



## Life and Medical Sciences

### Maymun Çiçeği Virusu Salgınları ve Poksvirus Enfeksiyonları: Bulaşma Yolları ve Epidemiyolojik Özellikler

### Monkeypox Virus Outbreaks and Poxvirus Infections: Transmission Routes and Epidemiological Characteristics

Kemal TEKİN<sup>1</sup> [ID], Fatih ŞAHİNER<sup>2</sup> [ID]

<sup>1</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Ankara, Türkiye [Medical Microbiology Laboratory, Gulhane Training and Research Hospital, University of Health Sciences, Ankara, Türkiye].

<sup>2</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye [Medical Microbiology Laboratory, Gulhane Medical Faculty, University of Health Sciences, Ankara, Türkiye].

**Article Info:** Received; 11.06.2022. Accepted; 11.06.2022. Published; 24.06.2022.

**Correspondence:** Kemal Tekin, MD, Medical Microbiology Laboratory, Gulhane Training and Research Hospital, University of Health Sciences, Ankara, Türkiye. E-mail: [ktekin1978@gmail.com](mailto:ktekin1978@gmail.com)

**Cite as:** Tekin K, Şahiner F. Monkeypox Virus Outbreaks and Poxvirus Infections: Transmission Routes and Epidemiological Characteristics. Life Med Sci 2022; 1(3): 112-130.

#### Özet

İnsanlık tarihinde ortak mücadele ile ulaşılan bir başarı öyküsü olan çiçek virusunun eradikasyonu büyük bir tehdidi ortadan kaldırırken, etkenin (*variola virus*) zoonotik orijinli olmaması en önemli avantajı. Dünya genelinde çiçek enfeksiyonlarının artık görülmüyor olması ve kapsamlı aşılama programlarının sonlandırılması küresel ortopoksvirus bağışıklığının her geçen gün azalmasına yol açmıştır. Dünya genelinde bağışık olmayan (poksviruslar için) bireylerin ve immünyetmezlikli (genel) hasta sayılarının giderek artıyor olması yeni riskleri de beraberinde getirmektedir. Çiçek hastalığına göre insanlarda daha hafif enfeksiyonlara neden olduğu bilinen maymun çiçeği virusunun (monkeypox virus, MPXV) pandemi potansiyeli olan 10 enfeksiyöz etkenden biri olarak görülmesi ve yayılım alanının genişleyebileceğine dair öngörüler, virüsün 2022 yılında neden olduğu salgının ardından dünya gündemine yerleşmesi ile gerçeklik kazanmıştır. Son birkaç yıl içerisinde yeni geliştirilen antiviral ilaçların ve aşıların onay alması, bazı ülkelerin bu değişime hazırlık yaptığını göstermektedir. Sağlık otoritelerince, MPXV enfeksiyonlarının insanlar arasında yayılım hızının düşük olduğu ve yeni bir pandemi riskinin söz konusu olmadığı ilan edilmiş olsa da, enfeksiyonun bulaş ve yayılma paternindeki değişikliklerin virüsü Afrika kıtasının dışına taşıması gerçeği, virüsün evcil hayvanlar aracılığı ile doğal yaşamdaki potansiyel rezervuar hayvanlara aktarılması ile kıta dışında yeni endemik bölgelerinin oluşabileceğini göstermekte ve endişe kaynağı olmaya devam etmektedir. MPXV enfeksiyonlarının, bağışıklığı baskılanmış popülasyonlarda uzun bulaş zincirleri ile aktarılma olasılığı ise bir diğer önemli risk olarak değerlendirilmektedir. Artan vakaların büyüyen bir salgına dönüşme riski ve potansiyel biyogüvenlik tehditleri, koruyucu aşı ve tedavide kullanılacak antiviral ilaçların üretim, saklanma ve erişilebilirliği ile ilgili kaygıları da gündeme getirmiştir. Son MPXV salgınında gözlemlenen olağandışı insandan insana bulaş hızı, virüsün endemik bölgelerle bağlantılı olmaksızın çok sayıda ülkeye yayılımı ve diğer halk sağlığı riskleri dikkate alındığında, MPXV ve diğer poksvirus ilişkili insan ve hayvan enfeksiyonlarının izlenmesi, risk altındaki popülasyonun ve sağlık çalışanlarının bilgilendirilmesi ve diğer önleyici faaliyetlerin önemi açıkça görülmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Epidemiyolojik değişim, Maymun çiçeği, Poksvirus enfeksiyonları, Bulaşma yolları.

## Abstract

While the eradication of smallpox virus, which is a success story achieved through a common struggle in human history, eliminated a major threat, the most important advantage was that the agent (variola virus) was not of zoonotic origin. The absence of smallpox infections around the world and the termination of extensive vaccination programs have led to a decrease in global orthopoxvirus immunity day by day. The increasing number of non-immune (for poxviruses) individuals and immunocompromised (general) patients around the world brings along new risks. The predictions that monkeypox virus (MPXV), which is known to cause milder infections in humans compared to smallpox, is seen as one of the 10 infectious agents with pandemic potential, and its spread area may expand, became a reality with the virus placed on the world agenda with the last epidemic in 2022. The approval of newly developed antiviral drugs and vaccines in the last few years shows that some countries are preparing for this change. Although it has been declared by the health authorities that MPXV infections have a low rate of spread among humans and that there is no risk of a new pandemic, the fact that changes in the transmission and spread pattern of the infection carried the virus out of the African continent indicates that new endemic areas may occur outside the continent, via transmission of the virus from domestic animals to potential reservoir animals in the wild life, continues to be a cause for concern. The spreading possibility of MPXV infections by long transmission chains in immunocompromised populations is considered as another important risk. The risk of increasing cases turning into a growing epidemic and potential biosecurity threats have also raised concerns about the production, storage, and accessibility of preventive vaccines and antiviral drugs to be used in treatment. Considering the unusual rate of human-to-human transmission observed in the recent MPXV outbreak, the spreading of the virus to multiple countries unrelated to endemic areas, and other public health risks; the importance of monitoring MPXV and other poxvirus-related human and animal infections, informing the population at risk and health care workers, and other preventive activities is clearly apparent.

**Keywords:** Epidemiological change, Monkeypox, Poxvirus infections, Transmission routes.

## Giriş

Enfeksiyon hastalıklarının epidemiyolojisi son yıllarda hızlı değişimler geçiriyor ve bu değişim bazen bilimsel öngörüler çerçevesinde bazen de beklenmedik durumlar olarak karşımıza çıkıyor. Epidemiyolojik değişimlerin en hızlı ve aktif olarak izlendiği patojen grubu olan virüsler için; yeni bir etkenin ortaya çıkması (*human immunodeficiency virus*, HIV), bilinen bir etkenin daha önce görülmediği bir coğrafyaya yayılması (Batı Nil virusunun kuzey Amerika'ya ve Zika virusun Güney Amerika'ya ulaşması), bağışıklık yetmezliği olan hastaların genel popülasyondaki artan oranı (sitomegalovirus, BK virus, JC virus ve Epstein-Barr virus enfeksiyonları), insan hareketliliklerinin hızlanması (savaşlar, ekonomik göçler, artan sosyokültürel faaliyetler, eğitim, ticaret ve turizm seyahatleri), insanların giderek artan bir şekilde hayvanların yaşam alanlarını invaze etmesi ve uygun olmayan koşullarda yaşama zorunluluğu (zoonotik enfeksiyonlar), artan biyomühendislik çalışmaları (modifiye virüsler), iklim değişiklikleri (arboviral enfeksiyonlar), toplumsal bağışıklığın zaman içerisinde azalması veya kaybolması ile

ilişkili salgın olasılıkları (influenza, koronaviruslar, kızamık virüsü ve çiçek virüsü) en önemli epidemiyolojik riskler olarak sıralanabilir.

Çiçek hastalığı, dünya genelinde yürütülen kapsamlı aşılama programları ile 1980 yılında eradike edilip toplumsal bir tehdit olmaktan çıktığında [1,2], bilim dünyası çiçek virüsü (variola virus) ile yakın biyolojik ve klinik özellikler sergileyen maymun çiçeği virusunu (*monkeypox virus*, MPXV), insanlık için en önemli tehdit kaynağı olan poksvirus türü olarak görmeye başlamıştır [3]. MPXV insidansındaki artıştan sorumlu tek faktör olmasa da, genel bir kural olarak viral etkenler için toplumsal bağışıklığın yokluğu veya düşük düzeylerde olması, salgınların hızlı yayılımı ve ciddi hastalık tabloları için zemin hazırlamaktadır. Mayıs 2022 salgını öncesindeki MPXV olgularının dahil edildiği çalışmalar, çiçek aşısının MPXV enfeksiyonlarına karşı %85 oranında koruyucu bağışıklık sağladığı ve hastalık şiddetinde azalmaya neden olduğunu göstermiştir [4]. Bununla beraber, poksvirus enfeksiyonları ve aşıları genel olarak uzun süreli koruyucu bağışıklık sağlıyor olsa da, geçmiş verilere dayalı olarak

öngörülen koruma oranının, son aşılarda yapılması üzerinden geçen 40 yılı aşan sürede geçerliliğini ne kadar koruduğunu tam olarak tahmin etmek zor olabilir. Bu veriden bağımsız olarak çiçek enfeksiyonlarına karşı hiç bağışıklığı olmayan genç nüfusun her geçen gün artan oranı, MPXV ve diğer ortopoksvirus enfeksiyonlarına duyarlı insan popülasyonunun giderek büyümesine ve MPXV insidansının sürekli olarak artmasına halihazırda katkıda bulunmaya devam etmektedir [3,5,6].

Geçmişten gelen bilgi birikimi ve güncel veriler üzerinden yapılan değerlendirmeler, MPXV ve diğer çiçek-dışı poksvirusların çiçek virusunda olduğu gibi büyük salgınlara neden olmasının beklenmediğini göstermektedir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ve CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*) işbirliği ile yürütülen ve 1996-1997 yıllarını kapsayan 18 aylık bir izlem çalışmasında 92 doğrulanmış ve 419 şüpheli vakaya ait veriler incelenmiş ve MPXV enfeksiyonu için sekonder atak hızı %9 olarak öngörülmüştür [7]. Başka bir çalışmada ise MPXV için genel atak hızı, çiçek aşısı ile aşılanmamış temaslılarda %7.2, aşılanmış kişilerde ise %0.9 olarak bulunurken, ev temaslıları arasındaki atak hızı hem aşısız (dört kat daha yüksek) hem de aşı (yedi kat daha yüksek) kişiler için diğer temaslılara göre önemli ölçüde daha yüksek bulunmuştur [8]. Çiçek hastalığı için aşılanmamış kişilerde hane içi ikincil atak hızının ise %36 ile %88 aralığında değiştiği bildirilmektedir [9]. Bu veriler MPXV'nin pandemik yayılım potansiyeli taşımadığına işaret etse de [10], endemik bölgelerde gözlemlenen insidans artışı dikkat çekicidir [11]. Çiçek virusu aşılama programlarının henüz sonlandırıldığı 1980'lerde endemik bölgelerde sadece 400 MPXV vakası teşhis edilmişken, 1990'larda olgu sayıları giderek artmıştır [10]. Bugüne kadarki en yüksek olgu bildiriminin yapıldığı ülke olan Demokratik Kongo Cumhuriyeti'nde (DRC) 1996-1997 yılları arasında 500'den fazla insan vakası rapor edilmiş ve bu veriler o güne kadar bildirilen en büyük MPXV salgını olarak kaydedilmiştir [10]. MPXV olgu bildirimlerinin en sık yapıldığı ikinci endemik ülke olan Nijerya'da ise ilk olguların tespitinden sonraki 40 yıllık bir sessizlik dönemini takiben 2017 yılında başlayan salgında 200'den fazla doğrulanmış vaka ve farklı ülkelere (2018-2022) ulaşan seyahat ilişkili 8 importe olgu bildirilmiştir [3,11,12]. Son

on yılda, önceki 40 yıla kıyasla daha fazla ülkede endemik maymun çiçeği olgularının rapor edilmesi, bu durumun nedenlerinin araştırılmasına yönelik filogenetik analiz çalışmalarına öncülük etmiş ve elde edilen sonuçlar, yeni bir türün ortaya çıktığına dair bir kanıt olmaksızın virüsün iki varyantının (Batı Afrika varyantı ve Kongo Havzası varyantı) tutarlı bir şekilde korunduğunu göstermiştir [4]. Mayıs 2022'de başlayan ve kıta dışında görülen en büyük MPXV tehdidi olarak kaydedilen yeni salgında, 40'tan fazla ülke vaka bildirimini yaparken, olgu sayıları artarak devam etmektedir (>4000; 24 Haziran 2022) (Şekil 4) [13]. Kritik bir veri olarak geçmiş yıllarda bir toplulukta belgelenmiş en uzun MPXV bulaşma zinciri 6 kişi iken, son veriler bu sayının 9 kişiye çıktığını göstermiştir [14]. Bu hızlı değişimler, maymun çiçeği hastalığına olan ilgiyi ve bireysel ve toplumsal endişeleri devam ettirmektedir [15]. Endemik bölgeler ile bağlantısız olarak yayılan vakaların izlendiği son salgında (2022), ilk olgu kümelerinden elde edilen veriler muhtemel bulaş yolunun cinsel temas olup olmadığı konusunu gündeme getirmiştir. MPXV enfeksiyonlarının özellikleri ve son salgın ile ilgili detaylar makalenin ilerleyen bölümünde ilgili başlıkta ele alınmıştır.

Bu makalede; insan enfeksiyonları ile ilişkili poksvirusların neden oldukları hastalık tabloları, bulaş yolları, zoonotik bulaş zincirleri ve poksvirus enfeksiyonlarının tanı ve tedavisindeki güncel gelişmeler ele alınmıştır.

### Poksvirus enfeksiyonları

İnsanlar da dahil olmak üzere birçok memeli türü, sürüngenler ve balıklar gibi diğer omurgalı hayvanlar ve bazı böcekler farklı poksvirus türleri ile enfekte olabilmektedir (Tablo 1) (poksvirusların biyolojik özellikleri ve konak dağılımı ile ilgili detaylar için kaynak [16]'ya bakınız). Omurgalıları enfekte eden birçok poksvirus türü, sistemik veya lokalize enfeksiyonlardan sonra konakçıda dermal makülopapüler, veziküler ve püstüler döküntülere neden olurken, bazı enfeksiyonlar ise konakçının ölümü ile sonuçlanır [17]. Parapoksvirus ve yatapoksvirus türleri ile molluscum contagiosum virus (MOCV) enfeksiyonlarında ise lezyonlar proliferatif özellikler taşımaktadır [10].

Variola virus ve MOCV dışında insan poksvirus enfeksiyonları zoonotiktir. Bazı hayvanlar birden

fazla poksvirus türü için bulaş kaynağıdır. Sığırlar, sığır çiçeği virusu (cowpox virus), bir parapoxvirus türü olan sütçü nodülü virusu ve vaccinia virus benzeri virusların insanlara bulaşmasına neden olabilirler [10]. Bu virüsler meme lezyonları olan inekleri sağan veya bakımlarını yapan bireylerde görülür [10]. Benzer şekilde maymunlar ve kemirgenler de birden fazla poksvirus türünün insanlara bulaşından sorumludur [7,10]. Çeşitli

poksvirus türlerinin insanları enfekte etmesinde bilinen ve muhtemel bulaş yolları; aerosoller ve solunum damlacıkları, enfekte yaralara ve vücut sıvılarına doğrudan temas veya fomitler aracılığı ile dolaylı maruziyet, enfekte hayvanlar tarafından ısırılma-tırmalanma, enfekte hayvanlardan elde edilen süt ve süt ürünleri ile av hayvanlarının etlerinin (*bushmeat*) çiğ olarak tüketilmesi, cinsel temas ve laboratuvar kazalarıdır [4,16,17].

**Tablo 1.** Tıbbi önemi olan poksviruslar ve konakları [7,16,18-22].

| Aile              | Alt-aile                                     | Cins             | Tür*   | İzole edildikleri konaklar                          |
|-------------------|--|------------------|--|---|
| <i>Poxviridae</i> | <i>Chordopoxvirinae</i><br>(18 cins, 52 tür) | Molluscipoxvirus | MOCV   | İnsan, diğer memeliler (MOCV benzeri viruslar).     |
|                   |  | Orthopoxvirus    | Camelpox virus   | Deve, insan, kene.                                  |
|                   |  |                  | Cowpox virus   | Kedi, kemirgenler, inek, insan, diğer memeliler.    |
|                   |  |                  | Ectromelia virus   | Fare, insan (Ectromelia virus benzeri viruslar).    |
|                   |  |                  | Monkeypox virus  | Kemirgenler, sincap, maymunlar, insan.              |
|                   |  |                  | Vaccinia virus   | İnsan, diğer memeliler (vaccinia benzeri viruslar). |
|                   |  |                  | Variola virus  | İnsan.  |
|                   |  | Parapoxvirus     | Orf virusu   | Koyun, keçi, insan.                                 |
|                   |  |                  | Pseudocowpox virus   | İnek, insan.  |
|                   |  | Yatapoxvirus     | Tanapox virus  | Maymun, insan, sivrisinekler (mekanik bulaş).       |
|                   |  |                  | YMTV   | Maymun, insan.                                      |
|                   | <i>Entomopoxvirinae</i>                      | 4 cins           | 31 tür; omurgasızlardan (entomo; böcek) izole edilen virüsler. |   |

\*İnsan enfeksiyonları ile ilişkili türler dahil edilmiştir. MOCV; molluscum contagiosum virus. YMTV; yaba monkey tumor virus.

### Molluskipoksvirus enfeksiyonları

Molluscipoxvirus cinsinin tek üyesi olan MOCV insanlarda iyi huylu kutanöz enfeksiyonlara neden olur. Diğer poksviruslardan farklı olarak çiçek benzeri veziküler lezyonlar yerine, kendiliğinden gerileyen proliferatif deri lezyonlarına yol açar [7]. Epidermin tüm katmanlarında serbest virüs çekirdekleri bulunmuş ve lezyonların keratinosit hiperplazisi ve hipertrofisine bağlı geliştiği varsayılmıştır [7]. Virüsün diğer poksvirusların çoğundan farklı olarak hücre kültürlerinde üretilmemesi, MOCV enfeksiyonlarında hastalık patogenezinin anlaşılmasına yönelik bilimsel çalışmaların önündeki en önemli engeldir [7].

Bilinen varyantlar (MOCV I ve II) tarafından üretilen lezyonlar klinik olarak ayırt edilemez [7]. Tipik molluscum contagiosum lezyonu, pürüzsüz, mumsu bir yüzeye sahip inci beyazı veya pembe renkli küçük, göbekli bir papül veya nodül şeklindedir [7,10]. Lezyonlar eritemli veya eritemsiz olabilir [7]. Her lezyonun tepesinde, içindeki küçük beyaz çekirdeğin görülebildiği bir

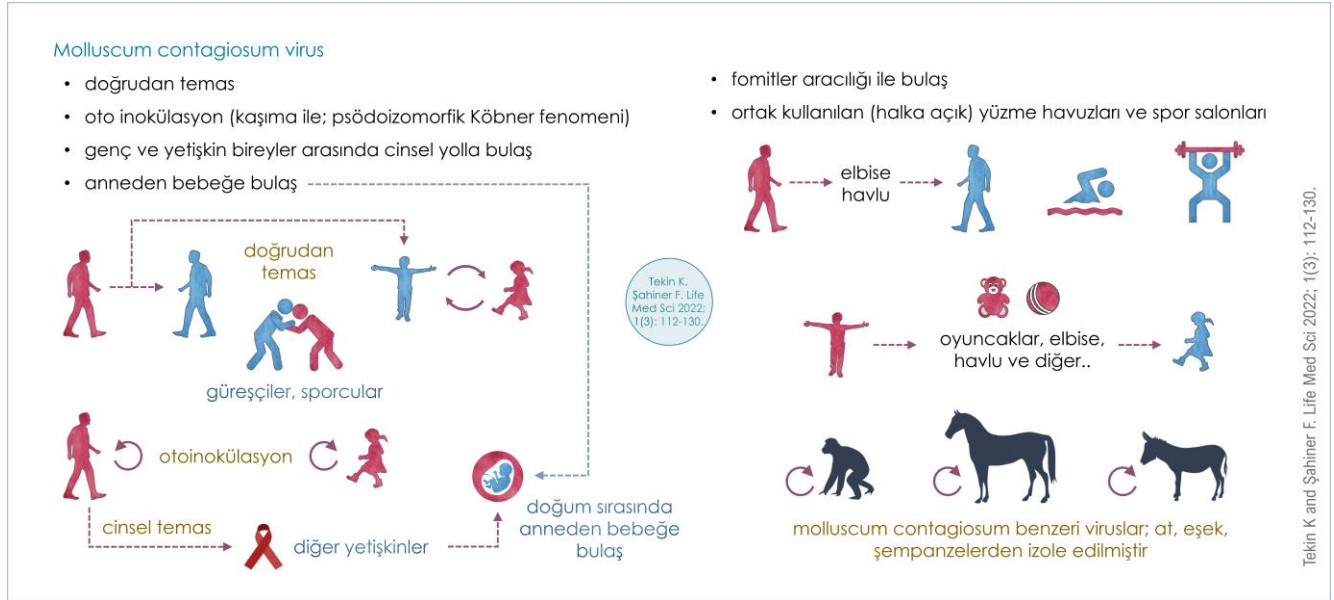
açıklık vardır [10]. Nodüllerdeki hücreler büyük ölçüde hipertroftiktir ve bu özellikleri ile iyi huylu bir tümör olarak kabul edilebilirler [7,10]. Virüsün ürettiği lokalize lezyonlar, sitoplazmik asidofilik inklüzyon cisimciklerine (molluskum cisimcikleri) sahip genişlemiş hücrelerden oluşmaktadır [10,17]. Kollajen ve lipitten zengin hiyalin yapıları büyük sitoplazmik kitleler olan bu cisimcikler, çok sayıda olgunlaşmakta olan virion içerir [7]. Bu kese benzeri yapıların, virüsü konakçı immün yanıtı tarafından tanınmaktan koruyabileceği düşünülmektedir [7]. Enfeksiyöz virüs içeren hücrelerin parçalanması ve virüslerin saçılması lezyonun kraterinde meydana gelmektedir [7].

MOCV enfeksiyonlarında kuluçka süresi bir haftadan birkaç aya kadar değişebilir [7,10]. Herhangi bir kutanöz yüzey tutulabilir, ancak lezyonlar aksilla, antekubital ve popliteal fossa ve krural kıvrımlarda daha sık görülür. MOCV lezyonları nadiren ağızda veya konjunktivada da meydana gelebilir [7]. Lezyonların boyutu 1 mm'den küçük, 1 cm veya daha büyük olabilir (2

ila 5 mm) [7,10]. Genel olarak enfeksiyon iyileşmeye başlamadan önce, hasta kişilerde tipik olarak aylarca mevcut olan 10 ila 20 lezyon bulunur. Epidermisle sınırlı ve tabanlar ve avuç içleri dışında vücudun herhangi bir yerinde meydana gelebilen bu lezyonlar birbirinden ayrı nodüller şeklindedir [10]. Papüller iki ay veya daha uzun süre devamlılık gösterebilir. Soliter lezyonlar ise yıllarca sürebilir, ancak ortalama 2 yıl veya daha kısa bir süre içerisinde iyileşerek kaybolurlar; bununla beraber bir remisyon döneminden sonra tekrar ortaya çıkabilirler [7]. Bakteriyel enfeksiyonların eşlik ettiği MOCV enfeksiyonları da tekrarlayabilmekte ve komplike olgularda tipik lezyonlar şekil değiştirebilmektedir [17]. Atopik dermatit (egzama) hastaları ve AIDS (Acquired Immune Deficiency Syndrome) hastaları gibi bağışıklığı baskılanmış konaklarda ise gerileme eğilimi olmayan ve tedaviye dirençli yaygın döküntülerin görüldüğü fırsatçı MOCV enfeksiyonları raporlanmıştır [7,17].

En sık çocuklarda görülen hastalık tüm dünyada yaygın olmakla beraber, DRC ve Papua

Yeni Gine gibi bazı tropikal bölge ülkelerinde daha sık görülür [10]. MOCV enfeksiyonları çocuklar arasında yakın temas yoluyla ve fomitler aracılığı ile mekanik olarak bulaşırken, özellikle cildin diğer bölgelerinin orijinal lezyonlardan türetilen virüsle otoinokülasyonu (kaşıma; psödoizomorfik Köbner fenomeni) sonucunda enfeksiyonların tekrarladığı durumlar da görülebilir [7,17,23]. Çocuklarda enfeksiyon genel olarak cinsel temasla ilişkili olmayan yollardan edinilse de, çocuklarda ekstragenital bölgelerdeki lezyonlara ek olarak genital lezyonlar da bulunabilir [7]. Genç yetişkinler arasında ise enfeksiyon bulaşı doğrudan temas (küçük sıyrıklardan), fomitler ve ek olarak cinsel temas ile gerçekleşmektedir (Şekil 1). Gençler ve yetişkinlerde enfeksiyon genellikle kasıkları, genital bölgeyi, uylukları ve alt karın bölgesini etkiler [7,10]. MOCV doğum sırasında enfekte annelerden bebeklerine de bulaşabilmektedir [24]. Gelişmiş ülkelerde ayrıca, ortak (halka açık) yüzme havuzları ve spor salonlarının da enfeksiyonlar için birer bulaş kaynağı olabileceği gösterilmiştir [10].



**Şekil 1.** Molluscum contagiosum enfeksiyonlarında bulaş yolları ve molluscum contagiosum benzeri virusların izole edildiği hayvanlar [7,17,24]. (Çizim: Fatih Şahiner).

MOCV enfeksiyonları herhangi bir tıbbi müdahale yapılmaksızın izlenebilir ve lezyonlar genellikle tedavi gerektirmeden zaman içerisinde düzelir; ancak çoğu hasta papüllerden kurtulmak için tıbbi tedavi desteği ister. Tedavide başvurulacak yöntemler ise genel olarak yıkıcıdır (enfekte

dokunun ortadan kaldırılmasını hedefler). Bu tür yaklaşımlar; küretaj, sıvı nitrojen, kantaridin, podofilin, podofilinotoksin, salisilik asit/laktik asit, fenol, iyot tentürü, tretinoin krem veya jel, gümüş nitrat, trikloroasetik asit, oral simetidin, tekrarlı bant uygulaması ve bandın çıkarılması "bant



sıyırma", künt forseps ile sıkma ve son olarak diatermi gibi uygulamaları içerir [7]. Bu yöntemlerin dışında karbondioksit, darbeli boya lazer yöntemi veya topikal fotodinamik terapi gibi farklı tedavi yaklaşımları da bulunmaktadır [7].

### Ortopoksvirus enfeksiyonları

Ortopoksvirüsler için laboratuvar hayvanları ve doku kültürlerinde konakçı aralığı oldukça geniş olsa da, doğada nispeten dardır [17]. İnsan enfeksiyonları ile ilişkili poksvirus türlerinin çoğu bu ciste yer almaktadır.

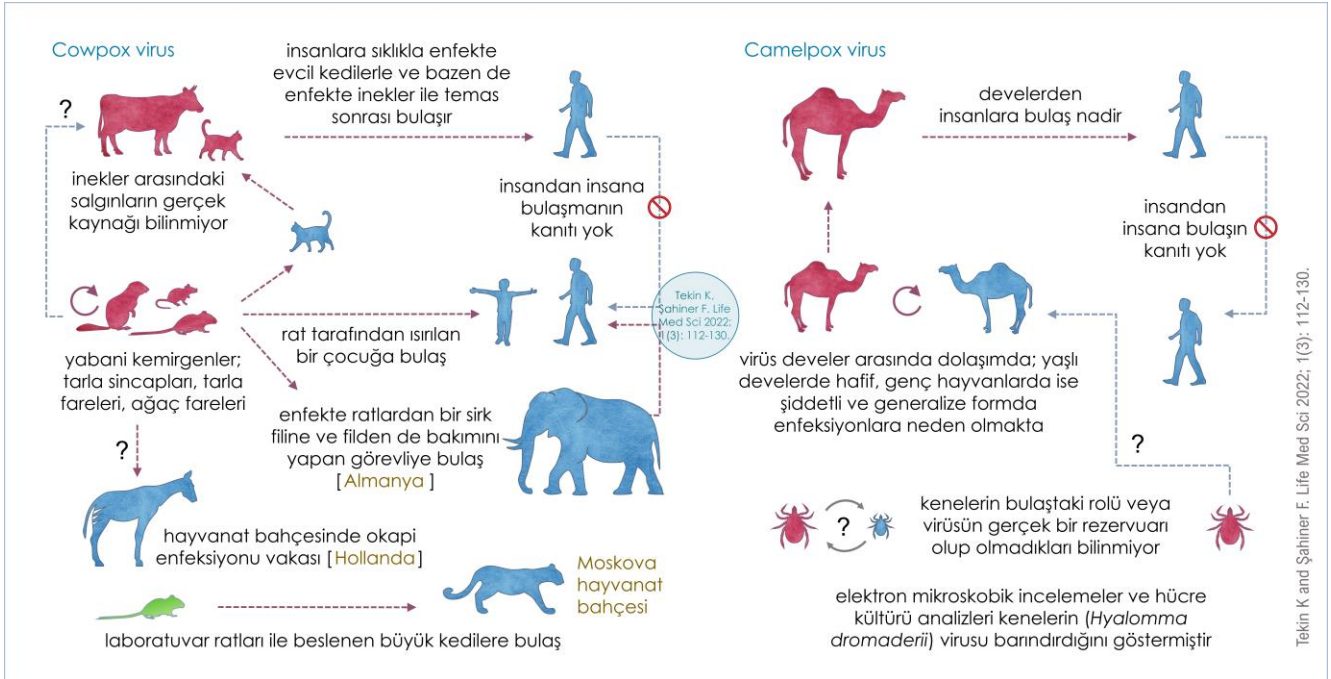
#### *Camelpox virus enfeksiyonları*

Develerin konakçıya özgü çok önemli bir viral hastalığı olan camelpox virus (CMLV) enfeksiyonu develer arasında süt üretiminde düşüşe, ciddi hastalıklara ve ölümlere (geçmiş salgınlarda kaydedilmiş en yüksek vaka ölüm oranı %28) neden olarak önemli ekonomik kayıplara yol açmaktadır [25,26]. Dünyada develerin yaşadığı bölgelerde gözlemlenen çeşitli salgınlarda, yaşlı develerde daha sık görülen lokalize formdaki hafif hastalık ve genç hayvanlarda daha sık görülen şiddetli generalize form olmak üzere iki farklı tipte CMLV enfeksiyonu tanımlanmıştır [25,26]. Erkek develer arasında daha yüksek hastalık insidansı ve iki kat daha yüksek vaka ölüm oranı gözlemlendiği de bildirilmiştir [26]. CMLV enfeksiyonlarında konakçı bağışıklık sistemini engellemek için çeşitli viral stratejiler olsa da, hem canlı hem de zayıflatılmış aşılarda CMLV enfeksiyonlarına karşı koruyucu yanıt üretmede etkili olduğu gösterilmiştir [25]. Literatürde, insanların etkilenen develere dokunarak enfekte olabileceğine dair raporlar olmasına rağmen, 1978-1979 yıllarında Somali'de yürütülen çiçek eradikasyon kampanyası sırasında edinilen deneyimler, insan deve çiçeğinin çok nadir bir enfeksiyon olduğunu göstermektedir [26]. Hastalıktan etkilenen develerin bakımını yapan ve çoğu çiçek hastalığına karşı aşılanmamış 465 deve çobanının incelendiği bir çalışmada sadece birkaç kişide enfeksiyon geliştiği gösterilmiştir [26]. Buna karşın, hastalıklı hayvanlarla doğrudan veya dolaylı teması olan kişilerin (çobanların) cilt lezyonlarından alınan numunelerde (335 örnek) virüs saptanamamış ve risk altındaki 20 bin kişide sadece bir olası insan deve çiçeği vakası (laboratuvar tarafından doğrulanamamış) raporlanmıştır [26]. Sonuç

olarak, mevcut veriler CMLV enfeksiyonlarının insandan insana bulaşının beklenen bir durum olmadığına işaret etmektedir.

#### *Cowpox virus enfeksiyonları*

Cowpox virus (sığır çiçeği virusu) inekler, kediler, kemirgenler ve insanları enfekte eden bir orthopoxvirus türüdür [7]. Sığır çiçeği virusunun doğal rezervuarı henüz tanımlanmamış olsa da, rezervuarın kemirgenler olduğu düşünülmektedir [27]. Günümüzde cowpox virus sadece Avrupa'da ve Rusya'nın batı bölgelerinde enfeksiyonlara neden olmaktadır [10]. İnsanlara sıklıkla enfekte kedi (evcil kediler) ve nadiren de enfekte bir inekle temas yoluyla bulaşır [7,27]. On bir yaşında bir erkek çocuğa, sıçan (rat) olduğu düşünülen bir hayvan tarafından ısırıldıktan sonra sığır çiçeği virusu bulaştığı da bildirilmiştir [27]. Ratlardan fil, okapi ve büyük kediler gibi hayvanat bahçesi memelilerine ve bazen de bu hayvanlardan diğer hayvanlara veya bakıcılarına enfeksiyon bulaşı görülebilmektedir (Şekil 2). İnsandan insana bulaştığına dair bilinen bir kanıt ise yoktur [28]. Enfekte ineklerin memelerinde püstüler lezyonlar görülürken, kedilerde genellikle ön ayaklarda veya baş bölgesindeki ısırik veya çizik bölgelerinde vezikülobüllöz lezyonlar gelişir, ancak kedilerdeki bu lezyonlar her zaman fark edilmeyebilir [7]. Bağışıklığı baskılanmış kedilerde gelişen ciddi enfeksiyonlar ise ölümcül seyredebilmektedir. İnsanlarda nadir görülen bir hastalık olan cowpox enfeksiyonlarında lezyonlar genellikle lokalizedir, ancak şiddetli seyreden olgular da bildirilmiştir [7]. Enfekte insanlarda, bir haftalık bir kuluçka döneminden sonra, hızla veziküller haline gelen, göbekli püstüllere dönüşen, çevresel ödem ve eritem ile hemorajik hale gelebilen ağrılı bir papül veya papüller oluşur [7,10]. Bu lezyonlar bir kabuk, skar veya ülserle ilerler. Çoklu lezyonlar genellikle parmaklarda, ellerde veya yüzde bulunur. Lenfadenopati yaygındır ve ateş veya grip benzeri hastalık gelişebilir. Kutanoz lezyonlar 3 ila 4 haftada iyileşir, ancak iyileşmeleri bazen 12 haftadan daha uzun sürebilir ve skar oluşumu yaygındır. Atopik hastalarda ciddi ve nadiren ölümcül enfeksiyonlar geliştiği de bildirilmiştir [7]. Astım nedeniyle kortikosteroid tedavisi alan (çiçek aşısı olmamış) 18 yaşındaki bir egzama hastasının kedi ile temas sonrası gelişen cowpox benzeri enfeksiyondan öldüğü bildirilmiştir [29].



**Şekil 2.** Cowpox ve camelpox enfeksiyonlarında bulaş döngüsü [7,26,28,30–32]. (Çizim: Fatih Şahiner).

## Ectromelia virus enfeksiyonları

ECTromelia virus (ECTV), fare türlerinde insanlardaki çiçek hastalığına çok benzeyen, akut, sistemik ve yüksek mortaliteli bir hastalık olan fare çiçeğine neden olmaktadır [19]. ECTV için bilinen tek konak laboratuvar fareleridir [19]. Bununla beraber insanlardan ECTV benzeri viruslar izole edilmiştir. Norveç'te 18 yaşındaki bir erkek hastadan alınan örnekte ECTV-cowpox virus rekombinantı atipik bir varyantın izole edildiği bildirilmiştir [33]. Bir diğer örnek, ekstremitelerde yanma ağrısı atakları ve inflamasyon ile karakterize bir durum olan eritromelalji ile ilişkili olduğu düşünülen ECTV benzeri viruslardır [21]. Bu sendromun salgın biçimi, 1987 yılında Çin'in kırsal kesimlerindeki orta öğretim öğrencilerinde bildirilmiş ve çocukların boğaz sürüntülerinden eritromelalji ile ilişkili poksvirus (ERPV) olarak adlandırılan bir virüsün izole edildiği bildirilmiştir [34]. Bu virüslerin farelerde çiçek hastalığına neden olan ECTV ile yakın genom dizisine sahip olduğu gösterilmiştir [21,35].

## Monkeypox virus enfeksiyonları

Maymunlarda ve insanlarda enfeksiyonlara neden olan MPXV rezervuarının, kesin olarak bilinmemekle beraber kemirgenler olduğu tahmin edilmektedir [4,10]. Virüs, hayvanlar arasında temas, ısırma ve tırmalama ile yayılmaktadır. Zoonotik MPXV enfeksiyonları ve salgınları tipik olarak yaban hayvanlarını avlayan (*bushmeat*),

öldüren, işleyen ve tüketen popülasyonlarda görülmektedir [4]. Zoonotik bulaş; sincaplar ve maymunlar gibi av hayvanları ile doğrudan temas (vücut sıvıları ve deri lezyonları), ısırılma, tırmalanma ve enfekte çiğ et tüketimi ile ilişkilidir (Şekil 3) [5,9,10]. Enfeksiyon, insanlarda çiçek hastalığına benzer bir klinik prezentasyona sahip ancak daha hafif seyirlidir [6,36]. Çiçek hastalığı ile klinik benzerliğinden dolayı MPXV olgularının geçmişte kayıt altına alınmamış olabileceği de düşünülmektedir. İnsan enfeksiyonları ile ilgili belgelenmiş ilk örnekler, Batı ve Orta Afrika'da yürütülen çiçek eradikasyon programlarının yoğunlaştığı dönemlerde (1970 yılından itibaren) devam eden şüpheli çiçek hastalığı vakalarının titiz laboratuvar araştırmaları ile incelenmesi sonrası farklı bir virüs türünün tanımlanması ile ortaya çıkmıştır [37]. Günümüze kadar bildirilen insan enfeksiyonlarının çoğunluğu (2022 öncesi), Afrika kıtasındaki endemik bölgelerde görülen enfeksiyonları içerirken [4], bunun dışındaki az sayıda olgu ise endemik bölgelere seyahat öyküsü olan kişiler veya bu bölgelerden yapılan hayvan ticareti ile bağlantılı idi [10]. Kıta dışı ilk MPXV salgını, Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) 2003 yılında, Wisconsin'de 3 yaşındaki bir erkek çocuğun yerel bir evcil hayvan dükkanından satın alınan bir çayır köpeği tarafından ısırılmasıyla başlamıştır. Çocukta, ateş, gözlerde şişme ve veziküler döküntüler gelişirken, kısa süre sonra

ise çocuğun ebeveynlerinde enfeksiyon gelişmiştir [10]. Takip eden beş hafta boyunca, 70'ten fazla insan vakası raporlanmıştır. Olguların çoğunun çayır köpekleriyle doğrudan teması varken, bu salgında insandan insana bulaş kesin olarak doğrulanamamıştır. Hastalığın hafif seyirli olduğu gözlemlenmiş ve ölüm olgusu bildirilmemiştir. Epidemiyolojik çalışmalar virüsün ithal edilen Afrika kemirgenleri ile aynı yerde tutulan evcil çayır köpeklerine, onlardan da temas öyküsü olan insanlara bulaştığını ortaya koymuştur [10].

MPXV, insanlar arasında orta derecede bulaşıcı bir virüs olarak kabul edilir ve kanıtlar virüsün insanlardan insanlara deri yoluyla, mukokutanöz yolla veya solunum damlacıkları ile bulaştığını desteklemektedir [6]. Bulaş başlıca enfekte kişilerin vücut sıvıları ve deri lezyonları ile doğrudan temas, fomitler aracılığı ile enfeksiyöz virüs partiküllerinin iletimi ve yüz yüze uzun süreli temas sonrası büyük solunum damlacıklarına maruziyet ile gelişir [5,6,9,10]. Mayıs 2022'de başlayan MPXV salgınında, seyahat ilişkili olmayan epidemiyolojik bağlantılı son vakaların başlıca erkeklerle seks yapan erkekler (MSM) arasında bildirilmesi ve lezyonların yüz yerine genital bölgede başlaması dikkat çekici bir bulgudur [6,38,39]. Geçmişte, maymun çiçeği virüsü için cinsel yolla bulaş kesin olarak gösterilmemiş olmakla beraber [40], 2022 yılında rapor edilen MPXV vaka kümelerinin neredeyse tamamının çoğunluğu erkeklerle seks yapan 20-50 yaş arası erkekleri içermesi "cinsel aktivitenin yakın temas oluşturması" ile ilişkilendirildi [3]. Portekiz ve İtalya'dan bildirilen ilk olguların yarısı (sırasıyla 14/27 ve 2/4) aynı zamanda HIV enfeksiyonu olan kişilerdi [38,39]. Avrupa'ya seyahat öyküsü olan ve Avustralya'dan bildirilen cinsel temas öyküsüne sahip başka bir hastada ise; normal CD4<sup>+</sup> T-hücre sayısı ve baskılanmış HIV viral yükü (antiretroviral tedavi alıyor) olmasına rağmen ateş, yaygın döküntü ve sekonder bakteriyel enfeksiyonların eşlik ettiği sistemik bir hastalık tablosu gelişmiştir [41]. Bu beklenmedik bulaşma modelinin en olası açıklaması; MPXV'nin bahsedilen karakteristikleri taşıyan bir topluluğa girmesi ve virüsün o topluluk içerisinde yayılmaya devam etmesi şeklinde açıklanmaktadır [3,42]. Olgu sayısının artması ile ortaya çıkan yeni kanıtlar da bu öngörüye destekler niteliktedir [43,44]. Bu salgında, cinsel

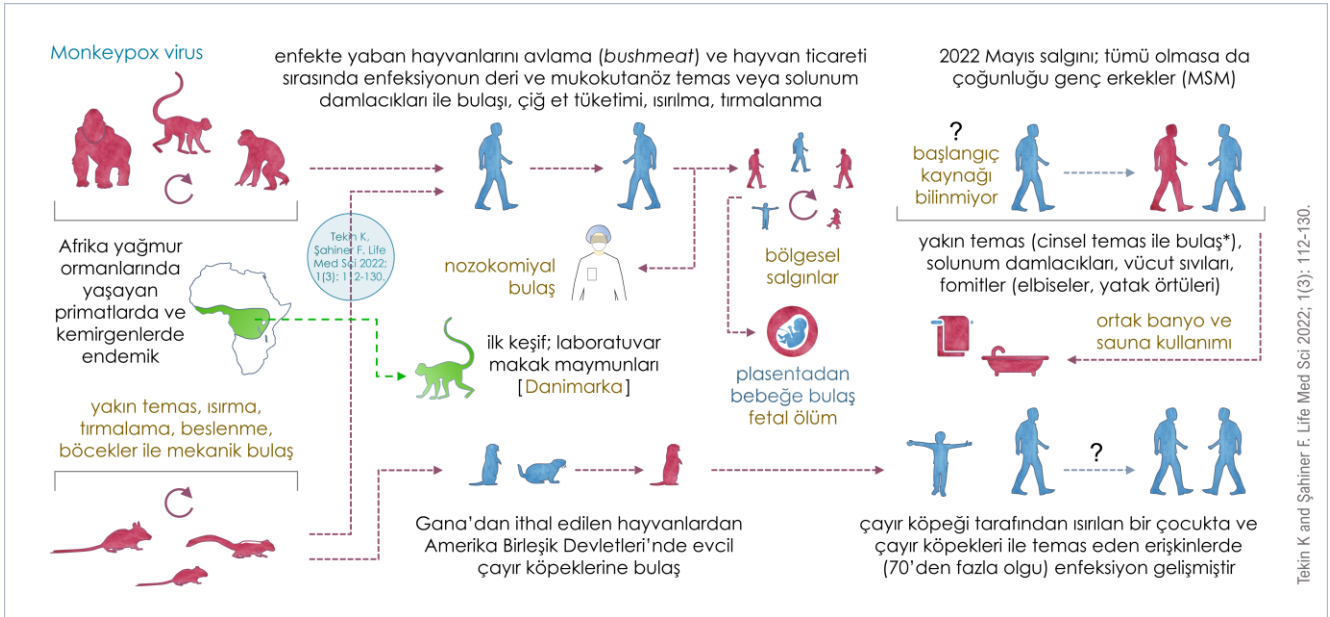
ilişki sırasında virüs içeren deri lezyonları ile yakın temas sonrası enfeksiyonun hasar görmüş cilt ve mukozalardan bulaştığı öngörülmektedir [39,45]. İtalya'dan bildirilen bir vaka serisinde, kondomsuz cinsel temas öyküsü olan dört genç yetişkin erkeğin (MSM) seminal sıvı örneklerinde viral DNA pozitifliği belgelenmiş, ancak bu bulgunun cinsel yolla bulaşma için kesin bir kanıt olmayacağı, bununla beraber cinsel yolla bulaşma olasılığının da dışlanmadığı bildirilmiştir [39]. Enfeksiyonun ortak fitness ekipmanlarını veya aynı saunayı ya da banyoyu paylaşan kişiler arasında cinsel temas olmaksızın yayılabildiğine dair epidemiyolojik bulgulara da ulaşılmıştır [38,46]. Anneden fetüse plasenta aracılığı ile bulaşma konjenital maymun çiçeği hastalığına yol açabileceği gibi, anneden bebeğe bulaş doğum sırasında ve sonrasında yakın temas ile de gerçekleşebilmektedir [14,47].

Maymun çiçeği vakaları genellikle hafiftir ve insanlar haftalar içerisinde iyileşme eğilimindedir [6]. Kuluçka (inkübasyon) süresi genel olarak 7-17 gündür [36]. Hollanda'da yapılan yakın tarihli bir çalışmada inkübasyon süresinin ortalama 8.5 gün olduğu, ancak 21 güne kadar uzayabileceği bildirilmiştir [42,48]. Giriş-bulaş yolu inkübasyon süresini ve enfeksiyon seyrini etkileyebilmektedir. Bir çalışmada dokunma ile bulaşta inkübasyon süresi 13 günü bulurken, ısırılma ile enfekte olan kişilerde sürenin 9 gün gibi daha kısa olduğu ve ikincisinde bulaşma olasılığının daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir [49]. Tipik olarak baş ağrısı ve yorgunlukla birlikte 1-4 günlük ateşli bir prodrom dönemini takiben döküntülü hastalık gelişir [4]. Hastalık semptomları kas ağrıları, sırt ağrısı, lenfadenopati (*submandibular, servikal, aksiller, inguinal veya generalize*), titreme ve bitkinliği içerebilir [6,15,47]. Genellikle yüzde başlayan ancak daha sonra genital bölgeler de dahil olmak üzere vücudun diğer alanlarına (*ağız, yüz, eller ve ayaklar, cinsel organlar ve gözler*) yayılabilen döküntüler farklı aşamalardan geçerek bir kabuk oluşturur ve iyileşirler [6,50]. Son salgında ise farklı olarak cilt lezyonlarının genital bölgelerden başlayarak vücudun diğer bölgelerine yayıldığı gözlemlenmiştir [6,38,39]. Genel bilgi vücudun farklı yerlerindeki MPXV döküntülerinin senkronize bir şekilde ve her aşaması (maküler-papüler, veziküler, püstüler ve son olarak kabuklu) bir ila üç gün sürmek üzere aynı anda

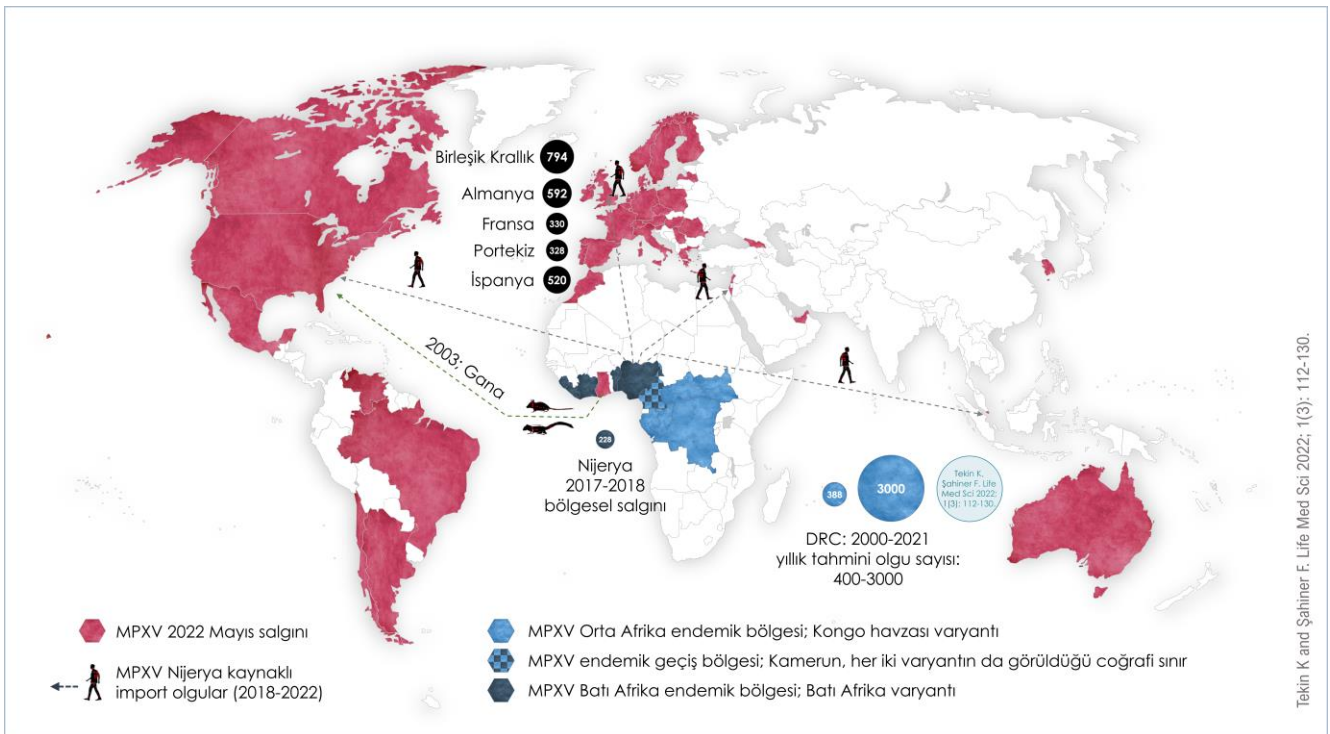


başlayıp aynı anda sona erdiği şeklinde idi [4]. Son salgında, İtalya'dan bildirilen 4 olguda, literatürdeki mevcut bilgilerden farklı olarak deri lezyonlarının tek veya kümelenmiş beneklerden (*spot*), ilerleyici santral ülserasyonlu göbekli papüllere ve son olarak kabuklu lezyonlara kadar değişen formlarda olmak üzere "asen kron" olarak bulunduğu bildirilmiştir [39]. Lezyonlar iyileşirken travma veya sekonder enfeksiyonlarla ilişkili kalıcı

skarlar ve korneal skara bağlı görme kaybı gibi komplikasyonlar da gelişebilmektedir [4,51]. Daha önceki vakalar ve salgınlarda, hastaların tüm lezyonlar kabuklanana kadar buluşturıcı olduğu kabul edilirken, enfekte hastaların üst solunum yolu sürüntülerinde en az üç hafta boyunca viral DNA saçtığını gösteren yeni veriler nedeniyle MPXV hastaların gerçek buluşturıcılık süresinin belirsizliğini koruduğu bildirilmiştir [15].



**Şekil 3.** Maymun çiçeği enfeksiyonlarında bulaş döngüsü [4,7,10–12,15,42,47]. \*Cinsel temas; 2022 Mayıs salgınında öngörülen muhtemel bulaş yolu (MSM; erkeklerle seks yapan erkekler). (Çizim: Fatih Şahiner).



**Şekil 4.** Monkeypox virusun (MPXV) kıta dışı insan kaynaklı ilk salgında doğrulanmış vaka bildirimi yapılan 40'tan fazla ülke (23 Haziran 2022) ve endemik bölgeler (11 ülke) [13,14,52]. (Çizim: Fatih Şahiner).

Devam eden 2022 MPXV salgını güncel veriler: <http://lifemedsci.com/a/2022/3/res/18.4c.png>

Afrika kıtasından edinilen tecrübeler, ölüm ve ciddi enfeksiyon tablolarının en sık aşılınmamış çocuklar ve genç erişkinlerde ve ayrıca bağışıklığı baskılanmış bireylerde (HIV enfeksiyonları gibi) meydana geldiğini göstermektedir [4,6,7,47]. MPXV enfeksiyonlarında ciddi enfeksiyon ve ölüm oranları virüsün varyantlarına göre de değişiklik gösterir. Daha ciddi enfeksiyonlara neden olan Orta Afrika varyantı için ölüm oranı %10.6 iken, daha hafif hastalıklara neden olan Batı Afrika varyantı için %1-%3.6 olarak tahmin edilmektedir [4,6]. Vaka tanımlaması yanlılığı (*bias*) nedeni ile bu oranların gerçekte daha düşük olabileceği de düşünülmektedir [15]. Batı Afrika kolu ile ilişkili olduğu gösterilen son salgında Avrupa ve Amerika'da henüz ölümle sonuçlanan bir vakanın bildirilmemiş olması, sağlık hizmetlerine erişim olanağının da sağkalımda önemli bir parametre olduğuna işaret etmektedir [6,39,41]. ABD'deki 2003 salgını sırasında, etiyolojik ajanın Batı Afrika kolunun bir temsilcisi olduğu belirlenirken, salgındaki enfeksiyonlar genellikle "hafif" olarak tanımlanmış ve az sayıda hasta için hastaneye yatış gerekli olmuştur [11]. Eski ve yeni tüm MPXV olguları birlikte değerlendirildiğinde, hastalık spektrumunun hafif ile şiddetli ve ölümcül arasında değiştiği görülmektedir [4]. Son salgında HIV ve kronik hepatit gibi ko-enfeksiyonları olan olgularda daha ciddi ve daha yaygın klinik hastalık tabloları raporlanmıştır [41,45]. MPXV olgularında kaydedilen komplikasyonlar arasında ensefalit, konjunktivit ve korneal skar, pnömoni ve sepsis gibi ciddi sonuçlar ve gastrointestinal tutulum (kusma ve ishal) yer almaktadır [4,11,14,47,51].

#### *Vaccinia virus*

Vaccinia virus, üzerinde en çok çalışılan poksvirustur. Bu virüsü ilk olarak Edward Jenner 1796'da çiçek hastalığına karşı profilaksi amaçlı kullanmıştır [7]. Çatallı iğne çoklu ponksiyon tekniği ile vaccinia virus inokülasyonundan sonra aşılanan kişilerin cildinde 2 ila 3 gün içerisinde bir papül ortaya çıkar. Kısa süre sonra inokülasyon bölgesini çevreleyen eritem ve sertleşme ile bir püstül haline gelen göbekli bir lezyon (Jenner vezikülü) gelişir. Eritem, lenfadenopati, ateş ve halsizliğin yaygın olduğu belirtiler 10 günlük bir sürede gözlemlenebilirken, inokülasyondan 21 gün sonra oluşan kabuk tipik bir çukurlu yara izi bırakarak düşmektedir. Bu aşı izleri, geçmişte

bireylerin veya popülasyonun aşılama durumunu değerlendirmek için önemli bir doğrulukla kullanılmıştır [7].

Çiçek hastalığı aşısı, çiçek hastalığının nedeni olan variola virus enfeksiyonuna karşı koruma sağlayan canlı vaccinia virus içerir. Aşılınmış bir kişi, yara kabuğu düşene kadar virüsü başkalarına bulaştırabilmektedir [53]. Vaccinia virus, aşılanan kişilerde gelişen lezyonlardan doğrudan temas (cilt-cilt teması) veya fomitler aracılığıyla duyarlı kişilere bulaşabilmektedir. (Şekil 5). Çiçek aşısı (vaccinia virus) olmuş bir kişiyle temas yoluyla enfekte olan kişiler, aşı alıcısı ile aynı yan etkiler açısından risk altındadır [53]. Vaccinia virus zayıflatılmadığından, zaman zaman aşı ile ilişkili ciddi komplikasyonlara neden olmuştur. Özellikle egzamalı çocuklarda şiddetli aşı reaksiyonları bildirilmiştir [7]. Egzamalı çocuklar yanlılıkla aşılandığında veya temas yoluyla enfekte olduğunda gelişen "egzama vaksinatum" tablosu (özellikle de insan aşı-bağışıklık globülini IVIG ile tedavi edildiklerinde) nadir vakalarda ölümle sonuçlanmıştır [10]. Egzama vaksinatum gelişen olgularda aşılama sonrası ölüm oranı yaklaşık %5 olduğu için çiçek aşıları bu durumlarda gerçek bir endişe kaynağı olmuştur [7]. Diğer çok nadir fakat daha ciddi komplikasyonlar; timik aplazi, timik displazi ve edinilmiş bağışıklık kusurları da dahil olmak üzere hücre aracılı bağışıklık yanıtında bozukluk olan kişilerde görülen "progresif vaksinya" ve "post-vaksinyal ensefalit" tablolarıdır [7,10]. Bebeklerde ensefalopati ve yaşlı kişilerde ensefalit gelişimi ise aşılama sonrası görülebilen diğer nadir komplikasyonlardır [7].

Vaccinia benzeri viruslar, Brezilya, Mısır, Hindistan alt kıtası ve Endonezya'da mandalarda (bufalo) enfeksiyon etkeni olarak raporlanmış ve Brezilya'da yıllar içerisinde birçok memeli hayvan türünden izole edilmiştir [10,54]. Brezilya ve Hindistan'dan bu virüslerin neden olduğu insan enfeksiyonları da bildirilmektedir [10,54,55]. Bu virüslerin muhtemel orijininin çiçek hastalığı eradikasyonu için aşılarla kullanılan vaccinia virus kökenleri olduğu tahmin edilmektedir [10]. Genelde ellerde hafif şiddetli döküntülere neden olan enfeksiyon, bazen de ellerde ve yüzde tipik poksvirus lezyonlarının ortaya çıktığı ateşli hastalık tablosu şeklinde seyrederek [10]. Enfekte hayvanlardan sağılan sütün ve iyi pişirilmemiş süt

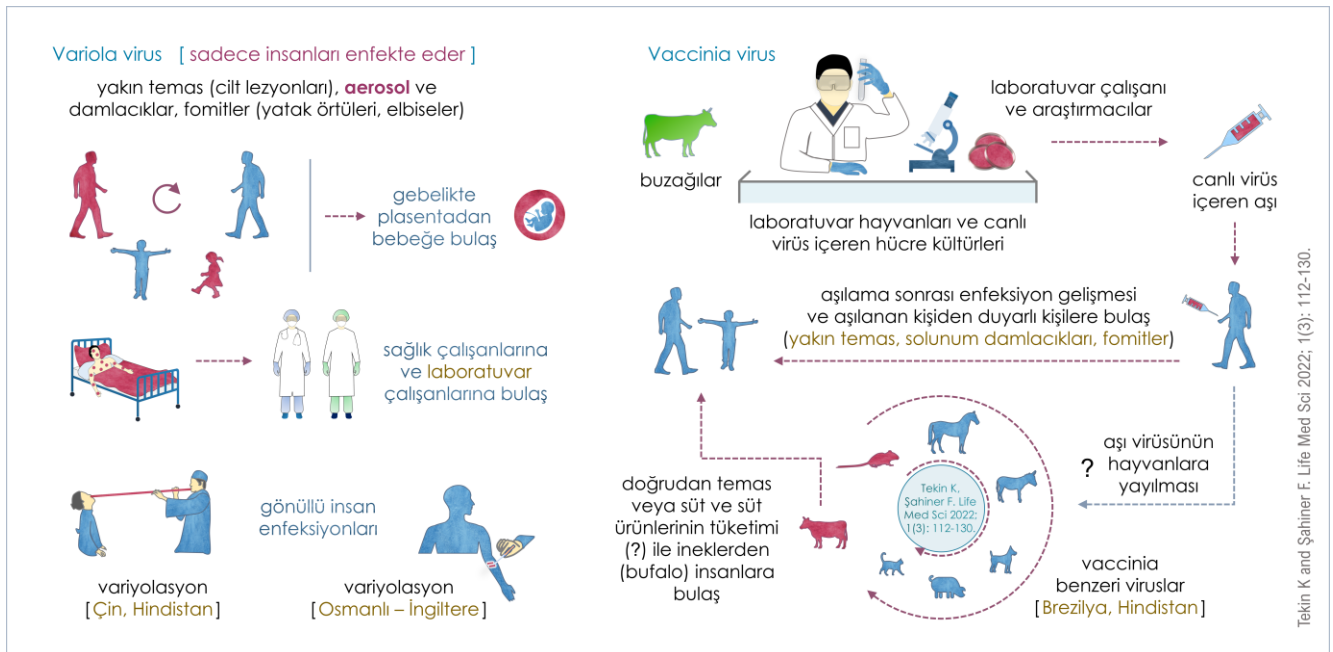
ürünlerinin de virüsü insanlara bulaştırabileceği düşünülmektedir [54]. Pakistan, Karaçi'de 2004-2005 yıllarını kapsayan 5 aylık bir dönemde, 5 ayrı yanık ünitesine yayılan ve 19 muhtemel olguyu içeren bir nozokomiyal buffalopoxvirus (*bir vaccinia virus kökeni*) salgını rapor edilmiştir [56].

#### Variola virus

Çiçek hastalığının dünya genelinde ortadan kalkmasıyla birlikte, rutin aşılama programlarına son verilmiş ve uluslararası seyahatler için istenilen aşı sertifikası şartı kaldırılmıştır. Yakın zamana kadar bazı ülkelerde sadece askeri personeller ve laboratuvar çalışanları gibi özellikli grupların aşılmasına devam edilmiştir [10,57].

Variola virusun etkeni olduğu çiçek hastalığı insanlara özgü yüksek derecede bulaşıcı ve ciddi mortalite ile seyreden bir hastalıktır. Virüsün variola major varyantı %30'luk bir ölüm oranına sahiptir. İyileşen kişilerde uzun süreli koruyucu bağışıklık bırakan hastalık kalıcı sekeller ile komplike olabilmektedir [58]. Ateş, halsizlik ve sırt ağrısı ile başlayan çiçek hastalığında, 2 ila 4 gün içerisinde

ortaya çıkan egzantemler; maküllerden papüllere, veziküllere, püstüllere ve nihayetinde kabuklara dönüşür. Tüm lezyonlar, hastalığın herhangi bir zamanında benzer aşamadır. İlk lezyonlar avuç içlerinde ve ayak tabanlarında ortaya çıkar ve sert olarak palpe edilir. Döküntüler ekstensör yüzeylerde ve merkezden dışa doğru dağılırlar (*centrifugal*). Lezyonlar sert, multiloküle ve derin veziküller şeklindedir ve bazı olgularda skarlaşma şiddetli olabilir [7]. Çiçek hastalığının dört farklı klinik tipi tanımlanmıştır; olağan-tipik (*ordinary*), modifiye (önceki aşılanmış kişilerde), yassı (*flat*) ve hemorajik form. Son iki tip yüksek ölüm oranlarına sahiptir. Şiddetli enfeksiyon şekli olan variola major, kalp yetmezliğinden kaynaklanan pulmoner ödem nedeniyle genellikle ölümcüldür, ancak variola minör (alastrim) nadiren ölümle sonuçlanır [7]. Geçmiş veriler yetişkinlerde vaka ölüm oranının %20 ile %60 arasında değiştiğini göstermektedir. Hayatta kalanlarda ise genellikle şekil bozukluğuna sebep olan yara izleri (skarlar) oluşmaktadır. Kornea enfeksiyonlarının sıklıkla körlüğe neden olduğu da bildirilmiştir [7].



**Şekil 5.** Variola virus ve vaccinia virus enfeksiyonlarında bulaş yolları [7,53,54]. (Çizim: Fatih Şahiner).

#### Parapoksvirus enfeksiyonları

Dar bir hücre kültürü konak aralığı sergileyen parapoksviruslar genel olarak toynaklıları ve evcil hayvanları enfekte ederler [17]. Parapoksvirusların bazı türleri ise zoonotik enfeksiyonlara neden olur. Koyunlardan bulaşan orf virusu ve ineklerden süt

sağan kişilere bulaşan yalancı inek çiçeği virusu (pseudocowpox virus) insan enfeksiyonları ile ilişkili en önemli türlerdir. Bu virüslerin neden olduğu enfeksiyonlardan en sık çiftçiler, koyun kırkıcıları, veterinerler, kasaplar ve enfekte çiftlik hayvanları veya hayvan ürünleriyle uğraşan kişiler

etkilenirler ve enfekte kişilerde genellikle ellerde olmak üzere lokalize cilt lezyonları gelişir [10].

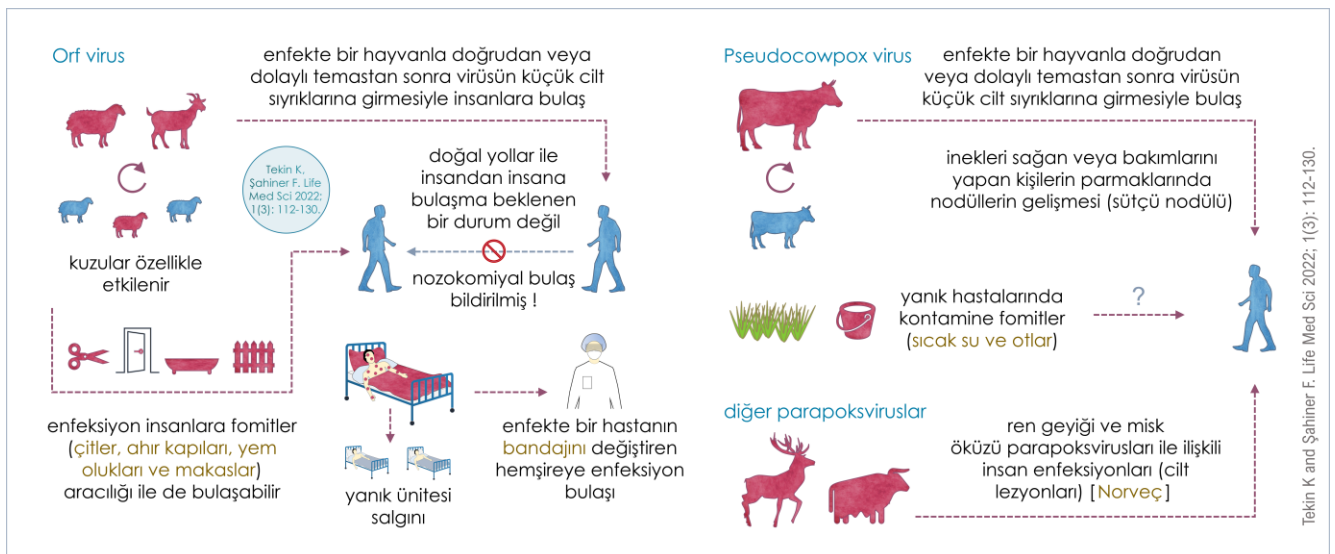
#### Orf virus

Orf virusu koyun ve keçilerde ektima contagiosum, bulaşıcı püstüler dermatoz veya enfeksiyöz püstüler dermatit olarak adlandırılan orf hastalığına neden olur [7]. Enfekte hayvanların diş etlerinde, dudaklarında, burunlarında veya kasık bölgelerinde vezikülo-papüler döküntüler oluşur [7]. Orf enfeksiyonlarının kuluçka süresi insanlarda sıklıkla üç ila dört gündür (2-7 gün aralığında) [10,59]. Lezyonlar, kural olarak ellerde veya önkolları, nadiren de yüzde meydana gelir ve sıklıkla soliterdir (1 ila 4 papül), ancak çoklu lezyonlar da tanımlanmıştır [7,10]. Lezyonların her biri genel olarak yaklaşık 6 gün süren 6 aşamada iyileşir; makülopapüler, target lezyon, akut iltihabi (akıntılı) nodül, siyah lekeli rejeneratif kuru evre, papillomatöz evre (büyük düz nodüller) ve son olarak kuru kabuk ile iyileşme [7,10]. Lezyonlar dört ila altı (bazı durumlarda dokuz haftada) iz bırakmadan iyileşir, ancak sekonder bakteriyel enfeksiyonlar bu süreci geciktirebilir [7,10]. Orf virus enfeksiyonlarında nadiren ateş, bölgesel adenit, lenfanjit veya göz etkilendiğinde körlük gibi ciddi komplikasyonlar da görülebilir [10]. Aktif atopik dermatiti olan veya kronik lenfositik lösemisi olan hastalarda sekonder yayılım gösteren ya da normalden daha büyük gerilemeyen lezyonların geliştiği bildirilmiştir [7].

İnsanlara bulaşma, hayvanlardaki enfekte lezyonlara temas (koyun veya keçilerin yıkama,

kırkma ve kesim işlemleri sırasında eller ile temas) veya çitler, ahır kapıları, yem olukları ve makaslar gibi fomitler aracılığı ile gerçekleşir (Şekil 6) [7,10,60]. Kurban Bayramı sürecinde hayvanlarla yakın temas sıklığının artması, Türkiye ve diğer İslami ülkelerde orf olgularının görülme olasılığını artırmaktadır [59]. Doğal koşullarda insandan insana bulaşma çok nadir bir durum olmakla beraber [7,61], enfeksiyöz materyaller ve çevresel kontaminasyon sağlık çalışanları ve diğer hastalar için risk oluşturabilir (nozokomiyal bulaş). Enfekte bir hastanın bandajını değiştiren bir hemşirenin hastalığa yakalandığı bildirilmiştir [7]. Daha ciddi olguların yer aldığı bir nozokomiyal orf virus salgınında ise indeks vakanın tedavisi sırasında hastane ortamının kontamine edilmesi (veya diğer bir olasılık olarak hastane personeli aracılığı ile dolaylı iletim) sonucu 13 yanık hastasında yaygın orf nodülleri gelişmiştir [59]. Bu salgında (2012, Gaziantep) çevresel koşullara dayanıklı virüs partiküllerinin bütünlüğü bozulmuş cilt dokusunda kolayca yayıldığı ve hastaların çoğunda (%69; 9/13) tabloya sekonder enfeksiyonların eşlik ettiği bildirilmiştir. Olguların ikisinde hastalık ölümle sonuçlanmış ve yaygın lezyonlarla seyreden orf enfeksiyonu kesin ölüm nedeni olmasa bile klinik tablonun ağırlaşmasına katkıda bulunmuştur.

İnsanlarda kendini sınırlayan bir hastalığa yol açan orf virus (parapoksvirus) enfeksiyonlarında iyileşme sonrası variola virus, vaccinia virus veya cowpox virus gibi ortopoksvirus enfeksiyonlarına karşı koruyucu çapraz bağışıklık oluşmaz [7].



**Şekil 6.** İnsan enfeksiyonları ile ilişkili parapoksviruslarda bulaş döngüsü [7,59,61–63].

(Çizim: Fatih Şahiner).



### Pseudocowpox virus

Pseudocowpox virus enfeksiyonları dünya genelinde birçok bölgede görülmektedir [10]. Virusun neden olduğu "yalancı çiçek" hastalığı enfeksiyonu, sığırların meme uçlarında genellikle insanlarda oluşan lezyonlara benzer lezyonlar üretir. Aynı virüsün etken olduğu hafif bir hastalık olan sığır papüler stomatiti ise hayvanların ağız boşluğunda ve burun bölgesinde görülmesi zor olabilen papüllerle karakterizedir [7].

İneklerin memelerinde bulunan lezyonlardan insanlara bulaşan virüs, insanların ellerinde lezyonları ve klinik sonuçları orf ile benzer olan ve kendini sınırlayan bir hastalığa (sütçü nodülü) neden olur [7]. Hayvan teması öyküsü olmaksızın yanık yaralarında pseudocowpox nodülleri gelişen 4 olgunun sunulduğu bir çalışmada, inokülasyon kaynağının kontamine sıcak su (üç hastada) ve kontamine otlar gibi fomitler olduğu varsayılmıştır [63]. Lezyonlar küçük, ülsere olmayan nodüller şeklindedir. Enfeksiyondan sonraki bağışıklığın uzun sürmemesi nedeniyle, birkaç yıllık aralıklarla ikinci ataklar meydana gelebilmektedir. Hastalık nispeten önemsizdir ve özel bir önlem veya tedavinin kesin bir koruyuculuğu yoktur [10].

### Yatapoksvirus enfeksiyonları

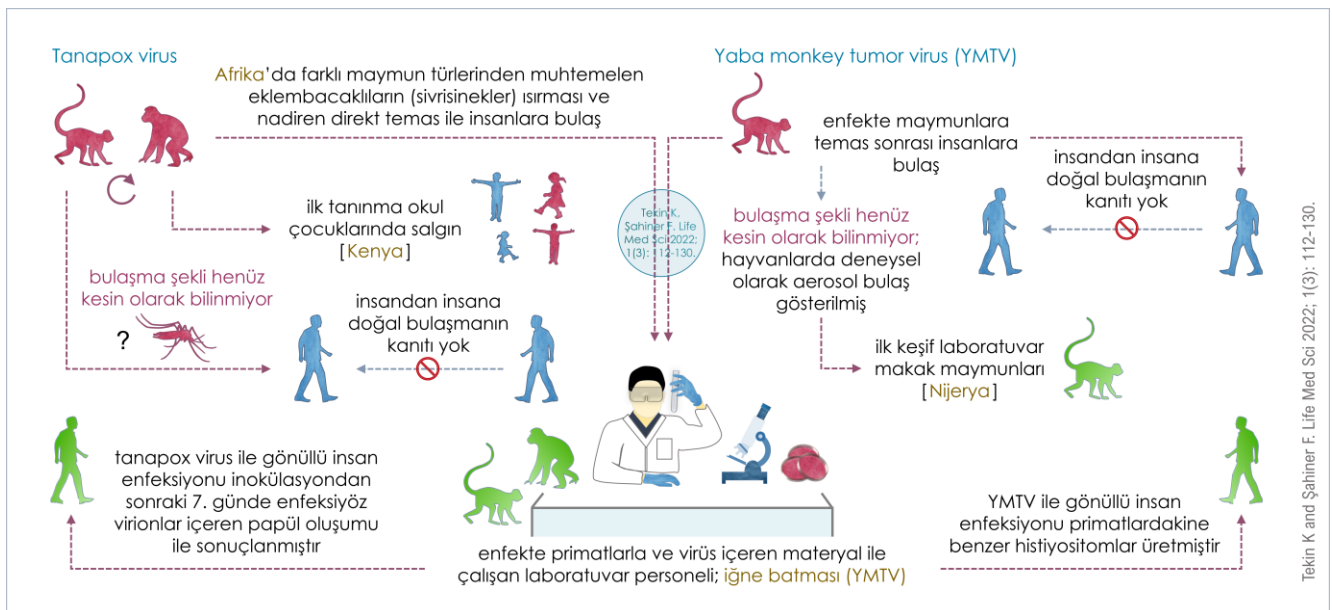
Yatapoksviruslar maymunlar, babunlar ve deneysel olarak enfekte edilmiş tavşanlardan izole edilmiştir [17]. Yatapoksvirus ilişkili laboratuvar kaynaklı insan enfeksiyonları da bildirilmiştir (Şekil 7) [17,64]. Bu cinste sınıflandırılan iki virüs,

insan enfeksiyonları ile ilişkili olması nedeni ile önemlidir; tanapox virus (TANV) ve yaba monkey tumor virus (YMTV). Bu virüslerle insanlarda doğal enfeksiyonların sadece tropikal Afrika'da meydana geldiği kabul edilmektedir [10].

### Tanapox virus

Tanapox virus, insanlarda insan maymun çiçeği hastalığının hafif bir versiyonuna benzer semptomlarla seyreden, nispeten iyi huylu bir zoonotik hastalığa neden olmaktadır [22]. Ekvator Afrika'sında ve enfekte primatlarla ilgilenen laboratuvar personeline TANV'ye bağlı insan enfeksiyonları bildirilmiştir [17]. Kuzey Zaire'de 1979-1983 döneminde, coğrafi olarak sınırlı bir alanda gözlemlenen ve 264'ü laboratuvarca doğrulanmış toplam 357 insan tanapoks vakasının klinik ve epidemiyolojik özelliklerinin tanımlandığı bir çalışmada enfeksiyonun genel olarak iyi seyirli olduğu ve çiçek hastalığı ile karıştırılması olasılığı nedeniyle önemli olabileceği belirtilmiştir [65].

TANV enfeksiyonları kısa süreli ateşli bir prodrom dönemi ile başlar ve bu dönemi bir veya birkaç inflamasyonlu nodül benzeri lezyonun ortaya çıkışı ve eşzamanlı lenfadenopati gelişimi izler [7,22,65]. Yaklaşık 2 haftada maksimum boyutlarına ulaşan lezyonlar, genellikle 6 hafta içerisinde iyileşmektedir [7,22]. İyileşme sonrası TANV enfeksiyonlarına karşı ömür boyu sürebilen bir koruyucu bağışıklık yanıtı gelişir, çiçek hastalığı aşısının ise TANV enfeksiyonlarına karşı koruyucu bir etkisi bulunmamaktadır [7].



**Şekil 7.** Tanapoks virus ve yaba monkey tumor virus (YMTV) enfeksiyonlarında bulaş yolları [7,64,66].

(Çizim: Fatih Şahiner).

### Yaba monkey tumor virus

YMTV primatlarda, baş ve uzuvlarda görülen mononükleer hücrelerin tümör benzeri proliferatif kitleleri olan epidermal histiyositomlara neden olur [17,20,67]. Enfekte resus maymunlarında gözlemlenen bu tümörlerin enfeksiyon bölgesine göçen histiyositlerden türediği düşünülmektedir. Histiyositler enfekte olduklarında hızla çoğalmaya başlar ve çok çekirdekli hale gelerek, sonunda poliklonal bir tümör oluştururlar. Bununla birlikte, bahsedilen tümöral lezyonlar invaziv özellikte değildir ve muhtemelen enfekte hücreler viral sitopatik etki ile öldüğünde veya hücre aracılı antiviral immünite enfeksiyonu temizlemek için yeterince etkin hale geldiğinde gerilerler [67].

Virüsün enfekte maymunlara temas sonrası insanlara bulaşabileceği değerlendirilirken [10], bu güne kadar insanlarda YMTV ilişkili doğal enfeksiyon meydana gelmemiştir. Bununla beraber laboratuvar kazası (iğne batması) sonucu oluşan veya gönüllülerde gözlemlenen enfeksiyonlarda primatlardakine benzer histiyositomların geliştiği gözlemlenmiştir [64,68].

### Poksvirus Enfeksiyonlarında Tanı

Poksvirus enfeksiyonlarının tanısı diğer viral enfeksiyonların çoğunda olduğu gibi epidemiyolojik öykü, klinik belirtiler, virüsün izolasyonu (hücre kültürü), moleküler tanı yöntemleri ile viral genomik yapıların saptanması ve analizi, antijen ve antikör saptama testleri ile tanımlama (*cins düzeyinde*), immünohistokimyasal yöntemler ve sitopatolojik incelemeler ile konur. Klinik tanının ayırıcı tanıda yetersiz kaldığı durumlar, MOCV gibi bazı poksvirusların kültürlerde üretilmemesi ve serolojik testlerde aynı cinsin üyeleri arasında gözlemlenebilen çapraz reaksiyonlar, enfeksiyonun tanısındaki temel güçlükler olarak karşımıza çıkar.

Bu derleme makale hazırlanırken incelenen çalışmaların birçoğunda, araştırmacıların sporadik olgular ve salgınlarda enfeksiyon kaynağını titizlikle araştırdıklarını görüyoruz. Bu başlıkta öne çıkan değerlendirmeler başlıca; seyahat ve temas öyküsünü, çevresel örneklerin incelenmesini ve enfeksiyon etkenleri arasındaki moleküler epidemiyolojik karşılaştırmaları içermektedir.

Epidemiyolojik bilgilere ek olarak tanıda ikinci adım, lezyonlara ait karakteristik özelliklerin, eşlik

eden semptomların ve ilişkili olgulardaki benzer bulguların incelendiği klinik değerlendirmelerdir. Poksvirus türlerinin çoğu, özellikle aynı cins içerisinde bulunan türler benzer lezyonlara ve belirtilere neden olabildikleri için ayırıcı tanı zorlaşır. Bunun dışında diğer döküntülü hastalıklar veya cinsel yolla bulaşan hastalıklar da poksvirus enfeksiyonlarına benzer belirtiler oluşturabilir. Bu nedenle ayırıcı klinik tanı birçok durumda yetersiz kalabilmektedir [36,40]. Örneğin, suçiçeği ve MPXV enfeksiyonları arasındaki klinik benzerlik nedeniyle yeterli imkanların olmadığı bölgelerde laboratuvar olarak doğrulanmamış maymun çiçeği vakalarının bir kısmının suçiçeği olabileceği belirtilmiştir [4]. MPXV olgularıyla temas öyküsü olan ancak herhangi bir klinik hastalık belirtisi olmayan bir grup temaslı enfeksiyonun serolojik kanıtlarına ulaşılmıştır [8]. Hastalığın geniş bir klinik aralığı olduğunu gösteren bu veri ve diğer yeni bulgular MPXV için vaka tanımının (2022 salgınında) daha geniş tutulması gerektiğini gösteren argümanlar olarak sunulmuştur [40].

Üçüncü basamak tanı stratejisi olarak ele alabileceğimiz doğrulayıcı laboratuvar tanı ise; virüsün izolasyonunu, mikroskopik incelemeleri, moleküler tanı testlerini, serolojik testleri ve histopatolojik incelemeleri içerir ki, hem hastalık tanısı hem de sürveyansın temel bileşenidir [36]. Farklı hayvan türlerinde enfeksiyonlara neden olabilen poksviruslar, geniş konakçı aralığı ile evcil hayvanlardan veya doğal yaşamdaki rezervuar hayvanlardan insanlara bulaşabilmektedir [16]. Bu nedenle, salgınlarda enfeksiyon kaynağının doğrulanmasında, olası rezervuar hayvanın hücre ve dokularında virüslerin görüntülenmesinde ve ayrıca virion morfolojisinin detaylı incelemesinde elektron mikroskobu tercih edilmekte ve değerli sonuçlar sunmaktadır [10,41,69]. Virionların morfolojisi özgündür ve bazı enfeksiyonlarda vezikül sıvısındaki virüs konsantrasyonu o kadar yüksektir ki, etkeni görüntülemek için negatif kontrastlı elektron mikroskobu bile yeterli olabilir [10]. Parapoksvirus türleri küçük virion yapıları ile elektron mikroskopik incelemelerle tanınabilirler. Epidemiyolojik izlem ve olguların doğrulayıcı laboratuvar tanısında, klinik örneklerde elektron mikroskobu ile virüslerin tespiti yanında, kültüre edilebilen türler için uygun hücre dizilerinde virüs izolasyonu da değerli bir tanısal yaklaşımdır

[4,26,41,59]. Çoğu poksvirus hücre kültürlerinde kolay üretilirlerken, MOCV hücre kültürlerinde üretilmemiştir. Benzer şekilde parapoksvirusların da rutin hücre kültürlerinde incelenmesi güçtür. Poksviruslar ayrıca embriyonlu yumurtalarda da çoğaltılabilir ve incelenebilir. Moleküler yöntemler keşfedilmeden önce ortopoksvirusları birbirinden ayırt etmek için embriyonlu tavuk yumurtalarının koryoallantoik zarında oluşturdukları pok yapıları (*pocks*) incelenmiştir [10].

Günümüzde poksvirusların neden oldukları enfeksiyonların tanısında epidemiyolojik ve klinik verileri doğrulamak için rutin laboratuvar tanıda kullanılan testlerinin başında polimeraz zincir reaksiyonu (*polymerase chain reaction*, PCR) temelli testler gelmektedir. PCR klinik ve çevresel örneklerin incelenmesinde ve kantitatif analizlerde değerlidir [59,70]. Ayrıca, henüz tanımlanmamış yeni türlerin varlığı veya zoonotik poksvirusların beklenmedik konaklardan insanlara bulaşı da söz konusu olabileceği için tanının doğrulanmasında ve tür düzeyinde tanımlamada PCR yaygın olarak kullanılır [11,33,71]. Bu amaç için genellikle hasta lezyonlarından alınan materyalin tür spesifik, hatta varyant spesifik PCR ile incelenmesi veya ileri analizler için genom dizilerinin belirlenmesi yaygın başvuru tanı yaklaşımlarıdır [59]. Dizi analizi yöntemi ve filogenetik karşılaştırmalar özellikle salgın durumlarında epidemiyolojik ilişkileri ortaya koymada oldukça değerlidir [39,59]. Hastalığın tipine göre değişmek üzere lezyon yüzeyi ve/veya eksüda sürüntülerinde ve lezyon kabuklarında, solunum sekresyonlarında, kan ve idrar örnekleri gibi vücut sıvılarında viral DNA varlığı saptanabilmektedir [14,72]. PCR temelli testler doğrulayıcı tanı ve epidemiyolojik sürveyans dışında hasta izleminde de yaygın olarak kullanılmaktadır. İngiltere’de 2018-2021 yıllarında saptanan 7 MPXV olgusuna ait verilerin sunulduğu bir çalışmada, PCR izlem testleri ile hastaların virüs sağma süreleri (solunum sekresyonlarında 22-39 günü bulan uzamış virüs saçılımı), viremi izlemi, yüzeysel bağlantısı olmayan derin doku apselerinin muhtemel viremi kaynağı olduğunun gösterilmesi, antiviral tedavi etkinliğinin izlenmesi ve iyileşme sonrası nüks olgularının tanımlanması gibi hastalığın seyrine, viral saçılımın süresine ve antiviral ilaçların etkinliğine dair benzersiz verilere ulaşılmıştır [15].

Tıbbi önemi olan poksvirus türlerinin çoğu ortopoksvirus cinsinde yer alırken, bu cinsin üyelerinin benzer antijenik yapıya sahip olmaları bazı tanılarda güçlükler neden olmaktadır. Vaccinia virus tam virüs antijenini kullanan standart ELISA testleri, anti-ortopoksvirus IgG ve IgM varlığının saptanması için duyarlıdır, ancak tür düzeyinde özgüllükten yoksundur [11]. Vaccinia virus temelli bir aşı ile yakın zamanda veya geçmiş tarihli bir aşılama öyküsü de yanlış pozitif sonuçlara yol açabilmektedir [14]. Özetle, ortopoksviruslar serolojik olarak çapraz reaktif olduğundan, antijen ve antikor saptama testleri kullanılarak (immünohistokimyasal boyama, agar jel presipitasyon, aglütinasyon, hemaglütinasyon, kompleman fiksasyon, immünfloresan yöntemler ve ELISA), maymun çiçeğine veya herhangi bir türe özgü doğrulama sağlanamaz [14,73]. Bununla beraber, seroloji ve antijen saptama yöntemleri; tanı veya vaka incelemesi için hasta öyküsü ve klinik bulgular ile beraber cins düzeyinde tanımlama veya temaslı izlemi veya seroepidemiyolojik çalışmalar için yararlı olabilir [8,74]. Serolojik testler ayrıca poksvirus enfeksiyonlarının doğal yaşamdaki epidemiyolojik izleminde (kemirgenler ve primatlarda) de kullanılabilmektedir [75].

### Tedavi ve profilaksi

Giderek daha sık karşılaşma olasılığımız olan poksvirus enfeksiyonlarının yönetiminde sağlık çalışanlarının eğitimi ve uygun tanı testlerinin, aşılama ve mevcut anti-viral tedavi seçeneklerinin (sidofovir, brinsidofovir ve tekovirimat gibi) geliştirilmesi ve erişilebilirliği giderek daha önemli bir gereksinim haline gelmektedir [5,6]. Çiçek hastalığının tedavisi başlıca destekleyici bakımı ve komplike bakteriyel enfeksiyonların tedavisini içerir [7]. Variola major varyantının neden olduğu hastalık, tüm potansiyel biyolojik silahların en tehlikelilerinden biri olarak kabul edilmektedir ve bu nedenle virüs kategori A biyolojik ajan olarak sınıflandırılmaktadır [16,76]. Günümüzde dünya nüfusunun büyük bir bölümünün çiçek hastalığına karşı bağışık olmaması, sekonder atak oranının yüksekliği (%25-40), etkili bir tedavisinin yokluğu ve vaka ölüm oranının %25’leri bulması çiçek hastalığı virusunu biyolojik terörizmin potansiyel tehlikeli bir ajanı haline getirmiştir. Bu nedenle bazı araştırmacılar, büyük ölçekli aşı üretimi de

dahil olmak üzere biyolojik savaşa karşı koruma planlarının ve hazırlıklarının başlatılmış olması gerektiğini vurgulamıştır [7].

Temmuz 2018'de çiçek hastalığının tedavisi için Birleşik Devletler Gıda ve İlaç Dairesi (*Food and Drug Administration*, FDA) tarafından onay alan tekovirimat ve Haziran 2021'de onay alan brincidofovir yeni tedavi seçenekleri olarak geliştirilmiş ve MPXV hastalarında da denenmiştir [15]. Avrupa İlaç Ajansı (*European Medicines Agency*, EMA) tarafından hayvan ve insan çalışmalarından elde edilen verilere dayanılarak çiçek hastalığı için geliştirilen tekovirimata 2022 yılında maymun çiçeği tedavisinde de kullanılmak üzere lisans verilmiştir [14]. Çok az sayıda MPXV olgusuna ait verilerin sunulduğu bir çalışmada, brincidofovir ile tedavi edilen 3 hastada karaciğer enzimlerinin yükselmesi nedeni ile antiviral tedavi kesilmek zorunda kalınmış ve hasta örneklerinde viral yükte azalma saptanmasına rağmen bu ilaç ile istenilen düzeyde klinik etkinlik elde edilemediği bildirilmiştir [15]. Buna karşın aynı çalışmada tekovirimat ile tedavi edilen bir hastada, semptom süresinde azalma ve hızlı iyileşme gözlemlenirken, tedavi sonrası yan etki gelişmediği bildirilmiştir.

Vaccinia virus temelli çiçek aşısı, çiçek hastalığı ve maymun çiçeği enfeksiyonuna karşı koruyucu etkinlik göstermektedir, ilk çalışma verilerine göre MPXV için koruyuculuğun (3 ila 19 yıl önce aşılanmış olan kişiler arasında) %85 olduğu değerlendirilmiştir [7,11]. Çiçek aşısı olmanın variola veya maymun çiçeği viruslarıyla çalışan laboratuvar personeli veya Afrika'da MPXV salgınları üzerine çalışan gözetim personeli için uygulanabileceği belirtilirken, son salgında (2022 Mayıs) aşının doğrulanmış MPXV enfeksiyonu olan hastalarla temaslı olan kişilere uygulanabileceği de gündeme getirilmiştir [3,7]. Bununla beraber bu aşının büyük ölçekte uygulanmasının muhtemel olmadığı ve belki de sadece bulaşma yolunu kesmek için maymun çiçeği ile enfekte kişilerin yakın temaslarının aşılanabileceği (halka-ring aşılama stratejisi) belirtilmiştir [3].

Orijinal (birinci nesil) çiçek aşıları artık halka açık değildir. Bazı laboratuvar personeli veya sağlık çalışanları, işyerinde ortopoksviruslara maruz kalmaları durumunda korunmaları için aşılanabilmektedir [14]. İnsanlara bulaşan diğer ortopoksviruslar (sığır çiçeği ve vaccinia virus) ile

çalışan laboratuvar personeli için aşılama ise görüşe tabidir [7]. Daha ciddi enfeksiyonlara neden olan virüslerle çalışanlar için önerilen güçlendirici dozların sıklığı da farklıdır. Vaccinia virus gibi daha az patojenik virüslere ek olarak, variola virus (bazı CDC laboratuvarlarında) ve MPXV dahil olmak üzere daha tehlikeli (virülan) ortopoksviruslarla çalışan kişiler için daha sık destekleyici aşı dozları önerilmektedir [57]. Bununla birlikte, atopik dermatiti olan veya bağışıklık sistemi zayıf kişilerde geleneksel çiçek aşılarının (replikatif vaccinia virus preparatları) düşük güvenlik profili, maruz kalma riskinin en yüksek olduğu meslek grupları için bile aşılamanın kapsamlı yararının sorgulanmasına neden olmuştur [11]. Endemik bölgelerde risk altındaki bireylere maymun çiçeği bulaşını önlemek için vaccinia virus temelli bir aşının kullanımı sırasında HIV pozitif bir bireyin aşı ilişkili ölümü ve endemik bölgelerdeki bilinmeyen HIV prevalansı ve bunlara ek olarak, endemik ortamlarda aşıya erişim ve aşının güvenli kullanımı ile ilgili zorluklar nedeniyle bu yaklaşım günümüzde daha az ilgi duyulan bir konu olmuştur [4]. Yeni nesil replikasyon defektif MPXV aşıları için etkinlik ve fayda analizleri ise devam etmektedir [57].

Replikasyon kapasitesi olan çiçek aşılarının bir örneği LC16m8'dir. Modifiye Ankara Virus (MAV) aşısı ise, replikasyon defektif attenüe vaccinia virus (Ankara suşu) içeren üçüncü nesil bir çiçek aşısıdır ve 2019'da çiçek ve maymun çiçeğinin önlenmesi için onay almıştır. Bu aşı erişilebilirliği sınırlı olan iki dozlu bir aşıdır. MVA memeli hücreleri içinde tam bir replikasyon döngüsünü tamamlayamaz ancak immünojeniktir. İki dozluk bir rejimde kas içine uygulandığında, MVA aşısının primatları maymun çiçeği virusu ile letal (ölümcül) meydan okumaya (*challenge*) karşı koruyabildiği gösterilmiştir. Hem MVA hem de LC16m8 canlı aşı müstahzarlarıdır. LC16m8, soğuk depolama gereksiniminden muaf olarak dondurularak kurutulmuş formda mevcutken, MVA aşısının Afrika'da kullanımı için güvenilir soğuk transport ve depolama gereksinimi olacaktır [11]. Temas sonrası aşı profilaksisi (ideal olarak maruziyetten sonraki 4 gün içerisinde veya maksimum 14 güne kadar) alternatif bir halk sağlığı müdahalesi olarak görülmektedir [15,42]. Son MPXV salgınında gönüllülük temelinde temaslı



kişilere ve sağlık çalışanlarına profilaktik MVA aşısı uygulanmıştır [77]. Aşı dışında temas sonrası profilaksi amaçlı immünglobulin uygulaması ise bir diğer tedavi seçeneğidir [78].

## Sonuç

İnsan maymun çiçeği enfeksiyonlarının büyük çoğunluğu, geçmişte altyapının zayıf olduğu kırsal alanlarda ve sürveyansın zor olduğu bölgelerde meydana gelmiştir. Bununla beraber, detaylı ve kapsamlı çalışmalar yapılamadığı için maymun çiçeği hastalığının Afrika'daki gerçek yükü ve özellikleri kesin olarak bilinmemektedir. Birçok gelişmiş ülkede çok sayıda olgunun tanımlandığı son salgın bilim dünyasına değerli veriler sunmaktadır. MPXV'nin farklı ülkelerde evcil hayvanlarda, yaban hayatında veya sayıları her geçen gün artan bağışıklık yetmezliği olan popülasyonlarda endemik hale gelme olasılığı bir

risk olarak karşımızda dururken, yeni aşı ve antiviral ilaçların henüz bu salgın duyurulmadan kısa bir süre önce kullanım onayları almış olması dikkat çekicidir. Geniş bir konakçı aralığı bulunan ve çevresel koşullara görece dirençli olan poksvirusların yeni konaklarda yayılabileceği ve dünya genelinde azalan çiçek bağışıklığının bir sonucu olarak bu virüslerin neden olduğu bölgesel salgınların ve hastane enfeksiyonlarının gelecekte daha sık ve daha geniş boyutlarda karşımıza çıkabileceği beklenebilir. Tıbbi araştırmalarda vektör olarak kullanım avantajları yanında, görece kolay modifiye edilebilir olmaları ve farklı rekombinan virüs türlerinin (laboratuvar kaynaklı veya olası yeni endemisite bölgelerinde doğal yaşamda) ortaya çıkma riski gibi güvenlik tehditlerinin ve enfeksiyon epidemiyolojisindeki değişimlerin dikkatle izlenmesi ve önleyici tedbirlerin planlanması önem arz etmektedir.

**Çıkar beyanı:** Yazarlar çıkar çatışması bildirmemiştir. Makalenin içeriğinden ve yazılmasından tek başına yazarlar sorumludur. **Finansal destek:** Bu çalışmaya finansal destek verilmemiştir. **Ek (supplement):** Devam eden 2022 MPXV salgını güncel veriler: <http://lifemedsci.com/a/2022/3/res/18.4c.png>

## Kaynaklar

1. Strassburg MA. The global eradication of smallpox. Am J Infect Control 1982; 10(2): 53-9. [Crossref] [PubMed]
2. Behbehani AM. The smallpox story: life and death of an old disease. Microbiol Rev 1983; 47(4): 455-509. [Crossref] [PubMed]
3. Kozlov M. Monkeypox goes global: why scientists are on alert. Nature 2022; 606(7912): 15-6. [Crossref] [PubMed]
4. Beer EM, Rao VB. A systematic review of the epidemiology of human monkeypox outbreaks and implications for outbreak strategy. PLoS Negl Trop Dis 2019; 13(10): e0007791. [Crossref] [PubMed]
5. Brown K, Leggat PA. Human Monkeypox: Current State of Knowledge and Implications for the Future. Trop Med Infect Dis 2016; 1(1): 8. [Crossref] [PubMed]
6. Mahase E. Monkeypox: What do we know about the outbreaks in Europe and North America? BMJ 2022; 377: o1274. [Crossref] [PubMed]
7. Diven DG. An overview of poxviruses. J Am Acad Dermatol 2001; 44(1): 1-16. [Crossref] [PubMed]
8. Jezek Z, Marennikova SS, Mutumbo M, Nakano JH, Paluku KM, Szczeniowski M. Human monkeypox: a study of 2,510 contacts of 214 patients. J Infect Dis 1986; 154(4): 551-5. [Crossref] [PubMed]
9. Reynolds MG, Damon IK. Smallpox. In: Quah SR (ed), International Encyclopedia of Public Health (2nd edition). 2017, Elsevier-Academic Press, USA. pp. 524-33. [Crossref]
10. Burrell CJ, Howard CR, Murphy FA (eds). Poxviruses (Chapter 16). In: Fenner and White's Medical Virology (5th edition). 2017, Elsevier-Academic Press, USA. pp:229-36. [Crossref]
11. Reynolds MG, Damon IK. Outbreaks of human monkeypox after cessation of smallpox vaccination. Trends Microbiol 2012; 20(2): 80-7. [Crossref] [PubMed]
12. Yinka-Ogunleye A, Aruna O, Dalhat M, Ogoina D, McCollum A, Disu Y, et al; CDC Monkeypox Outbreak Team. Outbreak of human monkeypox in Nigeria in 2017-18: a clinical and epidemiological report. Lancet Infect Dis 2019; 19(8): 872-9. [Crossref] [PubMed]
13. Mathieu E, Dattani S, Ritchie H, Roser M. Monkeypox. Our World in Data (OWID), Global Change Data Lab, University of Oxford, England (ourworldindata.org). Available at: <https://ourworldindata.org/monkeypox> [Accessed June 16, 2022].
14. World Health Organization (WHO), Geneva, Switzerland. Monkeypox (19 May 2022). Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/monkeypox> [Accessed June 02, 2022].
15. Adler H, Gould S, Hine P, Snell LB, Wong W, Houlihan CF, et al. Clinical features and management of human monkeypox: a retrospective observational study in the UK. Lancet Infect Dis 2022; S1473-3099(22)00228-6. [Crossref] [PubMed]
16. Şahiner F, Tekin K. An Overview of Monkeypox Virus and Other Medically Important Poxviruses. J Mol Virol Immunol 2022; 3(2): 79-97. [Crossref]
17. International Committee on Taxonomy of Viruses, Washington, DC. ICTV reports; Poxviridae. Available at: [https://talk.ictvonline.org/ictv-reports/ictv\\_9th\\_report/dsdna-viruses-2011/w/dsdna\\_viruses/74/poxviridae](https://talk.ictvonline.org/ictv-reports/ictv_9th_report/dsdna-viruses-2011/w/dsdna_viruses/74/poxviridae) [Accessed May 22, 2022].

18. International Committee on Taxonomy of Viruses, Washington, DC. Virus Taxonomy: 2021, July 2021. Available at: <https://talk.ictvonline.org/taxonomy/> [Accessed May 22, 2022].
19. Sigal LJ. The Pathogenesis and Immunobiology of Mousepox. *Adv Immunol* 2016; 129: 251-76. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
20. Nazarian SH, Rahman MM, Werden SJ, Villeneuve D, Meng X, Brunetti C, et al. Yaba monkey tumor virus encodes a functional inhibitor of interleukin-18. *J Virol* 2008; 82(1): 522-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
21. Mendez-Rios JD, Martens CA, Bruno DP, Porcella SF, Zheng ZM, Moss B. Genome sequence of erythromelalgia-related poxvirus identifies it as an ectromelia virus strain. *PLoS One* 2012; 7(4): e34604. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
22. Nazarian SH, Barrett JW, Stanford MM, Johnston JB, Essani K, McFadden G. Tropism of Tanapox virus infection in primary human cells. *Virology* 2007; 368(1): 32-40. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
23. Oba K, Göker A. Case of Eruptive Xanthoma with Koebner's Phenomenon. *Dermatoz* 2020; 11(2): 24-6. [[Crossref](#)]
24. Neri I, Liberati G, Viridi A, Patrizi A. Congenital molluscum contagiosum. *Paediatr Child Health* 2017; 22(5): 241-2. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
25. Dahiya SS, Kumar S, Mehta SC, Narnaware SD, Singh R, Tuteja FC. Camelpox: A brief review on its epidemiology, current status and challenges. *Acta Trop* 2016; 158: 32-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
26. Jezek Z, Kriz B, Rothbauer V. Camelpox and its risk to the human population. *J Hyg Epidemiol Microbiol Immunol* 1983; 27(1): 29-42. [[PubMed](#)]
27. Postma BH, Diepersloot RJ, Niessen GJ, Droog RP. Cowpox-virus-like infection associated with rat bite. *Lancet* 1991; 337(8743): 733-4. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
28. European Centre for Disease Prevention and Control, European Union, Sweden. Cowpox. Available at: <https://www.ecdc.europa.eu/en/cowpox#:~:text=Sporadic%20human%20cases%20of%20cowpox,the%20form%20of%20red%20blisters.> [Accessed May 23, 2022].
29. Eis-Hübinger AM, Gerritzen A, Schneweis KE, Pfeiff B, Pullmann H, Mayr A, et al. Fatal cowpox-like virus infection transmitted by cat. *Lancet* 1990; 336(8719): 880. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
30. Duraffour S, Meyer H, Andrei G, Snoeck R. Camelpox virus. *Antiviral Res* 2011; 92(2): 167-86. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
31. Kurth A, Wibbelt G, Gerber HP, Petschaelis A, Pauli G, Nitsche A. Rat-to-elephant-to-human transmission of cowpox virus. *Emerg Infect Dis* 2008; 14(4): 670-1. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
32. Zwart P, Gispén R, Peters JC. Cowpox in okapis *Okapia johnstoni* at Rotterdam zoo. *Br Vet J* 1971; 127(1): 20-4. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
33. Okeke MI, Hansen H, Traavik T. A naturally occurring cowpox virus with an ectromelia virus A-type inclusion protein gene displays atypical A-type inclusions. *Infect Genet Evol* 2012; 12(1): 160-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
34. Zheng ZM, Zhang JH, Hu JM, Liu SF, Zhu WP. Poxviruses isolated from epidemic erythromelalgia in China. *Lancet* 1988; 1(8580): 296. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
35. Esteban DJ, Buller RML. Ectromelia virus: the causative agent of mousepox. *J Gen Virol* 2005; 86(Pt 10): 2645-59. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
36. McCollum AM, Damon IK. Human monkeypox. *Clin Infect Dis* 2014; 58(2): 260-7. [Erratum in: *Clin Infect Dis* 2014; 58(12): 1792] [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
37. Arita I, Jezek Z, Khodakevich L, Ruti K. Human monkeypox: a newly emerged orthopoxvirus zoonosis in the tropical rain forests of Africa. *Am J Trop Med Hyg* 1985; 34(4): 781-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
38. Perez Duque M, Ribeiro S, Martins JV, Casaca P, Leite PP, Tavares M, et al. Ongoing monkeypox virus outbreak, Portugal, 29 April to 23 May 2022. *Euro Surveill* 2022; 27(22): pii=2200424. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
39. Antinori A, Mazzotta V, Vita S, Carletti F, Tacconi D, Lapini LE, et al; INMI Monkeypox Group. Epidemiological, clinical and virological characteristics of four cases of monkeypox support transmission through sexual contact, Italy, May 2022. *Euro Surveill* 2022; 27(22): pii=2200421. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
40. Pan D, Sze S, Nazareth J, Martin CA, Al-Oraibi A, Baggaley RF, et al. Monkeypox in the UK: arguments for a broader case definition. *Lancet* 2022: S0140-6736(22)01101-1. [Online ahead of print] [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
41. Hammerschlag Y, MacLeod G, Papadakis G, Adan Sanchez A, Druce J, Taiaroa G, et al. Monkeypox infection presenting as genital rash, Australia, May 2022. *Euro Surveill* 2022; 27(22): pii=2200411. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
42. Vivancos R, Anderson C, Blomquist P, Balasegaram S, Bell A, Bishop L, et al; Monkeypox Incident Management Team. Community transmission of monkeypox in the United Kingdom, April to May 2022. *Euro Surveill* 2022; 27(22): pii=2200422. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
43. Minhaj FS, Ogale YP, Whitehill F, Schultz J, Foote M, Davidson W, et al; Monkeypox Response Team 2022. Monkeypox Outbreak - Nine States, May 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2022; 71(23): 764-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
44. Ferraro F, Caraglia A, Rapiti A, Cereda D, Vairo F, Mattei G, et al. Letter to the editor: multiple introductions of MPX in Italy from different geographic areas. *Euro Surveill* 2022; 27(23): pii=2200456. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
45. de Nicolas-Ruanes B, Vivancos MJ, Azcarraga-Llobet C, Moreno AM, Rodriguez-Dominguez M, Berna-Rico ED, et al. Monkeypox virus case with maculopapular exanthem and proctitis during the Spanish outbreak in 2022. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2022. [Online ahead of print] [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
46. European Centre for Disease Prevention and Control, European Union, Sweden. Monkeypox multi-country outbreak. Available at: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Monkeypox-multi-country-outbreak.pdf> [Accessed May 23, 2022].
47. Ogoina D, Iroezindu M, James HI, Oladokun R, Yinka-Ogunleye A, Wakama P, et al. Clinical Course and Outcome of Human Monkeypox in Nigeria. *Clin Infect Dis* 2020; 71(8): e210-e214. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
48. Miura F, van Ewijk CE, Backer JA, Xiridou M, Franz E, Op de Coul E, et al. Estimated incubation period for monkeypox cases confirmed in the Netherlands, May 2022. *Euro Surveill* 2022; 27(24): pii=2200448. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]

49. Reynolds MG, Yorita KL, Kuehnert MJ, Davidson WB, Huhn GD, Holman RC, et al. Clinical manifestations of human monkeypox influenced by route of infection. *J Infect Dis* 2006; 194(6): 773-80. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
50. Mahase E. Seven monkeypox cases are confirmed in England. *BMJ* 2022; 377: o1239. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
51. Reynolds MG, McCollum AM, Nguete B, Shongo Lushima R, Petersen BW. Improving the Care and Treatment of Monkeypox Patients in Low-Resource Settings: Applying Evidence from Contemporary Biomedical and Smallpox Biodefense Research. *Viruses* 2017; 9(12): 380. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
52. World Health Organization (WHO), Geneva, Switzerland. Multi-country monkeypox outbreak in non-endemic countries. Available at: <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2022-DON385> [Accessed May 23, 2022].
53. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Household transmission of vaccinia virus from contact with a military smallpox vaccinee--Illinois and Indiana, 2007. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2007; 56(19): 478-81. [[PubMed](#)]
54. Lima MT, Oliveira GP, Afonso JAB, Souto RJC, de Mendonça CL, Dantas AFM, et al. An Update on the Known Host Range of the Brazilian Vaccinia Virus: An Outbreak in Buffalo Calves. *Front Microbiol* 2019; 9: 3327. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
55. Singh RK, Balamurugan V, Bhanuprakash V, Venkatesan G, Hosamani M. Emergence and reemergence of vaccinia-like viruses: global scenario and perspectives. *Indian J Virol* 2012; 23(1): 1-11. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
56. Zafar A, Swanepoel R, Hewson R, Nizam M, Ahmed A, Husain A, et al. Nosocomial buffalopoxvirus infection, Karachi, Pakistan. *Emerg Infect Dis* 2007; 13(6): 902-4. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
57. Rao AK, Petersen BW, Whitehill F, Razeq JH, Isaacs SN, Merchlinsky MJ, et al. Use of JYNNEOS (Smallpox and Monkeypox Vaccine, Live, Nonreplicating) for Preexposure Vaccination of Persons at Risk for Occupational Exposure to Orthopoxviruses: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2022; 71(22): 734-42. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
58. Thèves C, Biagini P, Crubézy E. The rediscovery of smallpox. *Clin Microbiol Infect* 2014; 20(3): 210-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
59. Midilli K, Erkiş A, Kuşucu M, Analay H, Erkiş S, Benzonana N, et al. Nosocomial outbreak of disseminated orf infection in a burn unit, Gaziantep, Turkey, October to December 2012. *Euro Surveill* 2013; 18(11): 20425. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
60. Çevik L, Öztürk M. Aile sağlığı merkezinde tespit edilen bir orf olgusunun takip ve tedavisi. *Türk Aile Hek Derg* 2021; 25(3): 102-4. [[Crossref](#)]
61. Rajkomar V, Hannah M, Coulson IH, Owen CM. A case of human to human transmission of orf between mother and child. *Clin Exp Dermatol* 2016; 41(1): 60-3. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
62. Falk ES. Parapoxvirus infections of reindeer and musk ox associated with unusual human infections. *Br J Dermatol* 1978; 99(6): 647-54. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
63. Schuler G, Hönigsmann H, Wolff K. The syndrome of milker's nodules in burn injury: evidence for indirect viral transmission. *J Am Acad Dermatol* 1982; 6(3): 334-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
64. Haller SL, Peng C, McFadden G, Rothenburg S. Poxviruses and the evolution of host range and virulence. *Infect Genet Evol* 2014; 21: 15-40. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
65. Jezek Z, Arita I, Szczeniowski M, Paluku KM, Ruti K, Nakano JH. Human tanapox in Zaire: clinical and epidemiological observations on cases confirmed by laboratory studies. *Bull World Health Organ* 1985; 63(6): 1027-35. [[PubMed](#)]
66. Dhar AD, Werchniak AE, Li Y, Brennick JB, Goldsmith CS, Kline R, et al. Tanapox infection in a college student. *N Engl J Med* 2004; 350(4): 361-6. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
67. Brunetti CR, Amano H, Ueda Y, Qin J, Miyamura T, Suzuki T, et al. Complete genomic sequence and comparative analysis of the tumorigenic poxvirus Yaba monkey tumor virus. *J Virol* 2003; 77(24): 13335-47. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
68. Barrett JW, McFadden. Origin and Evolution of Poxviruses (Chapter 19). In: Domingo E, Parrish CR, Holland JJ (eds), *Origin and Evolution of Viruses* (2nd edition). 2008, Elsevier-Academic Press, USA. pp. 431-46. [[Crossref](#)]
69. Moussatche N, Condit RC. Fine structure of the vaccinia virion determined by controlled degradation and immunolocalization. *Virology* 2015; 475: 204-18. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
70. Yang L, Tian L, Li L, Liu Q, Guo X, Zhou Y, et al. Efficient assembly of a large fragment of monkeypox virus genome as a qPCR template using dual-selection based transformation-associated recombination. *Virol Sin* 2022; S1995-820X(22)00041-4. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
71. Vora NM, Li Y, Geleishvili M, Emerson GL, Khmaladze E, Maghlakelidze G, et al. Human infection with a zoonotic orthopoxvirus in the country of Georgia. *N Engl J Med* 2015; 372(13): 1223-30. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
72. Zimmermann P, Thordsen I, Frangoulidis D, Meyer H. Real-time PCR assay for the detection of tanapox virus and yaba-like disease virus. *J Virol Methods* 2005; 130(1-2): 149-53. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
73. Ülgenalp O, Koç BT, Oğuzoğlu TÇ. Ruminantlarda Gözlenen Parapoxviruslar: Tarihçe, Epidemiyoloji, Patogenez, Klinik Bulgular, İmmunoterapide ve Rekombinant Aşılar da Vektör Olarak Kullanımı. *Animal Health Prod and Hyg* 2018; 7(1): 551-7.
74. Reed KD, Melski JW, Graham MB, Regnery RL, Sotir MJ, Wegner MV, et al. The detection of monkeypox in humans in the Western Hemisphere. *N Engl J Med* 2004; 350(4): 342-50. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
75. Orba Y, Sasaki M, Yamaguchi H, Ishii A, Thomas Y, Ogawa H, et al. Orthopoxvirus infection among wildlife in Zambia. *J Gen Virol* 2015; 96(Pt 2): 390-4. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
76. Loveless BM, Mucker EM, Hartmann C, Craw PD, Huggins J, Kulesh DA. Differentiation of Variola major and Variola minor variants by MGB-Eclipse probe melt curves and genotyping analysis. *Mol Cell Probes* 2009; 23(3-4): 166-70. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
77. Kozlov M. Monkeypox vaccination begins - can the global outbreaks be contained? *Nature* 2022; 606(7914): 444-5. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
78. Hopkins RJ, Lane JM. Clinical efficacy of intramuscular vaccinia immune globulin: a literature review. *Clin Infect Dis* 2004; 39(6): 819-26. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]