Ebola virus kao biološko oružje

Batinić, Ana

Master's thesis / Diplomski rad

2019

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Split, University Department for Forensic Sciences / Sveučilište u Splitu, Sveučilišni odjel za forenzične znanosti**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:227:739959

Rights / Prava: Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International/Imenovanje-Nekomercijalno-Bez prerada 4.0 međunarodna

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**

SVEUČILIŠTE U SPLITU

SVEUČILIŠNI ODJEL ZA FORENZIČNE ZNANOSTI

Repository / Repozitorij:

Repository of University Department for Forensic Sciences

zir.nsk.hr

UNIVERSITY OF SPLIT

dabar

DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

SVEUČILIŠTE U SPLITU

SVEUČILIŠNI ODJEL ZA FORENZIČNE ZNANOSTI

FORENZIČNA KEMIJA I MOLEKULARNA BIOLOGIJA

DIPLOMSKI RAD

EBOLA VIRUS KAO BIOLOŠKO ORUŽJE

Ana Batinić

Split, listopad 2019.

SVEUČILIŠTE U SPLITU

SVEUČILIŠNI ODJEL ZA FORENZIČNE ZNANOSTI

FORENZIČNA KEMIJA I MOLEKULARNA BIOLOGIJA

DIPLOMSKI RAD

EBOLA VIRUS KAO BIOLOŠKO ORUŽJE

Mentor:

doc. prim. dr. sc. Vanja Kaliterna

Ana Batinić

406/2017

Split, listopad 2019.

Diplomski rad je izrađen na Nastavnom zavodu za javno zdravstvo Splitsko – dalmatinske županije i na Sveučilišnom odjelu za forenzične znanosti u Splitu, pod nadzorom mentorice doc. prim. dr.sc. Vanje Kaliterna, uz nesebično zalaganje i stručnu pomoć, u vremenskom razdoblju od lipnja do rujna 2019. godine.

Posebno hvala onima koji su mi dali vjetar u leđa za svaki novi korak, mojoj obitelji!

Datum predaje diplomskog rada: 19. listopada 2019.

Datum prihvaćanja diplomskog rada: 24. listopada 2019.

Datum usmenog polaganja: 30. listopada 2019.

Povjerenstvo: 1. Doc. dr. sc. Snježana Štambuk

2. Doc. dr. sc. Dragan Ledina

3. Doc. dr. sc. Vanja Kaliterna

Sadržaj

1. UVOD 1
1.1. BIOTERORIZAM 2
1.1.1. Vrste napada bioterorizma 3
1.1.2. Biološka oružja – klasifikacija 4
1.1.3. Psihološki učinci bioterorizma 6
1.1.4. Trendovi u bioterorizmu 7
2. FILOVIRUSI – AFRIČKE HEMORAGIJSKE GROZNICE 8
2.1. Klasifikacija i svojstva filovirusa 8
3. EBOLA VIRUS 10
3.1. Geografska i demografska distribucija 13
3.2. Infektivni proces 13
3.3. Klinička slika 15
3.4. Patogeneza i patologija 15
3.5. Dijagnostika 16
3.6. Terapija i profilaksa 17
3.6.1. Eksperimentalno cjepivo protiv ebole 18
3.6.2. Higijena ruku 19
3.7. Utjecaj virusa ebole na mentalno zdravlje 20
3.8. Ebola virus kao biološko oružje 20
3.8.1. Senzacionalizam i širenje straha 21
4. FORENZIČKA MIKROBIOLOGIJA 24
5. BIOSIGURNOSNI LABORATORIJ (BSL-4) 26
6. SPREMNOST RH NA POJAVU EPIDEMIJE EBOLE 28
8.ZAKLJUČAK 30
9. LITERATURA 32
10. SAŽETAK 37
11. SUMMARY 38
12. ŽIVOTOPIS 39
13. IZJAVA O AKADEMSKOJ ČESTITOSTI 40

1. UVOD

U vremenu tehnološkog napretka, popraćenog razvojem svih grana nauke, uz globalno kretanje ljudi s jednog kontinenta na drugi, izloženi smo riziku od zaraze raznim virusima, pa tako i virusom ebole.

Ebola (*Morbus viralis Ebola* - nazvana i Afrička hemoragijska groznica) je rijetka, ozbiljna i često smrtonosna bolest koju uzrokuje virus ebole – „kraljica smrtonosnih virusa“. Ubraja se u grupu virusnih hemoragijskih groznica. Posljednjih nekoliko godina postoji povećana prijetnja da se bolest iz Afrike prenese u ostale dijelove svijeta. Zahvaljujući današnjoj prometnoj povezanosti i putovanjima, zabilježeni su slučajevi ebole, ne samo u nerazvijenim zemljama svijeta, već i u SAD-u, Španjolskoj, Ujedinjenom Kraljevstvu i Italiji. Prema zakonu o zaštiti pučanstva od zaraznih bolesti, obvezan je zdravstveni nadzor nad povratnicima iz zemalja u kojima ima određenih zaraznih bolesti (1).

Ebola brzo napada i brzo ubija. Opisana je riječima: "Kako Ebola prolazi kroz vas, imunitet vam pada i gubite sposobnost da odgovorite na virusni napad. Vaše tijelo postaje grad pod opsadom čije su kapije širom otvorene a neprijateljske vojske nadiru unutra, postavljajući kampove na javnim trgovima i paleći sve pred sobom; od trenutka kad Ebola uđe u vaš krvotok rat je već izgubljen; vi ste osuđeni na smrt. Ne možete se boriti s Ebolom na način na koji se borite s prehladom. Za ono što Ebola uradi za deset dana, AIDS-u je potrebno deset godina" (2).

Zabrinjavajuća činjenica je mutacija virusa, što znači stalnu promjenu genetskog sastava. Stručnjaci upozoravaju da se šansa za mutiranje povećava s većim brojem zaraženih ljudi. To ubrzava njegovo širenje, što bi posljedično moglo imati apokaliptični scenarij. Ebola može usmrtiti 9/10 zaraženih ljudi, a još uvijek ne postoje specifični lijekovi kao ni cjepivo. Sa svakim novim oboljelim od ovog opasnog virusa, postaje jasno kad se ebola probudi, mi nemamo više sna.

Uz sve navedeno, postavlja se pitanje povezivanja ove bolesti (virus: A kategorija – terorističkih bioloških agensa i toksina) s potencijalnim bioterorizmom; može li kao biološko oružje Ebola virus uzrokovati masovne posljedice, ili je ova problematika neosnovano popraćena medijskim senzacionalizmom?!

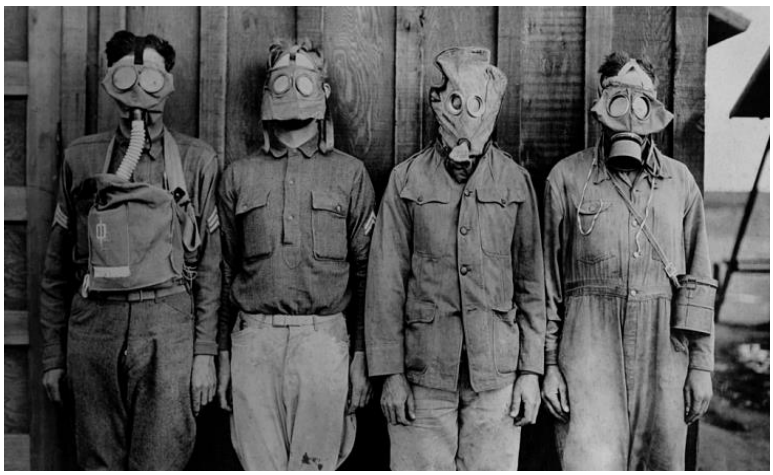
1.1. BIOTERORIZAM

Terorizam je kompleksan problem koji prelazi iz discipline u disciplinu, a i slobodno se kreće preko granica jurisdikcija. Vrlo je teško bilo što tvrditi o ovom fenomenu koji nas okružuje (zločini međunarodnih terorista i kriminalaca iz Kosova, BiH, SAD, Ruske Federacije itd.) (3).

Bioterorizam je namjerno oslobađanje ili prijetnja oslobađanja bioloških agenasa (tj. virusa, bakterija, gljivica i njihovih toksina) u svrhu uzrokovanja bolesti i smrti među ljudskom populacijom ili usjevima hrane i stoke, kako bi se terorizirala civilna populacija ili izmanipuliralo vladom (4).

Bioterorizam ostaje legitimna prijetnja i domaćih i međunarodnih terorističkih skupina. Iz perspektive javnog zdravstva, od vitalnog su značaja pravovremeni nadzor, kapaciteti epidemioloških i laboratorijsko-dijagnostičkih istraživanja te sposobnost brzog prenošenja kritičnih informacija putem medija. Ključno je osiguravanje adekvatne opskrbe lijekovima, laboratorijskim reagensima, antitoksinima i cjepivima (5).

Biološko ratovanje, prvenstveno iz strateških i drugih pragmatičnih razloga, odbacilo je 140 država. Međunarodni diplomatski napori, uključujući Konvenciju o biološkom oružju iz 1972., nisu bili u potpunosti učinkoviti u sprječavanju jačanja i širenja ofenzivnih bioloških ratnih programa. Prijetnje koje nameće biološko oružje vjerojatno će se nastaviti i u budućnosti (6).



Slika 1. Vojnici koji nose razne dizajne plinskih maski u 1. svjetskom ratu.

Preuzeto s: https://www.worldatlas.com/articles/who-invented-the-gas-mask.html

1.1.1. Vrste napada bioterorizma

Bioteroristički napad može se dogoditi u dva scenarija - otvorenom i tajnom. U prošlosti su se organizirali otvoreni napadi kao što su bombaški napadi i kemijska sredstva koja uzrokuju trenutačne i očite učinke. Međutim, vjerojatnije je da će napadi s biološkim agensima biti prikriveni – tajni. Oni postavljaju različite izazove i zahtijevaju planiranje u slučaju nužde, uz sudjelovanje javne zdravstvene infrastrukture. Napad biološkog agensa neće imati neposredan učinak zbog kašnjenja između izlaganja i početka bolesti (tj. perioda inkubacije). Stoga će prve žrtve bioterorizma morati identificirati liječnici ili drugi pružatelji primarne zdravstvene zaštite. Na temelju prvih žrtava, javno-zdravstveni djelatnici morat će utvrditi da je došlo do napada, identificirati organizam i spriječiti nastanak više žrtava kroz preventivne strategije (masovno cijepljenje, profilaktički tretman) i postupke kontrole širenja infekcije (7).

Znakovi potencijalnog bioterorističkog napada uključuju izbijanje rijetke ili nove bolesti, izbijanje bolesti na ne-endemskom području, sezonsku bolest tijekom izvansezonskog vremena, poznati patogen s neuobičajenom otpornošću ili neobičnim epidemiološkim značajkama, neobičnu kliničku sliku, genetski identičan patogen koji se brzo razvija u različitim zemljopisnim područjima (8).

Epidemiološki tragovi koji bi mogli signalizirati tajni napad bioterorizma:

- veliki broj bolesnih osoba sa sličnom bolešću ili sindromom
- veliki broj neobjašnjivih bolesti, sindroma ili smrti
- neobična bolest u populaciji
- veći morbiditet i smrtnost od očekivanog s uobičajenom bolešću ili sindromom
- višestruka neobična ili neobjašnjiva oboljenja koja koegzistiraju kod istog pacijenta
- bolest s neuobičajenom geografskom ili sezonskom distribucijom
- višestruke atipične prezentacije uzročnika bolesti
- sličan genetski tip među agensima izoliranim iz vremenski ili prostorno različitih izvora
- neobična, atipična, genetski modificirana ili zastarjela vrsta agensa
- endemska bolest s neobjašnjivim povećanjem učestalosti
- istovremene nakupine sličnih bolesti u neusklađenim područjima, domaćim ili stranim
- atipični aerosol, hrana ili prijenos vode
- smrt ili bolest kod životinja koja prethodi ili prati bolest/ smrt kod ljudi

1.1.2. Biološka oružja – klasifikacija

Biološka oružja su zastrašujuće, neselektivne ubojice. Za razliku od drugih oružja, jedinstvena su po svojoj prikrivenosti i kasnijim učincima. Navedeni čimbenici omogućuju teroristima usađivanje straha i izazivanje zabune među žrtvama, što predstavlja olakotnu okolnost za utvrđivanje odgovornosti. Napad uz pomoć biološkog oružja, ne samo da bi uzrokovao bolest i smrt velikog broja žrtava, već bi također imao za cilj stvoriti strah, paniku, nesigurnost, što u konačnici uzrokuje ometanje društvene i gospodarske aktivnosti, slom vlasti i slabljenje vojnih odgovora. Svatko se osjeća ugroženim i nitko ne zna što će se dalje dogoditi.

Izbor biološkog sredstva ovisi o ekonomskim, tehničkim i financijskim mogućnostima države ili organizacije. Velike boginje, virusi Ebola i Marburg su pogodni jer mogu uzrokovati tešku bolest (9).

Aktualne stručne spoznaje tvrde kako ne postoji univerzalna vrsta senzora kojom bi se moglo dovoljno brzo i pouzdano na mjestu događaja otkriti nazočnost bilo kojeg terorističko-zloupotrijebljenog, patogenog, mikrobiološkog agensa; koji je od posebne važnosti za protumikrobiološku sigurnost, zaštitu i kriminalističku istragu. Zbog toga se za potrebe detekcije rabe cijeli sustavi senzora koji reagiraju na fizikalna i/ili kemijska svojstva eventualno nazočnih mikrobioloških agensa. Radi se o senzorima u sklopu detektora koji rabe tehnologije visoko djelotvorne tekućinske i plinske kromatografije (eng.akr. HPLC i HPGC), spektrometrije masa (MS), detekcije i rangiranja raspršene svjetlosti (LIDAR), spektrometrije ionske pokretljivosti (IMS).

Centar za kontrolu i prevenciju bolesti *(eng. Center for Disease Control and Prevention*-CDC) navodi 35 sredstava kao potencijalno biološko oružje, međutim, svi su kategorizirani u 3 različite skupine na temelju njihove procijenjene razine ugroženosti.

A – kategorija bioloških uzročnika: imaju visok stupanj infektivnosti, toksičnosti, prenosivosti s osobe na osobu. Rezultat je visoka stopa smrtnosti. Predstavljaju najveći rizik za nacionalnu sigurnost, kao i za masovni strah javnosti, što zahtjeva adekvatan javnozdravstveni učinak.

Kategorija A uključuje sljedeće biološke agense i toksine:

- *Bacillus anthracis* (Antraks, bedrenica, crni prišt)

- *Clostridium botulinum* (Botulizam)
- *Yersinia pestis* (Kuga)
- *Francisella tularensis* (Tularemija)
- Variola maior poxvirus (Velike boginje)
- Ebola virus (Ebola groznica)
- Marburg virus (Marburška groznica)
- Lassa virus (Lasinska groznica)
- Junin virus (Argentinska hemoragijska groznica)

B – kategorija bioloških uzročnika: također predstavljaju potencijalni rizik, lako se šire, iako s manje incidenata bolesti i nižih stopa smrtnosti. Potrebna je značajna javno-zdravstvena spremnost za kontrolu ove kategorije uzročnika.

Kategorija B uključuje sljedeće biološke agense i toksine:

- *Brucella sp.* (Bruceloza)
- *Coxiella burnetti* (Q groznica)
- *Burkholderia mallei* (Maleus)
- *Clostridium perfrigens* (toksin)
- Stafilokokni enterotoksin B
- Virus Venecuelskog konjskog encefalitisa (Venezuelski konjski encefalomijelitis)
- Virus istočnog i zapadnog konjskog encefalitisa (Istočni i Zapadni konjski encefalitis)

Uključeni su i patogeni koji se prenose hranom i vodom:

- *Vibrio cholerae* (Kolera)
- *Escherichia coli* (Enterokolitis)
- *Salmonella sp.* (Trbušni tifus)
- *Shygella dysenteriae* (Dizenterija)

C - kategorija bioloških uzročnika: ne smatra se značajnom prijetnjom kao kategorija A i B, iako postoji mogućnost da se ti agensi razvijaju kao buduće oružje. Potencijalno mogu dovesti do bolesti.

Ova kategorija uključuje sljedeće biološke agense:

- Nipah virus (Nipah encefalitis)
- Hanta virusi (Hemoragijska groznica s bubrežnim sindromom)
- Virus žute groznice (Žuta groznica)
- Virus krpeljnog meningoencefalitisa (Krpeljni meningoencefalitis)
- Virusi krpeljnih hemoragijskih groznica (Krim-Kongo hemoragijska groznica, Kjasanurska šumska bolest, Omska hemoragijska groznica)
- na lijekove rezistentni uzročnici tuberkuloze

1.1.3. Psihološki učinci bioterorizma

Rasprava o tome kako bi šira javnost mogla reagirati nakon bioterorističkog napada, obično se usredotočuje na mogućnost masovne panike, psihološke traume i socijalnih poremećaja. Stvaranje panike jedan je od vjerojatnih ciljeva onih koji planiraju akte bioterorizma (10).

Osobe koje su izložene bilo kojoj vrsti terorizma imaju povećan rizik od PTSP-a, kao i za veliku depresiju, panični poremećaj, generalizirani anksiozni poremećaj i zlouporabu supstanci, u usporedbi s onima koji nisu doživjeli traumatične događaje. Također mogu imati somatske simptome i fizičke bolesti, posebno hipertenziju, astmu i kronični sindromi boli.

Užas, bijes, tuga, poniženje i krivnja mogu se javiti kao odgovor na traumu. Mnogi ljudi sebe krive za neuspjeh u postupanju na način koji bi mogao spriječiti događaj ili ublažiti okolnosti događaja. Bez obzira na emocionalni odgovor, proces oporavka zahtijeva potvrdu promjena koje su se dogodile kao posljedica traumatičnog događaja. Iako mnoge traumatizirane osobe pokušavaju izbjeći uznemirujuće emocije povezane sa svojim iskustvima, mogućnost suočavanja s njima će promovirati habituaciju, tako da će s vremenom njihova razmišljanja i emocionalni odgovori na određeni događaj postati manje uznemirujući (11).

1.1.4. Trendovi u bioterorizmu

Do sada je bioterorizam odnio malo života u usporedbi s tradicionalnijim oblicima terorizma, upotrebom oružja i eksploziva. Ipak postoji rizik da upotreba zaraznih uzročnika rezultira žrtvama, posebno uzročnika A kategorije. Obično će dijagnoza biti postavljena već prije vrhunca određenih simptoma. Učinkoviti antibiotici su dostupni za većinu uzročnika. Budući bioteroristički napadi bi mogli biti učinkovitiji od incidenata u prošlosti, pa ipak postoji razlog za zabrinutost. Teroristi obično koriste lako dostupno oružje, ali neki će i dalje pokušavati provoditi taktiku za nanošenje masovnih katastrofa, radi postizanja ideoloških, osvetničkih ili vjerskih ciljeva. Sekte poput Aum Shinrikyo pokušale su savladati metodu aerosolne diseminacije bioloških agensa. Al-Qaida je nastojala nabaviti biološko oružje. Mnoga sredstva u Afganistanu možda su uništena u proteklom desetljeću, ali ciljevi i motivacija vjerojatno se nisu promijenili. Također, zbog povećanja tehnoloških inovacija i sofisticiranosti opreme, te širenja znanja putem interneta širom svijeta, oprema je postala jeftinija, manja i lakša za uporabu, a metode su postale jednostavnije. Ono što je nekad zahtijevalo skup laboratorij, sada stručna osoba može izraditi u garaži, bez nadzora preventivnih mjera zaštite radnika i okoliša, a to je teško spriječiti ili otkriti. Ipak, tehnološki napredak rezultirao je povećanjem forenzičke sposobnosti za istraživanje incidenta i utvrđivanje njihovog porijekla (12).

2. FILOVIRUSI – AFRIČKE HEMORAGIJSKE GROZNICE

Malo se zna o filovirusima. Ne postoji virusna obitelj s takvom tajanstvenom poviješću kao što su filovirusi. Međutim, zbog ozbiljne ljudske bolesti koju uzrokuju i nedostatka prediktivnih informacija o njima, oni zahtijevaju našu pažnju. Ti virusi uzrokuju tešku, neumoljivu virusnu hemoragičnu groznicu s visokom smrtnošću. Ime obitelji virusa dolazi od njihove karakteristične morfologije nalik nitima (filo, latinski „*filament*“), što omogućuje njihovo prepoznavanje u tkivima ili kliničkim uzorcima, uz pomoć elektronskog mikroskopa (13).

Tijekom 2013. i 2014. godine, Zapadna Afrika doživjela je najveću epidemiju filovirusa u povijesti, s preko 15 000 potvrđenih slučajeva bolesti uzrokovanih virusom ebole te 11 000 potvrđenih smrtnih slučajeva. Oboljeli su imali groznicu, glavobolju, slabost i gastrointestinalne simptome, često s voluminoznim simptomima dijareje koji podsjećaju na koleru (14).

2.1. Klasifikacija i svojstva filovirusa

Filovirusi su pleomorfne čestice koje se pojavljuju kao duge niti ili neobični oblici promjera 80 nm. Dužina pojedinih čestica je 665 nm (Marburg) do 805 nm (Ebola). Dva poznata filovirusa (virusi Marburg i Ebola) su antigenski različiti i svrstavaju se u odvojene rodove.

Veliki genom filovirusa je jednolančana, nesegmentirana, negativna RNK veličine 19 kb i sadrži sedam gena. Kodiranje virusa Ebole ima neobičnu strategiju u kojoj je glikoprotein omotača kodiran u dva okvira čitanja i da bi se izrazio mora doći do transkripcijskog uređivanja ili premještanja translacijskog okvira. Glikoprotein tvori virusne površinske šiljke u obliku trimera dužine 10 nm. Virioni se oslobađaju pupanjem iz stanične membrane.

Filovirusi su jako virulentni, pa su za rad u laboratoriju potrebne maksimalne mjere zaštite i sprječavanja širenja (stupanj biozaštite 4). Infektivnost filovirusa uništava zagrijavanje 30 minuta na temperaturi od 60 °C, UV i γ-zračenje, lipidna otapala i klor te fenolni dezinficijensi. Nisu poznati prirodni domaćini i vektori, ako ih uopće ima, ali se pretpostavlja

da bi to mogli biti šišmiši ili glodavci. Majmuni se ne smatraju rezervoarima virusa jer većina inficiranih životinja umire prebrzo za održavanje preživljavanja virusa.

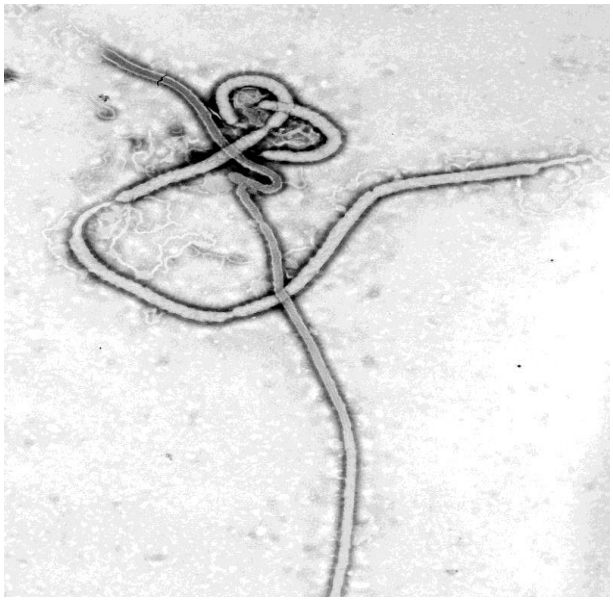
Inkubacija je za groznicu Marburg 3-9 dana, a za Ebolu 2-21 dan. Ovi virusi uzrokuju slične bolesti koje karakterizira vrućica, glavobolja, grlobolja i bolovi u mišićima, nakon čega slijedi bol u trbuhu, povraćanje, proljev i osip uz unutarnje i vanjsko krvarenje, što često uzrokuje šok i smrt. Filovirusi imaju tropizam za makrofage, dendritičke stanice, intersticijske fibroblaste i endotelne stanice. Vrlo visoki titrovi virusa prisutni su u brojnim tkivima, uključujući jetru, slezenu, pluća i bubrege te u krvi i drugim tekućinama. Ovi virusi, od svih virusnih hemoragijskih groznica uzrokuju najviši mortalitet (25-90%).

Čini se da infekcije filovirusima uzrokuju imunosupresiju. U smrtnim slučajevima često je utvrđen oslabljeni humoralni imunosni odgovor. Virusni antigeni u serumu mogu se detektirati pomoću ELISA testa, koji je brzi probirni test iz humanih uzoraka. RT-PCR može se također koristiti za kliničke uzorke. Serum bolesnika i drugi uzorci mogu sadržavati zarazni virus što predstavlja opasnost pri izvođenju testova za filoviruse. Testiranja se mogu provoditi samo pod strogim uvjetima biološke sigurnosti i zaštite.

Bolest uzrokovana virusom Marburg („brat od Ebole“) prepoznata je prvi put 1967. god. u laboratorijskih radnika izloženih tkivima afričkih zelenih majmuna (*Cercopithecus aethiops*) koji su bili uvezeni u Njemačku i Jugoslaviju. Prenosili su se s bolesnika na medicinsko osoblje uz visoki mortalitet. Serološka ispitivanja ukazala su da je virus prisutan u Istočnoj Africi i uzrokuje infekcije kod ljudi i majmuna (15).

3. EBOLA VIRUS

Virus ebole, otkriven je 1976. godine u Zairu (sada Demokratska Republika Kongo), te prvi izoliran od Myriam Louise Ecran, 42-godišnje belgijske časne sestre koja je radila u bolnici Mission Yambuku i koja je umrla brinući se o oboljelima od ove, tada nepoznate bolesti. Početno ime „virus Yambuku“ je promijenjeno, na prijedlog međunarodne komisije, u „Ebola virus“, po obližnjoj rijeci. Virus ebole, izvorno je opisan kao srodni filovirus virusu Marburg, te nazvan po izduženom, fleksibilnom obliku (16).



Slika 2. Ebola virus - elektronski mikroskopom

Preuzeto s: https://hr.wikipedia.org/wiki/Ebola_virus

Pojedini autori smatraju da je virus ebole prouzročio i neke bolesti koje su obilježile svijet, poput „crne smrti'“ koja je u 14. stoljeću pokosila čovječanstvo. „Crna smrt“ bila je naziv pandemije koja je harala u Srednjem vijeku, usmrtivši oko 75 milijuna ljudi. Danas, veliki broj znanstvenika prema opisanim simptomima i brzini širenja bolesti smatra da crna smrt nije bila pandemija kuge, već virus sličan eboli.

Ebola virusna bolest je opasna karantenska zarazna bolest čija se do sada najveća zabilježena epidemija pojavila u Zapadnoj Africi, krajem 2013. i početkom 2014. godine, te

se proširila u pet zemalja regije (Gvineja, Liberija, Nigerija, Sierra Leone i Mali). Tijekom kasnog ljeta 2014. došlo je do nepovezane epidemije u Demokratskoj Republici Kongo.

Postoji šest vrsta virusa ebole. Otkriveni su redom kako slijedi:

- **Sudan (SUDV) -** 1976. godine u Sudanu je Sudanski virus postao prva vrsta virusa ebole koja je otkrivena.
- **Zaire (EBOV) –** iste godine kasnije otkrivena je vrsta Zairskog virusa ebole, koji je ujedno najpoznatiji.
- **Reston (RESTV) -** 1989. godine otkrivena je vrsta Reston virusa ebole na Filipinima, međutim nije došlo do smrtnih slučajeva, iako su 4 osobe razvile antitijela na virus. Ova vrsta nije patogena za ljude.
- **Taï Forest (TAFV- *Cote d'Ivoire ebolavirus*) -** vrsta virusa ebole šuma Taï otkrivena je 1995. godine na Obali Bjelokosti.
- **Bundibugyo (BDBV) -** vrsta virusa ebole Bundibugyo otkrivena je tijekom epidemije u Ugandi 2007., sa stopom smrtnosti od 40 %.
- **Bombali** - nedavno otkrivena vrsta virusa ebole, prvi put prijavljena 27. srpnja 2018. Otkrio ih je i sekvencirao istraživački tim iz Sjedinjenih Država, u području Bombali na sjeveru Sierra Leonea, Zapadna Afrika. Virus je pronađen u angolskom šišmišu. Godine 2019. virus je pronađen kod angolskih slijepih miševa na jugoistoku Kenije i jugoistoku Gvineje. Bombali virus ebole ima sposobnost zaraziti ljudske stanice, iako se još nije dokazalo da je patogen za ljude (17).

Genom virusa ebole se sastoji od negativno orijentirane RNK molekule, veličine 19 kilobaza (kb), koja kodira 7 virusnih proteina: nukleoprotein, virionski protein (VP) 35, VP40, glikoprotein (GP), VP30, VP24 i RNK-ovisnu polimerazu. Virusne čestice su duguljastog oblika, otprilike 800-1000 nm dužine i 80 nm u promjeru.

Rezervoarom virusa ebole smatraju se šišmiši (ili letipsi), kod kojih su dokazane ebolavirusna RNK i antitijela, no nisu definitivno potvrđeni kao glavni rezervoari. Imunopatogeneza ebole je kompleksna i zahtijeva ozbiljna istraživanja.

Prema Centru za kontrolu bolesti, SAD, definicija slučaja ebole razlikuje nekoliko kategorija:

- **Osoba pod sumnjom**: osoba koja ima konzistentne simptome i rizične faktore.

- **Klinički kriteriji**: febrilitet, jaka glavobolja, mijalgije, povraćanje, dijareja, bolnost u trbuhu, hemoragije.
- **Epidemiološki kriteriji**: kontakt s krvlju ili drugim tjelesnim izlučevinama bolesnika s dokazanom ili suspektnom EBV, boravak ili putovanje u područja epidemije ili kontakt sa šišmišima ili životinjskim primatima u endemskom području.
- **Vjerojatni slučaj**: Slučaj koji prema epidemiološkim kriterijima ima visoki ili niski rizik ekspozicije.
- **Visoki rizik**: Ubod injekcijskom iglom ili kontakt sluznica s krvlju ili izlučevinama bolesnika. Direktni kontakt kože s krvlju ili izlučevinama bez zaštitne opreme. Rad s kliničkim materijalom (krv, tjelesne tekućine) bez odgovarajuće zaštitne opreme i standardnih biozaštitnih mjera. Direktni kontakt s leševima bez zaštitne opreme.
- **Niski rizik**: Kućni kontakt s oboljelim, drugi bliski kontakt u zdravstvenoj ustanovi ili u zajednici (boravak unutar jedan metar od bolesnika, u bolesničkoj sobi kroz dulje vrijeme bez zaštitne opreme ili kratak direktni kontakt kao što je rukovanje s bolesnikom bez zaštitne opreme). Kratki kontakt, kao što je prolazak pored oboljele osobe ili kroz bolnicu ne predstavlja bliski kontakt.
- **Potvrđeni slučaj**: Slučaj s laboratorijski potvrđenom infekcijom virusom ebole.
- **Nepoznata ekspozicija**: Boravak u zemlji u kojoj je u tijeku epidemija ebole unutar 21 dana bez visokog ili niskog rizika ekspozicije (18).

Stabilnost i održivost virusa ebole u krvi i/ili drugim tjelesnim tekućinama je takva da može preživjeti satima na sobnoj temperaturi (20 °C - 25 °C), a tjednima na niskoj temperaturi (4 °C). Virus ebole je samo umjereno otporan na toplinu i može se inaktivirati toplinskom obradom (> 60 °C) najmanje 1 sat. Također je osjetljiv na ultraljubičasto svjetlo, gama zrake i mnoge kemijske reagense, uključujući eter, peroctenu kiselinu, natrijev hipoklorit i formaldehid (19). Virus ebole uništava se sapunom, dezinfekcijskim sredstvima, sunčevim zrakama ili sušenjem. Živi vrlo kratko na površinama koje se nalaze na suncu ili su suhe.

3.1. Geografska i demografska distribucija

Do sada je virus ebole uglavnom endemičan za afrički kontinent, posebno u zapadnoj Africi. Druge zemlje, kao što su Sjedinjene Države, Tajland, Ujedinjeno Kraljevstvo, Kanada i Španjolska, imale su sporadične i moguće uvezene slučajeve ebole. Prirodni okoliš afričkog kontinenta pruža povoljne uvjete za opstanak virusa ebole. Prvo, prirodni i alternativni domaćini virusa ebole kao što su šišmiši i majmuni, su široko rasprostranjeni u Africi. Drugo, prema povijesnim podacima, Ebola groznica je uglavnom prisutna između 10 stupnjeva sjeverno i južno od ekvatora, s temperaturom koja pogoduje preživljavanju virusa ebole tijekom cijele godine (20).

Ebola virus može zaraziti ljude u bilo kojoj dobnoj skupini. U nekim područjima, oko 80% slučajeva Ebola groznice, bilo je kod odraslih između 21 i 60 godina, vjerojatno zato što je većina ljudi u ovoj dobnoj skupini najviše fizički aktivna i stoga će biti više izloženi patogenu. Stopa smrtnosti za dobnu skupinu mlađih od 21 godinu je značajno niža od one u dobnoj skupini od 45 godina i starijih. Zbog lakoće prijenosa s čovjeka na čovjeka preko bliskog kontakta, medicinski radnici pripadaju visokorizičnoj populaciji. Neke studije su otkrile kako su visokorizična zanimanja za virus ebole: medicinske sestre, liječnici, laboratorijski tehničari i liječnički asistenti. Prema tome, za prijenos virusa ebole su pogodne bolnice, klinike i jedinice za liječenje ebole (21).

3.2. Infektivni proces

Pacijenti u zaraznoj fazi predstavljaju glavni izvor infekcije za prijenos s čovjeka na čovjeka. Inkubacija traje do 21 dan, te je to razdoblje epidemiološki za karantenu. Groznica i drugi simptomi, poput glavobolje, umora i proljeva, često se pojavljuju u ranijim fazama bolesti, prije značajnih promjena laboratorijskih nalaza, što omogućuje pravovremenu identifikaciju sumnjivih bolesnika. Međutim, početni klinički znakovi nisu specifični. Stoga su laboratorijski testovi neophodni za potvrdnu dijagnozu. Test lančane reakcije polimerazom (*eng. polymerase chain reaction*- PCR) za otkrivanje nukleinske kiseline Ebola groznice u krvi, može postati pozitivan već nakon pojave prvih simptoma, u periodu od 2. do 16. dana. Imunoglobulin M (IgM) može se otkriti već 2 dana nakon početka bolesti, a imunoglobulin G

(IgG) obično se pojavi između 6. i 18. dana nakon pojave kliničkih znakova. Postojanost IgM i porast IgG titra važni su pokazatelji za dijagnozu infekcije virusom ebole. U parnim uzorcima seruma, smanjenje IgM titra ili porast (više od četiri puta) IgG titra, ili oba mogu karakterizirati nedavnu infekciju. IgM obično nestaje u roku od 30 do 168 dana nakon infekcije, dok IgG može postojati godinama.

Kadaver (lat.) - mrtvo tijelo, leš, također predstavlja važan izvor zaraze. Tradicionalni obredi sahrane u Africi obično uključuju prisni kontakt s lešom, što olakšava širenje virusa. Epidemiološki podaci otkrivaju da je 68% zaraženih slučajeva u Gvineji tijekom izbijanja Ebola hemoragijske groznice 2014. bilo povezano s pogrebima.



Slika 3: Pokapanje umrlih od ebole najriskantniji posao u Africi.

Preuzeto s: https://www.seamusmurphy.com/Photography/Ebola-Outbreak/1

Virusna RNK može se otkriti 1. mjesec nakon početka bolesti u vaginalnim, rektalnim i konjunktivnim izlučevinama, te do 3 mjeseca u uzorcima sjemena, što ukazuje na postojanost virusa ebole kod rekonvalescentnih bolesnika. Iako je moguć i seksualni prijenos, ne postoje dokazi koji bi podupirali prijenos između partnera (22).

Za neke epidemije smatraju se odgovornima preživjeli i majke koje su možda dojenjem prenijele virus ebole svojoj bebi. U jednom od istraživanja, virus je otkriven u spermi preživjelih čak i tijekom 270 dana nakon zaraze (23).

3.3. Klinička slika

Filovirusne hemoragijske groznice imaju razdoblje inkubacije od 5 do 10 dana (u rasponu između 2 do 19 dana). Bolest započinje naglo pojavom groznice, obično praćenom mijalgijom i glavoboljom. Groznici se pridružuje kombinacija mučnine i povraćanja, bolova u trbuhu, proljeva, bolova u prsima, kašlja i faringitisa. Ostali uobičajeni simptomi su fotofobija, limfadenopatija, crveno oko „konjunktivalna injekcija“, žutica i pankreatitis. Oštećenja središnjeg živčanog sustava odnose se na somnolenciju, delirij ili komu. Kako bolest napreduje, manifestacije krvarenja, kao što su petehije i ekhimoze oko mjesta uboda igle i krvarenja sluznice membrane, javljaju se u polovine ili više pacijenata. Oko 5. dana, većina pacijenata razvije makulopapularni osip na trupu. U drugom tjednu pacijentovo stanje se ili značajno poboljšava ili pacijent umire u šoku s multiorganskom disfunkcijom, često praćenom diseminiranom intravaskularnom koagulacijom, anurijom i zatajenjem jetre. Rekonvalescencija može biti dugotrajna i praćena artralgijom, orhitisom, ponavljajućim hepatitisom, transverzalnim mijelitisom ili uveitisom (13).

3.4. Patogeneza i patologija

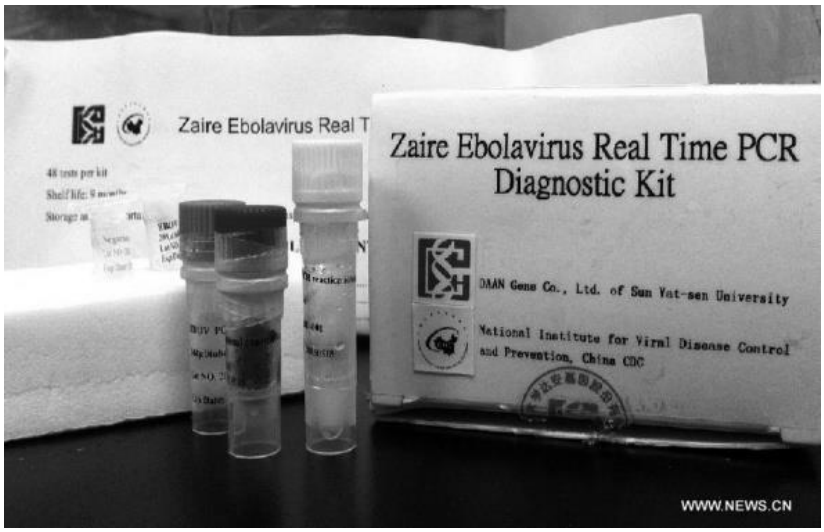
Filovirusna bolest ima slične nalaze kod ljudi i primata. Viremija traje kroz akutno razdoblje, a njen nestanak podudara se s kliničkim poboljšanjem i pojavom antitijela u krvi. Učinkoviti imunosni odgovor vjerojatno nije samo humoralni jer pasivni prijenos antitijela ne štiti od eksperimentalne inokulacije. Moguća objašnjenja za neuspjeh u uspostavljanju djelotvornog imunosnog odgovora u smrtnim slučajevima uključuju prisustvo imunosupresivne sekvence aminokiselina u filovirusnom glikoproteinu. Vidljivo je postmortalno izlučivanje topljivog glikoproteina u stanicama zaraženim virusom ebole i obilno oštećenje limfnih čvorova. Pored morfološke osnove za multiorganske funkcionalne nedostatke, citokini se intenzivno aktiviraju kod bolesnih ljudi ili izoliranih, inficiranih ljudskih nuklearnih stanica. Suprotno tome, infiltrati upalnih stanica su minimalni. Diseminirana intravaskularna koagulacija može biti važna u nekim situacijama, ali obično nije dominantan mehanizam vaskularnog oštećenja (13).

3.5. Dijagnostika

Prisutnost trombocitopenije i leukopenije s povišenim razinama transaminaza (razine aspartat aminotransferaze veće od razine alanin aminotransferaze) karakteristična je za filoviruse i neke druge virusne hemoragične groznice. Ozbiljan progresivan tijek s bolovima u trbuhu i proljevom, dovodi do sumnje na filovirus. Osip koji nastaje ne vidi se kod ostalih virusnih hemoragičnih groznica (13).

Laboratorijski se ebola dijagnosticira dokazom uzročnika pomoću ELISA testa detekcije antigena ili lančanom reakcijom polimeraze u stvarnom vremenu (RT-PCR) te serološki, tj. mjerenjem specifičnih protutijela. Iako je razvijen sustav in situ hibridizacije nukleinskih kiselina genoma VHF virusa (virusne hemoragične groznice), posebno za LCM (virus limfocitnog koriomeningitisa) i Ebola virus, ove metode zamijenjene su novijom RT-PCR metodom.

RT-PCR test je vrlo korisna metoda za brzu i definitivnu dijagnozu većine VHF infekcija. Upotrebom RT-PCR-a, genom virusa ebole otkriven je u roku nekoliko sati od dolaska u laboratorij, u 12 od prvih 14 uzoraka krvi.



Slika 4: Uspješno proizvedeni setovi za testiranje virusa ebole.

Preuzeto s: http://www.ecns.cn/2014/09-20/135388.shtml

3.6. Terapija i profilaksa

Kontinuirana pojava epidemije Ebola groznice u Africi s potencijalnim rizikom širenja epidemije na drugim kontinentima, kao i mogućnost korištenja virusa ebole kao bio-oružja, ukazalo je na svjetsku prijetnju koju predstavlja ova bolest, te samim tim čini razvoj učinkovitih terapija protiv Ebola groznice jednim od glavnih prioriteta javnog zdravstva.

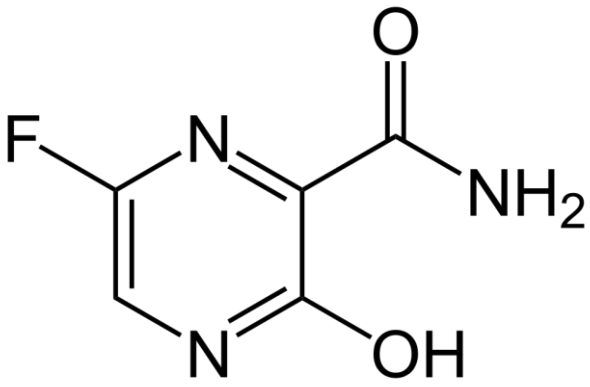
Razvoj antivirusnih lijekova protiv virusa ebole dosad je bio usporen zbog poteškoća u proučavanju njihovog životnog ciklusa *in vitro*. Virus ebole pripada biološkim agensima iz skupine 4: onaj koji uzrokuje tešku bolest kod ljudi i predstavlja ozbiljnu opasnost za radnike; može predstavljati veliki rizik za širenje u okolinu, a obično na raspolaganju nema djelotvorne profilakse ili liječenja (24).

Osnovne smjernice simptomatskog liječenja bolesnika s ebolom (*Basic guidelines for the treatment of Ebola patients*) su (25):

- **Oralna i iv hidracija** (kristaloidi)
- **Antipiretici i analgetici** (paracetamol, tramadol (morfin-0,1 mg/kg s.c.)
- **Mučnina, povraćanje, dispepsija** (prometazin, metoklopramid, cimetidin)
- **Anksioznost, agitacija, konfuzija** (klorpromazin, diazepam)
- **Antibiotici širokog spektra, antimalarici**
- **Adekvatna ishrana**

Sve veće razumijevanje patogenetskih mehanizama virusa ebole i kliničkog tijeka bolesti, pruža nove pristupe prevenciji i liječenju. Iako oštećenje stanica prilikom Ebola groznice često rezultira ozbiljnim posljedicama kod više organa, može se očekivati oporavak funkcije organa ako pacijenti dobivaju odgovarajuću njegu s tekućinama i elektrolitima; održavanje oksigenacije i perfuzije tkiva; respiratorna, bubrežna i kardiovaskularna podrška.

Favipiravir (T-705) je antivirusni lijek trenutno u Japanu odobren kao terapija protiv gripe koja inhibira RNK ovisnu polimerazu. Modeli miša i studije stanične kulture pomogli su identificirati favipiravir kao potencijalnu terapiju za Ebola groznicu. Značajno smanjenje količine virusa primijećeno je kod pacijenata liječenih favipiravirom.



Slika 5: Strukturna formula Favipiravira

Preuzeto s: https://en.wikipedia.org/wiki/Favipiravir

Glavni izazovi za upravljanje budućim epidemijama ebole uključuju uspostavljanje rane kontrole epidemije te raniju njegu i liječenje pacijenata u siromašnim područjima. Pored toga, bit će važno razvijati cjepivo protiv ebole i usvajati politiku za njegovu uporabu u epidemijskim i pred-epidemijskim situacijama (26).

Kao rezultat mnogih istraživanja, očekuje se nekoliko lijekova, bioterapija ili profilaktičko/ terapijsko cjepivo na svjetskom tržištu (27).

3.6.1. Eksperimentalno cjepivo protiv ebole

Nedavna publikacija Centra za virusna vektorska cjepiva opisala je živi, atenuirani, rekombinantni virus vezikularnog stomatitisa (rVSV) kao kimerno cjepivo protiv virusa HIV-a. Sistem vektora rVSV istražuje se kao platforma za razvoj više cjepiva.

Cjepivo protiv rVSV-ZEBOV(*Recombinant vesicular stomatitis virus–Zaire Ebola virus)* je vektor koji je nadležan za replikaciju u kojem je VSV glikoproteinski (G) gen zamijenjen glikoproteinskim (GP) genom ZEBOV. Višestruki primjerci GP-a izraženi su i sastavljeni u virusnu ovojnicu koja je odgovorna za izazivanje zaštitnog imuniteta. Cjepivo (označeno V920) izvorno je izumio Nacionalni laboratorij za mikrobiologiju u Kanadi, koje su dalje razvili NewLink Genetics Corp. i Merck & Co., a sada je u završnoj fazi registracije od strane Merck-a. V920 cjepivo nije uzrokovalo toksičnost nakon intramuskularne ili intrakranijalne injekcije primata, te nije imalo reproduktivnu ili razvojnu toksičnost na modelu štakora.

Preko 20 000 ljudi je primilo cjepivo u kliničkim ispitivanjima; cjepivo se pokazalo sigurnim i dobro se podnosi. Prvih nekoliko dana nakon cijepljenja, mnoga cjepiva imaju blagu reakciju akutne faze s vrućicom, glavoboljom, mijalgijom i kratkim trajanjem artralgije; ovo razdoblje povezano je s viremijom niske razine, aktiviranjem antivirusnih gena i povećanom razinom kemokina i citokina. Oligoartritis i osip koji se pojavljuju u drugom tjednu pojavljuju se s malom učestalošću, a obično su blago umjerene težine i samo-ograničeni. V920 cjepivo korišteno je u ispitivanju učinkovitosti III faze za vrijeme zapadnoafričke epidemije ebole 2015. godine, pokazujući 100% zaštitu od bolesti virusa ebole. Potom je raspoređeno za kontrolu epidemije ebole u središnjoj Africi. Prvi rVSV vektor bi po svim mjerilima trebao dostići završnu fazu razvoja i na taj način pružiti rješenje za kontrolu alarmantne bolesti - Ebola groznice (28).

Zmapp je prvi lijek koji se eksperimentalno koristio protiv bolesti virusa ebole. Razvijen je u tvornici duhana *Nicotiana benthamian*. ZMapp je koktel antitijela – „tajni serum“ protiv virusa ebole. Sastoji se od 3 antitijela koja su ciljano usmjerena protiv određenih proteinskih struktura virusa ebole, te na taj način pojačavaju sposobnost pacijenata da se bore protiv ebole. Zmapp se primjenjuje nakon izlaganja virusu ebole. Prvi put je korišten na ljudima tijekom epidemije virusa ebole u Zapadnoj Africi 2014. god., nakon što je prethodno testiran samo na životinjama.

3.6.2. Higijena ruku

Virus ebole širi se izravnim kontaktom s krvlju ili tjelesnim tekućinama zaražene osobe. Virus iz krvi i tjelesnih tekućina može ući u tijelo kroz oštećenu kožu ili sluznicu očiju, nosa ili usta. U većini slučajeva to se događa dodirivanjem lica kontaminiranim rukama. Higijena ruku najučinkovitiji je način sprječavanja širenja opasnih mikroorganizama, poput virusa ebole.

Pravilan postupak higijene ruku opisan je u nastavku.

- Kad ruke nisu vidno zaprljane, potrebno je upotrijebiti sredstva za čišćenje ruku na bazi alkohola. Ovi proizvodi obično sadrže 60-95% etanola ili izopropanola.

- Kad su ruke vidno zaprljane prljavštinom, krvlju ili drugim tjelesnim tekućinama, potrebno je koristiti sapun i vodu. Antimikrobni sapuni nemaju dokazanu korist u odnosu na pranje ruku običnim sapunom i vodom.
- Blagu otopinu klora (0,05%) treba koristiti tamo gdje sredstva za čišćenje i sapun nisu dostupni. Višekratna uporaba 0,05% -tne otopine klora može uzrokovati iritaciju kože (29).

3.7. Utjecaj virusa ebole na mentalno zdravlje

Preživjeli su doživjeli akutnu bolest opasnu po život u stranom i strašnom okruženju, o njima brinu ljudi koje ne poznaju i čija lica ne mogu vidjeti. Iskustvo je posebno zastrašujuće za djecu, koja su često sama. Mnogi preživjeli svjedočili su smrti članova obitelji. Nadalje, često nisu u mogućnosti prisustvovati pokopu ili, zbog rizika od prenošenja virusa, vidjeti leš svog voljenog. Smrt roditelja i njegovatelja rezultirala je velikim brojem siročadi.

Nakon otpusta iz bolnice i povratka u zajednicu, mnogi preživjeli doživljavaju stigmu i izolaciju, ponekad čak i od članova obitelji. Fizičke posljedice mogu spriječiti nastavak rada, sa značajnim psiho-socijalnim posljedicama. Suočeni s takvim velikim teškoćama, tugom, akutnim stresom, tjeskobom, depresijom, poremećajima spavanja, poremećajima upotrebe alkohola, često doživljavaju posttraumatski stresni poremećaj, koji nerijetko može uzrokovati suicidalno ponašanje (30).

3.8. Ebola virus kao biološko oružje

Sve lakši nekritički i neetični pristup suvremenim znanjima i tehnologijama, ne samo u području mikrobiološkog inženjerstva, na mnogo mogućih načina povećava izglede za ubrzavanje razvitka novih vrsta uzročnika smrtonosnih zaraznih bolesti, uključujući i one zasad neizlječive, kao što su HIV/AIDS (SIDA), ebola, hepatitis C, lyme borelioza, hantavirusni plućni sindrom (HPS) i teški akutni respiratorni sindrom (SARS) (31).

Među uzročnike zaraznih bolesti koji su tijekom razdoblja **Hladnog rata** razmatrani, iskušavani ili možebitno ponegdje potajice zlorabljeni kao mikrobiološko oružje, ubrajaju se mnogi uzročnici među kojima se nalazi i virus ebole (32).

Prijenos s osobe na osobu, potencijalni je način širenja nekih bio-terorističkih agensa. Ebola se može prenijeti od strane zaraženog terorista. Terorist treba putovati do predviđenog područja tijekom perioda inkubacije, kako bi pokrenuo prijenos od osobe do osobe, kontaktom s krvlju, tjelesnim izlučevinama i tkivima zaraženih životinja ili ljudi (33).

Neki biološki agensi onesposobljavaju žrtvu, dok drugi ubijaju. Virus ebole, na primjer, ubija čak 90 % žrtava u nešto više od tjedan dana. Budući da je stopa smrtnosti od ove vrlo zarazne bolesti velika, te zbog jednostavnog prijenosa s osobe na osobu, ovaj virus ima potencijal da se koristi kao bio-oružje. CDC je virus ebole zbog više razloga klasificirao kao prijetnju bioterorizmom kategorije A. Međutim, do sada nema izvještaja o događaju bioterorizma koji koristi virus ebole jer to ima određena ograničenja za učinkovitu upotrebu. Teško se priprema i brzo postaje neučinkovit ako je izložen otvorenom zraku.

Da bi se koristio za bioterorizam, virus ebole se proizvodi ili prirodno ili sintetički. Do 2001. zabilježeno je osam slučajeva u kojima su teroristi pokušali nabaviti ovaj virus. Jedan je dobiven od zakonitog dobavljača, jedan je ukraden, a jedan je proizveden samostalno, dva su nabavljena iz prirodnih izvora, a tri su imala nepoznate izvore (34).

Pojedini vojni stručnjaci smatraju kako je virus ebole upotrebljiv kao biološko oružje, upravo zbog svoje velike smrtnosti i efikasnosti. Međutim, mišljenja su podijeljenja, jer upotreba virusa ebole kao biološkog oružja, zahtijeva profesionalnu stručnost rukovanja istom, čime se ipak ne može pohvaliti veliki broj terorista ili fanatika.

3.8.1. Senzacionalizam i širenje straha

To što se virus ebole nalazi na popisu mogućih bioterorističkih agensa, ne znači nužno da će biti lako iskoristiv u bioterorizmu. Ideju da se virus ebole može upotrijebiti kao biološko oružje, treba promatrati s velikim skepticizmom, tvrde stručnjaci za bioterorizam. Iako je smrtonosna, ebola je nestabilna kada je uklonjena s domaćina, zbog čega je naoružanje ovim virusom malo vjerojatno.

"Šansa da se Zairski soj virusa ebole pretvori u biološko oružje, manja je od nule“, izjavio je stručnjak za kemijsko oružje **Hamish de Bretton-Gordon**.

Da bi se virus ebole pretvorio u biološko oružje, teroristička organizacija mora prvo nabaviti živog domaćina zaraženog virusom, čovjeka ili životinju. Samo nekoliko životinja služi kao domaćin ebole, uključujući primate, šišmiše i šumsku antilopu, a nijednu od njih nije lako zadržati.

Jednom kada je živi domaćin zarobljen, trebalo bi ga prevesti u "prikladno opremljen" laboratorij, kako bi se izolirao virus. Do takvih laboratorija, poznatih kao Laboratoriji kategorije 4 ili Biosigurnosti 4, nije lako doći. Neuspjeh u jednom od ovih laboratorija pri rukovanju virusom ebole, vjerojatno bi doveo do smrti onoga tko radi oružje.

Ako bi teroristička organizacija uspjela pronaći domaćina, dobiti pristup laboratoriju kategorije 4 i izolirati virus, još uvijek bi im trebalo dosta posla prije nego što bi mogli koristiti virus ebole kao biološko oružje. Postupak naoružavanja biološkim agensom složen je i višesatni, uključuje obogaćivanje, rafiniranje, učvršćivanje, mljevenje i pripremu.

Ebola nije prikladna za bilo koji od ovih procesa, koji su dizajnirani na način da osiguraju preživljavanje biološkog uzročnika uslijed traumatičnog iskustva npr. pucanja iz rakete, ispuštanje iz zrakoplova i izlaganje teškim klimatskim uvjetima.

Antraks se koristi kao biološko oružje jer je izuzetno izdržljiv. Može preživjeti stoljećima u zemlji, podnoseći mrazeve, ekstremne temperature, vjetar, sušu i kišu. Nasuprot otpornosti bakterija antraksa, virus ebole osjetljiv je na klimatske uvjete, poput izlaganja suncu i ekstremnim temperaturama. Nakon što se virus izolira iz domaćina, zahtijeva vrlo specifično okruženje u kojem će preživjeti, uključujući relativno visoke temperature i vlažnost.

Mnogi od najsmrtonosnijih virusa i toksina koje CDC svrstava u moguća sredstva bioterorizma mogu se prenositi s osobe na osobu putem zraka, i mogu vrlo brzo zaraziti mnogo ljudi.

Suprotno vjerovanju - vjerojatno iz filma" Izbijanje "- Ebola se ne prenosi zrakom. Prenosi se putem konzumiranja kontaminiranog mesa i izravnog kontakta sa zaraženom tjelesnom tekućinom. Stoga se zbog načina prenošenja, virus ebole smatra manje zaraznim od virusa koji se prenose zrakom (35).

Ipak, ebola kao biološko oružje predstavlja veliku prijetnju za ljude zbog visoke stope smrtnosti. Sovjetski Savez je navodno proizveo Ebola virus kao biološko oružje u okviru petogodišnjeg plana provedenog između 1986. i 1990., ali dokazi o tome da se on zapravo koristio nisu pronađeni.

Može li neka bioteroristička skupina - ili, što je još vjerojatnije, tajni nacionalni program biološkog oružja, poput onog koji je vodio Sovjetski Savez za vrijeme Hladnog rata - uzeti Ebolu i preinačiti je u aerosolnu ili zarazniju bolest? To je nemoguće, prvenstveno jer se jednostavno ne zna dovoljno o ovom virusu da bi se spontano inicirale nove osobine. Ako će teroristi riješiti sve probleme inženjeringa biološkog oružja, vjerojatno će odabrati puno bolje opcije od virusa ebole.

Teroriste karakteriziraju najčešće pogubljenja i eksplozije, jer se time mogu dobiti ne samo strah, već i zasluge za izazivanje straha. Od upotrebe bolesti poput ebole, ne mogu dobiti ništa, jer je teško dokazati da je bila namjerna.

Ebola nije oružje; to je spoj ljudi i njihove okoline. Riječ je o neuspjehu javnog zdravstva u Gvineji, Liberiji i Sierra Leoneu. Ostatku svijeta preostaje djelovati i pomagati ljudima tih zemalja (36).



Slika 6: Epidemija ebole u Liberiji

Preuzeto s:
http://www.survivorstruths.org/liberia_and_the_ebola_epidemic_a_dubious_distinction

4. FORENZIČKA MIKROBIOLOGIJA

Još uvijek postoji zabrinutost zbog mogućih napada bioterorizma, najčešće zbog:

- globalnih sukoba,
- putovanja i
- izbjegličkih kriza.

Forenzička mikrobiologija je relativno nova znanstvena disciplina, koja se koristi za analizu mogućih napada bioterorizma, nenamjernih oslobađanja mikroorganizama ili toksina.

"Otiskom prsta" patogenih uzročnika dobivamo jedinstvenu identifikaciju mikroorganizama.

Kombinacija različitih disciplina poput mikrobiologije, infektologije, populacijske genetike, kemije, fizike, statistike i računalnih znanosti važna je za dobivanje što više dokaza iz bioloških materijala, koji se koriste u bioterorističkom napadu (37).

Forenzičke tehnike se često koriste u pravnim slučajevima koji uključuju zločine nad osobama ili imovinom, a sve češće mogu uključivati slučajeve bioterorizma, zločina protiv prirode, medicinske nepažnje ili traženja podrijetla bolesti povezane s hranom i usjevima. S obzirom na brzi napredak sekvenciranja genoma i komparativne tehnike genomike, postavlja se pitanje kako bi se oni mogli koristiti za rješavanje slučajeva forenzičke prirode usredotočujući se na upotrebu mikrobiološke analize sekvenci genoma. Takve analize se oslanjaju na sve veći broj mikrobioloških genoma prisutnih u javnim bazama podataka, sposobnost pojedinih istražitelja da brzo slijede čitave genome i sve veću dubinu razumijevanja njihove evolucije i funkcije. Prihvaćeni su prijedlozi kako se usporedna mikrobiološka genomika može primijeniti na forenzičkoj osnovi i predstavljati mogućnosti za budući razvoj forenzičkih tehnika. Poseban naglasak je na području genomske epidemiologije, koja koristi brzo sekvenciranje cijelog genoma da bi se identificirao izvor i spriječilo širenje epidemija.

Mikroorganizmi su filogenetski raznoliki i sastoje se od virusa, arheje, bakterija, gljivica, protozoa, mikroalgi i mikroskopskih metazoa. Ti su organizmi nevidljivi golim okom, ali svi sadrže jedinstvene sekvence DNK genoma (ili RNK u slučaju nekih virusa). Svaki genom sadrži veliku količinu informacija o sekvenci, koja može omogućiti klasifikaciju i karakterizaciju ovih mikroorganizama, međutim često imaju malo morfoloških znakova da bi omogućili razlikovanje.

Mikrobiološka genomika može se koristiti sekvenciranjem genoma za identificiranje patogena, a tako otkriva njegovo podrijetlo, njegovu potencijalnu razinu patogenosti i način djelovanja, te u konačnici pruža mikrobiološki otisak uzorka povezanog s određenim zločinom, bioterorizmom i sl.

Usporedba slijeda genoma s prirodno prisutnim sojevima patogena, omogućuje brzu identifikaciju bilo koje modificirane regije u genomu. Sustavna identifikacija i obilježavanje svih predviđenih gena prisutnih u genomu, praćeno sličnošću pretraživanja GenBank baze podataka, omogućit će identifikaciju stranih gena. Zbog točnosti računalnih programa za otkrivanje sličnosti između nizova DNK, kao što je široko korišteni BLAST algoritam (*eng. Basic Local Alignment Search Tool*) - algoritam za uspoređivanje primarnih bioloških sekvenci, kao što su aminokiseline različitih proteina ili nukleotidi DNK sekvenci), moguće je s preciznošću odrediti prirodu modificiranog događaja. Ovaj pristup pretpostavlja da je uvedeni gen identificirao odgovorne osobe i na taj način ima jednu podudarajuću sekvencu u bazi podataka (38).



Slika 7: Prof. dr. Dragan Primorac, hrvatski je liječnik, pedijatar, genetičar i forenzičar. Utemeljitelj je forenzičke DNK analize u RH.

Preuzeto s:
https://www.draganprimorac.com/?option=com_content&view=article&id=105&Itemid=74&lang=hr

5. BIOSIGURNOSNI LABORATORIJ (BSL-4)

Nažalost, još uvijek malo znamo o patogenima s teškim posljedicama, kao što je Ebola. Zabrinutost da bi bioteroristi mogli koristiti oružane verzije ove i sličnih bolesti i povećano financiranje studija o odabranim agensima, pridonijeli su pojavi sve većeg broja specijaliziranih laboratorija. Smatra se da su biosigurnosni laboratoriji potrebni za istraživanje bolesti, ali i određenih agensa koji se potencijalno mogu upotrijebiti kao biološka oružja.

Ono što je nekada bilo u domeni državnih laboratorija postalo je gotovo rutinsko istraživanje u javnom i privatnom sektoru. U posljednjem desetljeću, sve veći broj sveučilišta i privatnih organizacija pokrenuo je programe za istraživanje agenasa koji se mogu koristiti kao bio-terorističko oružje.

Koncept biosigurnosnog laboratorija razine 4 (BSL - 4), ujedno i najviše razine biosigurnosti, u principu je jednostavan: odvojiti zaraznog agensa od osoblja koje s njim radi (zatvaranjem agensa u zatvoreni spremnik ili kutiju), manipuliranje izvan kabineta preko rukavica, korištenje zaštitnih odijela, u prostorijama pod pozitivnim pritiskom s dovodnim zrakom. Prihvaćene smjernice služe da se omogući manipulacija, a da se pri tom ne kontaminira laboratorijski radnik ili okoliš (39).

Laboratoriji (BSL4) s pravilno obučenim radnicima, koji pravilno izvršavaju sve zadane operacije, najsigurniji su od svih mikrobioloških laboratorija.

Rutinski postupci u ovim laboratorijima mogu biti opasni po život i imati dalekosežne posljedice, jer cjepiva ili tretmani nisu dostupni za većinu virusa kojima se rukuje u BSL-4 uvjetima. Iako nema primjera zaraznih uzročnika rizične skupine (*risk group* RG4) koji su se proširili na okolnu zajednicu, zabilježene su infekcije i smrtnost radnika u laboratoriju. Postoje dva izvješća o laboratorijskim nesrećama u 2004. godini, koja su uključivala rad s virusom ebole; rezultirala su smrću laboratorijskog radnika, zaraženog preko igle. Nedavno se dogodio slučaj znanstvenika koji radi u laboratoriju u Njemačkoj, također zaražen ubodom igle, koja se upravo koristila za zarazu miša virusom ebole (40).

Iako nesreće proizlaze iz očiglednih opasnosti (kontaminirane oštrice i ugrizi zaraženih životinja), mogu biti opasne i naizgled jednostavne operacije (poput rezanja papira škarama ili uklanjanja traka s raspršivača) koje treba prepoznati i izbjeći.

Fizička izolacija radnika u laboratoriju, ne samo da otežava pružanje pomoći kada je to potrebno, već može imati i psihološki utjecaj na pojedince.



Slika 8: BSL4 - Nacionalni laboratorij za zarazne bolesti Sveučilišta u Bostonu (2018.), započeo s radom na svom prvom patogenu, virusu eboli.

Preuzeto s: https://www.wbur.org/commonhealth/2018/08/20/bus-infectious-disease-lab-begins-ebola-research

Biološki agensi rizične skupine (RG4)

Virusi koji se obrađuju u biosigurnosnim laboratorijima (BSL4), nalaze se u sljedećih sedam taksonomskih porodica:

- *Arenaviridae* (virus Junin, Lassa virus, virus Machupo, Sabia virus, itd.),
- *Bunyaviridae* (hantavirusi i nairovirusi, poput krimsko-kongoanske hemoragične groznice),
- *Filoviridae* (virus Ebole i virus Marburg),
- *Flaviviridae* (srednjoeuropski kompleks s virusom krpeljnog encefalitisa, Omsk hemoragijska groznica, virus šume Kyasanur i ruski proljetno-ljetni encefalitis),
- *Herpesviridae* (herpesvirus *Cercopithecidae* 1, prethodno poznat kao herpes B virus),
- *Paramyxoviridae* (Nipah virus i Hendra virus) i
- *Poxviridae* (variola major, tj. virus malih boginja).

6. SPREMNOST RH NA POJAVU EPIDEMIJE EBOLE

U Republici Hrvatskoj u okviru 21 županijskog zavoda za javno zdravstvo djeluje 113 epidemioloških timova. Otvara se pitanje stupnja zaštite od raznih epidemija infektivnih bolesti, posebice zbog sve manje procijepljenosti opće populacije, zatim aktualne prijetnje migrantske krize, kao i dijela stanovništva koje zbog posla boravi u zemljama koje bilježe epidemije opasnih zaraznih bolesti.

Što god da se pojavi, epidemiološke službe kod nas su spremne za svaku zaraznu bolest. Za vrijeme epidemije ebole, Primorsko-goranska županija je bila mjesto s najvećim brojem zdravstvenih nadzora u Hrvatskoj. Nakon posljednje epidemije ebole, svi povratnici iz zemalja zahvaćenih epidemijom bili su podvrgnuti zdravstvenom nadzoru epidemiologa, posebice radnici na platformama.

„Uvezenih“ slučajeva ebole može biti u bilo kojoj europskoj zemlji ili SAD-u, ali ne očekuju se epidemije afričkih razmjera. Stručnjaci smatraju kako širenje ebole nije moguće u razvijenim zemljama, zbog dostupnosti liječnika i medicinske pomoći te samim tim lakše kontrole.

Rizik od zaraze ebolom u Hrvatskoj je iznimno nizak. Neovisno o tome, imperativ budućeg vremena treba biti prevencija i obrazovanje (educirano medicinsko osoblje).

Rijetke zemlje i zdravstvene institucije imaju prostore koji su adekvatno organizirani za liječenje bolesnika zaraženih virusom ebole. U izolacijama (karantenama) u pravilu bi trebao biti podtlak, odnosno niži tlak nego u vanjskom prostoru, jer bi se na taj način osigurala barijera za mogući izlazak virusa prema vani.

Klinika za infektivne bolesti „ Dr. Fran Mihaljević“ u Zagrebu spremna je za eventualni prihvat pacijenata sa sumnjom na ebolu, ima dijagnostički test, educirano osoblje, zaštitna odijela te prostorne uvjete za zbrinjavanje potencijalnih bolesnika s ebolom, u skladu s postojećim preporukama Svjetske zdravstvene organizacije i CDC-a.

Prije 5 godina (24. listopada 2014.) održana je simulacijska vježba pripravnosti u slučaju sumnje na zarazu virusom ebole, u zagrebačkoj zračnoj luci Pleso. Cilj vježbe bio je provjeriti kako zdravstvene službe štite javnost odnosno imaju li planiran, pripremljen i uvježban odgovor na pojavu zaraze virusom ebole. U Međunarodnu zračnu luku Pleso, prema scenariju vježbe, sletio je zrakoplov iz Frankfurta, u kojem je bio putnik pod sumnjom da je zaražen virusom ebole. Dolazeći na šalter provjere putovnica, putnik se policijskom službeniku požalio na slabost i osjećaj da ima povišenu temperaturu. Policijski službenik, nakon što je utvrdio da je putnik stigao preko Frankfurta iz Liberije, gdje je boravio posljednja tri mjeseca,

o „sumnjivom“ putniku odmah je obavijestio državnog sanitarnog inspektora koji je, odjeven u osobnu zaštitnu opremu, smjestio putnika u odvojenu prostoriju, bez kontakta s drugim putnicima i osobljem. Pozvan je dežurni epidemiolog Zavoda za javno zdravstvo Zagrebačke županije, koji je indicirao hitan prijevoz kolima hitne pomoći u Kliniku za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“, gdje je putnik bio podvrgnut medicinskom tretmanu kako bi se utvrdilo je li ili nije zaražen virusom ebole. Od aerodroma u Velikoj Gorici do bolnice osoba je u vozilu hitne pomoći prevezena u pratnji policije za desetak minuta. Po dolasku u bolnicu, osobu sa sumnjom na ebolu dočekali su liječnik i sestra koji su bili adekvatno pripremljeni u zaštitnoj odjeći koja je u potpunosti prekrivala njihovo tijelo, kako bi se minimalizirala opasnost. Osoba se iz kola hitne pomoć liftom prevozi u izolacijsku jedinicu, gdje se obavlja medicinski pregled, mjere vitalni parametri te se uzorak krvi šalje na testiranje.

Za to vrijeme, na aerodromu su pod nadzor policije i epidemiologa stavljeni i ostali putnici iz aviona, koji će bude li potrebno idućih 21 dan provesti pod pasivnim nadzorom te će se pratiti njihovo zdravstveno stanje. O svemu se odmah obavještavaju i druge zemlje te međunarodne institucije. Ako je epidemiolog postavio sumnju da bi to mogla biti ebola, putnika se tada tretira kao da se radi o eboli dok se ne dokaže suprotno.

Ministarstvo zdravstva smatra kako je ova vježba pokazala da su u slučaju potrebe svi dijelovi sustava spremni – od granične policije, granične sanitarne inspekcije, Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo, hitne pomoći do djelatnika Klinike za infektivne bolesti, kao i da se primjenjuju svi međunarodni zdravstveni standardi i protokoli kako bi se, u slučaju zaraze, smanjio rizik od ebole za druge osobe kao i opasnost za zdravstveno osoblje (41).



Slika 9 :Vježbovni prijem oboljele osobe na Klinici "Dr. Fran Mihaljević"

Preuzeto s: https://obris.org/svijet/ebola-pokrenula-eu-i-vladu-rh-na-djelovanje/

8.ZAKLJUČAK

Bioterorizam u današnjem modernom svijetu predstavlja jednu od najvećih prijetnja čovječanstvu. To je ponajviše zbog visoke stope smrtnosti, relativno jednostavnog načina proizvodnje („atomska bomba siromašnih“) te mogućnosti tajne upotrebe. Dobro isplanirani bioterroristički napadi mogu izazvati maksimalnu štetu i paniku s minimalnim rizikom ranog otkrivanja. Teroristička prijetnja danas može biti lažna, u svijetu društvenih mreža ona može biti tek promocija određenih skupina. Međutim, podjednako tako može biti i realna jer na takav način djeluju organizirane snage u funkciji masovnih osvajačkih projekata.

Borba protiv terorizma, kriminala, kao i sigurnost države, uvjetovana je razvijenom forenzičkom mikrobiologijom, koja jedina zagarantirano može dovesti do ključnih tragova DNK počinitelja kaznenog djela (otisci, ili bilo koji drugi trag), tragova eksploziva i slično.

Zbog antihumanog pristupa, terorizam treba biti strogo osuđen od strane svih grupa i nacija. Niti jedna religija ne potiče na terorizam i nasilje. Nažalost, fenomen terorizma će nastaviti s rastom, a suvremeni svijet će teško pronaći izlaz iz tog zatvorenog kruga.

Biološko oružje na neki način predstavlja savršeno oružje za teroriste, a spektar užasa mogućih bioloških napada gotovo je teško zamisliti. Svi postojeći patogeni mogu biti potencijalni uzročnici napada, a stupanj rizičnosti ovisi o dostupnosti agensa, lakoći širenja i prijenosa. Ebola je kategorizirana kao biološko oružje kategorije A, zbog sposobnosti izazivanja masovne panike i potrebi za posebnom javnozdravstvenom akcijom za liječenje zaraženih. Virus ebole rođen je na kontinentu na kojem djeluju terorističke organizacije poput Boko Harama, Al-Kaide i Islamske države. Razdoblje inkubacije (21 dan) omogućuje potencijalnim teroristima dovoljno vremena da se zaraze, i tako zaraženi putuju među stanovništvom.

I društveno i psihološki, države svijeta nisu spremne za veliku pandemiju virusa ebole, bilo da je ona uvedena prirodno ili zlonamjerno. Dosadašnja izbijanja virusa ebole, uzrokovala su paniku ne samo u zaraženim zemljama, već i širom svijeta, ponekad putem zapravo netočnih informacija (razne teorije zavjere), ili jednostavno zbog senzacionalističkog izvještavanja.

Virusu ebole nedostaje sposobnost prenošenja aerosolom (ne prenosi se zrakom), i to je najvjerojatnije sa stajališta terorista, jedan od najvećih nedostataka za upotrebu virusa ebole kao biološkog oružja. Ipak je potreban jedinstven i kreativan pristup; još uvijek nisu zabilježena eksplozivna oružja virusom ebole. Bez obzira na to, može se učinkovito naoružati

neeksplozivnim metodama. Analogno bombašima samoubojicama, u bioterorizmu zaraženi ljudi postaju biološko oružje. Ova metoda isporuke naziva se "implantacija", pri čemu zaraženi pojedinac ili grupa ljudi postaje vektor ebole, koji će održavati kontakt između osoba i pokušati širiti bolest Ebola groznicu. U slučaju korištenja virusa ebole kao biološkog oružja, nedvojbeno mogu nastati enormne posljedice.

Biološki incidenti zahtijevaju multidisciplinarnu suradnju, uključujući zdravstvo (dodatne edukacije liječnika i stručnjaka), posebice javno zdravstvo, adekvatno upravljanje u hitnim situacijama, provođenje zakona te zahtijevaju posebne intervencije planiranja i reagiranja, kako bi posljedice u slučaju bioterorističkih napada bile što lakše, a broj žrtava što manji.

9. LITERATURA

1. Lakošeljac, D. Zarazne bolesti: Prijetnja čovječanstvu. *Narodni zdravstveni list.* 2019, svibanj/lipanj; 712-713.

2. Preston, R. *Zona usijanja.* Beograd: Dereta. 1999.

3. Kovačević, V. N. i Talijan, M. M. Terorizam: Naoružanje terorista. *Vojno delo.* 2017; 370-391.

4. Centers for Diseases Control and Prevention. Emergency Preparedness and Response: Bioterrorism Overview. 2018.

Preuzeto s: https://www.emergency.cdc.gov/bioterrorism/index.asp (20.6.2019.)

5. S Das i VK Kataria, (Retd). Bioterrorism: A Public Health Perspective. *Med J Armed Forces India.* 2011; 66 (3): 255-260.

Preuzeto s: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4921253/ (26.6.2019.)

6. LTC George W. Christopher, USAF, MC; LTC Theodore J. Cieslak, MC; Julie A. Pavlin, MC; Edward M. Eitzen Jr, MC. Biological Warfare: A Historical Perspective. *Jama*. 1997; 278 (5): 412-417.

Preuzeto s: https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/417896 (3.7.2019.)

7. Centers for Diseases Control and Prevention. Biological and Chemical Terrorism: Strategic Plan for Preparedness and Response. 2000.

Preuzeto s: https://www.cdc.gov/mmwr/PDF/RR/RR4904.pdf (6.7.2019.)

8. Miller JM. Agents of bioterrorism; preparing for bioterrorism at the community health care level. *Infect Dis Clinc North Am.* 2001; 15: 1127-1156.

Preuzeto s: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11780270 (6.7.2019.

9. Riedel, S. MD, PhD. Biological warfare and bioterrorism: a historical review. *Proc (Bayl Univ Med Cent).* 2004; 17 (4): 400-406.

Preuzeto s: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1200679/ (6.7.2019.)

10. Wvatt HW. The role and responsibility of the media in the event of a bioterrorist act. *J Public Health Manage Pract.* 2000; vol. 6 (pg. 63-7)

Preuzeto s: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10977615 (6.7.2019.)

11. Yehuda, R. Ph.D Post - Traumatic Stress Disorder. *The New England Journal of Medicine.* 2002; 346: 108-114.

Preuzeto s: https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMra012941 (7.7.2019.)

12. Jansen, H.J., Breeveld, F.J., Stijnis, C. M.P. Grobusch. Biological warfare, bioterrorism, and biocrime. *Clinical Microbiology and Infection.* 2014; 6: 488-496.

Preuzeto s : https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X(14)64173-2/fulltext (7.7. 2019.)

13. Mandell, G. L., Bennett, J. E., Dolin, R. (Fifth Edition Volume 2). *Principles and Practice of Infectious Diseases.* Churchill Livingstone. 2000.

14. Dawn P. Wooley and Karen B. Byers. (5th Edition). *Biological Safety- Principles and Practices*. Washington, DC: ASM PRESS. 2017.

15. Geo.F.Brooks, Karen C.Carroll, Janet S.Butel, Stephen A.Morse, Timothy A., Mietzner, Marija Tonkić, Marinko Dobec, Maja Abram Jawetz, Melnick & Adelberg. (26.izdanje, 1.hrvatsko izdanje). *Medicinska mikrobiologija* McGraw-Hill Medical Publishing. 2012.

16. Ronnie Henry. Etymologia: Ebola. *Emerg Infect Dis.* 2015; 21(11): 1905.

Preuzeto s: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4622270/ (12.7.2019.)

17. Wikipedia. Bombali ebolavirus. 2019.

Preuzeto s: https://en.wikipedia.org/wiki/Bombali_ebolavirus (12.7.2019.)

18. Markotić, A., Kurolt, I.C., Rukavina, T., Cekinović, Đ., Trošelj Vukić, B. Ebola virusna bolest – emergentna i re-emergentna zarazna bolest. *Infektološki glasnik.* 2015; vol. 35 No. 1, 27-31.

Preuzeto s: https://hrcak.srce.hr/149990 (12.7.2019.)

19. Mitchell SW, McCormick JB. Physicochemical inactivation of Lassa, Ebola, and Marburg viruses and effect on clinical laboratory analyses. *J Clin Microbiol*. 1984; 20:486–9.

Preuzeto s: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6490832 (13.7.2019.)

20. Feldmann H, Geisbert TW. Ebola haemorrhagic fever. *Lancet*. 2011; 377:849–62.

Preuzeto s: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3406178/ (13.7.2019.)

21. Matanock A, Arwady MA, Ayscue P, Forrester JD, Gaddis B, Hunter JC, et al. Ebola virus disease cases among health care workers not working in ebola treatment units – liberia. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2014; 63:1077–81.

Preuzeto s: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25412067 (17.7.2019.)

22. Wen Bin Liu, Zi Xiong Li, Yan Du and Guan Wen Cao. Ebola virus disease: from epidemiology to prophylaxis. *Mil Med Res.* 2015; 2:7.

Preuzeto s: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4440555/ (17.7.2019.)

23. Sow MS, Etard JF, Baize S, Magassouba N, Faye O, Msellati P, Toure AI, Savane I, Barry M, Delaporte E, for the Postebogui Study Group. New evidence of long-lasting persistence of Ebola virus genetic material in semen of survivors. *J Infect Dis*. 2016; 214: 1475-1476.

Preuzeto s: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27142204 (18.7.2019.)

24. Salata, C., Calistri, A., Alvisi, G., Celestino, M., Parolin, C. and Palù, G. Ebola Virus Entry: From Molecular Characterization to Drug Discovery. *Viruses.* 2019; 11(3), 274.

Preuzeto s: https://www.mdpi.com/1999-4915/11/3/274/htm (18.7.2019.)

25. Sterk, E. Filovirus haemorrhagic fever guideline. *Medecins Sans Frontieres Operational Center Barcelona-Athens*. 2008; 1-138.

Preuzeto s : https://www.medbox.org/ebola-guidelines/filovirus-haemorrhagic-fever-guideline/preview (20.7.2019.)

26. Baseler, L., Chertow, D.S., Johnson, K.M., Feldmann, H., Morens, D.M. The Pathogenesis of Ebola Virus Disease. *Annual review of Pathology: Mechanisms of Disease*. 2017; vol. 12: 387-418.

Preuzeto s: https://www.annualreviews.org/doi/abs/10.1146/annurev-pathol-052016-100506 (22.7.2019.)

27. Da-Young Lu, Hong-Ying Wu, Nagendra S. Yarla, Ting-Ren Lu, Bin Xu, Jian-Ding. Ebola Therapeutic Study and Future Directions. *Infectious Disorders-Drug Targets.* 2019; vol. 19: 17-29.

Preuzeto s: http://www.eurekaselect.com/164650/article (26.7.2019.)

28. Monath, T.P., FAst, P.E., Modjarrad, K., Clarke, D.K., Martin, B.K., Fusso, J., Nichols, R., Heppner, D.G., Simon, J.K., Dubey, S., Troth, S.P., Jayanthi, W., Singh, V., Coller, B.A.,

Robertson, J.S. rVSVΔG-ZEBOV-GP (also designated V920) recombinant vesicular stomatitis virus pseudotyped with Ebola Zaire Glycoprotein: Standardized template with key considerations for a risk/benefit assessment. *Vaccine X*. 2019; 1: 100009.

Preuzeto s: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6668225/ (26.7.2019.)

29. Centers for Disease Control and Prevention. Ebola Virus Disease: Handwashing. 2018.

Preuzeto s: https://www.cdc.gov/vhf/ebola/prevention/handwashing.html (26.7.2019.)

30. World Health Organization. Interim Guidance: Clinical care of survivors of Ebola virus disease. 2016.

Preuzeto s:
https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/204235/WHO_EVD_OHE_PED_16.1_eng.pdf;jsessionid=2A1055CF2BD82E1D66CCA926DAD831DE?sequence=1 (30.7.2019.)

31. The Bipartisan WMD Terrorism Research Center. Bio-Response Report Card: 21st Century Biological Threats. 2011.

Preuzeto s: http://woodcolepc.org/Downloads/Bio-terrorismAttackPreparedness.pdf (5.8.2019.)

32. Kulišić, D. O općim obilježjima mogućih pogibelji i istraga možebitnih akata terorizma počinjenih smrtonosno opasnim mikrobiološkim agensima. Organization for Security Co-operation in Europe (OSCE) i Policijska akademija MUP-a RH, Visoka policijska škola. *Međunarnodna konferencija „ Rat protiv terorizma nakon 10 godina"(„The war on Terror After 10 Years").* 2012.

Preuzeto s:
https://www.researchgate.net/profile/Damir_Kulisic/publication/260647726_Kulisic_D_2012_O_opcim_obiljezjima_mogucih_pogibelji_i_istraga_mozebitnih_akata_terorizma_pocinjenih_smrtonosno_opasnim_mikrobioloskim_agensima_Zbornik_radova_s_Medunarodne_konferencije_Rat_protiv_ter/links/58bf347aaca272bd2a3ad2ba/Kulisic-D-2012-O-opcim-obiljezjima-mogucih-pogibelji-i-istraga-mozebitnih-akata-terorizma-pocinjenih-smrtonosno-opasnim-mikrobioloskim-agensima-Zbornik-radova-s-Medunarodne-konferencije-Rat-protiv-t.pdf (8.8.2019.)

33. Cunha, B.A. Anthrax, tularemia, plague, ebola or smallpox as agents of bioterrorism: recognition in the emergency room .*Clinical Microbiology and Infection.* 2002; vol.8, 489-503.

Preuzeto s: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1198743X14626380 (12.8.2019.)

34. Gera, P., Gupta, A., Verma, P., Singh, J., Gupta, J. Recent advances in vaccine development against Ebola threat as bioweapon. *Virusdisease.* 2017; 28 (3): 242-246.

Preuzeto s: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5685003/ (13.8.2019.)

35. Palermo, E. Ebola Bomb: Possible, But Not So Easy to Make. *Live Science.* 2014.

Preuzeto s: https://www.livescience.com/47260-ebola-biological-weapon.html (21.8.2019.)

36. Evans, N.G. Ebola Is Not a Weapon. *Science.* 2014.

Preuzeto s: https://slate.com/technology/2014/10/ebola-and-bioterrorism-the-virus-is-not-a-bioweapon-despite-media-myths.html (25.8.2019.)

37. Markotić, A. *Microbial forensics-unbeatable tool in bioterorrism preparedness.* [Powerpoint prezentacija s predavanja o Bioterorizamu]. Zagreb: University Hospital for Infectious Diseases. 2018.

38. Massey, S.E. Comparative Microbila Genomics and Forensics. *American Society for Microbiology*. 2016.

Preuzeto s: https://www.asmscience.org/content/journal/microbiolspec/10.1128/microbiolspec.EMF-0001-2013 (26.8.2019.)

39. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control and Prevention, National Institutes of Health. Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories. 2009.

Preuzeto s: https://www.cdc.gov/labs/pdf/CDC-BiosafetyMicrobiologicalBiomedicalLaboratories-2009-P.PDF (1.9.2019.)

40. Feldmann H. Are we any closer to combating Ebola infections? *Lancet*. 2010; 375:1850-1852.

Preuzeto s: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3398603/ (1.9.2019.)

41. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Zarazne bolesti: Održana je simulacijska vježba pripravnosti u slučaju sumnje na zarazu virusom ebole. 2014.

Preuzeto s: https://www.hzjz.hr/priopcenja-mediji/odrzana-je-simulacijska-vjezba-pripravnosti-u-slucaju-sumnje-na-zarazu-virusom-ebole/ (1.9.2019.)

10. SAŽETAK

Ebola virus kao biološko oružje

Cilj ovog rada je prikazati posebnosti jedne vrste terorizma-bioterorizam, u ovom slučaju, potencijalno uzrokovanog virusom ebole, te širenje spoznaja o istom. O fenomenu terorizma, u Republici Hrvatskoj nema mnogo podataka, za razliku od nekih razvijenijih zemalja. U radu su navedena biološka oružja i njihova klasifikacija, sažeto prikazani psihološki učinci i trendovi bioterorizma, detaljno opisane sve karakteristike virusa ebole, te naglašena važnost forenzičke mikrobiologije u slučaju bioterorizma. Nužna su dodatna istraživanja i edukacije kako bi se stvorio sveobuhvatan stav, s posebnim fokusom na sprječavanje i suzbijanje nasilnog ekstremizma koji vodi ka terorizmu, poštivajući pri tome ljudska prava. S obzirom na razvoj znanosti i tehnologije, realno je očekivati da će fenomen bioterorizma tek zaokupiti pažnju i interes kako stručnjaka, tako i šire javnosti.

Ključne riječi: terorizam, bioterorizam, virus ebole, biološka oružja.

11. SUMMARY

Ebola virus as a bioweapon

The aim of this paper is to present the characteristics of one type of terrorism-bioterrorism, in this case, potentially caused by the Ebola virus, and to spread the knowledge about it. There are not much informations about the phenomenon of terrorism in the Republic of Croatia, compare with some developed countries. The paper lists biological weapons and their classification, summarized psychological effects and trends of bioterrorism. Characteristics of the Ebola virus are described in detail, and emphasize the importance of forensic microbiology in the case of bioterrorism. Additional research and educations are necessary create a comprehensive attitude, with a particular focus on preventing and suppression violent extremism leading to terrorism, with respect of human rights. Considering development of science and technology, it is realistic to expect that the phenomenon of bioterrorism in the future will take the attention and interest of experts and the general population.

Key words: terrorism, bioterrorism, Ebola virus, biological weapons.

12. ŽIVOTOPIS

Osobni podaci

Ime i prezime: Ana Batinić

Datum i mjesto rođenja: 12.01.1996., Ludwigsburg, Njemačka

Državljanstvo: Hrvatsko

Adresa stanovanja: A.B.Bušića 3, Kupres, BiH

E-mail: batinicana96@gmail.com

Kontakt broj: 097 6520302

Obrazovanje:

2002. – 2010. god. : Osnovna škola fra Miroslava Džaje, Kupres

2010. – 2014. god. : Srednja škola Kupres, Opća gimnazija, Kupres

2014. – 2017. god. : Preddiplomski studij Sestrinstva, Sveučilišni odjel zdravstvenih studija, Split

2017. – 2019. god. : Diplomski studij Forenzike - modul FKiMB (Forenzična kemija i molekularna biologija), Sveučilišni odjel za forenzične znanosti, Split

Dodatne informacije:

Aktivno korištenje računala, poznavanje rada u MS Office paketu

Poznavanje engleskog jezika u govoru i pismu

13. IZJAVA O AKADEMSKOJ ČESTITOSTI

(PRILOG 3)

SVEUČILIŠTE U SPLITU

Sveučilišni odjel za forenzične znanosti

Izjava o akademskoj čestitosti

Ja, **Ana Batinić**, izjavljujem da je moj diplomski rad pod naslovom **Ebola virus kao biološko oružje**

rezultat mojega vlastitog rada, da se temelji na mojim istraživanjima te da se oslanja na izvore i radove navedene u bilješkama i popisu literature. Nijedan dio ovoga rada nije napisan na nedopušten način, odnosno nije prepisan bez citiranja i ne krši ičija autorska prava.

Izjavljujem da nijedan dio ovoga rada nije iskorišten u ijednom drugom radu pri bilo kojoj drugoj visokoškolskoj, znanstvenoj, obrazovnoj ili inoj ustanovi.

Sadržaj mojega rada u potpunosti odgovara sadržaju obranjenoga i nakon obrane uređenoga rada.

Split, **21.10.2019.**

Potpis studenta/studentice: _____