنیوتیک و شیر مادران شیرده در حال نقاهت باقی بماند [۲۰]. همچنین آزمایشات بر روی پستانداران غیر انسانی نشان داده که این ویروس می‌تواند برای مدت طولانی پس از بهبودی در بیضه‌ها باقی بماند [۳۷]. دوره کمون این بیماری ۳ تا ۲۱ روز، ۵ تا ۱۵ روز و یا ۲ تا ۲۶ روز تخمین زده شده است که تفاوت در روزهای اعلام شده احتمالاً مربوط به دوز و مسیر عفونی ناشی از ویروس است [۳۸]. اگرچه برخی مطالعات حداکثر دوره کمون را تا ۲۶ روز پیشنهاد داده‌اند [۳۹].

دوره بیماری ماربورگ به سه مرحله تعمیم، مرحله اولیه اندام و مرحله آخر یا نقاهت تقسیم می‌گردد [۵]. روز اول تا چهارم بیماری، مرحله تعمیم نام دارد و علائم آن مشابه آنفولانزا است. تب بالای ۴۰-۳۹ درجه سانتیگراد، میالژی، سردرد شدید، لرز، درد عضلانی و کسالت از علائم این مرحله است. علائم دیگر گوارشی مانند بی‌اشتهایی، درد شکم، تهوع شدید، استفراغ، اسهال آبکی و درد شکم در روز سوم در بسیاری از بیماران گزارش شده است. اسهال آبکی ممکن است یک هفته طول بکشد. معمولاً بیماران از روز چهارم تا پنجم دچار دیسفاژی (اختلال در درک زبان) و فارنژیت (التهاب گلو) می‌شوند. بثورات ماکولوپاولار، مشخصه بارز و متمایزکننده عفونت فیلوویروس‌ها نسبت به آنفولانزا یا مالاریا است که ممکن است بین ۵ تا ۷ روز در قسمت‌های مختلف بدن به ویژه روی گردن و در ناحیه پشت ایجاد شود.

از روز پنجم تا سیزدهم بیماری، مرحله فاز اولیه اندام نام دارد. بسیاری از علائم مرحله قبلی ممکن است در مرحله اولیه اندام باقی بماند. بیماران ممکن است تب بالایی داشته باشند و علائم عصبی از جمله آنسفالیت، گیجی، هذیان، تحریک‌پذیری و پرخاشگری را نیز نشان دهند. بیماران همچنین ممکن است دچار تنگی نفس و

نفوذپذیری غیرطبیعی عروق و ادم، به ویژه در ناحیه ملتحمه شوند [۴۰]. بیش از ۷۵ درصد بیماران در روزهای آخر این مرحله، با نوعی تظاهرات هموراژیک واضح مانند پتشی (خونریزی و کبودی زیر پوستی)، خونریزی مخاطی، ملنا (مدفوع سیاه و قهوه‌ای ناشی از خونریزی در دستگاه گوارش)، اسهال خونی، هماتمز (استفراغ خونی) و اکیموز (خون‌مردگی زیرپوست) مراجعه می‌کنند. در این مرحله اندام‌های متعددی از جمله پانکراس، کلیه و کبد تحت تاثیر قرار می‌گیرد. افزایش فعالیت سرمی تعدادی از آنزیم‌های کبدی از جمله SGPT و SGOT در اکثر بیماران مشاهده شده است. به علت علائم هموراژیک در برخی از بیماران، معمولاً به عفونت و تب ناشی از ویروس ماربورگ، تب هموراژیک ماربورگ گفته می‌شود، اگر چه در بین تمام بیماران عمومیت ندارد [۴۱].

اواخر مرحله بیماری ماربورگ، یا بیماران تسلیم بیماری می‌شوند یا وارد فاز طولانی بهبودی و نقاهت می‌شوند. معمولاً مرگ و میر ۸ تا ۱۶ روز پس از شروع علائم ناشی از شوک و نارسایی چند عضوی رخ می‌دهد. علائم نوع کشنده بیماری شامل بی‌قراری، انسداد، گیجی، زوال عقل، تشنج، کاهش گردش خون به دلیل کم‌آبی شدید، اختلالات متابولیک، انعقاد شدید منتشرشونده، نارسایی چند عضوی، شوک و کما است. مرگ نتیجه مستقیم سندرم اختلال عملکرد چند عضوی متعاقب شوک هیپوولمیک ناشی از دست دادن مایع گوارشی است. بیمارانی که می‌میرند، معمولاً خون تازه در استفراغ و مدفوع خود دارند و ممکن است خونریزی از بینی، لثه یا واژن داشته باشند [۴۲]. موارد غیرکشنده، فاز ۳، دوره نقاهت یا پایانی طولانی ترمیم نامیده می‌شود که در طی آن درد عضلانی، خستگی، تعریق، لایه‌برداری پوست در محل‌های بثورات، فراموشی نسبی، عفونت‌های ثانویه، آرترالژی و اختلال عملکرد عصبی شناختی مانند روان‌پریشی شایع هستند. در برخی موارد از این مرحله، ارکیت (ورم بیضه‌ها) در مردان و سقط جنین در زنان باردار گزارش شده است [۴۰].

مکانیسم ورود ویروس به سلول‌های هدف:

ویروس ماربورگ از طریق سطوح مخاطی آسیب دیده، خراشیدگی پوست یا تلقیح به سلول‌های میزبان بدن وارد

شده و با آسیب رساندن به مکانیسم‌های درون سلولی، به بافت‌های دور از محل عفونت اولیه نیز دسترسی پیدا می‌کند [۴۳]. چندین مکانیسم ورود ویروس به سلول‌های بدن پیشنهاد شده است که شامل اتصال یا هم‌جوشی با سلول میزبان، اندوسیتوز با واسطه کلاترین^۱ و ماکروپینوسیتوز^۲ با واسطه پروتئین‌های G^۳، تیروزین کیناز^۴ و لکتین‌های شبه C^۵ در محل اتصال به گیرنده است [۴۴]. پس از ورود ویروس به خون یا سیستم لنفاوی، سیستم فاگوسیت تک‌هسته‌ای شامل ماکروفاژها، مونوسیت‌ها، سلول‌های کوپفر^۶ و سلول‌های دندریتیک به عنوان سلول‌های هدف اولیه ناشی از عفونت ویروس ماربورگ محسوب می‌شوند. سایر سلول‌ها مانند سلول‌های پارانشیم کبدی و سلول‌های فیبروبلاست نیز از اهداف ویروس هستند [۴۵]. عفونت ناشی از ویروس، علاوه بر کبد، موجب آسیب به اندام‌های متعدد دیگری مانند گره‌های لنفی، طحال، ریه‌ها، قلب، کلیه‌ها، اندام‌های دستگاه گوارش و دستگاه عصبی مرکزی می‌شود [۲۴]. بیضه‌ها و تخمدان‌ها به علت کمبود لنفوسیت‌ها، شدیدتر از بقیه اندام‌ها تحت تاثیر قرار می‌گیرند [۴۶]. خونریزی، نکروز و تورم در این اندام‌ها، از علائم بیماری است [۲۴]. در مراحل آخر بیماری، خونریزی در دستگاه گوارش، حفره پریکارد، جنب و صفاق، همراه با رسوب فیبرین گزارش شده است [۲]. ویژگی‌های بالینی یک بیمار آلوده به ویروس ممکن است بسته به عوامل مختلف از جمله حدت سویه، وضعیت فیزیکی، حساسیت میزبان و نگهداری پزشکی متفاوت باشد [۴۷]. ویروس ماربورگ می‌تواند موجب بیماری شدید با نرخ مرگ و میر بالا شود [۳۸].

پیشگیری، واکسن و اقدامات درمانی:

نظارت، پایش، تشخیص سریع و ردیابی تماس با افراد مشکوک به بیماری، مبتنی بر بررسی‌های اپیدمیولوژیک، سرولوژیکی و مولکولی در مناطق شیوع، برای پیشگیری از ابتلا به بیماری توصیه می‌شود [۴۸]. کارکنان بهداشت

¹ Clathrin mediated endocytosis

² Macropinocytosis

³ G protein

⁴ Tyrosine kinase

⁵ C-type lectin

⁶ Kupffer cell

عمومی به دلیل تماس مستقیم با بیماران، گروهی پرخطر در ابتلا به بیماری ماربورگ هستند. پیشرفت سریع بیماری و نرخ بالای مرگ و میر حتی پس از بستری در بیمارستان، نگرانی نسبت به این بیماری را افزایش داده است [۴۹]. عمدتاً عفونت‌های ثانویه در مناطق اندمیک، هنگام مراقبت از بیماران و اعضای خانواده آنها یا در حین دفن و در تماس نزدیک با اجساد رخ می‌دهد [۴۹].

افرادی که درگیر مراسم تدفین متوفیان آلوده به ویروس هستند، باید اقدامات احتیاطی برای جلوگیری از تماس مستقیم را رعایت کنند [۵۰]. اجرای روش‌های دفن و گندزدایی ایمن و کمپین‌های اطلاعاتی برای آموزش جمعیت محلی به منظور مهار گسترش عفونت‌ها در مناطق بومی ضروری است [۵۱]. همچنین بازدیدکنندگان از معادن یا غارهای محل زندگی خفاش‌های میوه، باید از دستکش و ماسک استفاده کنند [۱۸]. با توجه به اینکه معمولاً عفونت‌های بیمارستانی در شیوع اولیه بیماری دیده می‌شود، اولین اقدامات در مقابله با شیوع بیماری، ایجاد بخش‌های ایزوله در بیمارستان‌ها برای اطمینان از ایزوله‌سازی سریع بیماران آلوده به ویروس و جلوگیری از انتقال فرد به فرد است. تشخیص آزمایشگاهی مناسب و سریع موارد مشکوک، کلید کاهش گسترش بیماری است [۹].

ویژگی‌های بالینی بیماری ناشی از ویروس ماربورگ شباهت زیادی به بیماری ناشی از ویروس ابولا دارد، با این حال اطلاعات بسیار کمتری در مورد ویروس ماربورگ نسبت به ابولا وجود دارد [۴۲]. برای پیشگیری از ابتلا به ویروس، اجتناب از تماس مستقیم با افراد آلوده و مراقبت‌های حمایتی درمانی برای بیماران آلوده به این ویروس توصیه می‌شود [۴۲]. در صورت ابتلای فرد به ویروس ماربورگ، مراقبت‌های حمایتی که باید بدون تاخیر انجام شود، شامل آبرسانی با مایعات خوراکی یا داخل وریدی، حفظ دقیق مقدار اکسیژن و فشار خون و بازگرداندن خون از دست رفته است که می‌تواند به بهبود و بقای بیماران ماربورگ کمک کند [۵۲]. گروهی از داروهای ضد ویروسی و واکسن‌ها برای استفاده علیه ماربورگ در حال ارزیابی هستند، اما هنوز در مرحله آزمایش بالینی فاز ۱ هستند. تحقیقات بیشتر برای توسعه این داروها و واکسن‌های موثر علیه این ویروس کشنده

ضروری و مهم است [۲۰]. با توجه به نگرانی جامعه جهانی از کشندگی شدید بیماری و پاندمی مرگبار آن، توسعه واکسن‌های موثر ضدویروسی و سایر روش‌های درمانی از اولویت‌های کنونی در مبارزه با این ویروس هستند [۵۳]. عفونت ویروس ماربورگ با مرگ و میر تا ۹۰ درصد، اهمیت نیاز به یافتن درمان‌های موثر را نشان می‌دهد [۵۴]. در حال حاضر هیچ واکسن یا درمانی برای بیماری ناشی از ویروس مرگبار ماربورگ در دسترس نیست [۲۰]، اگرچه مطالعات بر روی چندین واکسن علیه این ویروس در دست بررسی است. واکسن مبتنی بر ویروس استوماتیت^۱ تاوولی نوترکیب (عامل التهاب فراگیر دهان) می‌تواند مدل‌های حیوانی میزبان را در مقابل ویروس ماربورگ محافظت کند [۵۵]. نامزد دیگر واکسن MVA-BN-Filo یا همان واکسن جدید ابولا است که حاوی آنتی‌ژن‌های ویروس ماربورگ و ابولا بوده و به طور بالقوه در برابر هر دو ویروس هموراژیک، محافظت ایجاد می‌کند [۵۶].

آنتی بیوتیک‌هایی مانند پنی‌سیلین، نیستاتین و اکسی‌تتراسایکلین در مراحل اولیه درمان این بیماری مورد استفاده قرار گرفته‌اند. اگرچه این آنتی‌بیوتیک‌ها در بهبود تظاهرات بالینی خیلی کارآمد نبودند، اما ممکن است پتانسیل عفونت‌های ثانویه باکتریایی را کاهش دهند. سایر مراقبت‌های حمایتی درمانی شامل حمایت تغذیه‌ای با تجویز توکوفرول^۲ و ویتامین K و کاهش درد با تجویز استامینوفن، تنتور تریاک، پروکائین^۳ و ناندرولون فنیل پروپیونات^۴ بود [۵۷]. عود بیماری ممکن است در بازماندگان تحت شرایطی رخ دهد. یک مورد انتقال جنسی مربوط به عفونت مداوم ویروس پس از بهبودی از بیماری ماربورگ، گزارش شده است [۵۸].

پاندمی مخرب کووید-۱۹ و تبعات پیچیده آن بر جامعه بشری، نشان داد که سیستم‌های بهداشتی و درمانی کشورها بایستی آمادگی لازم برای پیشگیری و یا درمان هرگونه انتشار سریع و ناگهانی ویروس‌های مرگبار جدید را داشته باشند. یکی از این ویروس‌های مرگبار نوظهور، ویروس ماربورگ با درصد بالای مرگ و میر است. ایجاد

¹ stomatitis

² Tocopherol

³ Procaine

⁴ Nandrolone phenylpropionate

- Epidemiologii, i Immunobiologii. 1994; (3):104-106. (in Russian)
- 9) Bausch DG, Nichol ST, Muyembe-Tamfum JJ, et al. Marburg hemorrhagic fever associated with multiple genetic lineages of virus. *New England Journal of Medicine*. 2006; 355(9):909-919.
 - 10) Kuhn JH. Filoviruses. A compendium of 40 years of epidemiological, clinical, and laboratory studies. *Archives of Virology Supplementum*. 2008; 20:13-360.
 - 11) Pike R.M. Laboratory-associated infections: incidence, fatalities, causes, and prevention. *Annual Review of Microbiology*. 1979; 33:41-66.
 - 12) Amman BR, Schuh AJ, Albariño CG, Towner JS. Marburg Virus persistence on fruit as a plausible route of bat to primate Filovirus transmission. *Viruses*. 2021; 13(12):2394.
 - 13) Aborode AT, Hasan MM, Jain S, et al. Impact of poor disease surveillance system on COVID-19 response in Africa: time to rethink and rebuilt. *Clinical Epidemiology and Global Health*. 2021; 12:100841
 - 14) Saalim K, Sakyi KS, Morrison E, Owusu P, Dalglish SL, Kanyangara M. Reported health and social consequences of the COVID-19 pandemic on vulnerable populations and implemented solutions in six west African countries: a media content analysis. *PLoS ONE*. 2021;16(6):0252890.
 - 15) World Health Organization (WHO). Disease Outbreak News. Marburg virus disease – Guinea. [Accessed Sep 7, 2022]. Available from: <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/marburg-virus-disease---guinea>
 - 16) Centers for Disease Control and Prevention. Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories (BMBL) 5th Edition". [Accessed April 20, 2020]. Available from: https://www.cdc.gov/labs/BMBL.html?CDC_AA_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fbiosafety%2Fpublica
 - 17) Asad A, Aamir A, Qureshi NE, et al. Past and current advances in Marburg virus disease: a review. *Le Infezioni in Medicina*. 2020; 28(3):332-345.
 - 18) World Health Organization (WHO). In Africa, 63% jump in diseases spread from animals to people seen in last decade. [Accessed Sep 17, 2022]. Available from: <https://www.afro.who.int/news/africa-63-jump-diseases-spread-animals-people-seen-last-decade>
 - 19) Peterson AT, Carroll DS, Mills JN, Johnson KM. Potential mammalian filovirus reservoirs. *Emerging Infectious Diseases*. 2004; 10: 2073-2081.

کمپین‌های اطلاعاتی و افزایش آگاهی عمومی در مورد جنبه‌های مختلف شیوع این ویروس به منظور مهار گسترش عفونت در مناطق بومی، از اهمیت بالایی برخوردار است. همچنین تحقیقات برای تولید واکسن‌های موثر و نیز اقدامات درمانی کارآمد علیه این ویروس، به منظور غافلگیر نشدن جامعه جهانی نسبت به تکثیر گسترده این ویروس از اهمیت بالایی برخوردار است.

تشکر و قدردانی:

از تمامی محققین و نویسندگان مقالات در این زمینه تشکر و قدردانی می‌شود.

ملاحظات اخلاقی:

نویسندگان مقاله اظهار می‌دارند که تمامی نکات اخلاقی شامل سرقت ادبی، انتشار دوگانه، تحریف داده‌ها را در این مقاله رعایت کرده‌اند.

تعارض منافع:

بنا به اظهار نویسندگان، این مقاله تعارض منافع ندارد.

منابع:

- 1) Iannetta M, Di Caro A, Nicastrì E, et al. Viral hemorrhagic fevers other than Ebola and Lassa. *Infectious Disease Clinics of North America*. 2019; 33:977-1002.
- 2) Siegert R, Shu HL, Slenczka W, Peters D, Müller G. The aetiology of an unknown human infection transmitted by monkeys [preliminary communication]. *German Medical Monthly*. 1968;13(1):1-2.
- 3) Smith CE, Simpson DI, Bowen ET, Zlotnik I. Fatal human disease from Vervet monkeys. *Lancet*. 1967; 2(7526):1119-1121.
- 4) Slenczka W, Klenk HD. Forty years of Marburg virus. *Journal of Infectious Diseases*. 2007; 196(suppl. 2):131-135.
- 5) Stille W, Böhle E. Clinical Course and Prognosis of Marburg Virus ("Green-Monkey") Disease. In: Martini GA, Siegert R. (eds) *Marburg Virus Disease*. 1971. Springer, Berlin, Heidelberg. Available from: https://doi.org/10.1007/978-3-662-01593-3_2
- 6) Kuhn JH, Amarasinghe GK, Basler CF, et al. ICTV virus taxonomy profile: Filoviridae. *The Journal of General Virology*. 2019; 100(6):911-912.
- 7) Swanepoel R, Smit SB, Rollin PE, et al. Studies of reservoir hosts for Marburg virus. *Emerging Infectious Diseases*. 2007; 13(12):1847-1851.
- 8) Nikiforov VV, Turovskii Iu I, Kalinin PP, et al. A case of a laboratory infection with Marburg fever. *Zhurnal Mikrobiologii*,

- Encyclopedia of Virology. 2nd ed. Oxford: Elsevier; 1999; 939–945.
- 35) Bray M. Defense against filoviruses used as biological weapons. *Antiviral Research*. 2003; 57(1-2):53-60.
- 36) Johnston SC, Lin KL, Twenhafel NA, et al. Dose response of MARV/Angola infection in cynomolgus macaques following IM or aerosol Exposure. *PLoS One*. 2015;10(9):e0138843.
- 37) Coffin KM, Liu J, Warren TK, et al. Persistent Marburg virus infection in the testes of nonhuman primate survivors. *Cell Host & Microbe*. 2018; 24:405– 416.
- 38) Becker S, Spiess M, Klenk HD. The asialoglycoprotein receptor is a potential liver-specific receptor for Marburg virus. *Journal of General Virology*. 1995; 76(2):393–399.
- 39) Pavlin BI. Calculation of incubation period and serial interval from multiple outbreaks of Marburg virus disease. *BMC Research Notes*. 2014; 7:906.
- 40) Borchert M, Van der Stuyft P. Epidemiology and control of Marburg haemorrhagic fever epidemics in Central africa. *Afrika Focus*. 2008; 22(1):118–119.
- 41) Leroy E. Filoviral Hemorrhagic Fever: Marburg and Ebola Virus Fevers. *Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases*. Chapter 199 6th ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 2009; 2524–2531.
- 42) Shiffleet K, Marzi A. Marburg virus pathogenesis – differences and similarities in humans and animal models. *Virology Journal*. 2019; 16:165.
- 43) Arkin MR, Wells JA. Small-molecule inhibitors of protein–protein interactions: progressing towards the dream. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2004; (3):301-317.
- 44) Yu Z, Wu H, Huang Q, Zhong Z. Simultaneous detection of Marburg virus and Ebola virus with TaqMan-based multiplex real-time PCR method. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*. 2021; 35(6):1-9.
- 45) Geisbert TW, Daddario-DiCaprio KM, Geisbert JB, et al. Marburg virus Angola infection of rhesus macaques: Pathogenesis and treatment with recombinant nematode anticoagulant protein c2. *Journal of Infectious Diseases*. 2007; 196:372–381.
- 46) Fujita-Fujiharu Y, Sugita Y, Takamatsu Y, et al. Structural insight into marburg virus nucleoprotein–RNA complex formation. *Nature Communication*. 2022; 13(1):1191.
- 47) Slenczka W, Klenk H.D. Forty years of Marburg virus. *Journal of Infectious Diseases*. 2007; 196:131–135.
- 48) Sandip C, Ranjan MK, Deepak C, et al. Monkeypox vaccines and vaccination strategies: Current knowledge and advances.
- 20) Reuben RC, Abunike SA. Marburg virus disease: the paradox of Nigeria's preparedness and priority effects in co-epidemics. *Bulletin of the National Research Centre*. 2023; 47(1):10.
- 21) Bharat TAM, Riches JD, Kolesnikova L, et al. CryoElectron tomography of Marburg virus particles and their morphogenesis within infected cells. *PLoS Biology*. 2011; 9(11):e1001196.
- 22) King LB, West BR, Schendel SL, Saphire EO. The structural basis for filovirus neutralization by monoclonal antibodies. *Current Opinion in Immunology*. 2018; 53:196-202.
- 23) Mehedi M, Groseth A, Feldmann H, Ebihara H. Clinical aspects of Marburg hemorrhagic fever. *Future Virology*. 2011; 6(9):1091-1106.
- 24) Abir MH, Rahman T, Das A, et al. Pathogenicity and virulence of Marburg virus. 2022; 13(1):609-633.
- 25) Kajihara M, Hang'ombe BM, Changula K, et al. Marburgvirus in Egyptian fruit bats, Zambia. *Emerging Infectious Diseases*. 2019; 25(8):1577–1580.
- 26) Koundouno F.R, Kafetzopoulou L.E, Faye M, et al. Detection of Marburg virus disease in Guinea. *New England Journal of Medicine*. 2022; 386(26):2528-2530.
- 27) Towner JS, Amman BR, Sealy TK, et al. Isolation of genetically diverse Marburg viruses from Egyptian fruit bats. *PLoS Pathogens*. 2009; 5:e1000536.
- 28) Bausch DG, Borchert M, Grein T, et al. Risk factors for Marburg hemorrhagic fever, Democratic Republic of the Congo. *Emerging Infectious Diseases*. 2003; 9:1531–1537.
- 29) Schuh AJ, Amman BR, Towner JS. Filoviruses and bats. *Microbiology Australia*. 2017; 38(1):12-16.
- 30) Pawęska JT, Jansen van Vuren P, Kemp A, et al. Marburg virus infection in Egyptian Rousette bats, South Africa, 2013–2014. *Emerging Infectious Diseases*. 2018; 24(6):1134–1137.
- 31) Kortepeter MG, Dierberg K, Shenoy ES, Cieslak TJ. Marburg virus disease: a summary for clinicians. *International Journal of Infectious Diseases*. 2020; 99:233–242.
- 32) Sanchez A, Geisbert T, Feldmann H. Filoviridae – Marburg and ebola viruses. In: Knipe D (ed) *Fields Virology*. Lippincott Williams and Wilkins; PA, USA. 2007; 1410–1448
- 33) Piercy TJ, Smither SJ, Steward JA, Eastaugh L, Lever M.S. The survival of filoviruses in liquids, on solid substrates and in a dynamic aerosol. *Journal of Applied Microbiology*. 2010;109(5):1531–1539.
- 34) Klenk HD, Slenczka W, Feldmann H. Marburg and Ebola Viruses (Filoviridae). In: Granoff A and RG Webster, editors.



- an update – correspondence. *International Journal of Surgery*. 2022; 105:106869.
- 49) Roddy P, Weatherill D, Jeffs B, et al. The Medecins Sans Frontieres intervention in the Marburg hemorrhagic fever epidemic, Uige, Angola, 2005. II. Lessons learned in the community. *Journal of Infectious Diseases*. 2007; 196:162–167.
- 50) Schuh AJ, Amman BR, Jones M. EB, et al. Modelling filovirus maintenance in nature by experimental transmission of Marburg virus between Egyptian rousette bats. *Nature Communication*. 2017; 8(1):14446.
- 51) Jeffs B, Roddy P, Weatherill D, et al. The Medecins Sans Frontieres intervention in the Marburg hemorrhagic fever epidemic, Uige, Angola, 2005. I. Lessons learned in the hospital. *Journal of Infectious Diseases*. 2007; 196:154–161.
- 52) Amman BR, Jones MEB, Sealy TK, et al. Oral shedding of Marburg virus in experimentally infected Egyptian fruit bats (*Rousettus aegyptiacus*). *Journal of Wildlife Diseases*. 2015; (51):113–124.
- 53) Chandran D, Dhama K, Muhammad Aslam MK, et al. Monkey pox: An update on current knowledge and research advances. *Journal of Experimental Biology and Agricultural Sciences*. 2022;10: 23(20):679–88.
- 54) Ye X, Holland R, Wood M, et al. Combination treatment of mannose and GalNAc conjugated small interfering RNA protects against lethal Marburg virus infection. *Molecular Therapy*. 2023; 31(1):269-281.
- 55) Marzi A, Jankeel A, Menicucci AR, et al. Single Dose of a VSV-Based Vaccine Rapidly Protects Macaques from Marburg Virus Disease. *Frontiers in Immunology*. 2021; 12:1-12.
- 56) Anywaine Z, Barry H, Anzala O, et al. Safety and immunogenicity of 2-dose heterologous Ad26.ZEBOV, MVA-BN-Filo Ebola vaccination in children and adolescents in Africa: A randomised, placebo-controlled, multicentre Phase II clinical trial. *PLoS Medicine*. 2022; 19:e1003865.
- 57) Clark DV, Jahrling PB, Lawler JV. Clinical management of filovirus-infected patients. *Viruses*. 2012; 4(9):1668-1686.
- 58) Martini, G.A. Marburg virus disease. *Postgraduate Medical Journal*. 1973; 49:542–546.



A Review on Possibility of Re-emergence of Marburg Hemorrhagic Fever and Its Control

Maryam Ebadi¹, Hatam Ahmadi^{1*}

1) Department of Biology Education University of Farhangian, Tehran, Iran

Abstract:

The problems and consequences of the recent COVID-19 pandemic on healthcare and medical systems caused many countries, especially developing nations, to come under pressure in managing and preventing the spread of other diseases. On July 17, 2022, the World Health Organization warned of the re-emergence of deadly zoonotic viruses, including the Marburg virus, and declared that Marburg poses a serious potential threat to public health and safety.

Marburg disease is a rare and acute severe hemorrhagic fever caused by a filovirus known as the Marburg virus, whose primary source traces back to African green monkeys. Humans and animals, particularly bats, serve as natural reservoirs for multiple strains of this virus. Since 1967, several outbreaks have been reported with a mortality rate of nearly 50%, making Marburg one of the deadliest viruses known to date.

There are concerns that a new Marburg outbreak could escalate into a global pandemic. The incubation period of the disease is estimated to average between 5 and 15 days. The illness progresses through three stages: the general (prodromal) phase, the organ involvement phase, and—if the patient survives—a prolonged recovery period. At present, no vaccine or effective treatment for Marburg virus disease has been approved by the medical community.

Keywords: Marburg virus, Hemorrhagic Fever, Prevention

* Corresponding Author:

Hatam Ahmadi, Department of Biology Education, University of Farhangian, Tehran, Iran. E-mail address: hahmadi@cfu.ac.ir