

Zoonotik Poxvirus Hastalıkları

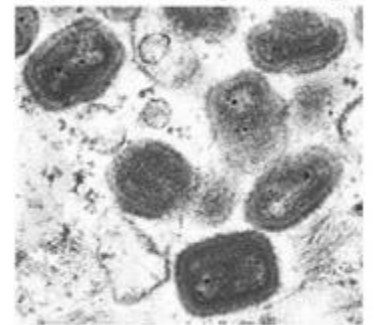
Doç. Dr. Yasemin ÇAKIR KIYMAZ
Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi
İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD

- Poxviruslar genel özellikleri
- Variola virus
- Zoonotik poxviruslar
 - Mpox
 - Cowpox
 - Orf

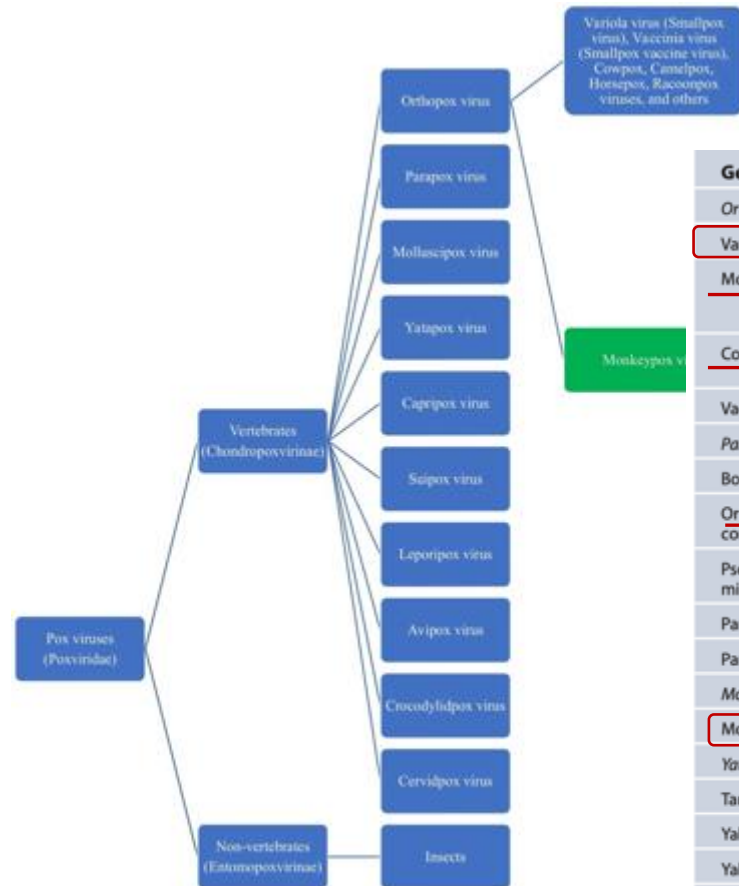
Epidemiyoloji
Klinik
Tanı
Tedavi



- Büyük, kompleks, çift iplikli DNA virüsleri
 - Tipik olarak 200-400 nm boyutlarında tuğla şeklinde
 - Işık mikroskobu altında görüntülenebilirler
 - **Sitoplazmada replikasyon**
 - İnsan infeksiyonlarının ortak özelliği
- └───────────> veziküler cilt döküntüleri



Poxviruslar



Poxviridae family

Genus and species	Geographical distribution	Other infected animals	Reservoir
<i>Orthopoxvirus</i>			
<u>Variola</u>	Eradicated (formerly worldwide)	Humans	None
<u>Monkeypox</u>	Africa (USA)*	Humans, primates, zoo animals, prairie dogs	Squirrels, dormice, Gambian giant rat, hedgehog, Jerboa, opossum, woodchuck
<u>Cowpox</u>	Western Eurasia	Humans, cats, cows, elephants, gerbils, rats, okapi, zoo animals	Rodents (bank voles, long-tailed field mouse)
Vaccinia	Worldwide	Humans, cows, buffalo, rabbits, pigs	Most likely rodents
<i>Parapoxvirus</i>			
Bovine papular stomatitis	Worldwide	Humans, cows	Unknown (cows?)
<u>Orf (contagious ectyima, contagious pustular dermatitis)</u>	Worldwide	Humans, sheep, goat, artiodactyla, other ruminants	Unknown (sheep? goats?)
Pseudocowpox (paravaccinia, milker's nodule)	Worldwide	Humans, cows	Unknown (cows?)
Parapoxvirus of seals	Worldwide	Humans, seals	Unknown (seals?)
Parapoxvirus of reindeer	Finland	Humans, reindeer	Unknown
<i>Molluscipoxvirus</i>			
<u>Molluscum contagiosum</u>	Worldwide	Humans	Humans
<i>Yatapoxvirus</i>			
Tanapox	Africa	Humans, rodents	Mosquitoes(?), rodents(?)
Yabapox	Africa	Humans, primates	Unknown (primates?)
Yaba monkey tumor	Africa	Primates	Unknown

A Throwback From Smallpox Eradication. Cureus. 2022 DM, Howley PM, eds. Field's Virology. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007:2948–75 , Essbauer S, Pfeffer M, Meyer H. Zoonotic poxviruses. Vet Microbiol 2009; 229–36, Breman, JG. Poxviruses. In: Strickland GT, ed. Hunter's Tropical Medicine, 8th edn. Philadelphia: Saunders; 2000:207–10

Orthopoxvirus ailesi

- **Variola virus (Smallpox)**
- Mpox virus (Monkeypox)
- Cowpox virus
- Vaccina virus

Variola virus (Smallpox)

- Çiçek hastalığının etkenidir ve binlerce yılda milyonlarca ölüme neden olmuştur.
- En eski arkeolojik kanıtlar, antik Mısır'daki On Sekizinci Hanedanlığa (MÖ 1580-1350) kadar uzanmaktadır.
- Çoğu uygarlıkta büyük çiçek hastalığı salgınları meydana gelmiş ve vakaların %10-30'u ölümlle sonuçlanmıştır.



Variola virus (Smallpox)

Bulaş



Damlacıklar veya aerosollerle
Direkt/indirekt temas yoluyla

İnfeksiyon için sadece birkaç bulaşıcı partikülün yeterli

Virus ilk olarak nazofarenks hücrelerini veya solunum yolu mukozasını
infekte eder.

Klinik



Ateş, halsizlik, yorgunluk,
baş ağrısı ve sırt ağrısı

- Ağız ve farenks mukozasında makülopapüler bir döküntü
- Döküntü yüz ve alt kollara, ardından gövde ve bacaklara yayılır ve sonrasında veziküllere ve püstüllere dönüşür.
- Daha sonra, iyileşme sürecinde iz bırakan kabuklar oluşur.



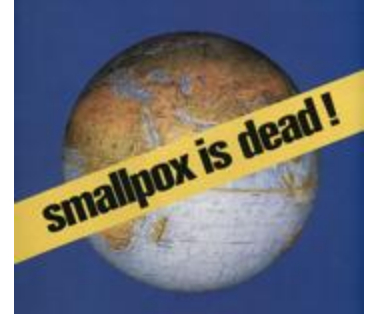
A



B

Variola virus (Smallpox)

- Çiçek hastalığı, bir diğer orthopoxvirus olan vaccinia virusu ile aşılamaaya dayanan yoğun bir küresel kampanyayla ortadan kaldırıldı.
- Son endemik çiçek hastalığı vakası 1977'de Somali'de meydana geldi
- Etkin aşılama ile 1980 yılında dünya üzerinden eradike edilmiştir.
- Çiçek aşısı, diğer insan patojenik ortopoksvirüslerine karşı oldukça koruyucudur, bu nedenle 40 yıl önce aşılamanın durdurulması, insanlarda zoonotik ortopoksvirus enfeksiyonu olasılığını artırmıştır.



Orthopoxvirus ailesi

- Variola virus (Smallpox)
- **Mpox virus (Monkeypox)**
- Cowpox virus
- Vaccinia virus

Mpox virus- Epidemiyoloji

- İnsanlarda görülen çiçek hastalığının ortadan kaldırılmasından bu yana, insanlarda en önemli OPV
- Çoğunlukla batı ve orta Afrika'daki belirli ülkelerle sınırlı olmak üzere, izole infeksiyonlar ve salgınlar
- Klinik tablo çiçek hastalığına göre daha hafif





First identified in *Macaca fascicularis* in Denmark

1958

Transmitted to Copenhagen from Singapore in *Cynomolgus* monkeys

1970



First human case of monkeypox in DRC

1970s-1980s

Cases reported especially in central & western Africa (Congo basin & neighboring Countries)

Zoonotic Transmission

1980s-1990s

Complications

Fever, rash and lymphadenopathy

Fatality rate - 1-10%

The eradication of smallpox in 1980 halted vaccinations that offered ~85% cross-protection against monkeypox, leaving populations, particularly in endemic areas, more vulnerable and leading to a rise in monkeypox cases due to the loss of immunity.

Molecular characterization on the basis of:
1. Central African clade
2. West African clade

Increasing Cases in Africa (DRC) — Become Endemic



U.S. outbreak — 70 confirmed cases with no deaths

2003

Linked to the importation of infected rodents (prairie dogs) from Ghana

2017

Mpox become biggest epidemic in Nigeria

2018-2021

Number of cases originated into non endemic nations

Particularly among MSM



May 2022

May 13, 2022

U.K. First Case

Human to human Transmission

Sexual contact

Introduction of smallpox vaccine

Genital and pre-genital lesions



Priority given at high risk populations

July 23, 2022

WHO declared PHEIC

Aug. 6, 2024

99,518 Cases

110 Countries

59 insan vakası
fatalite hızı %17



100'ü ilk kez

Ailesinin çiçek aşısı olmamış tek üyesi olan 9 aylık bir erkek çocuk

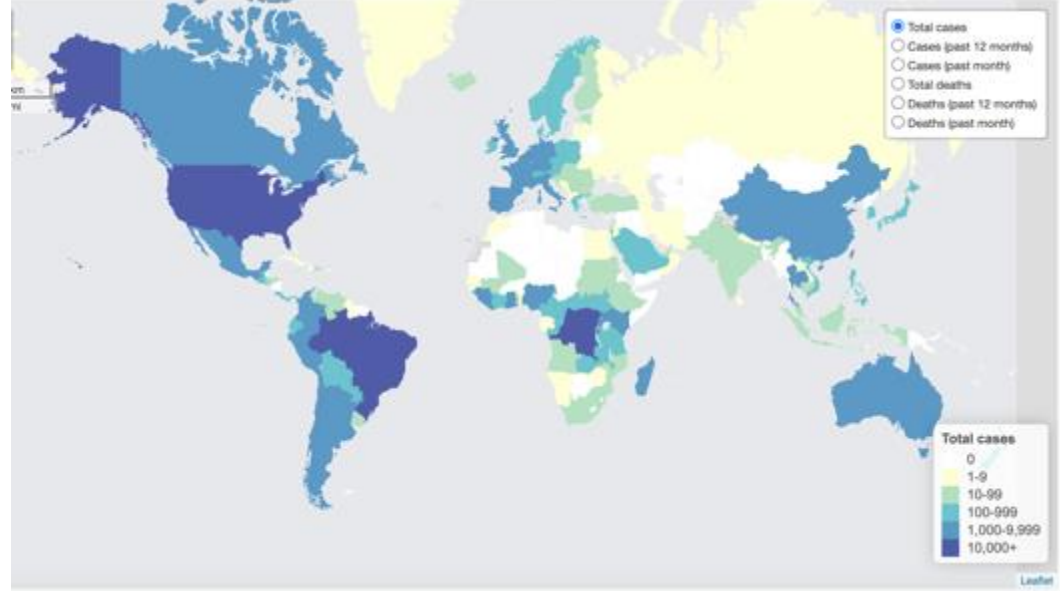
>500 şüpheli vaka
>200 kesin vaka
fatalite hızı %3

Mpox virus- Epidemiyoloji

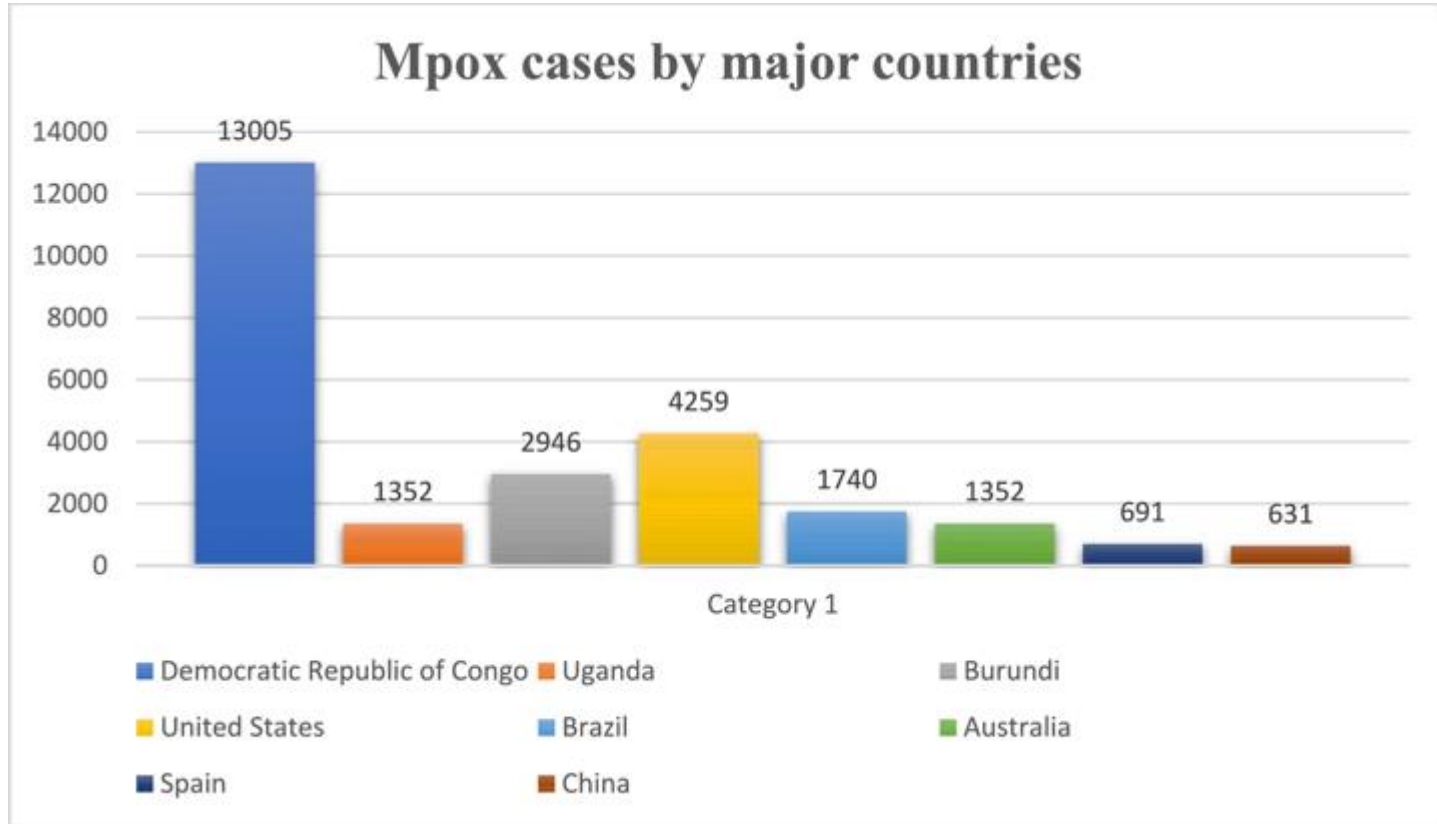
- 2 farklı genotip
- **Klad I** özellikle Orta Afrika'da önemini korumaktadır
- **Klad II** Batı Afrika'da endemik
- 2022'deki küresel salgının temel etkeni **klad IIb** idi.

Afrika kıtası dışında yaygın bulaşın ilk örneği

Mpox artık yalnızca “Afrika’nın zoonotik poxvirusu” değildir.
İnsan-insan bulaşının baskın olduğu küresel bir enfeksiyon haline gelmiştir.

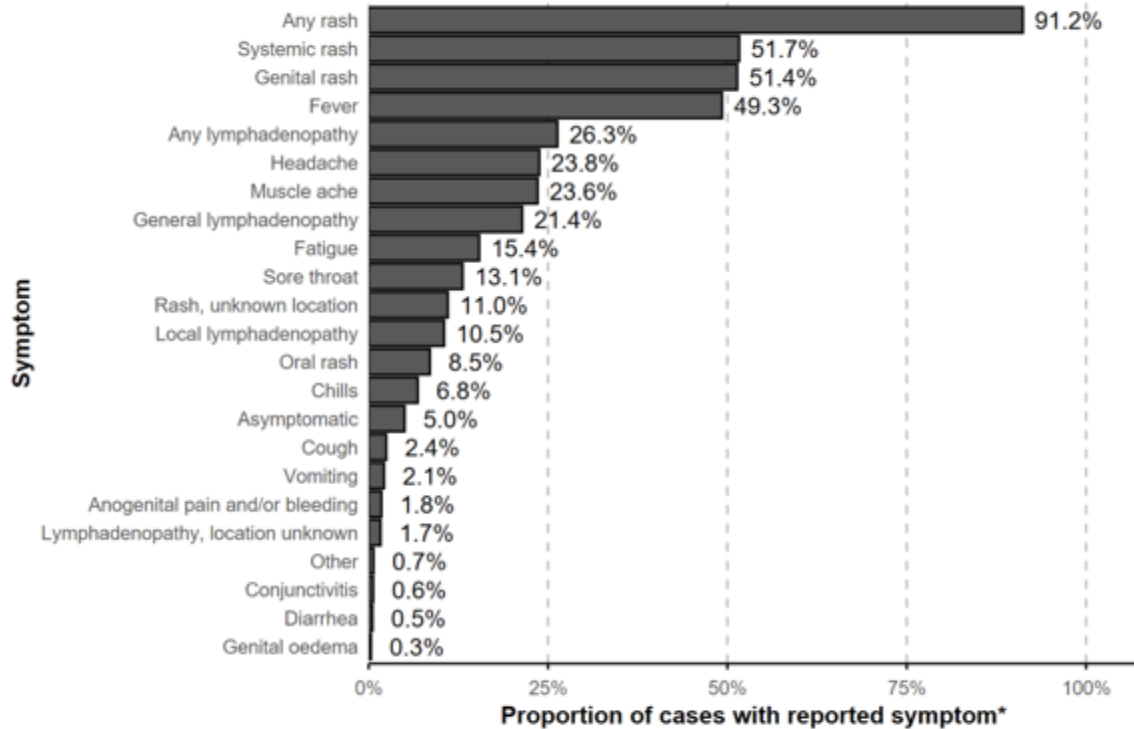


Mpox virus- Epidemiyoloji



Mpox virus- Epidemiyoloji

Reported symptoms in all mpox cases



Source: WHO

*39 876 cases with at least one reported symptom from a country where at least two unique symptoms reported used as denominator

Mpox virus- Epidemioloji

Case Profile				
Variable	Overall		Past 12 months ¹	
	Responded Yes	Total cases with response	Responded Yes	Cases with response
<u>Men who have sex with men</u>	35 167 (87.4%)	40 218	1596 (93.5%)	1707
<u>Persons living with HIV</u>	20 310 (50.6%)	40 142	511 (36.4%)	1405
Health worker	1332 (3.1%)	42 688	5 (0.5%)	1107
Travel History	5752 (17.5%)	32 893	434 (23.4%)	1857
<u>Sexual Transmission</u>	22 701 (89.1%)	25 485	1390 (95.7%)	1453
Hospitalized ²	7209 (8.9%)	81 300	245 (11.5%)	2138
ICU	41 (0.3%)	12 755	0	849
<u>Died</u>	202 (0.3%)	65 427	1 (0.1%)	1681

¹ From 30 Jun 2025 to 30 Jun 2026

² May be hospitalized for isolation or medical treatment

Mpox virus- Türkiye

Maymun Çiçeği Virüsü İnfeksiyonu: Türkiye'de Görülen İlk İki Olgu

Monkeypox Virus Infection: First Two Cases in Turkey

Rıdvan Dumlu¹, Arzu Kantürk¹, Erdoğru Demir¹, Leyla Cemre Dinç¹, Funda Şimşek¹

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Prof. Dr. Cerrah Paşa Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

- 30 Haziran 2022 ilk Mpox vakası
- 2 olguda HIV pozitif, MSM
- Şüpheli cinsel temas öyküsü



Resim 1A, 1B, 1C. Olgu 1'in bapçurusu sırasındaki püstüler lezyonlarının görünümü



Resim 1D, 1E. Olgu 1'in vaktinin 3. gününde lezyonlarının

Resim 1F. Olgu 1'in vaktinin 3. gününde lezyonlarının



Resim 2. Olgu 2'nin taktinin ilk günü skarlat lezyonlarının görünümü

Mpox virus- Türkiye

- Hastaneye yatırılmış
12 mpox vakası
- Tüm vakalar erkek
- Ortalama yaş 37

Table 1

Patient demographics, clinical presentation, disease progression, management and outcomes in mpox cases in Türkiye.

Case	Age/ gender	Transmission	HIV status/ HIV RNA copy/mL	CD4/ μ L	Smallpox vaccination	Source/country of infection	Chief complaint	Days in hospital	Secondary bacterial infections	Treatment
1 (10)	37/M	Shared objects	Negative	N/A	No	Türkiye	Penile papulopustular lesions	10	No	No
2 (10)	37/M	Sexual contact (MSM)	Positive/<20	376	No	Türkiye	Perianal papulopustular lesions and pain	7	Proctitis	Amoxicillin-Clavulanate
3 (10)	41/M	Sexual contact (MSM)	Positive/<20	1035	No	Türkiye	Perianal papulopustular lesions	3	No	No
4 (10)	32/M	Sexual contact (MSM)	Positive/<20	339	No	Türkiye	Genital papulopustular lesions	3	No	No
5 (4)	37/M	Sexual contact (MSM)	Positive/<20	682	No	Türkiye	Genital papulopustular lesions	14	No	Valaciclovir
6 (4)	52/M	Sexual contact (MSM)	Positive/<20	445	Yes	Türkiye	Genital papulopustular lesions	7	No	Ceftriaxone
7 (3)	31/M	Sexual contact (MSM)	Negative	N/A	No	The Netherlands	Perianal abscess/papulopustular lesions	25	Proctitis and perianal abscess (<i>Escherichia coli</i> and <i>Candida glabrata</i>)	Piperacillin-tazobactam, micafungin, cidofovir
8 (11)	24/M	Close contact (occupational)	Positive/<20	824	No	Türkiye ^a	Genital rash	21	Secondary bacterial cellulitis	Ampicillin-Sulbactam
9 (12)	37/M	Shared objects	Positive/<20	561	No	Türkiye ^a	Fever, skin lesions, perianal erosion, rectal bleeding	6	No	No
10 (12)	33/M	Sexual contact (MSM)	Positive/4370	318	No	Türkiye	Facial and genital rash	7	No	No
11 (13)	31/M	Sexual contact (MSM)	Positive/50	837	No	Türkiye	Genital, penile papulopustular lesions	5	Skin infection	Tygecycline
12 (14)	17/M	Sexual contact (MSM)	Positive/263 000	330	No	Türkiye	Oral, gluteal and penile papulopustular lesions	15	MRSA skin infection of neck region	Teicoplanin

MRSA, methicillin resistant staphylococcus aureus; MSM, men who have sex with men.

^a These cases reported that they acquired the infection in Türkiye from the tourists.



Contents lists available at ScienceDirect
Clinical Microbiology and Infection

journal homepage: www.clinicalmicrobiologyandinfection.com



Letter to the editor

Mpox cases in 2022 in Türkiye and lessons for 2024

Büşra Zeynep Bayıcı¹, Sama Mahmoud Abdel-Rahman¹, Şiran Keske^{2,3}, Selda Kutlu⁴, Funda Şimşek⁵, Dilek Yıldız Sevgi⁶, Okan Derin⁶, Önder Ergönül^{2,3,*}

Mpox virus- Bulaş

Rezervuar

Doğal rezervuar kesin olarak bilinmemektedir.

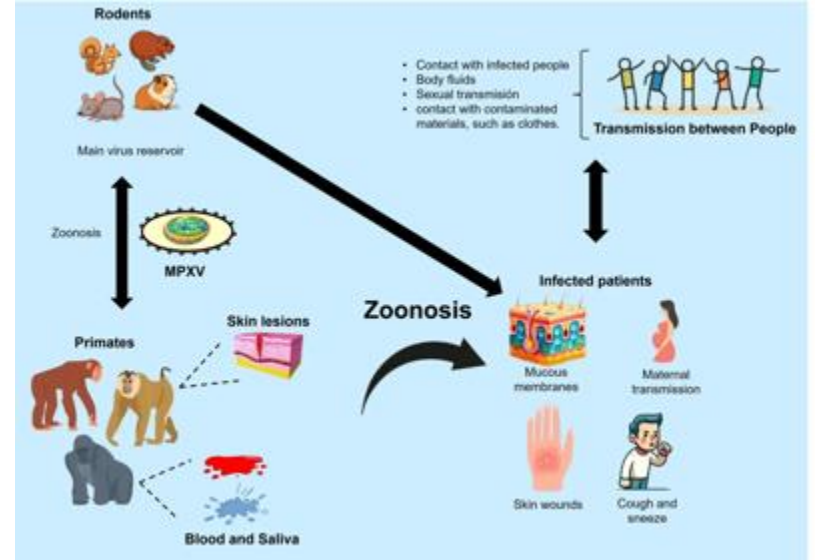
Maymunlar esas rezervuar olarak kabul edilmemektedir.

Bulaş

İnsandan insana bulaş
Zoonotik bulaş

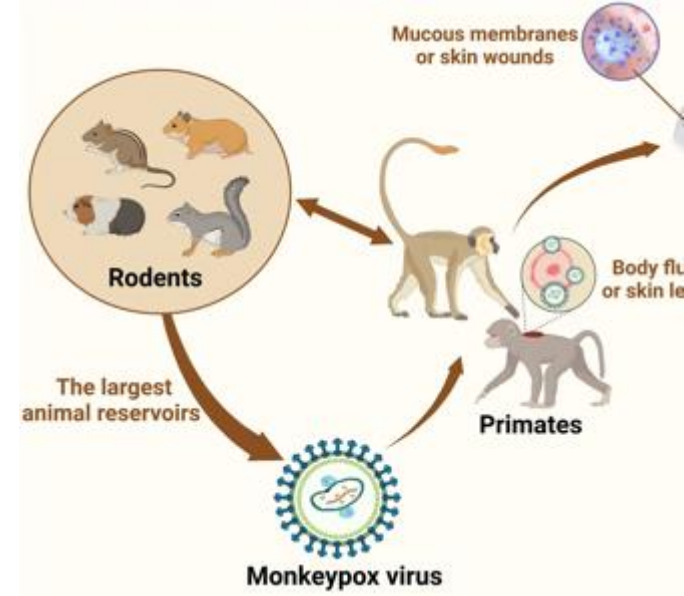
Afrika'nın tropikal ormanlarında

Kasım 2022'de Dünya Sağlık Örgütü "Mpox" terimini kullanmıştır.



Zoonotik bulaş

- İnfekte hayvanın ısırması, tırmalaması
- İnfekte hayvanın derisinin yüzülmesi, kesilmesi/parçalanması
- İnfekte hayvan vücut sıvıları ve dokuları ile temas
- İnfekte hayvanlardan elde edilen deri veya kürk gibi ürünler
- Yetersiz pişirilmiş hayvansal ürünlerin tüketimi

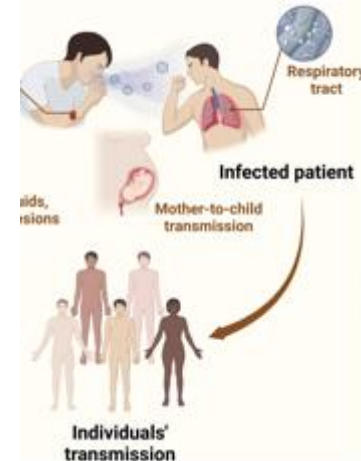


İnsandan insana bulaş

- En önemli bulaş yolu yakın fiziksel temas
- Enfekte vücut sıvıları ile temas
- Kontamine çarşaf, havlu, giysi ile temas
- Yakın yüz yüze temas ve solunum partikülleri
- Nadiren sağlık hizmeti sırasında iğne yaralanmaları
- Vertikal bulaş

Cilt-cilt teması
Lezyonlarla temas
Cinsel temas

- Gebelikte fetüse
- Doğum sırasında/sonrasında yenidoğan



Mpox virus- Patogenez

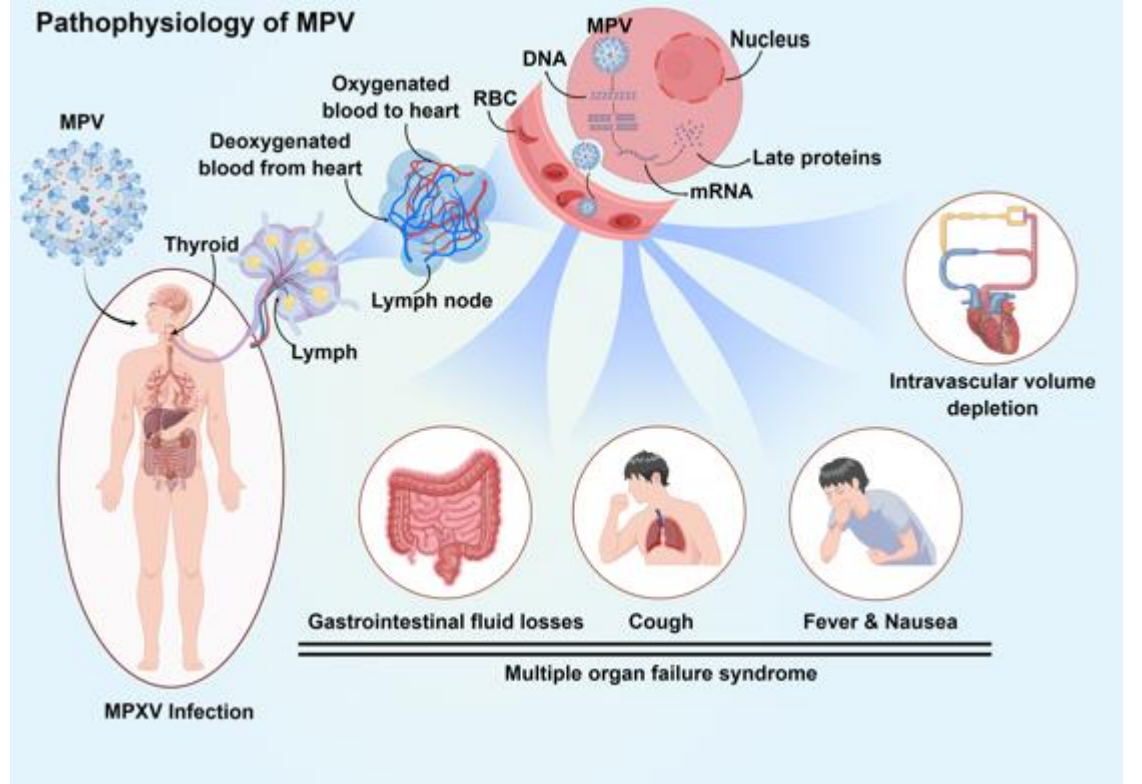
İnsan vücuduna esas olarak cilt lezyonları, mukozalar ve solunum yoluyla girer.



Virus giriş bölgesinde çoğalır, bölgesel lenf nodlarına yayılır.



Hematojen yol ile diğer organlara yayılır



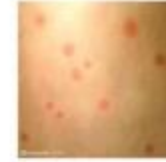
Mpox virus- Klinik

- İnkübasyon süresi: 7–14 gün (1-21 gün)
 - Prodromal dönem
 - Ateş
 - Baş ağrısı
 - Halsizlik
 - Miyalji
 - Sırt ağrısı
 - Lenfadenopati
 - Servikal
 - Submandibular
 - Aksiller
 - İnguinal
- 1-3 gün içinde döküntüler
- İlk 5 gün



Döküntüler

- Makül → papül → vezikül → püstül → krut
- Yüz (%95), avuçlar ve ayak tabanları (%75)
- Oral mukoza (%70), genital bölge (%30) ve konjonktiva (%20)
- Derin yerleşimli ve iyi sınırlı
- Ağrılı olabilir
- Çok sayıda lezyonla da seyredebilir.
- Tek bir genital veya perianal lezyonla başlayabilir



Stage 1 – Macule.
The rash starts as flat, red spots (lasts for 1-2 days).



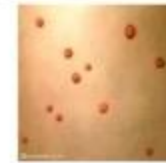
Stage 2 – Papule.
The spots become hard, raised bumps (lasts for 1-2 days).



Stage 3 – Vesicle.
The bumps get larger. They look like blisters filled with clear fluid (lasts for 1-2 days).



Stage 4 – Pustule.
The blisters fill with pus (lasts for 5-7 days).



Stage 5 – Scabs.
The spots crust over and become scabs that eventually fall off (lasts for 7-14 days).

Ayırıcı tanı

- Molluscum contagiosum
- Orf
- Cowpox
- Varicella-zoster
- HSV
- Sifiliz
- Bakteriyel deri enfeksiyonları

Komplikasyonlar

- Yaygın nekrotizan lezyonlar
- Sekonder bakteriyel enfeksiyon
- Proktit
- Göz tutulumu/keratit
- Ensefalit
- Myokardit
- Pnömoni
- Sepsis

Mpox virus- Tanı

- En uygun örnekler **cilt lezyonlarından** – vezikül kabuğunun üst kısmından veya veziküllerden ve püstüllerden gelen sıvıdan ve kuru kabuklardan elde edilir.
- Birden fazla lezyondan örnek alınması tanısal güvenilirliği artırır.
- Örnek alımı öncesinde test sonucunu etkilememesi için antiseptik (alkol, iyot çözeltileri vb.) **kullanılmamalıdır.**
- Örnek alımında bistüri, punch biyopsi iğnesi kullanılabilir.
- Lezyon sıvısından örnek alımı için ince uçlu enjektör tercih edilmelidir.
- Çok mecbur kalmadıkça delici kesici alet kullanılmamalı, işlem sırasında çok dikkatli olunmalıdır.
- Alınan örnek kuru, steril bir tüpe konulmalıdır. **Viral taşıma ortamına, besiyerine gerek yoktur.**

Mpox virus- Tanı

- Örnek alımı sonrasında örnek alınan anatomik alan uygun şekilde antiseptik kullanılarak temizlenmelidir.
- Ortam temizliği standart temizlik prosedürlerine göre yapılmalıdır. Hastaya yakın olan alanlar, sabit malzemeler dezenfektan ile temizlenmelidir.
- Örnek en kısa sürede laboratuvara biyogüvenlik önlemleri (üçlü taşıma kabı ile) alınarak soğuk zincir koşullarında (+2-8 derecede) nakledilmelidir.
- Nakil öncesinde laboratuvara mutlaka bilgi verilmeli ve bilgi notu iletilmelidir.
- Örnek nakle kadar saklanmalı ve +2-8 derecede bekletilmelidir.

Mpox virus- Tanı

- Altın standart → PCR
- Diğer tanısal testler → virüs izolasyonu, elektron mikroskobu, ELISA ve immünofloresan antikor test

- Orthopoxviruslar serolojik olarak çapraz reaksiyon gösterdiğinden, antijen ve antikor saptama yöntemleri M-pox'a özgü doğrulama sağlamaz.

Bu nedenle tanı için seroloji ve antijen saptama yöntemleri önerilmez.

Çiçek hastalığı eradikasyonu öncesinde aşılanmış olanlarda aşı yanıtı nedeniyle seroloji çalışması önerilmez.

Mpox virus- Tedavi

- 2-4 hafta süren semptomları olan kendi kendini sınırlayan bir hastalık
- Temel yaklaşım **destek tedavisi**
 - Analjezi
 - Antipiretik
 - Hidrasyon
 - Beslenme
- Lezyon bakımı
- Sekonder bakteriyel enfeksiyonların tedavisi
- İzolasyon ve bulaşın önlenmesi

Ağır hastalık açısından riskli gruplar

- İleri immünsüpresyon
- Özellikle ileri evre HIV pozitif bireyler
- Çocuklar
- Gebeler
- Ek hastalığı olanlar

Mpox virus- Tedavi

Treatments	Route	Dosing	Biologic and/or clinical efficacy	Adverse events	Contraindications	Use in specific populations
Vaccinia Immune Globulin Intravenous	IV	Adults:6000 U/kg (9000 U/kg might be taken into consideration if the patient doesn't respond to the first dose); Pediatrics: Children should not use this medication because it has not been proven safe and effective in people under the age of 18 (7).	Passive immunity is provided by antibodies derived from the combined human plasma of <u>people who have received the smallpox vaccination</u> (85)	Dizziness, rigors, nausea, headache (86)	An IgA deficit with antibodies against IgA, a history of IgA hypersensitivity, a history of severe systemic or anaphylactic reactions to human globulins, and isolated vaccinia keratitis (7).	Use caution in pregnant women and patients with renal insufficiency (52, 86).
Tecovirimat	PO, IV	For adults, take 600 mg twice daily for 14 days. For children (13 kg to less than 25 kg), take 200 mg BID for 14 days. For those between 25 and 40 kg, take 400 mg BID for 14 days. For those over 40 kg, take 800 mg BID for 14 days. 14 days at 600 mg twice a day (87).	Restrain orthopoxvirus VP37 envelope wrapping protein (88).	Headache, nausea, abdominal pain, vomiting (89).	Have not reported.	PO: Hepatic/renal adjustment not needed. IV: should not be administered to patients with severe renal impairment (87).

Mpox virus- Tedavi

Cidofovir	IV	5 mg/kg once weekly for two weeks, followed by 5 mg/kg IV once every other week (90).	Selectively inhibits orthopoxvirus <u>DNA polymerase-</u> mediated viral DNA synthesis by cellular phosphorylation (53).	Diarrhea, nausea, vomiting, and abdominal pain (86).	Serum creatinine > 1.5 mg/dL; urine protein ≥ 100 mg/dL (≥ 2+ proteinuria); history of clinically severe hypersensitivity to probenecid or other sulfa-containing drugs; CrCl ≤ 55 mL/minute (87).	It is required to change the dosage based on renal function (91).
Brincidofovir	PO	Adults over 48 kg should take 200 mg once per week in two doses. Adults and pediatric patients between 10 kg and 48 kg should take 4 mg/kg of oral suspension once per week in two doses. Pediatric patients under 10 kg should take 6 mg/kg of oral suspension once per week in two doses (92).	<u>Cidofovir diphosphate</u> selectively inhibits orthopoxvirus DNA polymerase-mediated viral DNA synthesis (93).	Fever, infection, proteinuria, iritis, hypotony of the eye, decreased serum bicarbonate, uveitis, neutropenia, nephrotoxicity (87)	Have not reported.	Not recommended in pregnant and breast-feeding women.

BID twice a day, IV intravenous, PO per os (orally), CrCl creatinine clearance, and DNA deoxyribonucleic acid.

Mpox virus- Profilaksi

FDA onaylı iki aşı

- ACAM2000 ve MVA-BN



- Zayıflatılmış, çoğalmayan bir OPV olan Modifiye Vaccinia Ankara-Bavarian Nordic içeren canlı virüs aşısı
- İmmüsuprese kişilerde güvenle kullanılabilir.
- Hastalığa yakalanma riski yüksek olan 18 yaş ve üzeri bireyler için onaylanmıştır.
- 4 hafta arayla iki doz, subkutan

- Çoğalan bir çiçek aşısıdır.
- İki uçlu bir iğneyle küçük bir damla aşı verilerek üst kol derisine birden fazla kez batırılarak uygulanır
- Tek doz

Miyokardit, perikardit

Koruyuculuk %85

- Mpox'a maruz kalma durumunda → 4 gün içinde
- 4-14 gün arasında yapılan aşılama → hastalığın şiddetinde azalma
- Önemli bir salgın yaşayan bir ülkeye seyahat etmeyi planlayan risk altındaki kişiler → seyahatten 4-6 hafta önce aşılanmalı

Mpox virus- Profilaksi

LC16m8

LC16m8 (live-attenuated freeze-dried vaccinia) smallpox and mpox vaccine

Interim guidance
22 April 2025



Japonya'da 1975'ten beri çiçek aşısı olarak ruhsatlı

Vaccinia virus (Lister suşundan) türetilmiş, yüksek oranda zayıflatılmış canlı bir aşıdır.

Virölansla ilişkili genleri ortadan kaldırarak güvenliği artırmak için özel olarak geliştirilmiştir.

Güvenlik ve immünojeniteyi dengeleyerek, güçlü bir bağışıklık yanıtı, daha az yan etki



Ağustos 2022



Mpox endikasyonu genişletildi.

19 Kasım 2024



WHO tarafından mpox için acil kullanım izni



Devam eden aşı çalışmaları

A Randomized Clinical Trial Investigating the Safety, Reactogenicity, and Immunogenicity After Immunization With an mRNA-based Mpox Vaccine Candidate in Africa

ClinicalTrials.gov ID  NCT07379580

Sponsor  BioNTech SE

Information provided by  BioNTech SE (Responsible Party)

Last Update Posted  2026-08-11

BNT166a: MPXV antijenlerini (A35, B6, M1, H3)

kodlayan quadrivalent **mRNA aşısı**

- * Faz I tamamlandı
- * Faz II 2026–2027 devam ediyor

LC16m8: DRC’de yaklaşık 12.000 kişilik gerçek yaşam

etkinlik/güvenlilik çalışması

Çocuklar, gebeler, immünsüprese kişiler ve Clade I/Clade Ib enfeksiyonlarında etkinlik/güvenlilik

Evaluation of Effectiveness and Safety of LC16m8 Mpox Vaccine in the Democratic Republic of Congo (DRC) (MPX-001)

ClinicalTrials.gov ID  NCT07093489

Sponsor  International Vaccine Institute

Information provided by  International Vaccine Institute (Responsible Party)

Last Update Posted  2025-09-15

<https://clinicaltrials.gov/study/NCT07093489>

<https://clinicaltrials.gov/study/NCT07379580>

Orthopoxvirus ailesi

- Variola virüs
- Monkeypox virüs
- **Cowpox virüs**
- Vaccina virüs

Cowpox virus- Tarihçe

- Sığır çiçeğinin ilk tanımı 1796'da İngiliz hekim Edward Jenner tarafından yapılmıştır.
- İlk olarak infekte ineklerin memelerine dokunan ve sonuç olarak ellerinde karakteristik püstüller geliştiren süt işçilerinde gözlemlenmiştir.
- Çiçek hastalığının hafif formuna olan yakın benzerliği ve süt çiftçilerinin çiçek hastalığına karşı bağışıklık kazanmış olmaları
- Modern çiçek aşısına ilham vermiştir.



Cowpox virus- Tarihçe

- 14 Mayıs 1796: Jenner, cowpox lezyonundan elde ettiği materyali 8 yaşındaki James Phipps'e uyguladı.
- 1798: Jenner deneylerinin sonuçlarını yayımlayarak çiçek aşılmasının bilimsel temellerini ortaya koydu.
- 19. yüzyıl: Aşılama Avrupa ve dünyanın farklı bölgelerine yayıldı; variolasyonun yerini almaya başladı.
- 1959: WHO, küresel çiçek hastalığı eradikasyon programını başlattı.



- Virus Avrupa'da ve özellikle Birleşik Krallık'ta bulunmaktadır.
- Günümüzde insan vakaları çok nadirdir ve çoğunlukla evcil kedilerden bulaşmaktadır.
- Geniş bir konakçı spektrumuna sahiptir ve bir dizi hayvanda ölümcül cowpox infeksiyonları gözlemlenmiştir.
- Virus sığırlarda yaygın olarak bulunmaz.

Cowpox virus- Bulaş

Rezervuar



Yabani kemirgenler
özellikle tarla fareleri

Bulaş



Cilt lezyonları ile temas
Evcil sıçanlar, kediler veya hayvanat
bahçesi hayvanlarıyla doğrudan temastan

Kuluçka Süresi



7–10 gün (21 gün)



Cowpox virus- Klinik

- Enfekte hastalarda grip benzeri semptomlar, bulantı ve kas ağrısı görülür.
- Enfeksiyon bölgesinde 7-12 gün sonra papüller oluşur, bunlar veziküllere ve daha sonra ağrılı hemorajik püstüllere ve siyah kabuklara dönüşür
- Sıklıkla ellerde, omuzlarda veya yüzde görülür.
- Lezyonlar genellikle enfeksiyon bölgesiyle sınırlıdır.
- 6-8 hafta sonra püstüller/kabuklar kurur.
- Cilt lezyonları iyileştiğinde iz bırakan, derine yerleşmiş, sert, siyah kabuklara dönüşebilir.



RESEARCH

Fatal Cowpox Virus Infection in Human Fetus, France, 2017

Audrey Ferrier,¹ Gaelle Frenois-Veyrat,¹ Evelyne Schvoerer, Sandrine Henard, Fanny Jarjaval, Isabelle Drouet, Hawa Timera, Laetitia Boutin, Estelle Mosca, Christophe Peyrefitte, Olivier Ferraris

- 13 Temmuz 2017, Fransa
- 22 yaşında kadın, 11 hafta gebe
- Atopik dermatit tanılı
- Evcil tavşan, kedi, köpek
- Ateş, aynı tarafta aksiller lenfadenopati
- Ellerde ve yüzde döküntü
- Lezyon biyopsi örneklerinde CPXV DNA pozitif
- Plazma örneklerinde CPXV DNA negatif
- 20 Temmuz USG: fetal ölüm → Fetüs, plasenta ve deri örneklerinde



- Ekim 2012, Almanya
- 35 yaş erkek, HIV pozitif
- Septik şok, solunum yetmezliği → YBÜ
- Sağ kol ve bacağında çok sayıda deri lezyonu

↓
Birkaç
gün
sonra

Karın ve baş bölgesinde de daha fazla deri lezyonu

Ortası mor, kanamalı ülserasyon (1-2 cm
çapında) ve kabarık kenarları maküller

Deri biyopsisi →

Cowpox için patognomonik olan
**büyük hücre içi eozinofilik
inklüzyon cisimcikleri**

Generalized Cowpox Virus Infection in a Patient with HIV, Germany, 2012

Philipp Fassbender, Sabine Zange, Sofi Ibrahim,
Gudrun Zoeller, Frank Herbstreit, Hermann Meyer

Fatal disseminated cowpox virus infection in an adolescent renal transplant recipient

Paul Gazzani¹ · Joanna E Gach¹ · Isabel Colmenero² · Jeff Martin³ · Hugh Morton⁴ · Kevin Brown⁵ · David V Milford⁶



17 yaş, erkek

Renal transplant

Sol boyunda şişkinlik, döküntü

6 gün sonra

Boynundaki yumuşak dokuda büyüme

Entübasyon → YBÜ



Kendiliğinden iyileşen deri yaraları
geliştiren bir evcil kedileri var

Cowpox virus

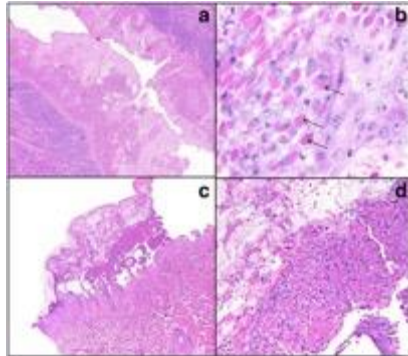
Acil tonsillektomi ve trakeostomi



Her iki tonsil dokusunun ve deri biyopsisinin histolojisi benzer paternler



Yaygın intrasitoplazmik eozinofilik inklüzyonlar, yaygın mukoza ve epidermal nekroz



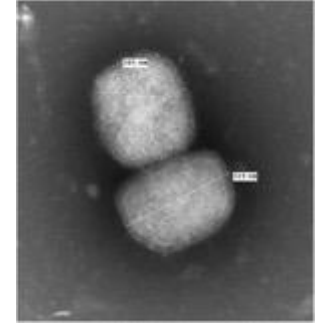
Pediatr Nephrol (2017) 32:533–536
DOI 10.1007/s00467-016-3534-y

BRIEF REPORT

Fatal disseminated cowpox virus infection in an adolescent renal transplant recipient

Paul Gazzani¹ · Joanna E Gach¹ · Isabel Colmenero² · Jeff Martin³ · Hugh Morton⁴ · Kevin Brown⁵ · David V Milford⁶

EM



PCR



pozitif

Serum cowpox DNA ⇒ pozitif

- **Klinik tanı- öykü, tipik lezyonlar**
- PCR / qPCR: Klinik örneklerden viral DNA saptanması → tercih edilen yöntem
 - Vezikül/püstül içeriği, lezyon sürüntüsü, kabuk
- Elektron mikroskopisi: Poxvirus morfolojisini gösterebilir ancak tür ayrımı yapamaz.
- Viral kültür: Özel laboratuvarlarda, tanısal amaçla sınırlı kullanım
- Histopatoloji: Balonlaşma dejenerasyonu, nekroz ve intrastoplazmik inklüzyon cisimcikleri destekleyicidir.
- Seroloji : Ayrım yapamaz

- İmmünkompetan hasta
 - Kendi kendini sınırlayan hastalık



Destek tedavi

Lezyon bakımı ve sekonder bakteriyel enfeksiyonların önlenmesi/tedavisi
Temas izolasyonu ve uygun yara bakımı

- Ağır / yaygın hastalık, immünsüpresyon



Tecovirimat
Brincidofovir
Vaccinia immune globulin (VIGIV)

Parapoxvirus ailesi

- **Orf virus**
- Pseudocowpox virus
- Bovine papular stomatitis virus
- Sealpox virus
- Parapoxvirus of red deer

Orf virus- Tarihçe

- Başlıca koyun ve keçilerin derisini etkileyen bir enfeksiyon
- 18. yüzyıl: Koyun ve keçilerde ağız ve dudak çevresindeki karakteristik lezyonlar tanımlanmaya başlandı.
- 1923: Bulaşıcı doğasının tam olarak keşfedildiği yıl olmuş ve hayvancılıkta ekonomik kayıplara neden olduğu bildirilmiştir
- İnfekte olabilen diğer hayvanlar arasında develer, misk öküzleri, kediler, ren geyikleri ve insanlar yer almaktadır.

Hastalık uzun yıllar ektima contagiosum,
bulaşıcı püstüler dermatit olarak bilindi.

Etkenin **Parapoxvirus** olduğu 20. yüzyılda ortaya kondu.

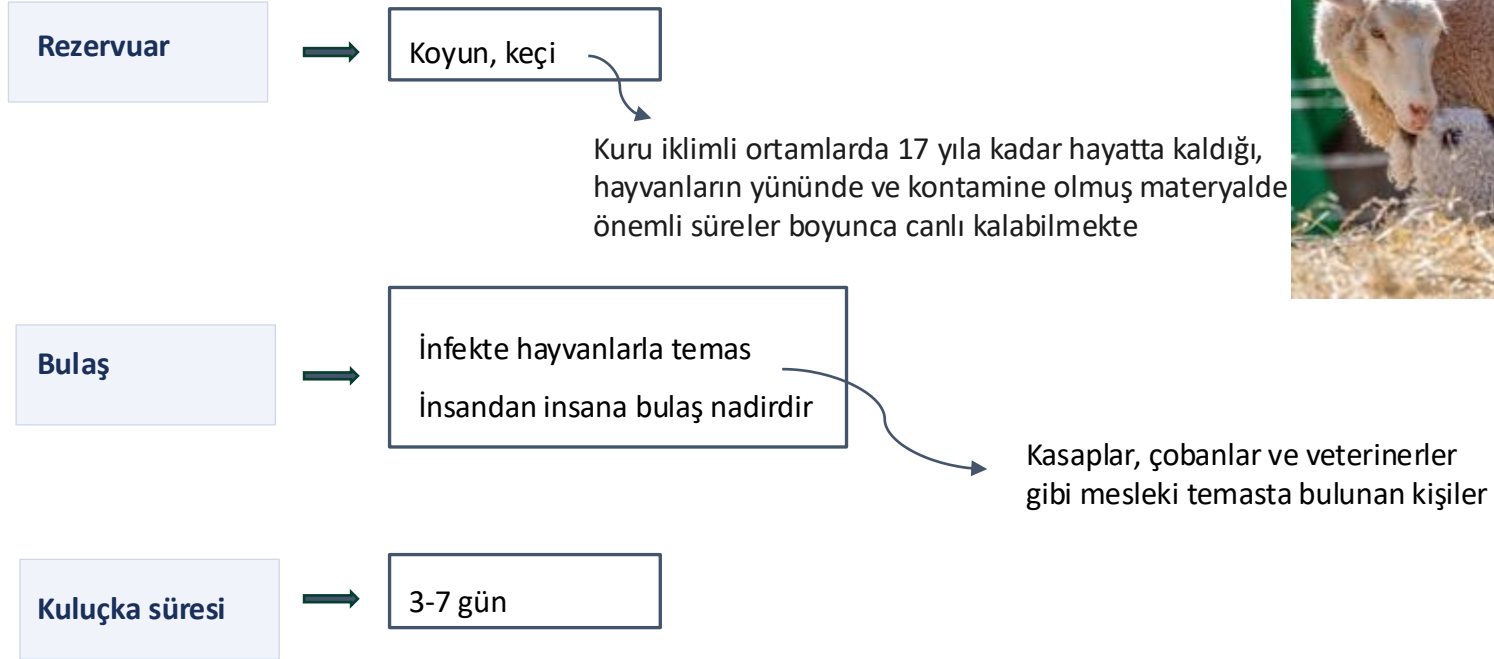
Orf virus- Epidemiyoloji

- İnsan vakaları çoğunlukla tek tek veya küçük kümeler şeklindedir.
- Özellikle koyun-keçi yetiştiriciliğinin yoğun olduğu bölgelerde salgınlar bildirilmiştir.
- Kurban bayramı dönemlerinde infekte hayvanlarla temasın artmasına bağlı vaka kümeleri Türkiye dahil birçok ülkede bildirilmiştir.

Overview of some Important worldwide reported orf virus outbreaks.

Region	Country	Year	Animal species affected	Reference
Asia	Malaysia	2014, 2015, 2016	goat	[2,6,12]
	India	2015	goat	[13]
	China	2008	sheep	[14]
	Iran	2013	sheep	[15]
	Turkey	2011	human	[16]
	Saudi Arabia	2004	goat	[17]
	Korea	2013	goat	[18]
	Gabon	2013	goat	[19]
Africa	Ethiopia	2012	sheep	[20]
	South Africa	2010	goat and sheep	[21]
Europe	Norway	1999, 2000	semi domesticated reindeer	[22]
South America	Brazil	2005	sheep	[23]
North America	Texas	2003	goat	[24]

Mpox virus- Bulaş



Orf virus- Klinik

- Virus, etkilenen hayvanların dudaklarında ve ağızlarında belirgin olarak görünen **veziküler, papüler ve nodüler** lezyonlara neden olur; gözlemciler bunu ağız yarası olarak algılayabilir.
- Ancak **insanlarda** genellikle infekte hayvanlarla **temas edilen bölgelerde, ellerin veya parmakların sırtında** görülür.
- Orf virus konağını yeniden enfekte edebilir.
- Reinfeksiyon genellikle daha hafif bir tabloyla sonuçlanmaktadır.



Yüz, kafa derisi ve genital bölgelerde tutulabilir

Orf virus- Klinik

- Bağımsıklık sistemi sağlam hastalarda, belirtiler genellikle **tek bir eritemli makül veya papül** ile başlar.
- Daha sonra hedef evreye geçer; bu evrede **kırmızımsı bir merkez** oluşur ve **etrafı bir hale ile** çevrilidir.
- Lezyon daha sonra sıvı sızdırır ve ardından kuruyarak kabuk oluşturur ve sonunda kendiliğinden, kalıcı bir iz bırakmadan iyileşir.
- Tüm süreç ortalama **4 ila 8 hafta** sürer.
- Hafif ateş, lenfadenopati veya lenfanjit eşlik edebilir
- Sistemik semptomlar nadirdir, ancak immünsüpresif kişilerde eritema multiforme ve Steven-Johnson sendromu



Orf virus



Erythema multiforme after orf virus infection: a report of two cases and literature review. Epidemiol Infect. 2015

43 yaş, erkek, çiftlik sahibi

Renal transplant

Mikofenolat mofetil, prednizolon, takrolimus

Kuzu ayak parmağına basıyor

5 ay sonra →



Biyopsi → Keloid skar dokusu



Terbinafin ve mupirosin
Debridman



Nüks

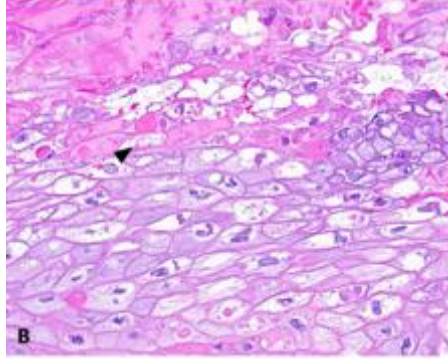
Orf progressiva: giant progressive and destructive infections in the immunocompromised

Caroline Opene¹ MD, Maxwell A Fung^{1,2} MD, Marc Silverstein¹ MD

Affiliations: ¹Department of Dermatology, University of California Davis, Sacramento, California, USA, ²Department of Pathology, University of California Davis, Sacramento, California, USA

Corresponding Author: Marc Silverstein MD, Department of Dermatology, University of California Davis, 3301 C Street, Suite 1400, Sacramento, CA 95816, Tel: 916-551-2601, Email: masilverstein@ucdavis.edu

Tekrar biyopsi



B

Belirgin vaskülarite, papiller
ödem, poxvirus inklüzyonları



Orf DNA pozitif

Yara kültürü → *P.aeruginosa*

Orf progressiva: giant progressive and destructive infections in the immunocompromised

Caroline Opene¹ MD, Maxwell A Fung^{1,2} MD, Marc Silverstein¹ MD

Affiliations: ¹Department of Dermatology, University of California Davis, Sacramento, California, USA, ²Department of Pathology, University of California Davis, Sacramento, California, USA

Corresponding Author: Marc Silverstein MD, Department of Dermatology, University of California Davis, 3301 C Street, Suite 1400, Sacramento, CA 95816, Tel: 916-551-2601, Email: masilverstein@ucdavis.edu

İmiquimod ve valasiklovir

Siprofloksasin



4.5 ay
sonra

tamamen
iyileşme



Recalcitrant giant orf recurrence after amputation: A case report and review of the literature

Vahide Saeidi¹ | Elahe Aminizade¹ | Yasamin Kalantari^{2,3} |
Azadeh Goodarzi^{4,5}

70 yaş, kadın

Hairy cell lösemi

Koyun başını temizlerken parmağını kesiyor 



6x10 cm kitle



Amputasyon

Post-op 2. hafta



Nüks

Recalcitrant giant orf recurrence after amputation: A case report and review of the literature

Vahide Saeidi¹ | Elahe Aminizade¹ | Yasamin Kalantari^{2,3} |
Azadeh Goodarzi^{4,5}

Kriyoterapi (iki haftada bir) 2 seans

Topikal imiquimod (haftada üç kez)

bir ay sonra



yeni lezyonlar

İnterferon alfa-2a (sc) (haftada iki kez 3 milyon IU)

Günlük %5'lik topikal imiquimod



Orf virus



- İkokul çağındaki bir çocuk
- Koyun çiftliğine yaptığı ziyaretten 19 gün sonra parmağında bir lezyon
- Hayvanlarla yakın temas sırasında, bir kuzu çocuğun parmağını ısırması.

- Koyun çiftliğine yapılan ziyaretten 22 gün sonra babanın üst dudaklarının üzerinde benzer bir lezyon



10 gün sonra, kuzularla teması olmayan bir kardeşin burnunda ağrısız bir lezyon



Orf virus- Tanı

- Klinik tanı **Tipik lezyon + koyun/keçi teması** → çoğu olguda tanı için yeterlidir.
- PCR – En değerli laboratuvar yöntemi
 - Lezyondan alınan materyal → Orf/Parapoxvirus DNA'sı
 - Hızlı ve duyarlı bir doğrulama yöntemidir.

Özellikle **atipik, ağır, persistan** veya **immünsüprese** hastalarda
- Elektron mikroskopisi
 - Lezyon materyalinde **poxvirus benzeri partiküller** gösterilebilir.
 - Ancak orf ile diğer poxvirusları ayırt edemez.
- Histopatoloji
 -  **Epidermal hiperplazi, balonlaşma ve inflamatuvar** değişiklikler
 - Tanıyı destekler, ancak spesifik değildir.
 - Atipik lezyonlarda ayırıcı tanı açısından yararlıdır

Orf virus- Tedavi

- Cidofovir →
- İmiquimod ↓

Viral DNA polimeraz inhibitörü

Birden fazla ortopoks ve parapoks virüsüne karşı etkili olduğunu göstermiştir. Hayvan modelleri, kuzularda Orf lezyonlarının gelişimini azaltmada ve Orf lezyonlu fareleri iyileştirmede etkili olduğunu ortaya koymuştur. Özellikle immunsupresif hastalarda, dirençli vakalar için kullanılmıştır.

Topikal immünomodülatör

Başlıca TLR7 agonistidir.

TLR7 aktivasyonu → NF- κ B ve IRF yollarını uyarır.

Bunun sonucunda IFN- α , TNF- α , IL-6 ve diğer proinflamatuar sitokinlerin üretimi artar.

Doğal ve adaptif antiviral immün yanıtı güçlendirerek viral replikasyonun kontrolüne katkı sağlar.

KAYNAKLAR

- Knipe DM, Howley PM, eds. Field's Virology. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007:2948–75
- Essbauer S, Pfeffer M, Meyer H. Zoonotic poxviruses. Vet Microbiol 2009; 229–36
- Breman, JG. Poxviruses. In: Strickland GT, ed. Hunter's Tropical Medicine, 8th edn. Philadelphia: Saunders; 2000:207–10
- Pellett PE, Mitra S, Holland TC. Basics of virology. Handb Clin Neurol. 2014;123:45-66.
- Dumlu R, Kantürk A, Demir E, Dinç LC, Şimşek F. [Monkeypox virus infection: First two cases in Turkey]. Klimik Derg. 2022;35(4):267-70. Turkish
- Bayıcı BZ, Abdel-Rahman SM, Keske Ş, Kutlu S, Şimşek F, Sevgi DY, Derin O, Ergönül Ö. Mpox cases in 2022 in Türkiye and lessons for 2024. Clin Microbiol Infect. 2025 Mar;31(3):480-482..
- World Health Organization. "The global eradication of smallpox: final report of the Global Commission for the Certification of Smallpox Eradication, Geneva, December 1979.
- Pauli G, Blümel J, Burger R, Drosten C, Gröner A, Gürtler L, Heiden M, Hildebrandt M, Jansen B, Montag-Lessing T, Offergeld R, Seitz R, Schlenkrich U, Schottstedt V, Strobel J, Willkommen H, von König CH. Orthopox Viruses: Infections in Humans. Transfus Med Hemother. 2010;37(6):351-364
- Garcia-Atutxa I, Mondragon-Teran P, Huerta-Saquero A, Villanueva-Flores F. Advancements in monkeypox vaccines development: a critical review of emerging technologies. Front Immunol. 2024 Oct 11;15:1456060.
- Ahmad F, Sah BK, Zandi M, Krishna L, Kumar A, Singh SK, Dua K, Kumar R, Mondal P. Monkey pox (Mpox): pathogenesis, genetic shifts, vaccination strategies and clinical insights. Arch Microbiol. 2026 Jan 21;208(3):151..
- Bethineedi LD, Kutikuppala LVS, Kandi V. Monkeypox Epidemic: A Throwback From Smallpox Eradication. Cureus. 2022 Jul 5;14(7):e26577
- Soleimani S, Motamed N. An Overview of Monkey Pox Disease as a Current Important Disease in the World. Arch Razi Inst. 2024 Dec 31;79(6):1121-1133.
- Niu L, Liang D, Ling Q, Zhang J, Li Z, Zhang D, Xia P, Zhu Z, Lin J, Shi A, Ma J, Yu P, Liu X. Insights into monkeypox pathophysiology, global prevalence, clinical manifestation and treatments. Front Immunol. 2023 Mar 21;14:1132250.

SİVAS KONGRESİ

ERKEK LİSESİ

4 EYLÜL 1919

CUMHURİYETİN TEMELİNİ BURADA ATTIK

TEŞEKKÜR EDERİM..