



Maymun Çiçeği Virüsünün Yapısal Özellikleri ve Laboratuvar Tanısı

Structural Features and Laboratory Diagnosis of Monkeypox Virus

  Nalan Yıldız,  Sinem Akçalı

Manisa Celal Bayar Üniversitesi, Celal Bayar Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Manisa

ORCID ID: Nalan Yıldız <https://orcid.org/0000-0003-4064-8437>, Sinem Akçalı <https://orcid.org/0000-0001-7090-2673>

*Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Nalan Yıldız, e-posta / e-mail: nalanyildiz93@gmail.com

Geliş Tarihi / Received : 15-08-2022

Kabul Tarihi / Accepted: 21-08-2022

Yayın Tarihi / Online Published: 31-08-2022

Yıldız N, Akçalı S. Structural Features and Laboratory Diagnosis of Monkeypox Virus, J Biotechnol and Strategic Health Res. 2022; 6(2):81-85

Öz

Maymun çiçeği virüsü daha önce endemik olarak Afrika'da görülen ve çiçek hastalığı benzeri hastalığa neden olan bir zoonozdur. Son zamanlarda insandan insana bulaşların artması ve Afrika'nın ötesindeki salgınların ortaya çıkması ile dikkatleri üzerine çekmiştir. Hastalık genellikle kendini sınırlamaktadır ancak %10'a varan mortalite ve ciddi komplikasyonlar görülebilmektedir. Hastalığın spesifik bir klinik tablosu yoktur ve Maymun çiçeği virüsü diğer bazı virüs türleri ile yapısal benzerlik sergilemektedir. Henüz spesifik bir aşısı ve tedavisi olmayan bu etkenin hızlı ve erken tanınması salgın yönetimindeki en etkili basamak olacaktır. Bu derlemede Maymun çiçeği virüsünün yapısı ve laboratuvar tanısında kullanılan yöntemler gözden geçirilmiştir.

Anahtar Kelimeler Maymun çiçeği virüsü, Orthopox virüs, tanı, salgın

Abstract

Monkeypox virus is a zoonosis that was previously endemic in Africa and causes a smallpox-like disease. The disease has recently gained attention due to increasing human-to-human transmission and the occurrence of outbreaks outside of Africa. The disease is usually self-limiting, but up to 10% mortality and severe complications can occur. The clinical manifestations of the disease are not specific, and Monkeypox Virus exhibits structural similarity to some other virus strains. Since there is no specific vaccine and treatment yet, rapid and early recognition of this agent will be the most effective step in epidemic management. This review discusses the structure of monkeypox virus and the methods used in laboratory diagnosis.

Keywords *Monkeypox virus, Orthopoxvirus, diagnosis, outbreak.*

GİRİŞ

Maymun çiçeği virüsü (MPXV), Poxviridae ailesinde Orthopoxvirus genusunda yer almaktadır ve maymun çiçeği hastalığının etkenidir. MPXV'nin Orta Afrika (Kongo Havzası) ve Batı Afrika olmak üzere iki farklı evrimsel türü bulunur.¹ Orthopox virüsler Camelpox, Cowpox, Variola, hem aşı virüsü olan, hem de Güney Amerika'da sığır çiçeği (Bovine Vaccinia, BV) salgınlarına neden olan Vaccinia virüsü dahil olmak üzere insan ve veteriner tıbbi için büyük önem taşıyan virüsleri içerir.^{2,3}

MPXV ilk kez 1958'de Singapur'dan Danimarka'ya araştırma tesisine gönderilen maymunların hastalanmasıyla izole edilmiştir. 1970 yılında da Demokratik Kongo Cumhuriyeti'nde çiçek hastalığı olduğundan şüphelenilen bir çocuktan tespit edilmiştir.⁴ MPXV'in keşfinden bu yana, nadir görülen ve kendi kendini sınırlayan bir hastalık olduğu düşünüldüğü için pek ilgi görmemiş, ancak Mayıs ve Temmuz 2022 arasında 50'den fazla ülkede 10.000'den fazla vakayla devam etmekte olan salgın, MPXV'nin insanlar arasında önemli ölçüde yayılabileceği ve halk sağlığı için ciddi bir tehdit haline gelebileceği konusunda endişe yaratmıştır.⁵

MPXV'de rezervuar ve tesadüfi konaklar henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. MPXV hayvandan insana, insandan insana veya kontamine ortamlardan insanlara bulaşabilmektedir.⁶ En yüksek riskli bulaşma yolları doğrudan temas, damlacık veya fomitlerdir.⁷

Maymun çiçeği hastalığında insanlarda görülen en sık klinik bulgular; ateş, titreme, halsizlik, baş ve vücut ağrıları, lenfadenopati gibi spesifik olmayan semptomlar ve kabuklanarak iyileşen, papül ve veziküllere dönüşen karakteristik cilt döküntüleridir.⁵ Ayrırcı tanıda su çiçeği, herpes simpleks virüsü, çiçek hastalığı diğer pox virüslerin neden olduğu hastalıklar (tanapox, orf) göz önünde bulundurulmalıdır.²

Maymun çiçeği hastalığının klinik belirtileri çiçek hasta-

lığınan genellikle daha hafif olmasına ve kendisini sınırlamasına rağmen, bir dizi önemli tıbbi komplikasyonun eşlik edebileceği ağır klinik tablolara yol açabilmektedir. MPXV'in vaka ölüm oranı, endemik bölgelerdeki salgınlarda %1 ila %11 arasında değişmektedir. Çocuklar ve genç yetişkinler arasında ölüm oranı daha yüksektir ve bağışıklık sistemi baskılanmış kişilerde seyir daha şiddetlidir. Sekonder bakteriyel enfeksiyonlar, solunum sıkıntısı, bronkopnömoni, ensefalit, görme kaybıyla sonuçlanan kornea enfeksiyonları, gastrointestinal sistem tutulumu gibi bir dizi komplikasyon bildirilmiştir.⁸

Günümüzde maymun çiçeği enfeksiyonu için klinik olarak kanıtlanmış spesifik bir tedavi yoktur. Çoğu viral hastalıkta olduğu gibi, semptomatik destekleyici tedavi uygulanmaktadır. Bu nedenle MPXV'nin hızlı ve doğru tanımlanması salgının yayılmasını ve meydana gelebilecek mortalite ve komplikasyonları önlemede çok önemlidir.^{4,9}

Maymun Çiçeği Virüsü Yapı ve Organizasyonu

MPXV; Variola, Cowpox ve Vaccinia virüslerini içeren Poxviridae ailesindeki Orthopoxvirus genusu üyesidir. Maymun çiçeği hastalığına neden olan nadir bir zoonotik viral etkindir.¹⁰ Poxviridae ailesi; böceklerde, sürüngenlerde, kuşlarda ve memelilerde bulunan, omurgalı-omurgasız ayrışmasından önce "çiçek hastalığı" oluşturduğu bilinen eski bir virüs ailesidir.¹¹

Orthopoxvirus başta olmak üzere *Parapoxvirus*, *Avipoxvirus*, *Capripoxvirus*, *Leporipoxvirus*, *Suipoxvirus*, *Moluscipoxvirus*, *Yatapoxvirus*, *Cervidpoxvirus* ve *Crocodylidpoxvirus*'leri omurgalılarda görülen *Poxviridae* ailesi *Chordopoxvirinae* alt ailesinde yer alan genuslardır. Tümü çapraz reaktiviteye neden olan benzer antijenler ve benzer bir DNA dizisine sahiptir.^{12,13}

Variola ve Vaccinia virüsleri MPXV'nin bilinen en yakın akrabaları olup, genom dizileri yüksek düzeyde benzerlik gösterir (%96); ancak filogenetik çalışmalarla birbirlerinden evrimleşmedikleri gösterilmiştir.^{5,14} MPXV ve Variola

virüsünün gen dizi analizi ile karşılaştırıldığı bir çalışmada, temel enzimleri ve yapısal proteinleri kodlayan merkezi genomik bölgede %96.3 benzerlik gösterdikleri, farklılığın genomun virülans ve konak aralığını etkileyen genlerde, genomun bitimine yakın bölgelerde olduğu saptanmıştır.¹⁴ MPXV'nin Batı Afrika ve Orta Afrika (Kongo Havzası) olmak üzere iki farklı soyu vardır. Bu farklılık Batı Afrika MPXV'den 10.000 bp'lik genom fragmanlarının kaybına yol açan bir rekombinasyon olayı ile ilişkilendirilmektedir.^{5,7,15}

Pox virüsler bilinen en büyük ve en karmaşık yapıya virüslerden biridir. Lineer çift sarmallı DNA genomuna sahip, lipoprotein bir zarf ile çevrili tuğlaya benzer, pleomorfik şekilli virüslerdir. MPXV elektron mikroskobu ile bakıldığında yaklaşık 200-250 nanometre boyutundadır.^{4,16} MPXV bikonkav dambıl şeklinde bir çekirdeğe sahiptir. Çekirdeğin içinde yer alan viral genom, DNA protein kompleksi ve viral enzimler ile birlikte bulunmaktadır. Bunlar birlikte nükleokapsit yapısını oluştururlar. Nükleokapsitin her iki tarafında yer alan oluklarda "Lateral Cisimcikler" bulunmaktadır. Kriyo-elektron mikroskobu ile görüntülenen bu cisimciklerin işlevleri bilinmemektedir; yapısal artefaklar oldukları düşünülmektedir. Nükleokapsit, tübül protein içeren lipid bir zarf ile çevrelenmiştir.^{6,13,16-18}

Orthopox virüslerin enfeksiyonları esnasında yapı, fonksiyon ve konumuna göre 4 farklı formları vardır; hücre içi olgun virüs (Intracellüler Matur Virion, IMV), hücre içi zarflı virüs (Intracellüler Envelope Virion, IEV), hücre ilişkili zarflı virüs (Cell-associated Enveloped Viruses, CEV) ve hücre dışı zarflı virüs (Extracellüler Envelope Viruses, EEV).

Virion, hücreye girdiğinde IMV formundadır. Bu form 12'den fazla farklı glikozile edilmemiş viral proteinin gömülü olduğu çift tabaka lipid bir zarfa sahiptir. Hücre lizisi ile salınırlar ve enfeksiyonu hem organizmaya hem de bir konakçıdan diğerine yayarlar. IEV ise IMV'nin iki ek zarfla

çevrilmiş formudur; dış zarflarında en az 9 viral protein içerir. IEV'ler hücre mikrotübüllere bağlanarak hücre yüzeyine doğru hareket ederler ve bu arada kendi dış membranları ile sitoplazmik membranın füzyonu gerçekleşir. Bu süreç sonunda CEV'ler ortaya çıkar. CEV iki çift katmanlı lipid zarfla çevrilidir ve aktin filamentleri tarafından hücre dışına taşınır. Hücre dışına taşınan bu serbest virionlara EEV denir. EEV, CEV'lerle aynıdır; ancak CEV enfeksiyonun hücreden hücreye yayılmasında etkinken, EEV'ler bir konakçıdan başka bir konakçıya yayılımı sağlarlar.^{13,16}

Pox virüs ailesi üyeleri genomu 200-500 kb büyüklüğündedir ve her iki DNA zincirinde 150-200 gen bulunmaktadır. Sahip oldukları genlerin büyük bir kısmı aslında virüs replikasyonu için gerekli değildir; fakat konakçının antiviral yanıtında önemli roller oynarlar. Bu genlerin 49'u tüm Pox virüslerde korunmuş ortak genlerdir. *Chordopoxvirinae* alt ailesinde ise korunmuş ortak gen sayısı 90'dır.^{13,18,19} Korunan genler genomun merkezinde yer alan, yapısal proteinler, transkripsiyon faktörleri ve enzimleri kodlayan, genom replikasyonu ve viral çoğalma için esansiyel olan genlerdir. Korunmamış genler ise DNA'nın her iki ucundaki ters çevrilmiş terminal tekrar (ITR) bölgelerinde yer alırlar ve virülans ile ilişkilidirler. Bu genler apoptoz inhibisyonu, antijen sunumu ve tanınmasının engellenmesi, immün uyarıcı sitokinlerin tetiklediği interferon ve sinyal yollarını bozma gibi virüsün konakçı savunma mekanizmalarından kaçmasını sağlayan gen ürünlerini kodlarlar.^{5,13,18}

MPXV ile çok benzer olan Vaccinia virüs için replikasyon döngüsü iyi karakterize edilmiştir ve bu replikasyon döngüsünün temel özellikleri tüm Pox virüs ailesi üyeleri için benzerdir. Pox virüsler için henüz spesifik hücre reseptörleri tanımlanmamıştır; ancak memeli hücre yüzeyinde bulunan glikozaminoglikanların virionun hücre zarına bağlanmasında çok önemli olduğu düşünülmektedir. Enfeksiyon döngüsü "hücre içi olgun virion" ve yüzey glikoproteinlerinin ekspresyonunda farklılık gösteren "hücre dışı zarflı virion" olmak üzere iki farklı form ile başlatıla-

bilmektedir.^{18,19}

Pox virüslerin hücreye invazyonu adsorbsiyon, membran füzyonu ve çekirdek invazyonu olmak üzere üç basamakta gerçekleşmektedir. Hücre duvarına adsorbsiyonda yardımcı 4 viral protein tanımlanmış olup, bunlar D8, A27, A26 ve H3'tür. D8 kondroitine, A27 ve H3 heparana, A26 ise laminine bağlanır. Bu proteinler ayrı fonksiyonlara sahiptirler ve MPXV'de karşılık gelen ortolog genler sırayla E8, A29, A28 ve H3'tür.¹⁸

Vaccinia virüsleri için membrana füzyon ve çekirdek invazyonu IMV tarafından 11 viral protein aracılığıyla düzenlenmektedir: A16, A21, A28, F9, G3, G9, H2, J5, L1, L5 ve O3. Bu proteinler bir araya gelerek viral adsorpsiyondan sonra giriş füzyon kompleksini oluştururlar. O3 dışında kalan 10 protein Pox virüs replikasyonu için gereklidir.¹⁸

Diğer memeli DNA virüsleri çoğalmak için çekirdeğe ulaşmak zorundayken, Pox virüsler "viral fabrikalar" adı verilen bölmelerde tamamen sitoplazma içerisinde çoğalırlar. Genomları içerisinde kendi RNA ve DNA polimerazları, transkripsiyon faktörleri, RNA modifikasyonu ve nükleik asit metabolizmasında yer alan birçok enzim için gerekli genetik bilgiye sahiptirler. Çekirdekte bulunan hücresel replikasyon mekanizmasını kullanmalarına gerek yoktur; ancak mRNA'larının translasyonu için tamamen konakçı ribozomlarına bağımlıdır.^{13,20}

MPXV diğer DNA virüsleri gibi çift sarmallı DNA'nın daha yüksek stabilitesi ve DNA polimerazının 3'-5' düzeltme ekzonükleaz aktivitesi nedeniyle RNA virüslerine göre (influenza ya da SARS-CoV-2 gibi) çok daha nadir mutasyona uğrar. Bu virüsler ayrıca virülansları, bağışıklık sistemiyle etkileşim ve ondan kaçınma yeteneklerinden sorumlu olan büyük bir genetik donanıma sahiptirler.^{5,12} MPXV kuruluğa ve düşük sıcaklığa dayanıklıdır; 4°C'de uzun süre canlılığını koruyabilir. Ancak ısıya dayanıklı değildir; 56°C'de 30 dakikalık işlemde sonra inaktif olmaktadır. Virüs formaldehit, metanol, sodyum dodesil sülfonat (SDS), fenol ve kloroform gibi organik çözücüler

tarafından kolaylıkla etkisiz hale gelmektedir.¹⁸

Maymun Çiçeği Virüsü Laboratuvar Tanısı

MPXV Kongo Havzası ve Batı Afrika soyları olmak üzere 2 farklı suşu bulunmaktadır. Batı Afrika soyunun mortalitesi daha düşüktür ve daha az bulaşıcıdır; bu nedenle bu iki suşu ayırt etmek önemlidir.¹⁴ Ayrıca klinik ayırıcı tanıda su çiçeği, kızamık, uyuz, sifiliz, tanapox (yatapox) gibi Pox virüs ailesi ile ilişkili hastalıklar, bakteriyel cilt enfeksiyonları ve ilaca bağlı allerjiler gibi döküntülü hastalıklar göz önünde bulundurulmalıdır.^{2,18,21}

Pox virüs türlerinin ayrımı ve tanımlanması klinik öykü ve çeşitli analitik laboratuvar yaklaşımlarını kapsar. Bunlar virüsün üretilmesi, histolojik inceleme, elektron mikroskopik inceleme, serolojik ve moleküler testlerdir.²¹

Günümüzde şüpheli lezyon materyalinden MPXV DNA'sının PCR ile analizi en hızlı ve hassas birincil laboratuvar tanı tekniğidir. Mukozal örneklerde lezyon mevcut ise solunum yolu, vajinal veya rektal mukozal örnekler tanıda kullanılabilir. MPXV cinsel temas ile de bulaşabildiğinden proktit vakalarında rektal örneklerin de gönderilmesi tavsiye edilir.¹² Sınırlı viremi süresi nedeniyle kan örnekleri yerine kuru kabuklar, sürüntüler ve lezyondan aspire edilen sıvılar tercih edilmektedir. Bu numunelerden çalışıldığında alınan sonuçlar hem enfektivite hem de enfeksiyonun klinik seyri açısından en iyi korelasyonu göstermektedirler.² Mümkün olduğunda biyopsi de bir seçenektir. Lezyon örnekleri kuru, steril bir tüpte (viral taşıma ortamı yok) saklanmalı ve soğukta tutulmalıdır.⁷

Numune Saklama Koşulları

MPXV çalışılmak için toplanan numuneler, toplandıktan sonra bir saat içinde ya buzdolabında (2-8 °C) muhafaza edilmelidir ya da dondurulmalıdır (-20 °C veya daha düşük). Test edilecek numune için transfer süresi 7 günü aşarsa, numuneler -20 °C veya daha düşük sıcaklıklarda saklanmalıdır. Numuneler toplandıktan sonra 60 gün ve üzerinde saklanması gerekiyorsa -70°C'de saklanması öne-

rilmektedir. Numunelerin kalitesini etkileyebileceği için tekrarlayan dondurma-çözdürme işlemlerinden kaçınılmalıdır.²²

Histolojik Tanı

Pox virüsler epidermal hücrelerde çoğalmaktadır. Virüslerin çoğalması sırasında hücre yapısında birtakım değişiklikler meydana gelir ve bunlar Hematoksilin&Eosin gibi histokimyasal boyalarla farklı boyanma şekilleri gösterirler. A tipi inklüzyon asidofilik boyanır; Marchal ve Downie cisimciklerini oluşturur. B tipi veya Guarnieri inklüzyon cisimcikleri bazofilik boyanır ve DNA sentezinin göstergesidir.

Klinik ayırıcı tanıda yer alan Herpesviridae ailesinden Herpes Simplex Virus (HSV), Varicella Zoster Virus (VZV), *Poxviridae*'nın diğer üyeleri ve *Orthopoxvirus* genusu üyelerinin, MPXV' den histolojik olarak ayırt edici özellikleri vardır.

Hücre içinde görülen inklüzyonlara bakıldığında Cowpox virüs sitoplazmik Tip A ve B inklüzyon; MPXV, Variola virüs, Vaccinia virüs, Yatapoxvirüsler/Parapoxvirüsler sitoplazmik Tip B inklüzyon gösterirken ayırıcı tanıda benzer lezyonlara sahip HSV ve VZV'de nükleer inklüzyonlar görülmektedir. *Molluscum contagiosum*'da diğer Poxvirüslerde görülmeyen karakteristik asidofilik boyanan *Molluscum* cisimcikleri gözlenir. Pratikte histolojik tanı yalnızca *Molluscum contagiosum*'un doğrulanmasında kullanılmaktadır.²¹

Hemagglütinasyon aktivitelerine göre *Orthopox* genusu içerisinde MPXV yüksek aktiviteye sahipken, *Vaccinia* ve *Cowpox* virüslerinde bu aktivite zayıf veya yoktur, diğer Pox virüslerden *Molluscum contagiosum* virüsü, *Parapox*/*Yatapox* virüslerinde yoktur. Ayırıcı tanıda yer alan *Herpesviridae*'de üyesi HSV ve VZV'de hemagglütinasyon aktivitesi bulunmaz.²¹

Viral Kültür

Pox virüsler ve bazı epiteliotrop karakterdeki virüslerin hücre kültürü için embriyonlu tavuk yumurtasındaki Korio-Allantoik Membran (CAM)'a ekim yapılmaktadır.²³ Farklı türlerin CAM'da ekim sonrası oluşturdukları lezyonların görünüşleri tanıda ipucu verebilir. CAM'a ekim sonrası Cowpox virüslerin lezyonları düz, zayıf tanımlanabilen, hemorajik, izole beyaz poklardır. MPXV ise CAM'a ekildiğinde merkezi hemorajik, izole büyük beyaz poklar şeklinde görülür. Variola virüsler monomorfik, beyaz keskin yapıda, kubbe benzeri poklar şeklinde, Vaccinia virüsler ise büyük beyaz veya gri düz poklar şeklinde görülürler. *Yatapox*/*Parapox* virüs ve *Molluscum contagiosum* virüslerde korio allantoik membranlarda lezyon oluşmaz. VZV'de de CAM'a ekimde lezyon oluşmaz. HSV'de ise küçük beyazimsı lezyonlar oluşur.²¹

Hücre kültürü daha fazla karakterizasyon için virüs suşları sağlar, ancak uygulaması biyogüvenlik seviyesi 3 laboratuvarlarıyla sınırlıdır ve deneyimli personel gerektirir.¹⁹

Elektron Mikroskopik Tanı

Elektron mikroskopisi ile enfekte epidermal hücrelerin sitoplazmasında bol miktarda *Orthopox* virüs partikülü görülebilir.¹² Ancak elektron mikroskopisi MPXV ve diğer Pox virüslerini morfolojik olarak ayırt edemediği için tanıyı doğrulayamaz; sadece virüsün Pox virüs ailesinden olduğuna dair bir ipucu sağlayabilir. Bunun dışında bu yöntemin duyarlılığı yüksek değildir; numune hazırlama süresi oldukça karmaşık ve uzundur.¹⁸

Serolojik Testler

Serolojik testler, virüse özgül IgG ve IgM antikorlarının tespitinde enzim immün assay (EIA) ve viral antijen tespiti için immünohistokimyasal yöntemleri içerir.¹¹

Maymun çiçeği teşhisi için plazma veya serumdan antikor tespiti tek başına kullanılmamalıdır. Ancak yapılan testlerde kesin sonuç alınmadığında, akut hastalıkta IgM sonucu ve birincisi hastalığın ilk haftasında olmak üzere 21 gün

arayla alınan çift serum örneğinde elde edilen IgG sonucu tanıya yardımcı olabilir.²² *Orthopox* virüsler serolojik olarak çapraz reaktif olduğundan, antijen ve antikor saptama yöntemleri, maymun çiçeğine özgü doğrulama sağlamaz. Bu nedenle, kaynakların sınırlı olduğu durumlarda tanı veya vaka incelemesi için seroloji ve antijen saptama yöntemleri önerilmez. Ayrıca çiçek hastalığı eradikasyonu öncesinde aşılanmış kişilerde aşı yanıtı nedeniyle serolojik çalışmaların yapılması önerilmez.²

İmmünohistokimyasal incelemeler, biyopsi numunelerindeki antijenleri belirlemek ve diğer şüpheli ajanları dışlamak veya tanımlamak için kullanılabilir.¹

Moleküler Testler

Yeni nesil dizileme (NGS) teknolojilerini kullanan tam genom dizilimi, MPXV tanısında altın standarttır ancak maliyeti yüksektir, yüksek personel deneyimi ve bilgi gerektirir.⁶ Bu nedenle şüpheli lezyon materyalinden MPXV DNA'sının PCR ile analizi en hızlı ve hassas olan birincil laboratuvar tanı tekniğidir.

Orthopox virüsler ve özellikle MPXV için literatürde yayınlanmış, PCR testlerinde kullanılmak üzere tasarlanmış olan bir dizi primer ve prob setleri mevcuttur. *Orthopox* virüsleri diğer Pox virüslerden ayırma için kullanılan spesifik gen bölgelerinden E9L geni *Orthopox* virüsleri cins düzeyinde tanımlarken, hemaglutinin (HA) proteinini kodlayan gen bölgesi ile tür düzeyinde ayırım yapılabilmektedir. MPXV için F3L ve TNF reseptör gen bölgesinde yer alan G2R ayırt edici gen bölgeleridir. MPXV içinde Kongo Havzası ve Batı Afrika kümelerinin ayırt edilmesinde Batı Afrika için TNF reseptör geni içinde yer alan G2R_WA ve G2R_G gen bölgeleri, Kongo Havzası için ise kompleman bağlayıcı protein (C3L) gen bölgesi kullanılmaktadır. Ayrıca Variola virüs için spesifik B12R gen bölgesine yönelik problemler mevcuttur.^{14,22,24-26}

Laboratuvar Sonuçlarının Yorumlanması

MPXV enfeksiyonunun doğrulanmasında klinik ve epide-

miyolojik veriler dikkate alınmalıdır. Pozitif bir Orthopox virüs PCR testinin ardından MPXV PCR ve/veya sekanslama yapılması veya şüpheli vakalarda direk MPXV PCR testinden elde edilen pozitif bir sonuç MPXV enfeksiyonunu doğrular.

Negatif PCR sonuçlarına rağmen klinik bulgular ve epidemiyolojik verilere dayanarak MPXV'den şüphelenildiğinde, ek olarak serolojik testler faydalı olabilir. Numunenin kalitesi, hatalı transfer süreci veya DNA ekstraksiyonundaki teknik sorunlar yanlış negatif sonuçlara sebep olabilir. Genetik dizileme MPXV tanısına ek olarak, virüsün kökenlerini, epidemiyolojisini ve özelliklerini anlamaya yardımcı olacak değerli bilgiler sağlayabilir. Bu yüzden farklı hastalardan mümkün olduğunca çok sayıda pozitif numunenin genetik dizileme (Sanger veya Yeni Nesil Dizileme) yapılması önerilmektedir.²²

2022 yılında meydana gelen Maymun çiçeği hastalığı salgını hem endemik hem de endemik olmayan bölgelerde uluslararası ilgi odağı olmuştur.¹⁹ Bütün enfeksiyon hastalıklarında olduğu gibi erken tanı; izolasyon, tedavi ve hastalığın yayılmasının önlenmesi açısından çok önemlidir. Bunun yanı sıra klinisyenler Maymun çiçeği enfeksiyonu açısından dikkatli olmalı ve enfeksiyonun bazen atipik şekillerde ortaya çıkabileceğini unutmamalıdır.¹⁹

SONUÇ

Variola virüsü yaygın aşılama yoluyla eradike edilmiş olmasına rağmen, doğada insanlar için patojenik olan diğer Orthopox virüsler dolaşımına devam etmektedir. Endemik olmayan bölgelerde Maymun çiçeği hastalığı vakalarındaki hızlı artış, bu zoonotik virüsün insanlar arasında hızlı bir şekilde yayılabileceğini ve dolayısıyla küresel halk sağlığı için bir risk oluşturabileceğini düşündürmektedir. Bütün enfeksiyon hastalıklarında olduğu gibi "erken tanı"; izolasyon, tedavi ve hastalığın yayılmasının önlenmesi açısından çok önemlidir. Bunun yanı sıra klinisyenler Maymun çiçeği hastalığı konusunda dikkatli olmalı ve enfeksiyonun atipik klinik tablolarla da ortaya çıkabileceği

unutulmamalıdır.

Yazarlık Katkıları

Konsept: N.Y., S.A., Dizayn: N.Y., S.A., Veri Toplama veya
İşleme: N.Y., Analiz veya Yorumlama: N.Y., S.A., Literatür
Arama: N.Y., Yazan: N.Y., S.A.

Kaynaklar

1. <https://www.ecdc.europa.eu/en/all-topics-z/monkeypox/factsheet-health-professionals>
2. HSGM Maymun Çiçeği (Monkeypox) Rehberi, Ankara 2022 https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/Bulasici-hastaliklar-db/hastaliklar/monkeypox/Maymun_Cicegi_Monkeypox_Virusu_Hastaligi_Rehber.pdf Erişim Tarihi: 05.08.2022
3. Bunge EM, Hoet B, Chen L, et al. The changing epidemiology of human monkeypox—A potential threat? A systematic review. *PLoS Negl Trop Dis.* 2022;16(2):e0010141. Published 2022 Feb 11. doi:10.1371/journal.pntd.0010141
4. Moore MJ, Rathish B, Zahra F. Monkeypox. [Updated 2022 Jul 16]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK574519/>
5. Kmiec D, Kirchhoff F. Monkeypox: A New Threat?. *Int J Mol Sci.* 2022;23(14):7866. Published 2022 Jul 17. doi:10.3390/ijms23147866
6. Alakunle E, Moens U, Nchinda G, Okeke MI. Monkeypox Virus in Nigeria: Infection Biology, Epidemiology, and Evolution. *Viruses.* 2020;12(11):1257. Published 2020 Nov 5. doi:10.3390/v12111257
7. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/monkeypox> Erişim tarihi: 05.08.2022
8. Petersen E, Kantele A, Koopmans M, et al. Human Monkeypox: Epidemiologic and Clinical Characteristics, Diagnosis, and Prevention. *Infect Dis Clin North Am.* 2019;33(4):1027-1043. doi:10.1016/j.idc.2019.03.001
9. Moore MJ, Rathish B, Zahra F. Monkeypox. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; July 16, 2022.
10. Ogoina D, Izibewule JH, Ogunleye A, et al. The 2017 human monkeypox outbreak in Nigeria—Report of outbreak experience and response in the Niger Delta University Teaching Hospital, Bayelsa State, Nigeria. *PLoS One.* 2019;14(4):e0214229. Published 2019 Apr 17. doi:10.1371/journal.pone.0214229
11. Hraib M, Jouni S, Albitar MM, Alaidi S, Alshehbi Z. The outbreak of monkeypox 2022: An overview. *Ann Med Surg (Lond).* 2022;79:104069. Published 2022 Jun 24. doi:10.1016/j.amsu.2022.104069
12. P. Vidal-Cortés, et al. Impact of one year of pandemic on Spanish Intensive Care Units. *Rev Esp Quimioter* 2022;35(4): 392-400 doi:10.37201/req/025.2022
13. Modrow S, Falke D, Truyen U, Schätzl H. Viruses: Definition, Structure, Classification. *Molecular Virology.* 2013;829-851. Published 2013
14. Li Y, Zhao H, Wilkins K, Hughes C, Damon IK. Real-time PCR assays for the specific detection of monkeypox virus West African and Congo Basin strain DNA. *J Virol Methods.* 2010;169(1):223-227. doi:10.1016/j.jviromet.2010.07.012
15. Hudson PN, Self J, Weiss S, et al. Elucidating the role of the complement control protein in monkeypox pathogenicity. *PLoS One.* 2012;7(4):e35086. doi:10.1371/journal.pone.0035086
16. Remichkova M. Poxviruses: smallpox vaccine, its complications and chemotherapy. *Virus Adaptation and Treatment.* 2010;2:41-46 <https://doi.org/10.2147/VAAT.S8563>
17. Bunge, Eveline M., et al. "The changing epidemiology of human monkeypox—A potential threat? A systematic review." *PLoS neglected tropical diseases* 16.2 (2022): e0010141.
18. Gong Q, Wang C, Chuai X, Chiu S. Monkeypox virus: a re-emergent threat to humans [published online ahead of print, 2022 Jul 9]. *Virol Sin.* 2022;S1995-820X(22)00120-1. doi:10.1016/j.virs.2022.07.006
19. Titanji BK, Tegomoh B, Nematollahi S, Konomos M, Kulkarni PA. Monkeypox: A Contemporary Review for Healthcare Professionals. *Open Forum Infect Dis.* 2022;9(7):ofac310. Published 2022 Jun 23. doi:10.1093/ofid/ofac310
20. Walsh D. Poxviruses: Slipping and sliding through transcription and translation [published correction appears in *PLoS Pathog.* 2018 Jan 4;14 (1):e1006832]. *PLoS Pathog.* 2017;13(11):e1006634. Published 2017 Nov 16. doi:10.1371/journal.ppat.1006634
21. Ashley V, Kondas, Victoria A. Olson Clinical Virology Manual, Fifth Edition. First published: 15 April 2016 <https://doi.org/10.1128/9781555819156.ch33>
22. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/354488/WHO-MPX-Laboratory-2022.1-eng.pdf> Erişim tarihi: 05.08.2022
23. https://acikders.ankara.edu.tr/pluginfile.php/10217/mod_resource/content/0/ETY%20Uygulama.pdf Erişim tarihi: 05.08.2022
24. Maksyutov RA, GavriloVA EV, Shchelkunov SN. Species-specific differentiation of variola, monkeypox, and varicella-zoster viruses by multiplex real-time PCR assay. *J Virol Methods.* 2016;236:215-220. doi:10.1016/j.jviromet.2016.07.024
25. Ropp SL, Jin Q, Knight JC, Masung RF, Esposito JJ. PCR strategy for identification and differentiation of small pox and other orthopoxviruses. *J Clin Microbiol.* 1995;33(8):2069-2076. doi:10.1128/jcm.33.8.2069-2076.1995
26. Li D, Wilkins K, McCollum AM, et al. Evaluation of the GeneXpert for Human Monkeypox Diagnosis. *Am J Trop Med Hyg.* 2017;96(2):405-410. doi:10.4269/ajtmh.16-0567