

BÖLÜM 8

MAYMUN ÇİÇEĞİ VİRÜS İNFEKSİYONU EPİDEMİYOLOJİSİ, TANISI VE TEDAVİSİ

Serkan SÜRME¹
Gülşah TUNÇER²

GİRİŞ

Maymun çiçeği virüs infeksiyonu, çiçek hastalığına benzer deri döküntüsüyle seyreden zoonotik bir hastalıktır. Bu hastalık, 1950'li yılların sonlarında bir araştırma laboratuvarındaki primatlarda, virüsün çiçek hastalığı benzeri bir salgına neden olmasıyla fark edilmiştir. Sonrasında “maymun çiçeği” olarak isimlendirilen hastalığın adı Dünya Sağlık Örgütü tarafından Kasım 2022'de hastalık ismiyle ilişkili olası damgalamayı azaltmak amacıyla “Mpoks” olarak değiştirilmiştir (1). Mpoks'a neden olan maymun çiçeği virüsünün adı ise Uluslararası Virüs Taksonomisi Komitesi'nce resmi olarak henüz değişmemiştir.

Mpoks'un kişiden kişiye bulaşma, ev içi ve dışına yayılma ve Mpoks'tan ölüm oranı, çiçek hastalığından önemli ölçüde daha azdır. Mpoks döküntüsü, sekonder sifilis, herpes simpleks virüs infeksiyonu ve varisella-zoster virüs infeksiyonundaki döküntülere benzer olabilir. İki farklı genetik alt tipinin Orta ve Batı Afrika'da hastalık yaptığı bilinmektedir. Bunlardan Orta Afrika alt tipi, Batı Afrika alt tipine göre daha ağır seyirli hastalığa neden olmaktadır (2,3). Hastalık sıklıkla tropikal yağmur ormanlarının çevresindeki kırsal alanlarda görülürken, son dönemde Afrika'nın şehir merkezlerinden de vaka bildirimleri yapılmıştır. Virüsün yayılımında rolü olan hayvan konakları, kemirgenler ve primatlardır. Mpoks Orta ve Batı Afrika'da görülebilen bir hastalık haline gelmişse de, Mpoks'a karşı da koruma sağlayan çiçek aşısı uygulanmasının sona erdirilmesiyle, toplumda duyarlılığın artacağı ve Mpoks insidansında artış olacağına yönelik endişeler mevcuttu (4,5). 2022 yılında, bu endişeleri haklı çıkaran endemik bölgeye seyahat öyküsü olmayan yeni olgular ortaya çıkmıştır.

¹ Uzm Dr, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, serkansurme@hotmail.com,

² Uzm Dr, Bilecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, gulsahuncer@yahoo.com,

VİROLOJİ

Maymun çiçeği virüsü, variola ve vaccinia virüsle birlikte *Poxviridae* ailesinin *Orthopoxvirüs* cinsi içerisinde yer alır. Çift sarmallı, zarflı bir DNA virüsüdür. Elektron mikroskobu görüntüsünde maymun çiçeği virüsü ile infekte olmuş hücrelerin tuğla benzeri virionları, variola veya vaccinia virüslerinin virionlarından ayırt edilemez. Variola ve vaccinia virüsleri maymun çiçeği virüsünün bilinen en yakın akrabaları olup, genom dizileri yüksek düzeyde benzerlik gösterir (%96); ancak filogenetik çalışmalarla birbirlerinden türemedikleri gösterilmiştir (6,7). Maymun çiçeği virüsünün iki farklı genetik suşu vardır (2). DSÖ tarafından Ağustos 2022'den itibaren, Orta Afrika türü Tip I (clade I) ve Batı Afrika türü Tip II (clade II) olarak isimlendirilmiştir. Tip II suşu, Tip IIa ve Tip IIb olarak ikiye ayrılmıştır. Bu iki alt tipin varlığı 2022 küresel salgını sırasında kabul edilmiştir (8,9).

EPİDEMİYOLOJİ

Maymun çiçeği virüsü, ilk olarak 1950'lerin sonlarında Singapur'da primatlarda (10), ilk insan Mpoks vakası ise 1970'te Demokratik Kongo Cumhuriyeti'nde tanımlanmıştır (11). Hastalık Demokratik Kongo Cumhuriyeti'nde endemik kabul edilmiş ve Afrika ülkelerine yayılmıştır (12). 2003 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde çok eyaletli bir Mpoks salgını meydana gelmiştir. Virüsün bu ülkeye Gana'dan ithal edilen çayır köpekleri ve Gambiya keseli sıçanlarıyla ilişkisi saptanmıştır (13).

2005-2007 yılları arasında yapılan sürveyans çalışmasında, Mpoks insidansının Demokratik Kongo Cumhuriyeti'nde görülen insidansa göre 20 kat arttığı gösterilmiştir (14). Özellikle çiçek aşısı yapılmayan kişilerde yapılanlara göre 5 kat daha yüksek oranda vaka tespit edilmiştir. Kırk yıldır neredeyse hiçbir vaka rapor edilmeyen Nijerya'da ise 2017'den beri Mpoks vakalarında artış saptanmıştır. Bunun sebebinin, ülkeler arası seyahat eden gezginler olduğu düşünülmüştür (15). Bununla birlikte, 2022 yılında endemik bir ülkeye seyahat öyküsü olmasa dahi Avrupa ve Amerika kıtaları başta olmak üzere küresel ölçekte görülmeye başlamıştır. DSÖ tarafından Benin, Kamerun, Kongo, Gana, Fildişi Sahili, Nijerya, Liberya gibi birçok Afrika ülkesi hastalığın endemik olduğu yerler olarak kabul edilmiş ve bu ülkelerde Ocak-Mayıs 2022 arasında 1284 vaka ile 58 ölüm bildirilmiştir (16,17). İnsandan insana bulaşma düşük oranda olmasına karşın, 2022 Mayıs ayında İngiltere, Portekiz, Amerika Birleşik Devletleri, İtalya ve Kanada başta olmak üzere endemik olmayan ülkelere de olgular görülmeye başlanmıştır. Bu salgının başlıca bulaşma yolunun cinsel temas sırasında infekte

lezyonlarla direkt temas olduğu düşünülmektedir (12,16). Şu an Avrupa'da görülen salgında çoğu vaka, erkeklerle seks yapan erkeklerde tespit edilmiştir (18). Özellikle birinci basamak sağlık hizmetinden faydalanarak tedavi olmaya çalışan bu vakalar arasında bağlantılı olup olmadığı bilinmemekle birlikte cinsel aktivite nedeniyle bulaşma olduğu düşünülmektedir (19). Bununla birlikte, cinsel yolla bulaşan bir hastalık olup olmadığı netleştirilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Temasla bulaşabiliyor olmasının tesadüfen erkeklerle seks yapan erkekler arasında yayılmasına sebep olabileceği unutulmamalıdır. Bu salgın sırasındaki ilk vakaların çoğu cinsel aktivite bağlamında yakın temasla ilişkilendirilmiş olsa da, doğrudan deri teması olan veya Mpoks'lu biriyle aynı evde yaşayan herkes risk altındadır. 2022 salgınının yayınlanmış kohortlarında, test yapılan bireylerin %16-29'unda cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlar bildirilmiştir. Eşlik eden en sık enfeksiyonlar, gonore, klamidy ve sifilistir. 2022 salgınının yayınlanan kohortlarında, HIV ile yaşayan bireylerde Mpoks enfeksiyonu teşhisi oranı %35-40 civarında saptanmıştır (20,21). HIV enfeksiyonunun bir kişinin Mpoks bulaşma riskini etkileyip etkilemediği henüz bilinmemektedir. Buna karşın, CD4 sayısı düşük olanlarda ciddi hastalığa ilerleme riskinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir (22).

BULAŞMA YOLLARI

Hayvandan insana ve insandan insana bulaşma meydana gelebilir. Maymun çiçeği virüsünün bulaşması, enfekte bir hayvanın kan ve vücut sıvılarıyla temasla, deri ve mukoza lezyonlarıyla doğrudan temasla ya da ısırıkla gerçekleşebilir. Buna ek olarak, özellikle az pişmiş yaban eti ve diğer hayvansal ürünlerinin yenmesiyle hastalık bulaşabilir.

Afrika'da, fındık fareleri, ağaç sincapları, Gambiya keseli sıçanları, ip sincapları ve farklı maymun türlerinin de aralarında bulunduğu çok sayıda hayvan türünde maymun çiçeği virüsü enfeksiyonuna dair kanıtlar bulunmuştur (23). Maymun çiçeği virüsünün doğal döngüsü ve doğadaki rezervuarları hakkında kesin bilgi bulunmamaktadır. Maymun çiçeği virüsü ilk olarak 1985 yılında Kongo Demokratik Cumhuriyeti'nin Ekvator bölgesindeki Afrika sincabından, ikinci olarak da 2012 yılında Fildişi Sahilleri'nin yağmur ormanlarında yaşayan mangabey maymunundan izole edilmiştir (24,25). Maymunlar ve insanlar tesadüfi konaklardır. Doğal rezervuar bu nedenle belirsizliğini korumaktadır. Büyük olasılıkla sincap, sıçan, fare gibi kemirgenler doğal rezervuar görevi görmektedir (5). Enfeksiyonun daha sık görüldüğü; Batı ve Orta Afrika'nın ormanlık alanlarında ve bu alanların yakınında yaşayan insanlar, enfekte hayvanlarla dolaylı yoldan da etkileşim içinde olduğundan bu kişilerde risk daha yüksektir.

Maymun çiçeği virüsünün insandan insana bulaşması; direkt ya da indirekt temas, damlacık yolu, vertikal yol, perkütan yaralanma ya da cinsel yolla bulaşma şeklinde olabilir. Virüs insana infekte hayvan ya da infekte insanların deri lezyonlarına veya vücut sıvılarına temasla direkt olarak bulaşabileceği gibi, virüsle kirlenmiş cansız maddelerle temas edildiğinde deri ve mukozalardan indirekt temasla da bulaşabilir (26-28). Virüs duyarlı insanlara, mukozalar (ağız, burun, göz), derideki çatlaklar ya da solunum sistemi aracılığıyla girer. Mayıs 2022'de endemik olmayan ülkelerde başlayan, dünya çapında devam eden Mpoks salgını sırasında deri veya mukoza lezyonlarıyla yakın temas bulaşma için temel risk etkeni olarak kabul edilmiştir (29,30). Riskin en yüksek olduğu bulaşma yolları; doğrudan temas, damlacık veya fomitler aracılığıylaadır.

Cinsel ilişkinin bulaştırıcılığı kesin olmamakla birlikte, cinsel ilişki sırasında yakın temas gerçekleştiğinden, ilişki sırasında bulaşma ihtimali yüksektir. Bu bulaşma yolunu belirlemek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. Maymun çiçeği virüsünün temelde solunum salgısı damlacıkları yoluyla da yayıldığı düşünülmektedir. Buna karşın, bu yolla bulaşmanın gerçekleşmesi için uzun süreli yüz yüze temas gerekmektedir (31). Büyük damlacıklar uzak mesafeye gidemediği için yüz yüze ya da yakın temasla bulaşma gerçekleşebilmektedir. 2022 salgını sırasında 181 Mpoks vakasını değerlendiren bir çalışma, deri lezyonlarından alınan örneklerin boğazdan alınanlara göre çok daha fazla viral DNA içerdiğini bulmuştur (22).

Gebelik dönemine göre bulaşma oranı veya risk bilinmemekle birlikte, virüs plasentayı geçerek anneden fetüse geçebilir. Bu da konjenital Mpoks'a neden olabilir (25). Demokratik Kongo Cumhuriyeti'nden Mpoks tanılı dört gebe kadınla ilgili bildirilen raporda, gebelerden birinin sağlıklı bebek doğurduğu, ikisinin ilk trimesterde düşük yaptığı ve diğerinin ise ölü doğum yaptığı, fetüste vertikal geçişle uyumlu yaygın kutanöz makülopapüler deri lezyonları olduğu bildirilmiştir (32).

Deri lezyonlarından örnek alınmasında kullanılan malzemelerden iğne batması yoluyla bulaşma gerçekleştiği ve iğnenin battığı bölgede Mpoks lezyonlarının ortaya çıktığı bazı vaka raporlarında bildirilmiştir (33,34).

PATOGENEZ

Orthopoxvirus cinsi virüslerin neden olduğu infeksiyonlar, sistemik veya lokalize (virüsün vücuda giriş yerinde) olarak sınıflandırılabilir. İnfeksiyon tipi, *Orthopoxvirus* cinsi virüslerin türüne ve giriş yoluna bağlıdır. Generalize hastalık genellikle yaygın bir döküntü olarak kendini gösterir. Buna karşın, deriden

inokülasyondan sonra, virüsün giriş bölgesinde lokalize bir döküntü görülebilir. Bu lokal bölgede gelişen lezyonlar viremi sonucu tüm vücuda yayılabilir (35-36). Deri inokülasyonunun ardından Mpoks'un patogenezinin, çiçek hastalığı ve diğer *Orthopoxvirus* cinsi virüslerin patogenezinine benzer olduğu bilinmektedir. Bazı *Orthopoxvirus* cinsi virüsler, deri yoluyla da bulaşarak hayvanlarda enfeksiyona neden olabilir. Buna insan dışı primatlardaki maymun çiçeği virüsü, variola virüsü ve farelerdeki ektromelia virüsü (ECTV) da dahildir (37).

Maymun çiçeği virüsünün deneysel modellerde solunum sistemi yoluyla vücuda girebildiği gösterilmiştir. Bu tür hayvan modelleri, yeni ilaçların ve aşılardan patogenezinin ve etkinliğini incelemenin bir yoludur. Bununla birlikte bu deneysel modellerin insanlarda maymun çiçeği virüsü bulaşmasının ve patogenezinin ne kadarını açıklayabileceği belirsizliğini korumaktadır. İnsan dışı bir primat modeli kullanılarak, inkübasyon döneminde maymun çiçeği virüsünün ilk olarak akciğerlerdeki solunum bronşiyollerinde ve alveollerde görüldüğü gösterilmiştir (4. gün). Virüs çoğalarak inflamasyon oluşturur. Oluşan bu inflamatuvar reaksiyonlar sonucunda birincil viremi gelişir. Virüs daha sonra tonsiller, dalak, karaciğer ve kolon dahil olmak üzere retikuloendotelial sistemin bölgesel lenf gangliyonlarına ve organlarına yayılır (6. gün). Virüs 8. günde kanda, 10.günde derideki lezyonlarda tespit edilebilir (38,39).

Maymun çiçeği virüsü, CD4+ ve CD8+ T hücre aktivasyonu ve nötralizan antikor (IgM ve IgG) üretimi ve Th1 aracılı inflamatuvar sitokin salınımını içeren adaptif bir bağışıklık tepkisini uyarır. Bu inflamatuvar yanıt viral replikasyonu baskılar ve iyileşen hastalarda uzun süreli bağışıklığı indükler (40,41). Bununla birlikte, 2022 salgınında görülen hafif semptomatik veya lokalize hastalık seyrinin Mpoks'un sistematik seyrine kıyasla daha az bağışıklık yanıtı oluşturup oluşturmayacağı bilinmemektedir. *Poxviridae* ailesinde bulunan virüsler epidermal hücrelerde çoğalmaktadır. Veziküler deri lezyonları, lenfositlerin ve nötrofillerin ekzositozuyla epidermal akantoz ve spongiyozdan oluşur. Lezyonun merkezinde, keratinositlerin balon dejenerasyonu ve hücreler arası sıvının birikmesiyle tüm epidermisi etkileyen bir vezikül oluşur (42). Lenfositler (CD4 ve CD8 T hücreleri), eozinofiller ve nötrofillerden oluşan vezikülün tabanında, dermal-epidermal bileşkede karışık bir inflamatuvar infiltrat (dermal ödem) gelişir. Lezyon, apoptotik keratinosit kalıntıları, birkaç canlı keratinosit ve inflamatuvar hücreleri içeren bir püstül haline gelir. Canlı keratinositler çok çekirdekli olabilir veya keratinositlerde eozinofilik inklüzyon cisimcikleri, belirgin nükleoller ve buzlu cam kromatin gibi sitopatik hasar görülebilir. Sonrasında püstül kurur ve kabuk oluşur (43).

KLİNİK VE LABORATUVAR BULGULARI

Mpox inkübasyon süresi yaklaşık olarak 5 ila 13 gün arasındadır. Bununla birlikte, bu süre 4 ila 21 gün arasında değişebilir (44). Virüsle temas ettikten yakınmaların başlamasına kadar geçen bu sürenin belirlenmesini 2003 Amerika Birleşik Devletleri salgını verileri sağlamıştır. 2022 salgınında ise inkübasyon süresi 7 ila 10 gün arasında tespit edilmiştir (20,45).

2022 salgınında Mpoks, karakteristik bir döküntü ile ateş, titreme ve miyalji gibi semptomları içeren sistemik bir hastalığa neden olmuştur. Bununla birlikte, 2022 Mpoks salgını sırasında, bazı hastalarda sistemik hastalık olmaksızın genital, anal, proktit gibi ürogenital sistem infeksiyonları ve/veya oral lezyonlar görülmüştür (44). Sistemik semptomlar tipik olarak 1-5 gün sürer. Ateş, baş ağrısı, boğaz ağrısı, sırt ağrısı, miyalji ve yorgunlukla karakterizedir. Sistemik semptomlar, döküntü ortaya çıkmadan önce (prodromal evre) veya kısa bir süre sonra (erken klinik evre) ortaya çıkabilir (20). Bu semptomlar, hastalığın viremik fazına atfedilebilir. Yukarıda sıralanan belirti ve bulgular esas itibariyle pek çok hastalıkta da görülmektedir. Buna karşın, lenfadenopatinin eşlik etmesi; hastalığı suçiçeği, çiçek ve kızamık hastalıklarından ayırmada belirleyicidir. Mpoks'un, çiçek hastalığından diğer bir farkı da döküntülerin farklı evrelerde olabilmesidir. Döküntüler, ateşten 1 ila 3 gün sonra görülmeye başlar. Sistemik hastalık olmaksızın döküntü görülebileceği de bildirilmiştir. Döküntüler sıklıkla yüzde, kollarda ve bacaklarda görülür. Gövdede döküntüye sık rastlanmaz. Bunların yanı sıra, ağız içinde, avuç ve tabanlarda, genital bölgede, gözlerde ve mukozada lezyon görülebilir. Döküntü genellikle makül ve papül olarak başlar, daha sonraki süreçte vezikül-püstüle ilerler ve bunun ardından göbekenme, kabuklanma ve soyulma aşamaları izlenir (44).

2022 salgını sırasında, hastaların sıklıkla yalnızca anogenital (proktit) ve perioral (tonsilit) bölgelerde yer alan lezyonlarla başvurduğu, bazılarının gövdede veya vücudun akral bölgelerinde az sayıda lezyon geliştirdiği kaydedilmiştir (20). Genital lezyonlar bir veya iki soliter penil lezyon ya da penis, skrotum ve pubisi etkileyen çoklu lezyonlar şeklinde ortaya çıkabilir. Genital lezyonlara genellikle lezyonu çevreleyen ödem eşlik eder. Perianal bölgedeki lezyonlar, kalçada ve/veya anal ve perianal deride çıkar. Perioral lezyonlar ise genellikle dil, oral mukoza veya dudakların ülsere lezyonlarıdır. Çoğu kişi için Mpoks, semptomları iki ila dört hafta süren kendi kendini sınırlayan bir hastalıktır. Bununla birlikte, bazı hastalarda komplikasyonlar veya ciddi hastalık gelişebilir. 2022 salgınında az sayıda hasta izolasyon, semptomatik tedavi ya da sekonder infeksiyonların yönetimi için hastanede takip edilmiştir (18).

Mpoks ile ilişkili ölüm oranları salgınlar arasında değişiklik göstermiştir. Orta Afrika (Kongo) (Clade I) suşunda ölüm oranı genellikle hastalığın ikinci haftasında meydana gelen ölümlerle birlikte yaklaşık %10,6 olarak bildirilmiştir (46). Batı Afrika (Clade II) suşuyla ise ölüm oranı <%0,1'dir. Bununla birlikte, Nijerya'da 2017-2018 yılı arasında bu suşla görülen salgında HIV ile bağışıklığı baskılanmış kişilerde ölüm oranı %3,6 olarak bildirilmiştir (15). Amerika Birleşik Devletleri'ndeki 2003 yılında, daha hafif klinikle seyreden Batı Afrika (Clade II) suşundan kaynaklanan salgında ölüm olmamıştır (47). Buna ek olarak, Birleşik Krallık'ta 2018-2021 yılları arasında Mpoks tanısı alan yedi hastadan oluşan vaka serisinde tüm hastaların tamamen iyileştiği bildirilmiştir (48). 2022 salgını sırasında bağışıklığı baskılanmış kişilerde ve ensefalit gelişenlerde ölümler bildirilmiştir. Hastalığın klinik seyri, çiçek hastalığına göre daha hafif seyirli olmasına karşın, çocuklarda, aşılınmamış kişilerde, gebelerde ve immünosuprese konaklarda daha kötü seyirlidir (49,50).

Mpoks'un komplikasyonları; selülit gibi sekonder infeksiyonlar, ensefalit/ensefalomiyelit, bronkopnömoni, sepsis, miyokardit, konjonktivit, blefarit, keratit, görme kaybı, epiglottit, peritonsiller apse, nekrotizan veya tıkaçıcı olabilen ciddi lenfadenopati, proktiti olan hastalarda rektal duvar perforasyonu ve hemofagositik lenfositik lenfositoz olarak sayılabilir (20,23,51,52).

Klinik tablonun asemptomatik seyredip seyretmediği bilinmemektedir. Kesin olmamakla birlikte Mpoks'un COVID-19'dan farklı olarak asemptomatik hastalık yapmadığı düşünülmektedir. Ayırıcı tanıda, çiçek hastalığı ve diğer çiçek virüslerinin neden olduğu hastalıklar (orf, tanapoks, sığır stomatiti), herpes simpleks virüsü, suçiçeği, diğer cinsel yolla bulaşan infeksiyonlar, sifilis, molluscum contagiosum, impetigo, uyuz enfestasyonu ve ilaç erüpsiyonu akla gelmelidir. Mpoks'lu hastalarda çok sayıda spesifik olmayan laboratuvar bulgusu görülebilir. Bunlara anormal aminotransferazlar, lökositoz, trombositopeni ve hipoalbuminemi dahildir (47).

TANI

Mpoks tanısı epidemiyolojik öykünün, klinik ve laboratuvar bulgularının bir arada değerlendirilmesiyle konulur. Öncelikle ayırıcı tanıda akla getirilmelidir. Dünya Sağlık Örgütü ile Amerika Birleşik Devletleri Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC) tarafından 2022 salgını sırasında tanı konulmasına yardımcı olmak için semptom, epidemiyoloji ve laboratuvar verilerini birleştirerek vaka tanımı belirlenmiştir (12,16).

Mpoks tanısından şüpheleniliyorsa, bulaşma riskini azaltmak için enfeksiyon kontrol önlemleri alınmalıdır. Tanı için, deri lezyonlarından, vezikül, püstüllerden gelen sıvıdan veya kuru kabuklardan örnek gönderilmelidir. Virüsün saptanması, örneğin alındığı yere ve kalitesine göre değişkenlik gösterir. Bu sebeple, alınan numuneler gerekli güvenlik önlemleri alınarak standartlara uygun olarak paketlenmeli ve gönderilmelidir. Maymun çiçeği virüsü, biyogüvenlik düzey-3 patojen olarak sınıflandırılmaktadır. Tanıda memeli hücre kültürlerinden elde edilen virüs izolasyonu, elektron mikroskobu görüntüsü, gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (PZR), enzime bağlı immunosorbent test (ELISA) ve immunofloresan antikor testleri kullanılmaktadır (46,53). Virüs kan, idrar ve solunum salgılarının da aralarında bulunduğu tüm vücut sıvılarında tespit edilebilir. Viremi süresinin kısa olması nedeniyle kan örnekleri yerine kuru kabuklar, sürüntüler ve lezyondan aspire edilen sıvılar tercih edilmektedir. Mpoks tanısının doğrulanmasında, klinik ve epidemiyolojik veriler dikkate alınmalıdır. *Ortopoxvirus* PZR testi pozitif saptandıktan sonra maymun çiçeği virüsü PZR ve/veya sekanslama yapılması ya da şüpheli vakalarda direkt maymun çiçeği virüsü PZR testi pozitifliği Mpoks'u doğrular. Negatif PZR sonuçlarına rağmen klinik bulgular ve epidemiyolojik verilere dayanarak Mpoks tanısından şüphelenildiğinde ek olarak serolojik testler faydalı olabilir. Genetik dizileme Mpoks tanısına ek olarak virüsün kökenlerini, epidemiyolojisini ve özelliklerini anlamaya yardımcı olacak değerli bilgiler sağlayabilir. Bu yüzden farklı hastalardan mümkün olduğunca çok sayıda pozitif numuneden genetik dizileme yapılması önerilmektedir.

Serolojik testler Mpoks tanısını desteklemek için kullanılabilir. PZR yapılamadığı durumlarda tanıda yararlı olabilir. Mpoks'lu hastalar tipik olarak döküntü başlangıcından sonraki 4-56 günlük süre boyunca saptanabilir seviyelerde anti-ortopoxvirus IgM antikoruna sahiptir. CDC tarafından 2003 yılı salgınında hastalardan elde edilen serumlar kullanılarak IgM tanımlanmış ve IgG için ELISA geliştirilerek hastalığın 5. gününde IgM, 8. gününde IgG saptanmıştır. Önceden uygulanan çiçek aşısı gibi nedenler, antijen ve antikor testlerinin her zaman doğru sonuç vermesine engel oluşturabilir. *Orthopoxvirus* cinsi virüsler, karakteristik tuğla şeklindeki virionlarının görülebildiği elektron mikroskobu yoluyla da tanımlanabilir. Buna karşın, elektron mikroskopisi maymun çiçeği virüsü ve *Poxviridae* ailesinde bulunan diğer virüsleri morfolojik olarak ayırt edemediği için tanıyı doğrulayamaz. Histopatolojik inceleme, keratinositlerin balonlaşan dejenerasyonunu, belirgin spongiyozu, dermal ödemi ve akut inflamasyonu gösterebilir. Bununla birlikte bu bulgular diğer viral enfeksiyonlarda da görülebilir (42).

TEDAVİ

Tedavide hastalığın semptomlarını hafifletmek, komplikasyonlarla baş edebilmek için destekleyici tedavi uygulanır. Kesin olmamakla birlikte tedavide etkili olabileceği vurgulanan tekovirimat, sidofovir, brinsidofovir gibi antiviral ilaçlar ve varicella immünoglobulini bazı olgulara tedavi olarak verilmiştir (54-56). Tekovirimat (ST-246, TPOKSX®) isimli ilaç *Ortopoxvirus* VP37 zarf proteinini inhibe eder. 2022 yılında hayvan ve insan çalışmalarından sonra Avrupa İlaç Ajansı ve Amerika Gıda ve İlaç Dairesi tarafından onay almıştır. Sepsis, kanama, hastaneye yatış gerektiren klinik, birleşme eğiliminde olan lezyon gibi ağır hastalık bulgularının varlığında, sekiz yaş altı çocuklarda, gebeler ve emziren kadınlarda herhangi bir komplikasyon gelişmesi durumunda, atipik yerleşim ve bağışıklığı baskılanmış konakta hastalık geliştiğinde tekovirimat kullanılabilir. Sidofovir *in vitro* olarak virüse etkilidir, tedavide önerilmekle birlikte daha fazla klinik çalışmaya ihtiyaç vardır (55). Brinsidofovirin çiçek hastalığında Amerika Gıda ve İlaç Dairesi onayı vardır (56). Mpoks'ta etkisi tam bilinmemekle birlikte kanserojen ve teratojen etkileri olması nedeniyle tedavide önerilmemektedir. Çiçek immünoglobulini ise vaccinia aşılması sonrası komplikasyon gelişenlerin tedavisinde Amerika Gıda ve İlaç Dairesi onaylıdır. Bağışıklığı ciddi düzeyde baskılanmış konaklarda temas sonrası profilakside düşünülebilir. Sekonder bakteriyel enfeksiyonlar gelişen komplikasyonlardan biridir ve uygun şekilde tedavi edilmelidir.

İNFEKSİYONU ÖNLEME VE KONTROL

Mpoks'un farklı klinik seyirle ortaya çıkan bu görünümü pek çok halk sağlığı problemine neden olmaktadır. Burada temel amaç, risk altında bulunan kişileri kamuya açık belgeler ile ifşa etmeden bilgilendirmek ve temaslı takibini yapmaktır. Cinsel yolla bulaşan enfeksiyon takibini yapan hekimler, gerçek vakaları belirlemeye çalışırken, çok sayıda endişeli hasta ile karşılaşmaya da hazır olmalıdır. Klinikte hastalar ve sağlık personeli arasında hastalığın yayılmasının önlenmesi için, yeterli kişisel koruyucu ekipmanın kullanımına, sosyal mesafe ve hijyen kurallarına uyum sağlanmasına özen gösterilmelidir. Hekimler şüpheli vaka ile karşılaştıklarında uygun testlerin yapılması ve biyogüvenlik önlemlerinin alınması için laboratuvarları bilgilendirmelidir. Çiçek aşısı, 21 günlük kuluçka süresince izole edilmesi gereken temaslara ve özellikle risk altındaki sağlık çalışanlarına önerilir.

AŞILAMA

Çiçek hastalığına karşı aşılamanın, Mpoks'tan korunmada yaklaşık %85 oranında etkili olduğu gösterilmiştir (57,58). Önceden çiçek aşısı olanlarda hastalığın gelişmediği ya da daha hafif seyirli seyrettiği gözlenmektedir. Amerika Gıda ve İlaç Dairesi'nin 2019 yılında onaylamış olduğu zayıflatılmış (atenüe) aşı bileşiminde modifiye vaccinia virüs suşu bulunmaktadır (56). Vaccine Ankara suşu, Refik Saydam Hıfzıssıhha Enstitüsü Aşı Laboratuvarları'nda geliştirilmiştir. Bu suş, Münih Üniversitesi araştırmacıları tarafından daha güvenilir bir aşı bulmak amacıyla tavuk fibroblast doku kültürlerinde elde edilmiştir. Aşılar Jynneos (Amerika Birleşik Devletleri), Imvamune (Kanada) ve Imvanex (Avrupa) adlarıyla piyasada bulunmaktadır. Kullanımı 0. ay ve 1. ay olmak üzere iki doz (subkutan) şeklindedir ve iki yılda bir maymun çiçeğinden korunmada rapel dozları önerilir. İçeriğinde az miktarda gentamisin ve siprofloksasin bulundurur ve tavuk fibroblast kültüründen elde edilir. Bu nedenle yumurta, gentamisin ya da siprofloksasin alerjisi olanlarda dikkatli kullanılmalıdır. Bu tür virüslerle laboratuvarlarda çalışanlara ve temaslılarda kullanılmak üzere sınırlı sayıda aşının bulunduğu bilinmektedir. Aşının Mpoks'tan korunmada 18 yaş üstü riskli bireylerde Amerika Gıda ve İlaç Dairesi onayı vardır. Tanı konulan hastayla iki hafta içerisinde N95 maskesiz bir şekilde hasta odasında veya aerosol işlem sırasında 2 metreden yakın mesafede bulunan kişiler temaslı olarak kabul edilmektedir. Aşı, temastan sonra da uygulanabilmektedir (59).

SONUÇ

Maymun çiçeği olarak adlandırılan virüsün neden olduğu Mpoks hastalığı, geçmişte görülen çiçek hastalığına benzer semptomlarla seyretmekle birlikte klinik olarak daha az şiddetlidir. Hastalarda, döküntüye ek olarak ateş, halsizlik, yorgunluk, baş ağrısı, ve lenfadenopati görülebilir. İnsandan insana bulaşma genellikle, infekte bireylerle uzun süreli yakın temas veya bu bireylerin deri döküntüleriyle kontamine olmuş eşyalarla temastan gerçekleşir. Mpoks, Orta ve Batı Afrika'da endemik olarak ve sadece bu bölgelere seyahat öyküsü olan bireylerde görülebilmekte iken 2022 yılındaki salgın sonrası birçok ülkede endemik bölgeye seyahat öyküsü olmayan bireylerde de saptanmaya başlamış ve küresel ölçekte yeniden önem kazanmıştır.

KAYNAKLAR

1. World Health Organization. *WHO recommends new name for monkeypox disease.* (05/02/2023 tarihinde <https://www.who.int/news/item/28-11-2022-who-recommends-new-name-for-monkeypox-disease> adresinden ulaşılmıştır).
2. Chen N, Li G, Liszewski MK, et al. Virulence differences between monkeypox virus isolates from West Africa and the Congo basin. *Virology.* 2005; 340 (1): 46-63. doi: 10.1016/j.virol.2005.05.030
3. Likos AM, Sammons SA, Olson VA, et al. A tale of two clades: monkeypox viruses. *Journal of General Virology.* 2005; 86 (Pt 10): 2661-2672
4. Arita I, Breman JG. Evaluation of smallpox vaccination policy. *Bulletin of the World Health Organization.* 1979; 57(1): 1-9.
5. Jezek Z and Fenner F. Human Monkeypox. *Monographs in Virology.* 1988; 17: 81-110. doi: 10.1159/000416462
6. Kmiec D, Kirchoff F. Monkeypox: A New Threat?. *International Journal of Molecular Sciences.* 2022; 23(14): 7866. doi:10.3390/ijms23147866
7. Li Y, Zhao H, Wilkins K, et al. Real-time PCR assays for the specific detection of monkeypox virus West African and Congo Basin strain DNA. *Journal of Virological Methods.* 2010; 169(1): 223-227. doi: 10.1016/j.jviromet.2010.07.012.
8. Happi C, Adetifa I, Mbala P, et al. *Urgent need for a non-discriminatory and non-stigmatizing nomenclature for monkeypox virus.* (05/02/2023 tarihinde <https://virological.org/t/urgent-need-for-a-non-discriminatory-and-non-stigmatizing-nomenclature-for-monkeypox-virus/853> adresinden ulaşılmıştır).
9. Isidro J, Borges V, Pinto M, et al. Phylogenomic characterization and signs of microevolution in the 2022 multi-country outbreak of monkeypox virus. *Nature Medicine.* 2022; 28(8):1569-1572. doi: 10.1038/s41591-022-01907-y.
10. Von Magnus P, Andersen EK, Petersen KB, et al. A Pox-like Disease in Cynomolgus Monkeys. *Acta Pathologica et Microbiologica Scandinavica.* 1959; 46: 156. doi.org/10.1111/j.1699-0463.1959.tb00328.x
11. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Human monkeypox-Kasai Oriental, Democratic Republic of Congo, February 1996-October 1997. *Morbidity and Mortality Weekly Report.* 1997; 46: 1168-1171.
12. Centers for Disease Control and Prevention. *Mpox.* (05/02/2023 tarihinde <https://www.cdc.gov/poxvirus/monkeypox/index.html> adresinden ulaşılmıştır).
13. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Update: multistate outbreak of monkeypox – Illinois, Indiana, Kansas, Missouri, Ohio, and Wisconsin, 2003. *Morbidity and Mortality Weekly Report.* 2003; 52: 642-646.
14. Rimoin AW, Mulembakani PM, Johnston SC, et al. Major increase in human monkeypox incidence 30 years after smallpox vaccination campaigns cease in the Democratic Republic of Congo. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 2010; 107(37): 16262-16267. doi: 10.1073/pnas.1005769107.
15. Yinka-Ogunleye A, Aruna O, Dalhat M, et al. Outbreak of human monkeypox in Nigeria in 2017-18: a clinical and epidemiological report. *The Lancet Infectious Diseases.* 2019; 19: 872-879. doi: 10.1016/S1473-3099(19)30294-4
16. World Health Organization. *Multi-country monkeypox outbreak in non-endemic countries.* (05/02/2023 tarihinde <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2022-DON385> adresinden ulaşılmıştır).
17. World Health Organization. *Weekly bulletin on outbreaks and other emergencies.* 23-29 May 2022. (05/02/2023 tarihinde <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/354782/OEW22-2329052022.pdf> adresinden ulaşılmıştır).
18. Thornhill JP, Barkati S, Walmsley S, et al. Monkeypox Virus Infection in Humans across 16 Countries – April-June 2022. *The New England Journal of Medicine.* 2022; 387: 679-691. doi:

10.1056/NEJMoa2207323.

19. European Centers for Disease Control. *Monkeypox cases reported in UK and Portugal*. (05/02/2023 tarihinde <https://www.ecdc.europa.eu/en/news-events/monkeypox-cases-reported-uk-and-portugal> adresinden ulaşılmıştır).
20. Tarín-Vicente EJ, Alemany A, Agud-Dios M, et al. Clinical presentation and virological assessment of confirmed human monkeypox virus cases in Spain: a prospective observational cohort study. *Lancet*. 2022; 400: 661-669. doi: 10.1016/S0140-6736(22)01436-2.
21. Patel A, Bilinska J, Tam JCH, et al. Clinical features and novel presentations of human monkeypox in a central London centre during the 2022 outbreak: descriptive case series. *British Medical Journal*. 2022; 378: e072410. doi: 10.1136/bmj-2022-072410.
22. United States Centers for Disease Control and Prevention. *Severe manifestations of monkeypox among people who are immunocompromised due to HIV or other conditions*. (05/02/2023 tarihinde <https://emergency.cdc.gov/han/2022/han00475.asp#:~:text=If%20you%20are%20someone%20with,monkeypox%20from%20a%20healthcare%20provider> adresinden ulaşılmıştır).
23. World Health Organization. *Monkeypox fact sheet*. (05/02/2023 tarihinde <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/monkeypox> adresinden ulaşılmıştır).
24. Khodakevich L, Jezek Z, Kinzanzka K. Isolation of monkeypox virus from wild squirrel infected in nature. *Lancet*. 1986; 1(8472): 98-99. doi: 10.1016/s0140-6736(86)90748-8.
25. Radonić A, Metzger S, Dabrowski PW, et al. Fatal monkeypox in wild-living sooty mangabey, Côte d'Ivoire, 2012. *Emerging Infectious Diseases*. 2014; 20(6): 1009-11. doi: 10.3201/eid2006.13-1329.
26. United States Centers for Disease Control and Prevention. *Monkeypox: transmission*. (05/02/2023 tarihinde <https://www.cdc.gov/poxvirus/monkeypox/transmission.html> adresinden ulaşılmıştır).
27. Atkinson B, Burton C, Pottage T, et al. Infection-competent monkeypox virus contamination identified in domestic settings following an imported case of monkeypox into the UK. *Environmental Microbiology*. 2022; 24(10): 4561-4569. doi: 10.1111/1462-2920.16129.
28. Pfeiffer JA, Collingwood A, Rider LE, et al. High-Contact Object and Surface Contamination in a Household of Persons with Monkeypox Virus Infection-Utah, June 2022. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2022; 71(34): 1092-1094. doi: 10.15585/mmwr.mm7134e1.
29. Thornhill JP, Palich R, Ghosn J, et al. Human monkeypox virus infection in women and non-binary individuals during the 2022 outbreaks: a global case series. *Lancet*. 2022; 400(10367): 1953-1965. doi: 10.1016/S0140-6736(22)02187-0.
30. United States Centers for Disease Control and Prevention. *CDC and health partners responding to monkeypox case in the U.S*. (05/02/2023 tarihinde <https://www.cdc.gov/media/releases/2022/s0518-monkeypox-case.html> adresinden ulaşılmıştır).
31. United States Centers for Disease Control and Prevention. *Potential exposure to person with confirmed human monkeypox infection. United States, 2021*. (05/02/2023 tarihinde <https://emergency.cdc.gov/han/2021/han00446.asp> adresinden ulaşılmıştır).
32. Mbala PK, Huggins JW, Riu-Rovira T, et al. Maternal and Fetal Outcomes Among Pregnant Women With Human Monkeypox Infection in the Democratic Republic of Congo. *Journal of Infectious Diseases*. 2017; 216(7): 824-828. doi: 10.1093/infdis/jix260.
33. Mendoza R, Petras JK, Jenkins P, et al. Monkeypox Virus Infection Resulting from an Occupational Needlestick-Florida, 2022. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2022; 71(42): 1348-1349. doi: 10.15585/mmwr.mm7142e2
34. Carvalho LB, Casadio LVB, Polly M, et al. Monkeypox Virus Transmission to Healthcare Worker through Needlestick Injury, Brazil. *Emerging Infectious Diseases*. 2022; 28(11): 2334-2336. doi: 10.3201/eid2811.221323.
35. Elwood JM. Smallpox and its eradication. *Journal of Epidemiology and Community Health*. 1989; 43(1): 92.
36. Saijo M, Ami Y, Suzaki Y, et al. Virulence and pathophysiology of the Congo Basin and West African strains of monkeypox virus in non-human primates. *Journal of General Virology*. 2009;

- 90(Pt9): 2266-2271. doi: 10.1099/vir.0.010207-0.
37. Fenner F, Henderson DA, Arita I, et al. *Smallpox and its eradication. World Health Organization, 1988.* (05/02/2023 tarihinde <https://apps.who.int/iris/handle/10665/39485> adresinden ulaşılmıştır).
 38. Zaucha GM, Jahrling PB, Geisbert TW, et al. The pathology of experimental aerosolized monkeypox virus infection in cynomolgus monkeys (*Macaca fascicularis*). *Laboratory Investigation.* 2001; 81(12): 1581-1600. doi: 10.1038/labinvest.3780373
 39. Tree JA, Hall G, Pearson G, et al. Sequence of pathogenic events in cynomolgus macaques infected with aerosolized monkeypox virus. *Journal of Virology.* 2015; 89(8): 4335-4344. doi: 10.1128/JVI.03029-14.
 40. Agrati C, Cossarizza A, Mazzotta V, et al. Immunological Signature in Human Cases of Monkeypox Infection in 2022 Outbreak. *Lancet Infectious Diseases.* 2022; S1473-3099(22)00662-4. doi: 10.1016/S1473-3099(22)00662-4.
 41. Shao L, Huang D, Wei H, et al. Expansion, reexpansion, and recall-like expansion of Vgamma2Vdelta2 T cells in smallpox vaccination and monkeypox virus infection. *Journal of Virology.* 2009; 83(22): 11959-11965. doi: 10.1128/JVI.00689-09
 42. Bayer-Garner IB. Monkeypox virus: histologic, immunohistochemical and electron-microscopic findings. *Journal of Cutaneous Pathology.* 2005; 32(1): 28-34. doi: 10.1111/j.0303-6987.2005.00254.x.
 43. Maronese CA, Beretta A, Avallone G, et al. Clinical, dermoscopic and histopathological findings in localized human monkeypox: a case from northern Italy. *British Journal of Dermatology.* 2022; 187(5): 822-823. doi: 10.1111/bjd.21773.
 44. Minhaj FS, Ogale YP, Whitehill F, et al. Monkeypox Outbreak-Nine States, May 2022. *Morbidity and Mortality Weekly Report.* 2022; 71(23): 764-769. doi: 10.15585/mmwr.mm7123e1.
 45. Miura F, van Ewijk CE, Backer JA, et al. Estimated incubation period for monkeypox cases confirmed in the Netherlands, May 2022. *Eurosurveillance.* 2022; 27(24): 2200448. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2022.27.24.2200448.
 46. Nalca A, Rimoin AW, Bavari S, et al. Reemergence of monkeypox: prevalence, diagnostics, and countermeasures. *Clinical Infectious Diseases.* 2005; 41(12): 1765-71. doi: 10.1086/498155.
 47. Huhn GD, Bauer AM, Yorita K, et al. Clinical characteristics of human monkeypox, and risk factors for severe disease. *Clinical Infectious Diseases.* 2005; 41: 1742-1751. doi: 10.1086/498115.
 48. Adler H, Gould S, Hine P, et al. Clinical features and management of human monkeypox: a retrospective observational study in the UK. *Lancet Infectious Diseases.* 2022; 22(8): 1153-1162. doi: 10.1016/S1473-3099(22)00228-6.
 49. World Health Organization. *Multi-country outbreak of monkeypox, External situation report #8-19 October 2022* (05/02/2023 tarihinde <https://www.who.int/publications/m/item/multi-country-outbreak-of-monkeypox--external-situation-report--8---19-october-2022> adresinden ulaşılmıştır).
 50. Miller MJ, Cash-Goldwasser S, Marx GE, et al. Severe Monkeypox in Hospitalized Patients-United States, August 10-October 10, 2022. *Morbidity and Mortality Weekly Report.* doi: 10.15585/mmwr.mm7144e1.
 51. Foos W, Wroblewski K, Ittoop S. Subconjunctival Nodule in a Patient With Acute Monkeypox. *JAMA Ophthalmology.* 2022; 140(10): e223742. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2022.3742.
 52. Badenoch JB, Conti I, Rengasamy ER, et al. Neurological and psychiatric presentations associated with human monkeypox virus infection: A systematic review and meta-analysis. *EClinical-Medicine* 2022; 52: 101644. doi: 10.1016/j.eclinm.2022.101644.
 53. Olson VA, Laue T, Laker MT, et al. Real-time PCR system for detection of orthopoxviruses and simultaneous identification of smallpox virus. *Journal of Clinical Microbiology.* 2004; 42(5): 1940-1946. doi: 10.1128/JCM.42.5.1940-1946.2004.
 54. US Food and Drug Administration. *FDA approves the first drug with an indication for treatment of smallpox.* (05/02/2023 tarihinde <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-drug-indication-treatment-smallpox> adresinden ulaşılmıştır).

55. Stittelaar KJ, Neyts J, Naesens L, et al. Antiviral treatment is more effective than smallpox vaccination upon lethal monkeypox virus infection. *Nature*. 2006; 439(7077): 745-748. doi: 10.1038/nature04295.
56. US Food and Drug Administration. *FDA approves drug to treat smallpox*. (05/02/2023 tarihinde <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-approves-drug-treat-smallpox> adresinden ulaşılmıştır).
57. Heymann DL, Szczeniowski M, Esteves K. Re-emergence of monkeypox in Africa: a review of the past six years. *British Medical Bulletin*. 1998; 54(3): 693-702. doi: 10.1093/oxfordjournals.bmb.a011720.
58. Hammarlund E, Lewis MW, Carter SV, et al. Multiple diagnostic techniques identify previously vaccinated individuals with protective immunity against monkeypox. *Nature Medicine*. 2005; 11(9): 1005-11. doi: 10.1038/nm1273.
59. United States Centers for Disease Control and Prevention. *Orthopoxvirus vaccine guidance for persons at risk for occupational Exposure*. (05/02/2023 tarihinde <https://www.cdc.gov/poxvirus/occupational-exposures/orthop.oxvirus-vaccine-guidance.html> adresinden ulaşılmıştır).