



## Maymun Çiçeği Virüsüne Karşı Antiviral Yaklaşım ve Bağışıklık

### Immunity and The Antiviral Approach Against The Monkeypox Virus

  Ferhan Kergert<sup>1</sup>,  Emine Parlak<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

<sup>2</sup> Emine Parlak; Atatürk Üniversitesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

ORCID ID: Ferhan Kergert <https://orcid.org/0000-0002-5160-4854>, Emine Parlak <https://orcid.org/0000-0001-8912-6360>

\*Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Nalan Yıldız, e-posta / e-mail: [drferhan68@hotmail.com](mailto:drferhan68@hotmail.com)

Geliş Tarihi / Received : 17-08-2022

Kabul Tarihi / Accepted: 25-08-2022

Yayın Tarihi / Online Published: 31-08-2022

Kergert F, Parlak E. Immunity and the Antiviral Approach Against the Monkeypox virus, J Biotechnol and Strategic Health Res. 2022; 6(2):94-100

#### Öz

İnsan maymun çiçeği, çift sarmallı DNA (dsDNA) virüslerinin Poxviridae ailesindeki Orthopoxvirus cinsinin bir üyesi olan maymun çiçeği virüsünün neden olduğu zoonotik bir enfeksiyondur. Maymun çiçeği virüsü hastalığı (MÇVH) hastaların çoğunda medikal tedavi ile birlikte iyileşmektedir. Semptomları hafifletmek, komplikasyonları azaltmak için klinik bakım ve destekleyici tedavi verilmelidir. Kusma, ishal gibi sıvı kayıplarının olduğu gastrointestinal semptomları olan hastalara oral ya da intravenöz sıvı tedavisi gerekmektedir. Sekonder bakteriyel enfeksiyon izlendiği durumlarda, bakteriyel etkene özgü ve uygun antibiyotik tedavisi verilmelidir. Atipik bölgelerdeki (örneğin ağız, gözler, genital bölge) maymun çiçeği enfeksiyonu için tedavi düşünülebilir. Birtakım ilaçlar denenmiştir, fakat etkinliği net değildir. Etkinliği olabileceği düşünülen antiviraller; Tecovirimat (TCV), brincidofovir (BCV) ve cidofovir (CDV)'dir. Bazı uzmanlar şiddetli hastalığı olan hastalarda TCV ve CDV ile ikili tedavi önerebilir de, şu anda TCV tercih edilen tedavidir. MÇVH riskini azaltabilecek iki mevcut aşı vardır. Yüksek risk maruziyeti olan bireylere temas sonrası 14 gün içinde aşılama önerilir. Maruziyet sonrası aşılama, düşük risk maruziyeti olanlar için endike değildir. CDC, hastalığın başlamasını önlemek için aşının maruziyet tarihinden itibaren 4 gün içinde verilmesini önermektedir. Aşının maruziyetten 4-14 gün sonra verilmesi durumunda, hastalığın semptomlarını azaltabildiği ancak hastalığı önlemediği belirtilmiştir.

Anahtar Kelimeler Maymun çiçeği, tedavi, bağışıklama

#### Abstract

Human monkeypox is a zoonotic infection caused by the monkeypox virus (MPV), a member of the Orthopox genus in the family Poxviridae among the double-stranded DNA (dsDNA) viruses. MPV disease resolves with medical treatment in the majority of cases. Clinical care and support therapy must be provided in order to ameliorate symptoms and reduce complications. Patients with gastrointestinal symptoms involving fluid loss, such as vomiting and diarrhea, require oral or intravenous fluid therapy. Appropriate agent-specific antibiotic therapy must be given in case of secondary bacterial infection. Treatment can also be considered for monkeypox infection in atypical regions (such as the mouth, eyes, and genital region). Various medications have been investigated, but their effectiveness remains uncertain. Antivirals thought to be potentially efficacious include tecovirimat (TCV), brincidofovir (BCV), and cidofovir (CDV). Although some experts may recommend dual TCV and CDV therapy in patients with severe disease, TCV is currently the preferred treatment. There are currently two vaccines capable of reducing the risk of MPV disease. Vaccination within 14 days of contact is recommended for individuals with high-risk exposure. Post-exposure vaccination is not indicated for individuals with low-risk exposure. The CDC recommends that the vaccine be given within 4 days of exposure to prevent disease onset. It has been stated that if the vaccine is given 4-14 days after exposure, it can reduce the symptoms of the disease but does not prevent the disease.

Keywords Monkeypox, treatment, immunization

## GİRİŞ

### ANTİVİRALER

#### 1.TECOVİRİMAT

Tecovirimat (TPOXX®) çiçek virüsü ve maymun çiçeği virüsü gibi orthopox virüsleri için geliştirilen Avrupa ve ABD’de onaylanan tek antiviral ilaçtır<sup>1,2</sup>. Tecovirimat, orthopox virüslerine karşı aktiviteye sahiptir, ancak diğer dsDNA virüslerine karşı kayda değer bir aktiviteye sahip değildir. Tecovirimat, inek çiçeği hastalığında, aşı virüsü F13L genine homolog olan V061 genini hedefler. Bu, ortopoksvirüslerde iyi korunmuş bir protein olan ve hücre dışı zarflı virüsün oluşumundan sorumlu olan membran proteini p37’yi kodlar. Tecovirimat, orthopoxvirüs’ün VP37 zarf proteininin aktivitesini inhibe ederek, Rab9 GTPaz ve TIP47 (bir Rab9’a özel efektör protein) ile etkileşimini bloke eder. Bu inhibisyon virüsün konakçıda yayılması için gerekli olan viryonların oluşumunu engeller. Tecovirimat, DNA, protein sentezini inhibe etmez ve hücre lizisine kadar konakçı hücrede kalan matür virüsün oluşumunu inhibe etmez. Tek bir amino asit mutasyonu ile TCV direnci oluşabilir. Tecovirimat, CDV’ye dirençli aşı virüsü suşlarına karşı aktiviteye sahiptir ve tecovirimat ile CDV veya BCV arasında belgelenmiş bir çapraz direnç yoktur. 2018 yılında yetişkinlerde ve >13 kg ağırlığındaki pediatrik hastalarda variola virüsünün neden olduğu insan çiçek hastalığının tedavisi için FDA tarafından onaylanmıştır<sup>2-4</sup>. Çiçek hastalığı olan insanlarda yapılan klinik çalışmalar etik veya uygulanabilir olmadığından, tecovirimat FDA tarafından desteklemek için yeterli ve iyi kontrollü hayvan çalışmalarından elde edilen etkililik verileri kapsamında onaylanmıştır. Bu nedenle tecovirimatin etkinliği, variola olmayan orthopox virüsleri ile enfekte olmuş primatlarda ve tavşanlarda belirlenmiştir. Bağışıklığı baskılanmış hayvan modellerinde etkinliğin azaldığını gösteren çalışmalara dayanarak, bağışıklığı baskılanmış hastalarda tecovirimatin etkinliği azalabilmektedir<sup>2,5</sup>.

Tecovirimatin intravenöz ve oral formülasyonları mevcuttur. Tok halde uygulandığında, TCV aç kalmaya göre 1,6 kata kadar daha fazla maksimum konsantrasyon (Cmax)

ile daha iyi bir emilim sağlayabilir. TCV’in, makak maymunlarında maymun çiçeği virüsüne karşı da dahil olmak üzere, orthopox virüslerin çoklu hayvan modellerinde etkili olduğu gösterilmiştir. Hayvan modellerinde TCV, uygulaması geciktiginde bile lezyon şiddetini azaltmaktadır. Poxvirüse maruz kaldıktan sonraki 4-72 saat içinde TCV uygulaması, çeşitli hayvan modellerinde ölümün önlenmesinde ve lezyonların şiddetinde azalmada etkinlik göstermiştir. Tecovirimat’ın vaccinia virüsünün uzak dokulara viral yayılımını azalttığı gösterilmiştir<sup>2</sup>. Tecovirimat, BCV ile birlikte uygulandığında sinerjik aktiviteye sahip görünmektedir. İnek çiçeği ile enfekte olmuş farelerde yapılan bir çalışmada, BCV ve TCV, özellikle tedavi önemli ölçüde ertelendiğinde kombinasyonun, tek başına her iki ilaca kıyasla mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir. En etkin tedavi süresi 14 gün olarak belirlenmiştir. 5-7 günden kısa süreli tedaviler enfeksiyonun yeniden ortaya çıkmasına neden olabilmektedir, çünkü T hücre bağışıklığı 10 günden önce gelişmemektedir. Bağışıklığı baskılanmış hastalarda, uzun süreli tedaviler veya kombinasyon tedavisinin düşünülmesi gerekebilmektedir<sup>5-7</sup>.

Tecovirimat’ın 200 mg’lık kapsülleri ve 200 mg/20 mL intravenöz (IV) formülasyonları mevcuttur. On dört gün boyunca önerilen dozu  $\geq 40$  kg olan hastalarda günde iki kez 600 mg,  $\geq 25$  ila  $< 40$  kg olan hastalarda günde iki kez 400 mg ve  $\geq 13$  ila  $< 25$  kg olan hastalarda günde iki kez 200 mg’dır. Tecovirimat, orta veya yüksek yağlı bir yemekten sonra 30 dakika içinde oral yoldan uygulanmalıdır. Kapsülleri yutamayan hastalarda, her bir kapsül dikkatlice açılmalı ve içeriğin tamamı 30 mL sıvı (örn. süt) veya yumuşak gıdalar (örn. elma püresi, yoğurt) ile karıştırılmalıdır. Karışımın tamamı, bir yemekle birlikte hazırlandıktan sonra 30 dakika içinde uygulanmalıdır<sup>1,2</sup>.

Tecovirimat’ın Faz I ve II çalışmaları, güvenli ve iyi tolere edildiğini göstermiştir. Suda zayıf çözünürlüğü nedeniyle IV tecovirimat beta-siklodekstrin ile çözülür. Böbrek yetmezliği olan hastalarda dikkatli olunması önerilmektedir. Ayrıca, hayvan modellerinde hızlı infüzyonu takiben yük-

sek Cmax ataksi, titreme ve uyuşukluk dahil olmak üzere geri dönüşümlü kraniyal sinir toksisiteleriyle sonuçlandırıldığından, IV ürünü ile hızlı infüzyondan kaçınılmalıdır. IV dozlama: 3 kg – 34 kg: 6 mg/kg 12 saatte bir, 35 kg – 119 kg: 300 mg 12 saatte bir, 120 kg ve üzeri: 300 mg 12 saatte bir şeklindedir<sup>2</sup>.

Kapsül formunda renal doz ayarlama yoktur. IV formu GFR <30 ise kontrendikedir. Hepatik doz ayarı yoktur. Hayvan çalışmalarında embriyo toksisitesi gösterilmemiş, insanlarda veriler kısıtlıdır. Baş ağrısı, karın ağrısı, bulantı, kusma, ağız kuruluğu, aşırı duyarlılık görülebilecek yan etkilerdir<sup>2,5</sup>.

## 2. BRİNCİDOFOVİR

Brincidofovir (BCV; heksadesiloksipropil-sidofovir [HDP-CDV] veya CMX001 olarak da adlandırılır), nükleotid analog cidofovir'in (CDV) bir lipid konjugatıdır. CDV ile karşılaştırıldığında, BCV'nin hücre alımı ve hücre içi enzimler tarafından aktif forma geçişi daha iyi olmaktadır<sup>8,9</sup>.

CDV'den farklı olarak, BCV oral olarak biyoyararlanımı iyidir. İlacın tablet ve süspansiyon formülasyonları mevcuttur. Ek olarak, BCV, CDV gibi renal organik anyon taşıyıcı 1 (OAT1) tarafından aktif olarak alınmaz, bu da BCV'nin renal güvenlik profilinde önemli gelişmeler sağlar<sup>10,11</sup>.

BCV'nin antiviral etkisi, viral DNA'ya dahil edildikten sonra viral DNA polimerazın inhibisyonuna neden olması bakımından TPOXX'unkinden farklıdır. CDV ve BCV, daha önce adenovirüsler ve çiçek virüsleri dahil olmak üzere birkaç çift sarmallı DNA virüsüne karşı antiviral etkiler göstermiştir<sup>12</sup>.

BCV, farklı Orthopoxvirus (OPXV) hayvan modellerinde de umut verici sonuçlar göstermiştir. MPXV fare deneyinde ve birkaç Vaccinia virüsü fare deneyinde MPXV'ye karşı değerlendirme için, STAT1 eksikliği olan fareler 5.000

PFU ile enfekte edilmiş ve enfeksiyon gününde BCV tedavisine başlanılmış (ilk doz için 10 mg/kg ve toplam 14 gün boyunca 48 saatte bir 2.5 mg/kg) ve tüm farelerin enfeksiyondan kurtulduğu görülmüştür. Ancak, maruziyet sonrası tedavi bu deneyle değerlendirilmemiştir<sup>12-14</sup>.

BCV hücre içerisine alındıktan sonra hücresel fosfolipazlar tarafından CDV'ye hidrolize edilir ve CDV-pp'ye fosforile edilir. CDV-pp, hücresel membranları daha verimli bir şekilde geçme kabiliyeti nedeniyle BCV uygulamasından sonra daha yüksek hücre içi konsantrasyonlara ulaşır. CDV gibi, BCV'nin hücre içi yarılanma ömrü uzar ve poxvirüslerin DNA replikasyonunu inhibe eder. BCV, CDV'ye dönüştürüldüğünden, BCV ve CDV arasında çapraz direnç beklenir<sup>8,9,12</sup>.

İnsanlarda yapılan çalışmalarda, oral BCV'nin açlık durumunda emildiğini ve plazmada daha düşük doruk CDV konsantrasyonlarına sahip olduğunu göstermiştir. Bu, BCV'ye oral kullanım kolaylığı sağlamaktadır. Ek olarak, BCV, böbreklerde daha düşük konsantrasyonlarda olmasına rağmen, akciğer, dalak ve karaciğer dokularına önemli ölçüde daha yüksek bir penetrasyon göstermiştir. Organic anion transporter 1 (OAT1)'in böbreklerde birikmesi ve böbrek hasarına neden olması OAT1 tarafından proksimal kıvrımlı tübüllere taşınan CDV'den farklı olarak BCV'yi CDV'den böbrekler için daha güvenli kılmaktadır. BCV, OAT1 için bir substrat değildir. Böylece, BCV böbreklerde birikmez ve nefrotoksik riski daha düşüktür<sup>12-14</sup>.

BCV çoklu poxvirüs hayvan modellerinde denenmiştir. Ectromelia virüsü ile enfekte olmuş farelerde, CDV ve BCV ile tedavide plaseboya kıyasla mortalitenin önemli ölçüde azaldığı gösterilmiştir. Ayrıca BCV'nin, maymun çiçeği hastalığı ile ilk lezyonun ortaya çıkma zamanı benzer olduğu düşünülen intranasal ectromelia virüsü enfeksiyonundan sonraki beş gün içinde verildiğinde mortaliteyi önlediği görülmüştür. Tedavinin lezyon görünümünün ilk gününde başlatıldığı bir tavşan çiçeği modelinde, enfeksiyondan sonraki üçüncü günde tedavi edilen tavşanlar,

dördüncü günde tedavi edilenlere kıyasla sağkalımı iyileştirdiği, lezyonların ne zaman oluştuğuna bakılmaksızın dördüncü günden sonra verilirse plaseboda istatistiksel bir iyileşme olmadığı gözlenmiştir<sup>12,14</sup>.

Benzer şekilde, bir intradermal tavşan çiçeği modeli, ateş anında (enfeksiyondan sonraki iki gün civarında) hemen başlatıldığında BCV'nin sağkalımı arttırdığını göstermiştir<sup>12</sup>.

Faz I/II/III çalışmalarından elde edilen havuzlanmış veriler, BCV ile yaygın yan etkilerin gastrointestinal ve hepatoselüler toksisiteyi içerdiğini göstermektedir. Bu yan etkiler doz ve sıklıkla ilişkili görünmektedir. CDV ile karşılaştırıldığında, BCV daha düşük nefrotoksosite oranlarına ve oral uygulama avantajına sahiptir<sup>8,10,11</sup>.

Allojenik hematopoietik hücre nakli (HCT) alıcılarında birincil CMV profilaksisi için BCV'yi inceleyen bir Faz II çalışması, plaseboya kıyasla haftada iki kez 100 mg BCV verilen grupta CMV olaylarında önemli bir azalma göstermiştir. Bu çalışmada, diyare haftada iki kez 200 mg'da doz sınırlayıcı olmuştur. Bununla birlikte, aynı endikasyonu değerlendiren sonraki bir Faz III çalışması, haftada iki kez 100 mg BCV verilen grup ile plasebo arasında CMV enfeksiyonu için klinik olarak anlamlı bir fark gösterememiş ve BCV kolunda daha yüksek oranda ciddi advers olay göstermiştir. Artan yan etki oranı çoğunlukla akut graft-versus-host hastalığı ve diyare tarafından yönlendirilmiştir. Ek olarak, BCV grubunda 24. haftada tüm nedenlere bağlı mortalite biraz daha yüksek izlenmiştir. Allojenik HCT alıcılarında adenovirüs viremisinin önleyici tedavisi için BCV'yi değerlendiren diğer bir Faz II çalışmasında ve BCV'nin haftada iki kez 100 mg uygulayan kolda sayısal olarak daha düşük bir tedavi başarısızlığı ve tüm nedenlere bağlı daha düşük ölüm oranı gösterilmiştir. Bununla birlikte, BCV grubunda daha yüksek oranda akut graft-versus-host hastalığı gözlenmiştir. BCV'nin ek retrospektif çalışmaları, dirençli CMV ve Herpes simpleks tedavisinde ve Varicella zoster profilaksisi için kullanıldığında etkin-

liği olduğunu göstermiştir<sup>8,15</sup>.

BCV'nin 100 mg tablet ve 10 mg/mL süspansiyon şeklinde formülasyonları bulunmaktadır. Yetişkin, pediatrik ve yenidoğanda kullanımı mevcuttur. Dozlaması; <10 kg: 6 mg/kg (süspansiyon) haftada bir kez x 2 doz (1. ve 8. Gün), 10 kg ila <48 kg: 4 mg/kg (süspansiyon) haftada bir x 2 doz (1. ve 8. Gün), 48 kg ve üzeri: 200 mg (20 mL veya 1 tablet) haftada bir x 2 doz (1. ve 8. Gün) şeklindedir. IV formu yoktur. ALT> 10x normalin üst sınırı/ UL ise veya karaciğer iltihabının belirti ve semptomları varsa 2. Doz yapılmamalıdır. Tablet formunun aç karnına veya az yağlı yemeklerle kullanımı önerilir. Süspansiyonun aç alınması önerilir. Gebelerde kullanılmamalıdır. Doğurganlık çağındaki bireylere ilaç kullanımı sonrasında 2 ay kontrasepsiyon önerilir. İshal, bulantı, kusma, karın ağrısı, bilirubinde ve transaminazlarda yükselme görülebilecek yan etkilerdir<sup>8,16</sup>.

### 3. CİDOFOVİR

Cidofovir (Vistide®), ortopoksvirüsler dahil birçok DNA virüsüne karşı etkili olmasına rağmen, yalnızca sitomegalovirüs retiniti tedavisi için FDA tarafından onaylı bir ilaçtır. Cidofovir (CDV), önce konakçı hücrelere girmesi gereken, daha sonra hücresel enzimler tarafından aktif form olan CDV difosfata (CDV-pp) fosforile edilmesi gereken bir ön ilaçtır. Fosforillendikten sonra CDV-pp'nin hücre içi yarılanma ömrü uzar. DNA replikasyonu sırasında, CDV-pp büyüyen DNA zincirine dahil edilir ve DNA sentezini yavaşlatır. CDV-pp ayrıca DNA polimeraz 3'-5' eksonükleaz aktivitesini de inhibe edebilir<sup>16,17</sup>.

CDV'nin oral yoldan emilimi çok zayıftır. Sadece intravenöz kullanımı etkindir. Plazma CDV hızla renal olarak filtrelenir ve salgılanır, buna karşın hücre içi fosforile metabolitlerin yarılanma ömrü uzundur, bu da haftalık veya iki haftada bir doz kullanım olanağı sağlar<sup>8,17</sup>.

CDV, proteinüriyi takiben glukozüri, azalmış bikarbonat, ürik asit ve fosfat ile karakterize nefrotoksosite göstere-

bilmektedir. Nefrotoksisite görüldükten sonra CDV'ye devam edilirse, renal yetmezlik şiddetlenebilir. CDV'ye bağlı nefrotoksisite doza bağlıdır ve organik anyon taşıyıcı 1 (OAT1) yoluyla böbrek proksimal tübül hücrelerinde CDV birikmesinden kaynaklanır. Nefrotoksisite, OAT1 taşınmasının bir inhibitörü olan ve proksimal tübül hücrelerde CDV birikimini azaltan probenesid ile kısmen iyileştirilebilir<sup>17,18</sup>. Edinilmiş immün yetmezlik sendromu (AIDS) olan hastalarda yapılan Faz I/II çalışmalarında, özellikle > 3 mg/kg CDV dozlarında ön hidrasyon ve probenesid nefrotoksisite oranlarını azaltmıştır. Bu nefrotoksisite nedeniyle CDV, serum kreatinin > 1.5 mg/dL, kreatinin klerensi < 55 mL/dk veya > 2+ proteinürisi olan hastalarda kontrendikedir ve eş zamanlı nefrotoksik ilaçlardan kaçınılması önerilir. 5 mg/kg IV haftada bir x 2 hafta (bundan sonra her hafta 5 mg/kg tekrarlanabilir). CDV için Poxvirüslerde kesin doz önerisi bulunmamaktadır. Sınırlı veride maymun çiçeğinde 5 mg/kg tek doz olarak kullanım mevcuttur. Karaciğer yetmezliğinde doz ayarlaması yoktur. 100 mL serum fizyolojik içesirinde 1 saatlik infüzyon ile verilir. Probenesid 2 g CDV'den 3 saat önce verilir. Gebelerde kullanımı önerilmez. Nötropeni, azalmış oküler basınç, nefrotoksisite ve Probeneside karşı aşırı duyarlılık reaksiyonları, döküntü, bulantı, kusma görülebilecek yan etkilerdir<sup>8,19</sup>.

### TEMAS SONRASI PROFİLAKSİ

Maymun çiçeği virüsü bulaşma riskini belirlemek için hem toplumdaki hem de sağlık bakım ortamlarındaki maruziyetler değerlendirilmelidir. Teyit edilmiş maruziyeti olan tüm bireylerde semptom izlenmelidir. Aşı ile maruziyet sonrası profilaksi önerileri maruziyet riskine bağlıdır. Yüksek riskli maruziyet aşağıdakilerden biri olarak kabul edilir:

- Bir kişinin cildi veya mukoza zarları ile maymun çiçeği olan bir kişinin cildi, lezyonları veya vücut sıvıları arasında korunmasız temas (örn. cinsel temas, hastanın tükürüğünün bir kişinin gözlerine veya ağız boşluğuna yanlışlıkla sıçraması, hastayla eldivensiz temas) veya

- Kontamine malzemeler (örn. çarşaf, giysiler) ile temas.
- N95 veya eşdeğer bir maske takmadan enfekte aerosollere maruziyet.

CDC, orta düzeyde riske maruz kalmayı aşağıdakilerden biri olarak değerlendirir:

- Cerrahi maske takmadan maskesiz bir maymun çiçeği hastasının üç saat veya daha fazla süre ile bir buçuk metre yakınında bulunmak.
- Bir kişinin giysisinin kolları ve diğer parçaları ile hastanın cilt lezyonları, vücut sıvıları, kirli çarşafı veya pansumanları arasında temasa neden olan bir faaliyette bulunmak.

Düşük riskli maruziyetler aşağıdakilerden herhangi birini içerir:

- Maruz kalma süresine bakılmaksızın, bir veya daha fazla kez, gözlük veya yüz koruyucu takmadan maymun çiçeği olan bir kişinin odasına girmek.
- Hasta bakım alanına veya odasına tüm girişlerde önlük, eldiven, gözlük veya yüz koruyucu ve cerrahi maske kullanılması.
- Maymun çiçeği olan maskesiz bir kişinin en az bir buçuk metre yakınında, cerrahi maske takmadan üç saatten az bulunmak.

Maruz kalma risk düzeyine bakılmaksızın tüm bireylerin, son maruziyetlerinden sonra 21 gün boyunca semptomları izlenmelidir. Maymun çiçeği olan bir hastaya bakarken uygun kişisel koruyucu ekipman (KKE) kullananlar da buna dahildir. Semptom izleme aktif (örneğin, iş sağlığı veya halk sağlığı uzmanı, günlük olarak doğrudan maruz kalan kişiyi takip eder) veya pasif (örneğin, maruz kalan birey kendini izler) olarak yapılabilir. Korunmasız maruziyetleri olan sağlık personeli, semptomlar için aktif izlemeden geçmemelidir. Uygun KKE kullanırken ve tanımlanmış herhangi bir ihlal olmadan maruz kalan sağlık çalışanları aktif veya pasif izlemeye tabi tutulabilir. Asemptomatik kalan kişiler rutin günlük aktivitelerine devam edebilir. Bununla birlik-

te, semptomlar gelişirse, derhal kendilerini izole etmeli ve sağlık kuruluşuna başvurulmalıdır<sup>20,21</sup>.

### Orthopoxvirus Aşıları

Maymun çiçeği geliştirme riskini azaltabilecek iki mevcut aşı vardır. Modifiye Ankara Aşısı (MVA) (Amerika Birleşik Devletleri'nde JYNNEOS, Avrupa Birliği'nde IMVAX ve Kanada'da IMVAMUNE )ve ACAM2000 aşısı 21. MVA aşısı, yüksek oranda zayıflatılmış, replike olmayan bir aşı virüsünden yapılır ve bağışıklığı baskılanmış kişilerde ve cilt bozuklukları olanlarda bile mükemmel bir güvenlik profiline sahiptir. MVA aşısı, dört hafta arayla deri altından iki doz halinde uygulanır.

Amerika Birleşik Devletleri'nde JYNNEOS, çiçek hastalığı ve maymun çiçeğinin önlenmesi için onaylanmıştır.

ACAM2000, yalnızca seçilmiş hastalarda kullanılabilen ve MVA aşısından daha fazla yan etkiyle ilişkilendirilen çiçek aşısıdır. Amerika Birleşik Devletleri'nde, ACAM2000 çiçek hastalığının önlenmesi için onaylanmıştır. CDC aracılığıyla genişletilmiş erişim araştırma amaçlı yeni ilaç (IND) uygulaması kapsamında maymun çiçeği için kullanılabilir.

MVA aşısı mevcut değilse ve aşılama endikeyse, ACAM2000 belirli klinik ortamlarda kullanılabilir (örneğin, sağlıklı, hamile olmayan, yüksek riske maruz kalan bağışıklığı yeterli kişi). Bu aşı, kolun deltoid bölgesinin epidermisine skarifikasyon adı verilen bir işlemle uygulanır.

Maymun çiçeğine yüksek risk maruziyeti olan bireyler için, MVA aşısı ile temas sonrası aşılama önerilir. Maruziyet sonrası aşılama, düşük risk maruziyeti olanlar için endike değildir. Temas sonrası profilaksi için uygun olan kişiler, maruziyetten sonraki dört gün içinde aşılanmalıdır. Aşı maruziyetin 14 gününe kadar önerilse de, 4. ve 14. günler arasında verilirse, aşının hastalığın semptomlarını azalttığı, ancak hastalığı önlemediği düşünülmektedir<sup>21,22</sup>.

### SONUÇ

MÇVH'ın kesin tedavisi yoktur. Semptomları hafifletmek ve komplikasyonları azaltmak için destek tedavisi verilebilir. Virüs yayılmasını önleyerek salgınlar önlenebilir. Çiçek aşısının MÇVH'dan korunmada oldukça etkili olduğu kabul edilmektedir. Yüksek riskli maruziyette aşı önerilmektedir.



#### Kaynaklar

1. Kaye D. FDA Approves the First Drug with an Indication for Treatment of Smallpox. Oxford Univ Press Inc Journals Dept, 2001 Evans Rd, Cary, NC 27513 USA; 2018.
2. Grosenbach DW, Honeychurch K, Rose EA, et al. Oral tecovirimat for the treatment of smallpox. *N Engl J Med.* 2018;379(1):44-53.
3. Yang G, Pevear DC, Davies MH, et al. An orally bioavailable antipoxvirus compound (ST-246) inhibits extracellular virus formation and protects mice from lethal orthopoxvirus challenge. *J Virol.* 2005;79(20):13139-13149.
4. Duraffour S, Snoeck R, De Vos R, et al. Activity of the anti-orthopoxvirus compound ST-246 against vaccinia, cowpox and camelpox viruses in cell monolayers and organotypic raft cultures. *Antivir Ther.* 2007;12(8):1205-1216.
5. Huggins J, Goff A, Hensley L, et al. Nonhuman primates are protected from smallpox virus or monkeypox virus challenges by the antiviral drug ST-246. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009;53(6):2620-2625.
6. Quenelle DC, Prichard MN, Keith KA, et al. Synergistic efficacy of the combination of ST-246 with CMX001 against orthopoxviruses. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007;51(11):4118-4124.
7. Zaitseva M, Shotwell E, Scott J, et al. Effects of postchallenge administration of ST-246 on dissemination of IHD-J-Luc vaccinia virus in normal mice and in immune-deficient mice reconstituted with T cells. *J Virol.* 2013;87(10):5564-5576.
8. Siegrist EA, Sassine J. Antivirals with Activity Against Monkeypox: A Clinically Oriented Review. *Clin Infect Dis.* 2022.
9. Kern ER, Hartline C, Harden E, et al. Enhanced inhibition of orthopoxvirus replication in vitro by alkoxyalkyl esters of cidofovir and cyclic cidofovir. *Antimicrob Agents Chemother.* 2002;46(4):991-995.
10. Ciesla SL, Trahan J, Wan WB, et al. Esterification of cidofovir with alkoxyalkanols increases oral bioavailability and diminishes drug accumulation in kidney. *Antivir Res.* 2003;59(3):163-171.
11. Tippin TK, Morrison ME, Brundage TM, Momméja-Marin H. Brincidofovir is not a substrate for the human organic anion transporter 1: a mechanistic explanation for the lack of nephrotoxicity observed in clinical studies. *Ther Drug Monit.* 2016;38(6):777.
12. Hutson CL, Kondas AV, Mauldin MR, et al. Pharmacokinetics and efficacy of a potential smallpox therapeutic, brincidofovir, in a lethal monkeypox virus animal model. *MSPher.* 2021;6(1):e00927-20.
13. Chittick G, Morrison M, Brundage T, Nichols WG. Short-term clinical safety profile of brincidofovir: A favorable benefit-risk proposition in the treatment of smallpox. *Antivir Res.* 2017;143:269-277.
14. De Clercq E. Cidofovir in the treatment of poxvirus infections. *Antivir Res.* 2002;55(1):1-13.
15. Marty FM, Winston DJ, Rowley SD, et al. CMX001 to prevent cytomegalovirus disease in hematopoietic-cell transplantation. *N Engl J Med.* 2013;369:1227-1236.
16. Rizk JG, Lippi G, Henry BM, Forthal DN, Rizk Y. Prevention and treatment of monkeypox. *Drugs.* 2022:1-7.
17. Magee WC, Hostetler KY, Evans DH. Mechanism of inhibition of vaccinia virus DNA polymerase by cidofovir diphosphate. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005;49(8):3153-3162.
18. Hostetler KY. Alkoxyalkyl prodrugs of acyclic nucleoside phosphonates enhance oral antiviral activity and reduce toxicity: current state of the art. *Antivir Res.* 2009;82(2):A84-A98.
19. Quenelle DC, Collins DJ, Kern ER. Efficacy of multiple-or single-dose cidofovir against vaccinia and cowpox virus infections in mice. *Antimicrob Agents Chemother.* 2003;47(10):3275-3280.
20. Simpson LA, Macdonald KE, Searle EF, et al. Rapid Response for Notification of Monkeypox Exposure, Exposure Risk Assessment and Stratification, and Symptom Monitoring. *medRxiv.* 2022.
21. Organization WH. Surveillance, case investigation and contact tracing for monkeypox: interim guidance, 22 May 2022. <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-MPX-Surveillance-2022.2>
22. Organization WH. Vaccines and immunization for monkeypox: interim guidance, 14 June 2022. 2022. <https://www.who.int/publications/i/item/who-mpx-immunization-2022.1>