

## **Ebola: Penyakit Eksotik Zoonosis yang Perlu Diwaspadai**

NLPI Dharmayanti dan I Sendow

Balai Besar Penelitian Veteriner, Jl. RE Martadinata No. 30, Bogor 16114  
[nlpdharmayanti@gmail.com](mailto:nlpdharmayanti@gmail.com)

(Diterima 18 November 2014 – Direvisi 16 Februari 2015 – Disetujui 20 Februari 2015)

### **ABSTRAK**

Filovirus termasuk Ebola dan *Marburg hemorrhagic fever* adalah penyakit zoonosis yang dapat menekan respon kekebalan dan menimbulkan peradangan sistemik, yang menyebabkan terganggunya keseimbangan fungsi pembuluh darah dan sistem imun. Hal ini mengakibatkan kegagalan multifungsi organ tubuh dengan tingkat kematian berkisar antara 50-90% pada manusia dan primata. Virus Ebola saat ini dibagi menjadi lima spesies yaitu, *Zaire ebolavirus* (ZEBOV), *Sudan ebolavirus* (SEBOV), *Tai Forest ebolavirus*, *Reston ebolavirus* (REBOV) dan *Bundibugyo ebolavirus*. Distribusi geografis virus Ebola terdapat di wilayah Afrotropik terutama di hutan hujan Afrika Tengah dan Barat, serta REBOV terdeteksi juga di Filipina. *Reservoir* virus ini diduga berasal dari kelelawar. Akhir-akhir ini mulai banyak dilaporkan adanya kasus Ebola di daerah endemis Afrika, bahkan telah dilaporkan menyebar ke negara lain yang bukan endemis melalui lalu lintas manusia. Selain itu, karena virus ini sangat patogen virus ini juga mempunyai potensi untuk digunakan sebagai senjata biologik, sehingga virus Ebola menjadi perhatian bagi kesehatan masyarakat di dunia. Makalah ini mengulas tentang karakter, gejala klinis, transmisi dan ancaman virus Ebola serta potensi virus ini sebagai penyakit eksotik di Indonesia. Dengan mengenal dan memahami penyakit ini, maka antisipasi masuknya penyakit Ebola ke Indonesia dapat dilakukan dengan cepat.

**Kata kunci:** Virus Ebola, eksotik, patogen

### **ABSTRACT**

#### **Awareness of Ebola: An Exotic Zoonotic Disease**

Filovirus including Ebola and Marburg hemorrhagic fever is a zoonotic disease that characterised by immune suppression and systemic inflammatory response causing impairment of the vascular and immune systems. It is leading to multiorgan failures with mortality varies from 50-90% in human and primate. The Ebola virus is currently divided into five species, namely *Zaire ebolavirus* (ZEBOV), *Sudan ebolavirus* (SEBOV), *Tai Forest ebolavirus*, *Reston ebolavirus* (REBOV) and *Bundibugyo ebolavirus*. Geographical distribution of Ebola virus in the Afrotropics region is mainly in the rainforests of Central and West Africa, while REBOV was detected in the Philippines. Bats are suspected as reservoir host of the virus. Recently, Ebola cases had been reported in endemic areas in Africa and then distributed to other countries which was not endemic through human travellers. Ebola virus is also potentially used as a biological weapon, so Ebola virus becomes public health concern. This paper describes the characters of Ebola virus, its clinical signs, transmission and threat as an exotic disease in Indonesia. By understanding the disease, the emergence of Ebola virus in Indonesia can be anticipated quickly.

**Key words:** Ebola virus, exotic, pathogen

### **PENDAHULUAN**

Ebola dan *Marburg hemorrhagic fever* yang termasuk dalam genus virus Filo yang merupakan penyakit zoonosis yang menyebabkan perdarahan menyeluruh disertai demam dengan tingkat kematian yang tinggi, berkisar antara 50-90% pada manusia dan primata (Kuhn et al. 2010; Olejnik et al. 2011). Wabah Ebola terbaru terjadi di Republik Guinea, Afrika Barat, pada bulan Februari tahun 2014, yang menyebabkan 1.008 kasus pada manusia dan diantaranya 632 meninggal dunia (Dudas & Rambaut 2014). Secara keseluruhan, total kasus yang dilaporkan oleh WHO hingga 12 Oktober 2014, tercatat 8.997 kasus yang telah dikonfirmasi di Guinea, Liberia, Senegal, Sierra

Leone, Spanyol dan Amerika Serikat. Dari kasus tersebut, 4.493 telah meninggal dunia (WHO 2014a). Oleh karena itu, WHO telah memperingatkan bahaya penyebaran virus Ebola keluar dari benua Afrika. Kelompok virus Ebola dan virus Filo, berasal dari Afrika, kecuali virus *Reston*, yang hingga saat ini hanya ditemukan pada primata di Filipina. Lebih lanjut, virus Filo yang mirip dengan Ebola (*Ebola-like*) yaitu virus Lloviu, telah teridentifikasi pada kelelawar di Spanyol, yang kemungkinan merupakan genus lain (Negredo et al. 2011). Virus Ebola mempunyai lima spesies yang berbeda dan genomnya tidak terlalu banyak berubah meskipun pada urutan sekuen nukleotida terdapat perubahan sedikit, mutasi pembentukan spesies virus baru terjadi sangat lambat.

Demikian pula dengan ekspresi proteinnya tidak berubah. Hal ini berdampak pada patogenitas dan virulensi virus tersebut. Sebagai contoh, *Reston ebolavirus* yang diisolasi di Filipina, secara sekuen terdapat perbedaan variasi *strain* dengan virus *Reston* yang diisolasi di Amerika, tetapi masih dalam kelompok spesies virus *Reston*. Oleh karena itu, kedua *strain* virus tersebut mempunyai patogenitas dan virulensi yang sama terhadap bangsa kera tetapi tidak patogen terhadap manusia (Peterson et al. 2004).

Terjadinya wabah virus Ebola terutama pada simpanse dan gorila, bersamaan dengan epidemi pada manusia sejak tahun 2001, menyebabkan populasi simpanse dan gorila menurun bahkan punah (Bermejo et al. 2006). *Strain* virus yang diisolasi dari manusia dan kera besar (*Apes*) selama wabah secara genetik tidak identik, sehingga beberapa penulis menunjukkan bahwa kera besar, terinfeksi melalui transmisi independen *Zaire ebolavirus* dari *reservoir* dalam beberapa kondisi ekologi (Leroy et al. 2004).

Virus Ebola merupakan virus yang patogen pada manusia dan kejadiannya terbatas di negara Afrika. Namun, akhir-akhir ini dugaan ada penyebaran kasus Ebola baik pada manusia maupun primata di Asia maupun di Amerika Serikat, menjadikan penyakit Ebola menjadi perhatian dunia internasional. Kematian pada primata akibat infeksi virus Ebola, terutama gorila dan simpanse, yang termasuk dalam hewan yang dilindungi secara internasional dan populasinya sangat terbatas, dapat menyebabkan kepunahan spesies hewan tersebut. Demikian berbahayanya virus Ebola menyebabkan Ebola digolongkan sebagai agen biologi kategori "A", yaitu agen biologi yang dapat dengan mudah ditransmisikan atau disebarkan dari orang ke orang, menimbulkan angka kematian yang tinggi dan berpotensi mengganggu kesehatan masyarakat, sehingga menyebabkan kepanikan masyarakat dan sosial serta membutuhkan tindakan khusus dalam penanganannya (US CDC 2014). Oleh karena itu, virus Ebola mulai menjadi perhatian dunia internasional baik dalam kesehatan masyarakat, ancaman kepunahan populasi bangsa kera, serta potensinya sebagai senjata biologik. Atas dasar itu, maka penulis mencoba mengulas tentang penyakit Ebola, agar dapat dipahami dan dicarikan solusi untuk mencegah masuknya penyakit tersebut ke Asia, khususnya ke Indonesia.

## VIRUS DAN GENOM VIRUS

Virus Filo terdiri dari virus Ebola (EBOV), virus Marburg (MARV) yang termasuk dalam anggota keluarga *Filoviridae* orde *Mononegavirales*. Virus ini merupakan kelompok virus RNA beruntai negatif dan tidak bersegmen (Mayo & Pringle 1998). Virus Ebola saat ini terdiri dari lima spesies yaitu, *Zaire ebolavirus* (ZEBOV), *Sudan ebolavirus* (SEBOV), *Tai Forest*

*ebolavirus*, *Reston ebolavirus* (REBOV) dan yang terakhir diidentifikasi sebagai *Bundibugyo ebolavirus* (Kuhn et al. 2010). Sementara itu, spesies MARV hanya mempunyai satu spesies, yaitu *Lake Victoria Marburgvirus* (ICTV 2009). Masing-masing spesies EBOV tidak hanya menunjukkan perbedaan molekuler yang signifikan, tetapi juga bervariasi dalam hal virulensi dan patogenitasnya. Spesies yang paling patogen pada manusia adalah ZEBOV dengan angka kematian sekitar 80%, diikuti oleh SEBOV dengan tingkat kematian kasus sekitar 50% (Hutchinson & Rollin 2007) dan *Bundibugyo ebolavirus* dengan tingkat kematian sekitar 30% (Towner et al. 2008). Sampai saat ini, terdapat dua kasus yang dilaporkan pada manusia tapi tidak fatal yaitu yang disebabkan oleh *Tai Forest ebolavirus* (Le Guenno et al. 1995; Formenty et al. 1999) dan beberapa kasus manusia tanpa menunjukkan gejala klinis pada infeksi REBOV (Barrette et al. 2009).

Pada pemeriksaan elektron mikroskopis, diketahui bahwa virion EBOV dan MARV berbentuk *pleomorphic*, tampak dalam bentuk filamen panjang atau lebih pendek yang dapat berbentuk U, berbentuk 6 atau konfigurasi melingkar. Virus Ebola mempunyai diameter 80 nm dan panjang hingga 14.000 nm, dengan panjang rata-rata virion sekitar 1.200 nm untuk EBOV dan 860 nm untuk MARV (Sanchez et al. 2006). Genom EBOV terdiri dari molekul linier RNA beruntai tunggal dengan orientasi negatif yang mengkode tujuh protein struktural yaitu nukleoprotein (NP), virion struktural protein (VP) VP35, VP40, glikoprotein (GP), VP30, VP24 dan RNA-*dependent* RNA *polimerase* (L) (Sanchez et al. 2001). Pada infeksi Ebola, protein virus memainkan peran kunci dalam interaksi virus dengan inangnya. Pada manusia, protein NP dan VP40 memperoleh respon Imunoglobulin G (IgG) yang kuat (Leroy et al. 2000). Protein GP EBOV diperkirakan berfungsi untuk menginduksi gangguan terhadap sel endotel dan sitotoksitas dalam pembuluh darah (Yang et al. 1998) dan sebagai perantara masuknya virus ke dalam sel inang (Watanabe et al. 2000).

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa sub tipe *Filovirus* memiliki patogenitas yang berbeda, sehingga menyebabkan rata-rata kematian yang berbeda dan tingkat keparahan penyakit serta pola efek hemoragi yang bervariasi. Dari perbedaan genetik diantara sub tipe, patogenitas dari *strain* Sudan dan *strain* Reston relatif lebih rendah dibandingkan dengan *strain* Zaire. Hal ini diduga karena mutasi pada protein virus (Fisher-Hoch et al. 1992). Setiap mutasi virus, khususnya di GP, NP, VP40 atau VP24, dapat dihasilkan klinis yang berbeda selama mutasi alami dari infeksi EBOV pada manusia dan mutasi dalam setiap protein ini dapat berpengaruh pada virulensi (Leroy et al. 2002).

## Sel target infeksi virus

*Filoviruses* memiliki sel tropisme yang luas dalam spesies inang yang rentan. Diantara sel target yang mendukung replikasi virus adalah monosit, makrofag, sel dendritik (DC), hepatosit, sel korteks adrenal, fibroblas dan sel endotel (Olejnik et al. 2011). Peristiwa awal selama infeksi cenderung terpusat disekitar sel-sel mononuklear dalam sistem fagosit, termasuk monosit, makrofag dan DC. Sel-sel ini tidak hanya mengatur respon imun bawaan dan adaptif, tetapi juga sebagai target awal infeksi virus (Olejnik et al. 2011).

## DISTRIBUSI GEOGRAFIS

Pertama kali wabah Ebola pada manusia tercatat di Yambuku, Zaire tahun 1976, Nazara, Sudan pada tahun 1976, yang kemudian menyebar dari orang ke orang (WHO 1978). Pada peristiwa ini tidak ditemukan adanya infeksi virus Ebola pada hewan liar di sekitar wabah (Arata & Johnson 1978; Breman et al. 1999). Distribusi geografis virus Filo diperkirakan berada di wilayah tropis Afrika. Virus Ebola cenderung berada di daerah hutan hujan yang lembab di Afrika Tengah dan Barat, sedangkan virus *Marburg* di daerah yang lebih kering seperti Afrika Tengah dan Timur (Peterson et al. 2004). Distribusi geografis ZEBOV, SEBOV, *Ivory coast ebolavirus*, *Bundibugyo ebolavirus*, ditemukan di beberapa negara Afrika Selatan dan Gurun Sahara dan umumnya bersifat endemis. Pola wabah menunjukkan bahwa setiap virus Filo mungkin memiliki rentang geografis yang berbeda. Sebagai contoh, virus Ebola Pantai Gading telah dilaporkan hanya terjadi di Afrika Barat, sementara SEBOV cenderung terjadi di Afrika Timur (Sudan dan Uganda) dan ZEBOV ditemukan di Afrika wilayah Barat-Tengah (Gabon, Republik Kongo dan Republik Demokratik Kongo atau dulunya Zaire) dan *Bundibugyo ebolavirus* dilaporkan mewabah di Uganda.

Hasil survei serologis juga menunjukkan bahwa penyebaran beberapa spesies virus ini mempunyai jangkauan geografis lebih luas. Antibodi terhadap ZEBOV telah ditemukan pada primata dan kelelawar di banyak negara Afrika Tengah, seperti Kamerun, dimana wabah demam Ebola belum pernah dilaporkan (The Center for Food Security & Public Health 2009). Wabah Ebola pada tahun 2014 yang terjadi di Guinea menurut beberapa peneliti disebabkan oleh ZEBOV dari berbagai *lineage* yang berbeda (Dudas & Rambaut 2014). Sekuen genom dan analisis filogenetika virus Ebola yang berasal dari wabah di Guinea tahun 2014, menunjukkan bahwa virus Ebola tersebut mempunyai *clade* yang berbeda namun masih berhubungan dengan *strain* virus Ebola Kongo/Zaire dan Gabon (Baize et al. 2014). Gambar 1 memperlihatkan hubungan genetik

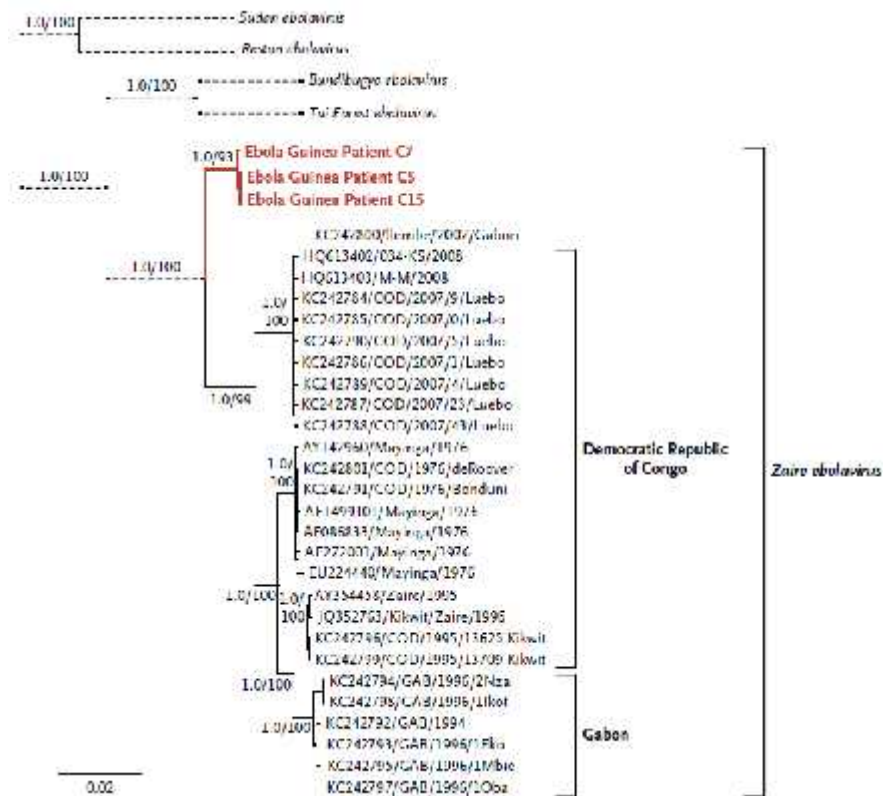
virus Ebola Guinea tahun 2014 dengan virus Ebola sebelumnya.

Pada tahun 1989, untuk pertama kalinya, terjadi wabah pada primata *Macaca fascicularis* di fasilitas karantina di Reston, Virginia, Amerika Serikat, setelah masuknya monyet dari Filipina, yang kemudian diketahui disebabkan oleh REBOV (Jahrling et al. 1990). Selanjutnya, wabah penyakit REBOV terjadi kembali pada tahun 1996. Sementara itu, pada 1992 wabah juga ditemukan di Itali, dimana kera yang terinfeksi tersebut berasal dari satu tempat yang sama yaitu Filipina (Miranda et al. 1999).

Infeksi REBOV menyebabkan demam disertai perdarahan yang menyeluruh pada monyet, tetapi tidak menimbulkan kasus klinis pada manusia, meskipun antibodi terhadap kelompok virus Filo dapat ditemukan di beberapa personel di fasilitas karantina tersebut (Becker et al. 1992). Pada tahun 1994, dengan pewarnaan imunohistokimia ditemukan positif Ebola pada spesimen nekropsis 1 dari 12 simpanse yang mati di hutan Pantai Gading. Selama wabah ini, Le Guenno et al. (1995) melaporkan untuk pertama kali kasus terinfeksi seorang etnolog yang ditularkan dari primata yang terinfeksi virus Ebola. Laporan tersebut didasarkan pada hasil yang diperoleh setelah melakukan nekropsis pada bangkai simpanse. Survei epidemiologi di daerah wabah di Mayibout (Gabon) pada 1996, menunjukkan bahwa banyak kematian pada monyet di dekat daerah wabah dan telah terjadi infeksi pada manusia melalui kontak dengan karkas simpanse yang terinfeksi (Georges et al. 1999). Leroy et al. (2004) melaporkan pula bahwa wabah virus Ebola pada manusia yang terjadi di tahun 2001 di Gabon dan Republik Kongo, diakibatkan kontak dengan bangkai hewan yang terinfeksi. Oleh karena itu, hingga saat ini REBOV masih dikaitkan dengan penyakit pada primata (Morikawa et al. 2007). Selanjutnya, Barrette et al. (2009) telah mengidentifikasi virus pada babi domestik saat wabah sindrom penyakit reproduksi dan pernapasan babi (*porcine reproductive and respiratory syndrome*, PRRSV) terjadi di Filipina dan ternyata ditemukan bahwa babi sebagai *reservoir* REBOV. Meskipun REBOV adalah satu-satunya anggota dari *Filoviridae* yang belum berkaitan dengan penyakit pada manusia, kemunculannya sebagai rantai makanan menjadi perhatian.

## TRANSMISI DAN KEGANASAN PENYAKIT

Infeksi Ebola terjadi melalui mukosa, luka, kulit atau tusukan jarum yang telah terkontaminasi. Sebagian besar penularan ke manusia diakibatkan oleh kontak dengan hewan atau manusia dan bangkai hewan yang terinfeksi (Carroll et al. 2013). Virus Ebola adalah salah satu virus yang paling virulen pada manusia dan dapat membunuh hingga 70-80% dari pasien dalam



Gambar 1. Filogenetika gen L virus Ebola asal Guinea tahun 2014

Sumber: Baize et al. (2014)

waktu 5-7 hari (Khan et al. 1999). Wabah Ebola di Afrika, menunjukkan bahwa penularan dari orang ke orang dapat terjadi melalui kontak dengan cairan tubuh yang terinfeksi seperti keringat, feses, muntahan, air mata, air susu ibu (ASI), air mani, urin dan darah, khususnya pada tahap akhir infeksi ketika jumlah virus mencapai puncak (Dowell et al. 1999). Dalam darah, biasanya virus menghilang setelah melewati masa akut, namun pada beberapa bentuk cairan tubuh, virus Ebola masih dapat diekskresikan. Penularan secara seksual sangat mungkin terjadi karena virus dapat diisolasi dari cairan vagina atau air mani penderita yang telah dinyatakan sembuh. Proses kesembuhan merupakan proses yang lama karena virus dapat diisolasi dari pasien sekitar 82 hari setelah timbulnya penyakit (Smith 2011). Penularan melalui jarum suntik telah dilaporkan saat wabah Ebola yang terjadi pada fasilitas pelayanan kesehatan, karena buruknya teknik keperawatan dan penggunaan kembali jarum atau alat medis lainnya yang tidak didesinfeksi (Carroll et al. 2013).

Hasil penelitian terdahulu menunjukkan bahwa evolusi molekuler virus Ebola selama transmisi dari orang ke orang, sangat kecil dapat terjadi (Rodriguez et al. 1999; Towner et al. 2006), sementara pengenalan awal infeksi virus Ebola ke populasi manusia sering

dianggap sebagai akibat kontak dengan bangkai primata terinfeksi, mamalia lain atau kontak langsung dengan inang *reservoir* yang terinfeksi (Swanepoel et al. 2007; Towner et al. 2009). Namun demikian, beberapa hasil penelitian menunjukkan bahwa hanya kelelawar yang berpotensi dapat bertindak sebagai *reservoir* untuk EBOV dan MARV (Leroy et al. 2005; Swanepoel et al. 2007; Pourrut et al. 2009; Towner et al. 2009).

### GEJALA KLINIS

Masa inkubasi bervariasi tergantung pada spesies virus Ebola yang menginfeksi dan konsentrasi virus itu sendiri. Kera *cynomolgus* yang diinokulasi dengan ZEBOV melalui oral atau konjungtiva akan menghasilkan gejala klinis dalam waktu tiga sampai empat hari. Masa inkubasi infeksi ZEBOV pada kera *rhesus* dan monyet *vervet* berlangsung antara tiga sampai 16 hari, sedangkan pada kelinci percobaan, masa inkubasi terjadi antara 4-10 hari. Pada monyet percobaan yang terinfeksi, pada umumnya menunjukkan gejala seperti demam disertai perdarahan hebat dan menyeluruh, tidak ada nafsu makan, muntah, pembengkakan limpa dan penurunan bobot hidup.

Pendarahan dapat terjadi pada kulit, saluran pencernaan atau selaput lendir. Bila gejala berlanjut dapat menyebabkan *shock* dan hipotermia, serta berakhir dengan kematian (The Center for Food Security & Public Health 2009).

Spesies virus Ebola Afrika umumnya lebih patogen dari REBOV. Hal ini terlihat dari tanda-tanda klinis yang dihasilkan oleh *strain* Afrika tampak lebih berat, seperti perdarahan yang lebih banyak yang menyebabkan tingkat kematian yang lebih tinggi dibandingkan dengan infeksi REBOV (Boehmann et al. 2005). Infeksi REBOV yang berasal dari primata dan belum dipasase pada marmot, tidak menghasilkan gejala klinis yang sama pada monyet, tetapi hanya menunjukkan demam dan penurunan bobot hidup, kemudian sembuh. Sedangkan, apabila diinfeksi dengan virus yang telah dipasase dapat menyebabkan penyakit hati yang fatal. Pada hewan liar dan kelelawar, infeksi buatan dengan virus Ebola, tidak menunjukkan gejala klinis (The Center for Food Security & Public Health 2009). Secara alamiah infeksi virus Filo dan Ebola menyebabkan demam disertai perdarahan menyeluruh pada primata. Simpanse dan gorila liar yang terinfeksi virus Ebola sering ditemukan tewas sedangkan pada hewan liar, gejala klinis meliputi muntah, diare, rambut rontok dan kurus, serta pendarahan dari lubang hidung. Selama wabah REBOV tahun 1989 di Virginia, anoreksia adalah tanda awal penyakit pada monyet *cynomolgus*. Beberapa monyet yang terinfeksi, tampak pembengkakan kelopak mata atau peningkatan lakrimasi, demam, perdarahan subkutan, epistaksis dan/ atau diare berdarah, ingusan, batuk dan pembengkakan limpa (The Center for Food Security & Public Health 2009).

Pada manusia, infeksi virus Ebola mempunyai masa inkubasi 2-21 hari dan menunjukkan *onset* penyakit secara mendadak yang ditandai dengan demam, menggigil, lemas, lesu, pegal-pegal, anoreksia/ tidak nafsu makan, mual, muntah, perut nyeri dan diare. Apabila gejala klinis berlanjut, tampak gangguan pernafasan seperti nyeri dada, sesak napas dan batuk, dilanjutkan dengan konjungtivitis, hipotensi bila berdiri agak lama, edema dan berakhir dengan kelainan neurologis seperti sakit kepala, kebingungan, kejang dan koma yang dapat disertai dengan gangguan metabolik yang parah dan penggumpalan pembuluh darah yang tidak diketahui penyebabnya (koagulopati) dan berakhir dengan kematian yang biasanya terjadi pada minggu kedua (Bente et al. 2009).

Infeksi ZEBOV dapat mengakibatkan mortalitas mendekati 90% (Sanchez et al. 2007), sedangkan kasus fatal akibat spesies virus Ebola lainnya tampak jauh lebih rendah. Kasus kematian akibat infeksi SEBOV berkisar antara 53-66% (Towner et al. 2004), sedangkan prevalensi infeksi *Bundibugyo ebolavirus* diperkirakan mendekati 40% berdasarkan temuan

epidemiologi dari 2.007 kasus pada wabah di Uganda (Towner et al. 2008; MacNeil et al. 2010; Wamala et al. 2010).

*Reston ebolavirus*, telah diketahui sangat patogen bagi primata tetapi tidak menyebabkan penyakit pada manusia (Barrette et al. 2011). Hal ini terlihat pada beberapa pekerja di rumah potong hewan dari peternakan babi yang terinfeksi di Filipina ditemukan seropositif untuk REBOV tanpa menunjukkan gejala klinis (Barrette et al. 2009). Lebih lanjut, infeksi virus Ebola Pantai Gading (*Ivory coast/Tai Forest*) telah dilaporkan hanya satu kasus fatal pada manusia (Le Guenno et al. 1995). Sedangkan infeksi virus Filo lainnya seperti virus *Marburg* dan *Raven* dapat mengakibatkan kematian antara 20-90% (Towner et al. 2006).

### Patogenesis

Secara umum, demam disertai perdarahan menyeluruh tampak pada manusia yang disebabkan oleh infeksi EBOV dan MARV. Gejala ditandai dengan masalah distribusi cairan, hipotensi dan koagulasi, sehingga sering menyebabkan *shock* parah dan selanjutnya kegagalan pada fungsi sistem multiorgan. Replikasi virus, dalam hubungannya dengan disregulasi kekebalan tubuh dan pembuluh darah, diduga memainkan peran dalam perkembangan penyakit (Mohamadzadeh et al. 2007; Sanchez et al. 2007).

Infeksi virus Filo dapat menyebabkan terganggunya sistem kekebalan tubuh bawaan, terutama terhadap respon interferon dan hal ini dihubungkan dengan protein virion (VP) 35 dan 24. Secara keseluruhan, infeksi EBOV mempengaruhi respon imun bawaan tapi dengan hasil yang berbeda-beda. Secara khusus, kehadiran IL-1 $\beta$  dan peningkatan IL-6 selama gejala awal fase penyakit diduga sebagai pertanda/*marker* untuk menunjukkan bahwa pasien bertahan hidup, sedangkan pelepasan IL-10 dan tingginya level neopterin dan IL-1 reseptor antagonis (IL-1RA) selama tahap awal penyakit lebih menunjukkan hasil yang fatal (Mohamadzadeh et al. 2007; Sanchez et al. 2007).

Gangguan dari *barier* jaringan darah yang utamanya dikendalikan oleh sel endotel, merupakan faktor penting dalam patogenesis. Endotelium tampaknya akan terpengaruh langsung oleh aktivasi virus dan sistem fagositik, serta secara tidak langsung oleh respon inflamasi melalui mediator yang berasal dari sel target utama atau produk ekspresi virus, yang berakibat pada meningkatnya permeabilitas sel endotel. Akibatnya keseimbangan cairan antara jaringan intravaskular dan ekstravaskular terjadi. Data klinis dan laboratorium juga menunjukkan gangguan dalam hemostasis selama infeksi. Meskipun trombositopenia diamati pada infeksi berat pada primata, studi tentang

peran penyebaran koagulasi *intravascular/disseminated intravascular coagulation* (DIC), koagulopati, serta platelet dan disfungsi endotel masih belum lengkap. Kondisi DIC dapat diamati secara teratur pada primata dan tampaknya dipicu oleh kerusakan sel endotel yang luas serta pelepasan faktor jaringan atau zat tromboplastiknya (Aleksandrowicz et al. 2008).

### HEWAN RESERVOIR

Dalam mengidentifikasi spesies *reservoir* EBOV, Pourrut et al. (2009) menangkap kurang lebih 1.000 vertebrata kecil, termasuk kelelawar, burung dan vertebrata kecil darat di wilayah epidemi di Gabon dan Republik Kongo pada tahun 2001-2003. Hasil serologis terhadap infeksi ZEBOV dengan uji ELISA menunjukkan bahwa antibodi spesifik virus Ebola telah terdeteksi 7% (16/217) dari tiga spesies kelelawar buah yaitu *Hypsignathus monstrosus*, *Epomops franqueti* dan *Myonycteris torquata*. Hasil uji PCR menunjukkan bahwa DNA virus Ebola ditemukan pada 3% (13/419) hati dan limpa dari kelelawar tersebut (Leroy et al. 2005; Pourrut et al. 2009). Hasil temuan ini mengarah bahwa spesies-spesies kelelawar tersebut dapat bertindak sebagai *reservoir* ZEBOV dan spesies virus Filo lainnya (Towner et al. 2009).

Lebih lanjut, dalam sepuluh tahun terakhir, RNA virus Filo dan antibodinya telah terdeteksi di beberapa spesies kelelawar, sementara virus *Marburg* dan *Raven* pertama kali diisolasi pada tahun 2007 dari kelelawar buah (*Rousettus aegyptiacus*) di Mesir saat terjadi wabah *Marburg hemorrhagic fever* di Barat Daya Uganda (Towner et al. 2009). Berdasarkan keragaman genetik pada induk semang *reservoir*, populasi kelelawar mempunyai potensi sebagai tempat keragaman genetik EBOV pada suatu lokasi geografis (Swanepoel et al. 2007; Towner et al. 2009). Selanjutnya, juga dilaporkan bahwa virus Filo diperkirakan telah berada pada kelelawar hingga jutaan tahun (Negredo et al. 2011; Taylor et al. 2011; Wertheim & Kosakovsky Pond 2011). Hal ini terlihat dari laporan peneliti yang menduga bahwa setidaknya satu spesies virus Filo yaitu ZEBOV sebagai nenek moyang (*ancestor*) pada kelelawar (Grard et al. 2011). Hasil penelitian pada infeksi buatan pada kelelawar, menunjukkan bahwa viraemia dapat terdeteksi hingga empat minggu, namun kelelawar tersebut tidak menunjukkan gejala klinis (Grard et al. 2011).

Sejak penemuan spesies virus Ebola atau virus Filo lainnya pada kasus wabah ataupun sporadis, yang menyebabkan kematian pada manusia dan primata, telah memberikan dorongan untuk identifikasi inang tropisme dan *reservoir* potensial (Barrette et al. 2009). Selain kera dan kelelawar, Barrette et al. (2009) mendeteksi antibodi terhadap REBOV pada babi domestik di Filipina yang mengalami wabah penyakit

reproduksi dan pernapasan babi (*porcine reproductive respiratory syndrome*, PRRS). Meskipun REBOV adalah satu-satunya anggota dari *Filoviridae* yang tidak menyebabkan penyakit pada manusia, namun terdeteksinya infeksi REBOV pada babi yang merupakan rantai makanan perlu mendapat perhatian.

### DIAGNOSIS LABORATORIUM

Diagnosis Ebola dan virus Filo, harus sensitif, spesifik dan akurat karena jika terdapat kesalahan diagnosis infeksi Ebola dapat membawa dampak yang besar, yang berakibat meresahkan dan kepanikan masyarakat serta dapat menyebarkan penyakit ini. Oleh karena itu, pasien yang positif terinfeksi virus Ebola harus ditangani dengan benar dan diisolasi agar penyebaran penyakit dapat dikendalikan. Diagnosis yang tidak akurat, seperti pasien yang menunjukkan hasil positif palsu, tidak harus diisolasi, karena sebenarnya hanya menempatkan individu yang tidak beresiko terinfeksi dalam ruang isolasi sehingga dikhawatirkan akan meresahkan lingkungan sekitarnya. Sebaliknya, pasien yang negatif palsu, cenderung memiliki potensi untuk menularkan ke masyarakat di sekitarnya. Oleh karena itu, diagnosis virus Filo dan Ebola sebaiknya dilakukan dengan mempergunakan beberapa metode diagnostik, sehingga resiko kesalahan diagnosis dapat diminimalkan.

Diagnosis Ebola dan virus Filo dilakukan dengan melihat gejala klinis dan pemeriksaan laboratorium yang meliputi isolasi virus, deteksi virus seperti *reverse transcriptase-PCR* (RT-PCR), *real-time RT-PCR*, *antigen-capture enzyme-linked immunosorbent assay* (Ag-C-ELISA) dan imunohistokimia (Lucht et al. 2004; Formenty et al. 2006). Pemeriksaan serologik meliputi uji IgM-ELISA menggunakan antigen virus sintentik (Towner et al. 2004; Weidmann et al. 2004; Saijo et al. 2006; MacNeil et al. 2010).

Uji serologi yang paling banyak digunakan adalah ELISA menggunakan glikoprotein (GP) yang spesifik terhadap grup Ebola, sehingga hasil dari ELISA menunjukkan antibodi terhadap kelompok spesies Ebola, tetapi dapat membedakan dengan kelompok *Marburg* (Nakayama et al. 2010). Antibodi virus Ebola pada manusia masih dapat bertahan hingga sepuluh tahun (Nakayama et al. 2010).

Akhir-akhir ini, panel antibodi monoklonal yang spesifik terhadap NP (RNPs) ZEBOV, REBOV dan SEBOV telah dikembangkan (Saijo et al. 2006). Temuan ini memungkinkan, untuk mengidentifikasi secara serologis spesies isolat EBOV. Lebih lanjut, Nakayama et al. (2010) menggunakan imunoblot untuk mengkonfirmasi antibodi terhadap spesies Ebola, sedangkan untuk deteksi antigen, dapat digunakan uji RT-PCR dan qRT-PCR, yang dilanjutkan dengan sekuensing (Sanchez et al. 2006).

## Isolasi virus

Sampel yang dapat digunakan untuk isolasi virus Ebola adalah darah dan pengiriman sampel harus dalam keadaan dingin. Virus Ebola dapat tumbuh pada sel kera seperti sel Vero dan sel Vero E6 (WHO 2014b). Isolasi virus merupakan metode dasar, sederhana dan sensitif untuk diagnosis Ebola dan virus Filo, hanya pengerjaannya harus dilakukan di laboratorium yang memiliki fasilitas dengan tingkat keamanan yang tinggi seperti *biosafety level 4* (BSL4). Keberadaan laboratorium BSL4 sangat terbatas, sehingga isolasi virus ini menjadi sebuah kendala terutama di negara berkembang atau negara yang tidak mempunyai BSL4. Untuk mengatasi hal tersebut, pengujian dengan menggunakan antigen inaktif lebih dikembangkan sehingga diagnosis Ebola dapat dilakukan di laboratorium yang lebih sederhana.

Ketika infeksi Ebola atau virus Filo terjadi dan menjadi fatal, pasien biasanya meninggal sebelum terbentuk respon antibodi. Fakta ini menunjukkan bahwa uji serologis hanya dapat digunakan terhadap pasien yang masih dapat bertahan hidup dimana titer antibodinya dapat terdeteksi. Pada tahap awal infeksi, titer virus Ebola akan meningkat bahkan dapat mencapai puncak dalam darah dan jaringan pasien, sehingga deteksi antigen virus sangat tepat digunakan untuk diagnosis Ebola. *Antigen-capture* ELISA telah dikembangkan untuk mendeteksi antigen virus Ebola, terutama saat terjadi wabah, dan metoda ini telah dibuktikan sangat efektif sebagai perangkat diagnosis Ebola (Saijo et al. 2005).

## DESINFEKSI

Virus Ebola dan virus Filo dapat diinaktifkan dengan cara fisika seperti dengan pemanasan menggunakan autoklaf dan secara kimiawi dengan menggunakan desinfektan. Virus Ebola dilaporkan sensitif terhadap 2% natrium hipoklorit, 2% glutaraldehyd, asam perasetat 5% dan 1% formalin. Virus ini juga dapat diinaktivasi oleh sinar ultraviolet, radiasi gamma, 0,3% *betapropiolactone* selama 30 menit pada 37°C (98,6°F), atau pemanasan sampai 60°C (140°F) selama 1 jam (The Center for Food Security & Public Health 2009).

## PENGobatan DAN VAKSINASI

Hingga saat ini, pengobatan spesifik untuk penyakit Ebola belum ditemukan. Terapi suportif seperti rehidrasi dengan oral atau cairan intravena serta perlakuan sesuai dengan gejala akan meningkatkan kesembuhan pasien (WHO 2014b). Untuk hewan yang terinfeksi biasanya dietanasi. Pencegahan dapat dilakukan dengan pemberian vaksinasi, namun hingga

saat ini vaksin Ebola belum tersedia dan oleh karena itu pembuatan vaksin virus Ebola dan Filo perlu mendapat prioritas tinggi guna pencegahan terhadap meluasnya penyakit ini.

Kendala pembuatan vaksin Ebola dapat disebabkan oleh perbedaan virus Ebola berdasarkan klasifikasi taksonomi yang didasarkan pada urutan dan perbedaan serologis molekul glikoprotein (GP) spesies Ebola. Molekul GP merupakan satu-satunya protein permukaan virus yang merupakan target respon imun protektif dalam pengembangan vaksin. Sebagai contoh asam amino virus ZEBOV dan SEBOV mempunyai kesamaan/homologi hanya 50% (Feldmann et al. 2005). Perbedaan antigenik tersebut menyebabkan sedikitnya proteksi silang diantara spesies Ebola, sehingga vaksin yang dihasilkan tidak dapat memberikan perlindungan yang maksimal terhadap infeksi ZEBOV dan SEBOV yang merupakan spesies Ebola yang patogen terhadap manusia (Jones et al. 2005). Kondisi ini pula yang dapat menjadikan virus Ebola sebagai salah satu senjata biologis yang potensial. Vaksin inaktif atau vaksin atenuasi tidak memungkinkan untuk dikembangkan karena faktor resiko keamanan dan efek samping pascavaksinasi. Untuk itu, pengembangan vaksin Ebola berbasis rekayasa genetik perlu dikembangkan untuk pencegahan infeksi pada manusia. Melalui rekayasa genetik efek samping pascavaksinasi dapat diminimalkan.

Swenson et al. (2008) telah mengembangkan vaksin berbasis rekayasa genetika dengan menggunakan *CadVax-Panfilo* yaitu mengekspresikan antigen GP dari lima spesies kelompok virus Ebola. Hasil penelitian menunjukkan bahwa vaksin *platform CadVax* ini berhasil melindungi primata ketika ditantang dengan kelima spesies virus Filo seperti ZEBOV, SEBOV, MARV, Musoke dan MATV Ci67. Kedepan, hasil ini dapat menginspirasi penggunaan vaksin tunggal untuk melawan berberapa spesies virus Filo.

## SITUASI DI INDONESIA, KESIAPAN DAN PENGENDALIANNYA

Di Indonesia, infeksi terhadap virus Ebola belum pernah dilaporkan baik pada manusia maupun hewan *reservoir* seperti kelelawar pemakan buah, meskipun di Filipina, telah terdeteksi infeksi REBOV pada kelelawar dan babi. Untuk mengantisipasi terhadap virus Ebola, Indonesia yang mempunyai wilayah tropis seperti Filipina, harus siap dalam mengetahui dan mendeteksi kemungkinan adanya Ebola pada hewan *reservoir* seperti kelelawar dan babi. Kesiapan Indonesia adalah kesiapan laboratorium dan perangkatnya untuk mendiagnosis virus Ebola baik dari manusia ataupun hewan dalam hal kemampuan deteksi,

diagnosis dan identifikasi virus Ebola. Oleh karena itu, survei serologis dan identifikasi material genetik perlu dilakukan. Hasil studi tersebut diharapkan dapat menjawab keberadaan infeksi kelompok virus Filo, khususnya pada kelelawar di Indonesia. Hal ini didasari pada pertimbangan kondisi geografis antara Indonesia dan Filipina, serta jelajah terbang kelelawar tersebut kemungkinan dapat mencapai Indonesia.

### KESIMPULAN

Virus Ebola merupakan anggota dari keluarga virus *Filoviridae*, diklasifikasikan sebagai virus yang sangat mematikan dan merupakan ancaman bioterorisme kategori "A". Wabah Ebola terbaru telah terjadi di Republik Guinea dan Liberia, yang menyebabkan lebih dari 300 orang meninggal dunia, sehingga WHO memperingatkan akan penyebaran kasus ini di luar Afrika. Di Asia, REBOV terdeteksi di Filipina dan di Amerika Serikat telah terdeteksi adanya kasus Ebola pada manusia yang baru datang dari Afrika. Indonesia memiliki geografis yang sangat dekat dengan Filipina dan memiliki iklim yang serupa. Kewaspadaan perlu ditingkatkan terutama terhadap *reservoir* virus Ebola seperti kelelawar dan hewan liar lainnya yang berpotensi menyebarkan EBOV ke Indonesia. Oleh karena itu, perlu diantisipasi terhadap fasilitas, kapasitas diagnosis dan penelitian terhadap EBOV. Untuk mengantisipasi dan mengetahui status Indonesia terhadap infeksi EBOV diperlukan *joint risk assessment* infeksi virus Ebola dan virus Filo di Asia yang melibatkan lingkungan/ekologi, hewan domestik dan manusia perlu dilakukan, disamping peneguhan diagnosis terhadap peran *reservoir* EBOV dalam menyebarkan penyakit ke manusia.

### DAFTAR PUSTAKA

- Aleksandrowicz P, Wolf K, Falzarano D, Feldmann H, Seebach J, Schnittler HJ. 2008. Viral haemorrhagic fever and vascular alterations. *Hamostaseologie*. 28:77-84.
- Arata AA, Johnson B. 1978. Approaches towards studies on potential reservoirs of viral haemorrhagic fever in southern Sudan (1977). In: Pattyn SR, editor. *Ebola virus haemorrhagic fever*. Amsterdam (Netherlands): Elsevier/Netherlands Biomedical. p. 191-202.
- Baize S, Pannetier D, Oestereich L, Rieger T, Koivogui L, Magassouba N, Soropogui B, Sow MS, Keita S, De Clerck H, et al. 2014. Emergence of *Zaire ebolavirus* disease in Guinea-preliminary report. *N Engl J Med*. 371:1418-1425.
- Barrette RW, Metwally SA, Rowland JM, Xu L, Zaki SR, Nichol ST, Rollin PE, Towner JS, Shieh W-J, Batten B, et al. 2009. Discovery of swine as a host for the *Reston ebolavirus*. *Science*. 325:204-206.
- Barrette RW, Xu L, Rowland JM, McIntosh MT. 2011. Current perspectives on the phylogeny of *Filoviridae*. *Infect Genet Evol*. 11:1514-1519.
- Becker S, Feldmann H, Will C, Slenczka W. 1992. Evidence for occurrence of filovirus antibodies in humans and imported monkeys: Do subclinical filovirus infections occur worldwide? *Med Microbiol Immunol*. 181:43-55.
- Bente D, Gren J, Strong JE, Feldmann H. 2009. Disease modeling for Ebola and Marburg viruses. *Dis Model Mech*. 2:12-17.
- Bermejo M, Rodríguez-Teijeiro JD, Illera G, Barroso A, Vilà C, Walsh PD. 2006. Ebola outbreak killed 5000 gorillas. *Science*. 314:1564.
- Boehmann Y, Enterlein S, Randolph A, Mühlberger E. 2005. A reconstituted replication and transcription system for Ebola virus Reston and comparison with Ebola virus Zaire. *Virology*. 332:406-417.
- Breman JG, Johnson KM, van der Groen G, Robbins CB, Szczeniowski MV, Ruti K, Webb PA, Meier F, Heymann DL. 1999. A search for Ebola virus in animals in the Democratic Republic of the Congo and Cameroon: Ecologic, virologic and serologic surveys, 1979-1980. *Ebola Virus Study Teams*. *J Infect Dis*. 179 Suppl:S139-S147.
- Carroll SA, Towner JS, Sealy TK, McMullan LK, Khristova ML, Burt FJ, Swanepoel R, Rollin PE, Nichol ST. 2013. Molecular evolution of viruses of the family *Filoviridae* based on 97 whole-genome sequences. *J Virol*. 87:2608-16.
- Dowell SF, Mukunu R, Ksiazek TG, Khan AS, Rollin PE, Peters CJ. 1999. Transmission of Ebola Hemorrhagic Fever: A Study of risk factors in family members, Kikwit, Democratic Republic of the Congo, 1995. *J Infect Dis*. 179:S87-S91.
- Dudas G, Rambaut A. 2014. Phylogenetic analysis of Guinea 2014 EBOV Ebolavirus outbreak. 1st ed. California (US): PLOS Currents Outbreaks.
- Feldmann H, Geisbert TW, Jahrling PB, Klenk HD, Netesov S V, Peters CJ, Sanchez A, Swanepoel R, Volchkov VE. 2005. Family *Filoviridae*. In: Fauquet CM, Mayo MA, Maniloff J, Desselberger U, Ball LA, editors. *Virus taxonomy: Classification and nomenclature*. Eighth report of the International Committee on Taxonomy of Viruses. California (US): Elsevier Academic Press. p. 645-653.
- Fisher-Hoch SP, Brammer TL, Trappier SG, Hutwagner LC, Farrar BB, Ruo SL, Brown BG, Hermann LM, Perez-Orozco GI, Goldsmith CS. 1992. Pathogenic potential of filoviruses: Role of geographic origin of primate host and virus strain. *J Infect Dis*. 166:753-763.
- Formenty P, Hatz C, Guenno BL, Rogenmoser P, Widmer A. 1999. Human Infection due to Ebola virus, subtype cote d'Ivoire: Clinical and biologic presentation. *J Infect Dis*. 179:S48-S53.
- Formenty P, Leroy EM, Epelboin A, Libama F, Lenzi M, Sudeck H, Yaba P, Allarangar Y, Boumandouki P,



- Nkounkou VB, et al. 2006. Detection of Ebola virus in oral fluid specimens during outbreaks of Ebola virus hemorrhagic fever in the Republic of Congo. *Clin Infect Dis.* 42:1521-1526.
- Georges AJ, Leroy EM, Renaut AA, Benissan CT, Nabias RJ, Ngoc MT, Obiang PI, Lepage JP, Bertherat EJ, Bénoni DD, et al. 1999. Ebola hemorrhagic fever outbreaks in Gabon, 1994-1997: Epidemiologic and health control issues. *J Infect Dis.* 179 Suppl:S65-S75.
- Grard G, Biek R, Muyembe-Tamfum JJ, Fair J, Wolfe N, Formenty P, Paweska J, Leroy E. 2011. Emergence of divergent Zaire Ebola virus strains in Democratic Republic of the Congo in 2007 and 2008. *J Infect Dis.* 204 Suppl:S776-S784.
- Hutchinson KL, Rollin PE. 2007. Cytokine and chemokine expression in humans infected with Sudan Ebola virus. *J Infect Dis.* 196 Suppl:S357-S363.
- ICTV. 2009. International Committee on Taxonomy of Viruses. *Int Comm Taxon Viruses* [Internet]. [cited 26 May 2011]. Available from: <http://www.ictvonline.org/>
- Jahrling PB, Geisbert TW, Dalgard DW, Johnson ED, Ksiazek TG, Hall WC, Peters CJ. 1990. Preliminary report: Isolation of Ebola virus from monkeys imported to USA. *Lancet.* 335:502-505.
- Jones SM, Feldmann H, Ströher U, Geisbert JB, Fernando L, Grolla A, Klenk HD, Sullivan NJ, Volchkov VE, Fritz EA, et al. 2005. Live attenuated recombinant vaccine protects nonhuman primates against Ebola and Marburg viruses. *Nat Med.* 11:786-790.
- Khan AS, Tshioko FK, Heymann DL, Le Guenno B, Nabeth P, Kerstiens B, Fleerackers Y, Kilmarx PH, Rodier GR, Nkuku O, et al. 1999. The reemergence of Ebola hemorrhagic fever, Democratic Republic of the Congo, 1995. *J Infect Dis.* 179 Suppl:S76-S86.
- Kuhn JH, Becker S, Ebihara H, Geisbert TW, Johnson KM, Kawaoka Y, Lipkin WI, Negredo AI, Netesov SV, Nichol ST, et al. 2010. Proposal for a revised taxonomy of the family *Filoviridae*: Classification, names of taxa and viruses, and virus abbreviations. *Arch Virol.* 155:2083-2103.
- Le Guenno B, Formenty P, Wyers M, Gounon P, Walker F, Boesch C. 1995. Isolation and partial characterisation of a new strain of Ebola virus. *Lancet.* 345:1271-1274.
- Leroy EM, Baize S, Lu CY, McCormick JB, Georges AJ, Georges-Courbot MC, Lansoud-Soukate J, Fisher-Hoch SP. 2000. Diagnosis of Ebola haemorrhagic fever by RT-PCR in an epidemic setting. *J Med Virol.* 60:463-467.
- Leroy EM, Baize S, Mavoungou E, Apetrei C. 2002. Sequence analysis of the GP, NP, VP40 and VP24 genes of Ebola virus isolated from deceased, surviving and asymptotically infected individuals during the 1996 outbreak in Gabon: Comparative studies and phylogenetic characterization. *J Gen Virol.* 83:67-73.
- Leroy EM, Kumulungui B, Pourrut X, Rouquet P, Hassanin A, Yaba P, Délicat A, Paweska JT, Gonzalez JP, Swanepoel R. 2005. Fruit bats as reservoirs of Ebola virus. *Nature.* 438:575-576.
- Leroy EM, Rouquet P, Formenty P, Souquière S, Kilbourne A, Froment JM, Bermejo M, Smit S, Karesh W, Swanepoel R, et al. 2004. Multiple Ebola virus transmission events and rapid decline of central African wildlife. *Science.* 303:387-390.
- Lucht A, Grunow R, Otterbein C, Möller P, Feldmann H, Becker S. 2004. Production of monoclonal antibodies and development of an antigen capture ELISA directed against the envelope glycoprotein GP of Ebola virus. *Med Microbiol Immunol.* 193:181-187.
- MacNeil A, Farnon EC, Wamala J, Okware S, Cannon DL, Reed Z, Towner JS, Tappero JW, Lutwama J, Downing R, et al. 2010. Proportion of deaths and clinical features in *Bundibugyo ebolavirus* infection, Uganda. *Emerg Infect Dis.* 16:1969-1972.
- Mayo MA, Pringle CR. 1998. Virus taxonomy-1997. *J Gen Virol.* 79 (Pt 4):649-657.
- Miranda ME, Ksiazek TG, Retuya TJ, Khan AS, Sanchez A, Fulhorst CF, Rollin PE, Calaor AB, Manalo DL, Roces MC, et al. 1999. Epidemiology of Ebola (subtype *Reston*) virus in the Philippines, 1996. *J Infect Dis.* 179 Suppl:S115-S119.
- Mohamadzadeh M, Chen L, Schmaljohn AL. 2007. How Ebola and Marburg viruses battle the immune system. *Nat Rev Immunol.* 7:556-567.
- Morikawa S, Saijo M, Kurane I. 2007. Current knowledge on lower virulence of *Reston ebolavirus* (in French: Connaissances actuelles sur la moindre virulence du virus Ebola Reston). *Comp Immunol Microbiol Infect Dis.* 30:391-398.
- Nakayama E, Yokoyama A, Miyamoto H, Igarashi M, Kishida N, Matsuno K, Marzi A, Feldmann H, Ito K, Saijo M, Takada A. 2010. Enzyme-linked immunosorbent assay for detection of filovirus species-specific antibodies. *Clin Vaccine Immunol.* 17:1723-1728.
- Negredo A, Palacios G, Vázquez-Morón S, González F, Dopazo H, Molero F, Juste J, Quetglas J, Savji N, de la Cruz Martínez M, et al. 2011. Discovery of an ebolavirus-like filovirus in Europe. *PLoS Pathog.* 7:e1002304.
- Olejník J, Ryabchikova E, Corley RB, Mühlberger E. 2011. Intracellular events and cell fate in filovirus infection. *Viruses.* 3:1501-1531.
- Peterson AT, Bauer JT, Mills JN. 2004. Ecologic and geographic distribution of filovirus disease. *Emerg Infect Dis.* 10:40-47.
- Pourrut X, Souris M, Towner JS, Rollin PE, Nichol ST, Gonzalez J-P, Leroy E. 2009. Large serological survey showing cocirculation of Ebola and Marburg

- viruses in Gabonese bat populations, and a high seroprevalence of both viruses in *Rousettus aegyptiacus*. *BMC Infect Dis.* 9:159.
- Rodriguez LL, De Roo A, Guimard Y, Trappier SG, Sanchez A, Bressler D, Williams AJ, Rowe AK, Bertolli J, Khan AS, et al. 1999. Persistence and genetic stability of Ebola virus during the outbreak in Kikwit, Democratic Republic of the Congo, 1995. *J Infect Dis.* 179 Suppl:S170-S176.
- Saijo M, Niikura M, Ikegami T, Kurane I, Kurata T, Morikawa S. 2006. Laboratory diagnostic systems for Ebola and Marburg hemorrhagic fevers developed with recombinant proteins. *Clin Vaccine Immunol.* 13:444-451.
- Saijo M, Niikura M, Maeda A, Sata T, Kurata T, Kurane I, Morikawa S. 2005. Characterization of monoclonal antibodies to Marburg virus nucleoprotein (NP) that can be used for NP-capture enzyme-linked immunosorbent assay. *J Med Virol.* 76:111-118.
- Sanchez A, Geisbert TW, Feldmann H. 2006. *Filoviridae: Marburg and Ebola virus*. In: Knipe DM, Howley PM, editors. *Fields virology*. Pennsylvania (US): Lippincott Williams and Wilkins.
- Sanchez A, Geisbert TW, Feldmann H. 2007. Marburg and Ebola viruses. In: Knipe DM, Howley PM, editors. *Fields virology*. 5th ed. Pennsylvania (US): Lippincott Williams and Wilkins. p. 1409-1448.
- Sanchez A, Khan AS, Zaki SR, Nabel GJ, Ksiazek TG, Peters CJ. 2001. *Filoviridae: Marburg and Ebola viruses*. In: Knipe DM, Howley PM, Griffin DE, Lamb RA, Martin MA, Roizman B, Straus SE, editors. *Fields virology Vol 1*. 4th ed. Pennsylvania (US): Lippincott-Raven Publishers. p. 1279-1304.
- Smith EC. 2011. *Ebola and Marburg Virus*. 2nd ed. Babcock H, editor. New York (US): Chelsea House Publisher.
- Swanepoel R, Smit SB, Rollin PE, Formenty P, Leman PA, Kemp A, Burt FJ, Grobbelaar AA, Croft J, Bausch DG, et al. 2007. Studies of reservoir hosts for Marburg virus. *Emerg Infect Dis.* 13:1847-1851.
- Swenson DL, Wang D, Luo M, Warfield KL, Woraratanadharm J, Holman DH, Dong JY, Pratt WD. 2008. Vaccine to confer to nonhuman primates complete protection against multistrain Ebola and Marburg virus infections. *Clin Vaccine Immunol.* 15:460-467.
- Taylor DJ, Dittmar K, Ballinger MJ, Bruenn JA. 2011. Evolutionary maintenance of filovirus-like genes in bat genomes. *BMC Evol Biol.* 11:336.
- The Center for Food Security & Public Health. 2009. *Ebola and Marburg hemorrhagic fevers*. Ames (US): Iowa State University.
- Towner JS, Amman BR, Sealy TK, Reeder Carroll SA, Comer JA, Kemp A, Swanepoel R, Paddock CD, Balinandi S, Khristova ML, et al. 2009. Isolation of genetically diverse Marburg viruses from Egyptian fruit bats. *PLoS Pathog.* 5:e1000536.
- Towner JS, Khristova ML, Sealy TK, Vincent MJ, Erickson BR, Bawiec DA, Hartman AL, Comer JA, Zaki SR, Ströher U, et al. 2006. Marburg virus genomics and association with a large hemorrhagic fever outbreak in Angola. *J Virol.* 80:6497-6516.
- Towner JS, Rollin PE, Bausch DG, Sanchez A, Crary SM, Vincent M, Lee WF, Spiropoulou CF, Ksiazek TG, Lukwiya M, et al. 2004. Rapid diagnosis of Ebola hemorrhagic fever by reverse transcription-PCR in an outbreak setting and assessment of patient viral load as a predictor of outcome. *J Virol.* 78:4330-4341.
- Towner JS, Sealy TK, Khristova ML, Albariño CG, Conlan S, Reeder SA, Quan PL, Lipkin WI, Downing R, Tappero JW, et al. 2008. Newly discovered Ebola virus associated with hemorrhagic fever outbreak in Uganda. *PLoS Pathog.* 4:e1000212.
- US CDC. 2014. Bioterrorism. Centers Dis Control Prev [Internet]. [cited 20 October 2014]. Available from: [www.bt.cdc.gov](http://www.bt.cdc.gov)
- Wamala JF, Lukwago L, Malimbo M, Nguku P, Yoti Z, Musenero M, Amone J, Mbabazi W, Nanyunja M, Zaramba S, et al. 2010. Ebola hemorrhagic fever associated with novel virus strain, Uganda, 2007-2008. *Emerg Infect Dis.* 16:1087-1092.
- Watanabe S, Takada A, Watanabe T, Ito H, Kida H, Kawaoka Y. 2000. Functional importance of the coiled-coil of the Ebola virus glycoprotein. *J Virol.* 74:10194-10201.
- Weidmann M, Mühlberger E, Hufert FT. 2004. Rapid detection protocol for filoviruses. *J Clin Virol.* 30:94-99.
- Wertheim JO, Kosakovsky Pond SL. 2011. Purifying selection can obscure the ancient age of viral lineages. *Mol Biol Evol.* 28:3355-3365.
- WHO. 1978. Ebola hemorrhagic fever in Zaire. *Bull World Heal Organ.* 56:271-293.
- WHO. 2014a. Ebola response roadmap situation report. World Health Organization [Internet]. [cited 16 October 2014]. Available from: [www.who.int](http://www.who.int)
- WHO. 2014b. Ebola virus disease. World Health Organization [Internet]. [cited 16 October 2014]. Available from: [www.who.int](http://www.who.int)
- Yang Z, Delgado R, Xu L, Todd RF, Nabel EG, Sanchez A, Nabel GJ. 1998. Distinct cellular interactions of secreted and transmembrane Ebola virus glycoproteins. *Science.* 279:1034-1037.