Open Access Journal [doi: 10.46683/jmvi.2022.52] Derleme Makale / Review Article

Journal of Molecular Virology and Immunology

Maymun Çiçeği Virusu ve Tıbbi Önemi Olan Diğer Poksviruslara Genel Bakış

An Overview of Monkeypox Virus and Other Medically Important Poxviruses

Fatih ŞAHİNER[1] [ID], Kemal TEKİN[2] [ID]

[1]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye [Department of Medical Microbiology, Gulhane Medical Faculty, University of Health Sciences, Ankara, Türkiye].
[2]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].

Article Info: Received; 10.06.2022. Accepted; 10.06.2022. Published; 15.06.2022

Correspondence: Fatih Şahiner; Assoc.Prof., Department of Medical Microbiology, Gulhane Medical Faculty, University of Health Sciences, Ankara, Türkiye. E-mail: fsvirol@gmail.com

Özet

Çiçek hastalığı tarihin ilk dönemlerinden beri neden olduğu büyük salgınlar ve yıkım (ölümler) ile insanlık hafızasında derin izler bırakmıştır. Çiçek hastalığı etkeni olan variola virus ve aynı ailede yer alan virüslerden bazıları bilim ve tıp dünyasında birçok sıra dışı değişimin bir parçası olmuştur. Kadim uygarlıklarda aşılamanın ilk örnekleri (*variyolasyon*), insanlarda kullanılmak üzere geliştirilen ilk güvenli aşılar (sığır çiçeği virusu, vaccinia virus), viral patogenezin ilk enfeksiyon modeli (ectromelia virus) ve dünya genelinde eradike edilen ilk insan enfeksiyonunun (çiçek virusu) poksviruslar olması bu virüsleri bilim dünyasında ayrıcalıklı bir yerde tutmaktadır. Çiçek virusu (variola major) yüksek mortaliteli enfeksiyonlara ve salgınlara neden olması ile biyolojik savaş ajanı olarak sınıflandırılmakta (kategori A) ve dünya genelinde bir endişe kaynağı olmaya devam etmektedir. Bu virüsler çeşitli biyolojik özellikleri ile de benzersizdir. İnsan enfeksiyonları ile ilişkili en büyük virüslerden olan poksviruslar çok sayıda protein kodlamaları, diğer DNA virüslerinden farklı olarak başlıca hücre sitoplazmasında replike olmaları ve sahip oldukları diğer avantajlı özellikleri ile aşı geliştirme ve vektör temelli tedavi çalışmalarında elverişli bir model olarak yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Poksvirusların 10'dan fazla türü insanlarda enfeksiyonlara neden olmaktadır ve sadece insanlardan izole edilen birkaç türü dışında bu virüsler genel olarak zoonotik enfeksiyonlar ile ilişkilidir. Bu türlerden biri olan maymun çiçeği virusu (monkeypox virus, MPXV) çiçek aşısı kaynaklı muhtemel çapraz bağışıklık nedeniyle geçmiş dönemlerde insanlık için bir tehdit olmaktan uzak görülmüştür. Bununla beraber, 1970'lerin başlarında Orta ve Batı Afrika'da raporlanan lokal maymun çiçeği olgularının yerini, 2000'li yıllarda Amerika'daki ve Sudan'daki küçük ölçekli salgınlar almış ve sonraki dönemlerde başta Demokratik Kongo Cumhuriyeti ve Nijerya olmak üzere Afrika ülkelerinde sürekli artan bir şekilde olgu bildirimlerinin yapılması ile bu virüs çiçek virusunun eradikasyonundan sonra *Poxviridae* ailesinin en önemli türü olarak görülmeye başlanmıştır. Hayvan rezervuarları ile temas olasılığını artıran epidemiyolojik değişikliklerin yanı sıra, çiçek aşısı olmamış nüfusun giderek artan oranı ile yeni ve beklenmedik bulaş paterni insan maymun çiçeği enfeksiyonlarının yoğunlaşmaya devam edebileceğini göstermektedir. Son günlerde birçok ülke ve sağlık otoriteleri maymun çiçeği virusu ve çiçek virusu ile ilgili mevcut ve olası riskleri yeniden değerlendirirken, bazı ülkeler salgın olasılığı ve biyogüvenlik risklerine karşı çeşitli önlemler almaya başladılar. Bu makalenin temel amacı, poksvirus türlerinin genel biyolojik özelliklerini ele almak, konakçı dağılımlarını incelemek ve insan enfeksiyonlarıyla ilişkili poksvirus türlerine atfedilen risklere genel bir bakış sunmaktır.

Anahtar Kelimeler: Çiçek virusu, Maymun çiçeği, Biyolojik savaş, Küresel risk, Epidemiyoloji.

©Copyright JMVI. Licenced by Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0).

Abstract

Since the earliest times of history, smallpox left deep traces in the memory of humanity with the great epidemics and destruction (deaths) it caused. Variola virus, which is the causative agent of smallpox, and some other viruses in the same family have been a part of many extraordinary changes in the field of science and medicine. Poxviruses have a privileged position in the scientific world due to the fact that the first examples of immunization (*variolation*) in ancient civilizations, the first safe vaccines developed for use in humans (cowpox virus, vaccinia virus), first infection model of viral pathogenesis (ectromelia virus), and the first human infection eradicated globally (smallpox). Smallpox virus (variola major) is classified as a biological warfare agent (category A), causing high-mortality infections and epidemics, and remains a worldwide concern. These viruses are also unique with their various biological features. Poxviruses, one of the largest viruses associated with human infections, are widely used as a convenient model in vaccine development and vector-based treatment studies, with large number of protein coding, ability to replicate primarily in the cell cytoplasm (unlike other DNA viruses), and their other advantageous features. More than 10 species of poxviruses cause infections in humans, and except for a few species that are only isolated from humans, these viruses are generally associated with zoonotic infections. Monkeypox virus (MPXV), one of these species, was regarded far from being a threat to humanity in the past due to possible cross-immunity caused by smallpox vaccine. However, local monkeypox cases reported in Central and West Africa in the early 1970s were replaced by small-scale outbreaks in the United States and Sudan in the 2000s, and in the following periods, this virus is considered to be the most important species of the *Poxviridae* family after the eradication of smallpox virus due to the increasing number of case reports in African countries, especially in the Democratic Republic of Congo and Nigeria. In addition to epidemiological changes that increase the risk of contact with animal reservoirs, the growing proportion of the unvaccinated population and the new and unexpected transmission pattern indicate that human monkeypox infections may continue to intensify. In recent days, while many countries and health authorities have been re-evaluating the existing and potential risks related to monkeypox virus and smallpox virus, some countries have started to take various measures against the possibility of epidemic and biosecurity risks. The main purpose of this article is to consider the general biological characteristics of poxvirus strains, to examine their host distribution, and to provide an overview of the risks attributed to poxvirus strains associated with human infections.

Keywords: Smallpox virus, Monkeypox, Biological warfare, Global risk, Epidemiology.

Giriş

Seksenden fazla virüs türünün sınıflandırıldığı *Poxviridae* ailesinde bulunan 10'dan fazla tür insan enfeksiyonları ile ilişkilidir. Bu virüsler arasında %30'u aşan vaka ölüm oranı (*variola major*) ve yüksek bulaşma hızı ile çiçek hastalığı, insanlığın bildiği en korkulan hastalıklardan biri olmuştur [1,2]. Çiçek hastalığının 1980 yılında eradike edildiğinin açıklanması sonrasında maymun çiçeği virusu (*monkeypox virus*, MPXV) insanları etkileyen en önemli poksvirus türü olarak değerlendirilmeye başlanmıştır [1,3]. MPXV çiçek hastalığına benzer ancak daha hafif semptomlarla seyreden klinik belirtilere neden olmaktadır [1]. Afrika dışında nadir görülen ve 1970'den 1983'e kadar raporlanmış olgu sayısı 200'ün altında olan maymun çiçeği enfeksiyonu yakın zamana kadar kıta dışında sadece endemik bölgelere seyahat öyküsü (importe olgular) veya bölgeden getirilen egzotik hayvanlarla temas hikayesi olan olgular şeklinde bildirilirken, 2022 yılı ortalarında 30'dan fazla ülkeden bildirilen 1900'den fazla olgu ile tüm zamanların en hızlı ve en etkileyici salgını olarak karşımıza çıkmıştır [4,5]. Virüsün daha önce hiç görülmediği bölgelerdeki lokal yayılımı, farklı bir bulaş paterni ile ortaya çıkması ve beklenmedik yayılım hızı bilim dünyasını ve sağlık otoritelerini harekete geçirmiştir [5]. SARS-CoV-2 (*Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus-2*) kaynaklı pandemi dünya genelinde henüz sonlanmamış iken ortaya çıkan bu sıra dışı durum toplumsal düzeyde endişelere neden olmuştur. Mevcut bilimsel verilere dayalı olarak MPXV'nin bulaşma yolları ve immün yanıt mekanizmalarının, solunum yolu enfeksiyonları ile çok hızlı bir şekilde yayılabilen diğer etkenlerden belirgin farklılıklar arz ettiğinin kesin olarak bilinmesi nedeniyle [6], bilim dünyası küresel düzeyde paniğe neden olabilecek bir pandemik yayılmanın söz konusu olmadığı yönünde açıklama ve bilgilendirmeler

yapmıştır [5]. Bununla beraber, 50 yıldan uzun bir süredir insan enfeksiyonlarına neden olduğu bilinen MPXV'nin bilinen epidemiyolojik bulaş paterninin dışına çıktığının anlaşılması ve kısa sürede çok sayıda ülkeden seyahatle ilişkili olmayan yeni vakaların bildirilmesi, poksvirus enfeksiyonları ile ilgili biyogüvenlik risklerini de kapsayan potansiyel risk değerlendirmelerinin yeniden yapılması ve güncellenmesi gerektiğini göstermiştir. İnsandan insana yayılma eğilimi çok düşük olarak kabul edilen Batı Afrika genetik varyantının beklenenin aksine hızlı ve kolay yayılır hale gelmesi, viral genetik yatkınlığı nedeni ile MPXV'nin yeni coğrafi bölgelerde endemisite alanları oluşturma riskini ortaya çıkardığı gibi, MPXV enfeksiyonlarının insan immün yetmezlik virusu (*human immunodeficiency virus*, HIV) ile enfekte kişiler başta olmak üzere bağışıklığı baskılanmış insan popülasyonlarına yayılarak uzun bulaş zincirleri ile devamlılık kazanması olasılığı gibi yeni riskleri de ortaya çıkarmıştır [7–10]. Bu makalede MPXV ve çiçek virusu (variola virus) da dahil olmak üzere tıbbi önemi olan poksvirus türlerinin biyolojik özelliklerine, konakçı dağılımlarına ve risk potansiyellerine genel bir bakış sunulması amaçlanmıştır.

Tarihçe ve Epidemiyoloji

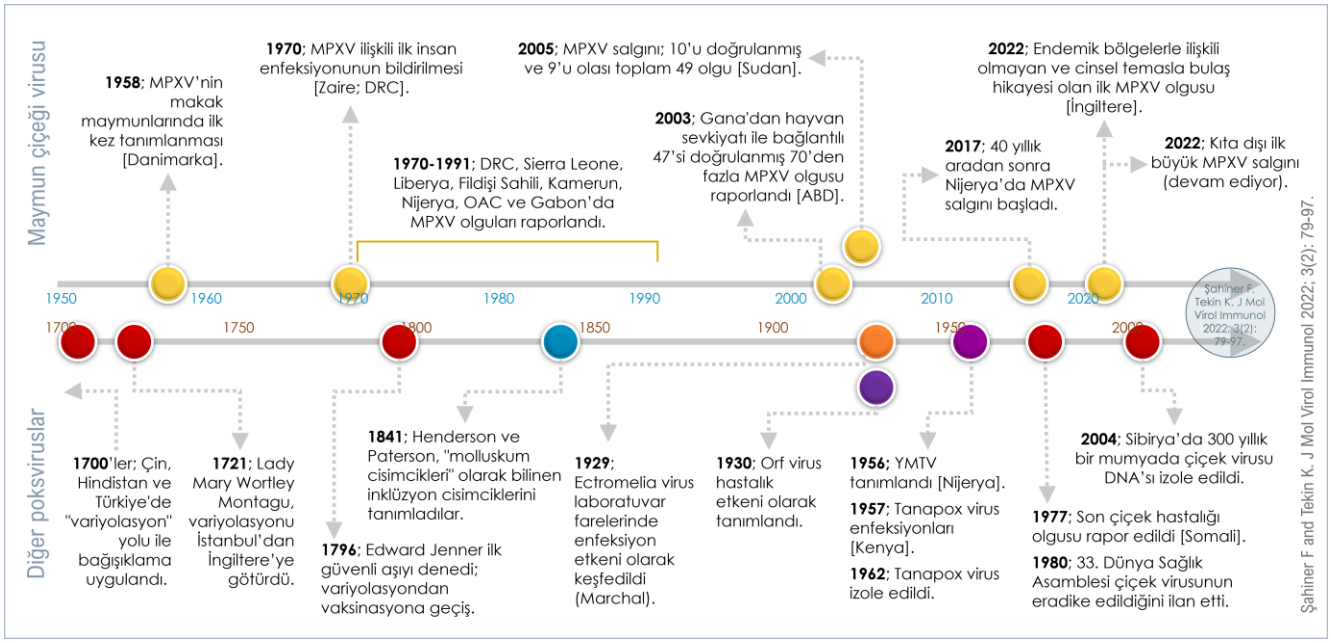
Çiçek hastalığının (*smallpox, variola*), yıkıcı salgınlara neden olan akut bulaşıcı bir viral hastalık olarak 20. yüzyılda 300 ila 500 milyon kişinin ölümünden ve son bin yılda dünya genelindeki ölümlerin %10'undan sorumlu olduğu tahmin edilmektedir [2]. Çiçek virusunun orijini ve yayılmasına odaklanan görüşler, virüsün ilk olarak Afrika'da ortaya çıktığı ve milattan binlerce yıl önce Hindistan ve Çin'e yayıldığı fikri üzerinedir [11]. İlk çiçek hastalığı salgınının milattan önce 1350'de Mısır-Hitit savaşı sırasında kaydedildiği ve hastalığın 1507'de İspanyolların Yeni Dünya'ya girişi ile Amerika kıtasına yayıldığı bilinmektedir [11]. Çiçek hastalığından kurtulan ve iyileşen kişilerin bağışıklık kazandığı bilgisi ile; 1700'lerde Çin ve Hindistan'da ve hemen sonraki dönemlerde Türkiye'de enfeksiyona duyarlı kişileri hastalığa karşı korumada "variyolasyon" ile bağışıklama uygulanmaktaydı [6,11]. Bu bilginin İstanbul'dan Londra'ya taşınması ve Edward Jenner'in inek çiçeği hastalarının enfeksiyondan korunduğunu gözlemlemesi ve sonrasında başlattığı çalışmalar 18. yüzyıldaki küresel çiçek pandemisini sona erdirecek çabaların umut vadeden ilk adımları olmuştur. O zamanlar İngiltere'de çiçek hastalığı, çocuklar arasındaki tüm ölümlerin %10'undan fazlasından sorumluydu [12]. Güvenli aşıların ilk örneği olan ve Jenner tarafından aşı çağını başlatan orijinal izolatın bir sığır çiçeği virusu (cowpox virus) kökeni olduğu düşünülüyor [11]. Jenner'in tanımladığı aşılama stratejisi, çiçek virusuna yakın antijenik özelliklere sahip olan sığır çiçeği virusu ile enfekte kişilerden alınan krutların duyarlı kişilere inokülasyonu ve deneysel olarak enfekte edilen bu kişilerin ölümcül çiçek virusu enfeksiyonlarından korunması şeklindeydi [13]. İlginç olarak, Jenner'in başarılı deneylerini anlatan orijinal makalesi İngiltere'de Kraliyet Cemiyeti Konseyi tarafından reddedildi, çünkü çalışmada sunulan veriler "yerleşik bilgiyle çelişiyordu" ve "inanılmazdı". Bu nedenle Jenner, çalışmalarının yayınlanma sürecini kendisi finanse etmek zorunda kalmıştır [11]. Bununla beraber, Jenner'in yürüttüğü çalışmalar "variyolasyondan vaksinasyona geçiş" ile sonuçlandı ve üzerinde çalıştığı aşı izolatı olan "vaccinia virus" yaklaşık 200 yıl boyunca çiçek hastalığından korunmada kullanıldı. İlginç olarak, bu prensip Pasteur'ün yaklaşık yüz yıl sonra yürüttüğü çalışmalara kadar yeniden kullanılmamıştır [12].

Son çiçek vakasının 1977'de Somali'de bildirilmesinden sonra 1980 yılında 33. Dünya Sağlık Asamblesi'nde Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından çiçek virusunun eradike edildiği ilan edildi ve global aşılama programlarına son verildi. Bazı ülkelerde ise, dar kapsamlı uygulamalar ile askeri personellerin ve poksviruslar ile çalışan laboratuvar çalışanları ve araştırma görevlilerinin aşılanmasına devam edilmiştir [2,14,15]. Aşı çalışmalarına öncülük ettiği düşünülen sığır çiçeği enfeksiyonları günümüzde sadece Avrupa'da ve eski Sovyetler Birliği ülkelerinde görülmektedir [11,12]. Bununla beraber, sığır çiçeğine benzer ortopoksvirus enfeksiyonlarının daha geniş bir coğrafi alana yayılmış olması muhtemeldir [16].

MPXV ilk olarak 1958'de Danimarka'da laboratuvar maymunlarında tespit edilmiş ve ilk izole edildiği konağa atfen maymun çiçeği olarak isimlendirilmiştir [1,5]. İlk insan enfeksiyonu ise 1970 yılında eskiden Zaire olarak bilinen

Demokratik Kongo Cumhuriyeti'nde (*Democratic Republic of the Congo*, DRC) dokuz aylık bir bebekte bildirilmiştir [1]. Bununla beraber, önceki yıllarda doğal olarak meydana gelen insan vakalarının çiçek hastalığına atfedilmiş olması nedeniyle kaydedilmemiş olabileceği düşünülebilir [3]. MPXV Afrika'da tipik olarak kıtanın batı ve orta kesimlerinde görülmekte ve son yıllarda yılda birkaç bin insan vakası rapor edilmekteydi [5]. Lokal insan MPXV vakalarının rapor edildiği (1970-2021) ülkeler arasında Benin, Kamerun, Orta Afrika Cumhuriyeti, DRC, Gabon, Fildişi Sahili, Liberya, Nijerya, Kongo Cumhuriyeti, Sierra Leone ve Güney Sudan bulunmaktadır [17]. Virüsün keşfinden beri küçük boyutlu birkaç salgın rapor edilmiştir [5]. DRC on yıllardır maymun çiçeği enfeksiyonları ile mücadele ederken, Nijerya ise ülkenin son vakasının üzerinden yaklaşık 40 yıl geçtikten sonra 2017'den bu yana yaklaşık 500 şüpheli ve 200'den fazla doğrulanmış vakayla halen devam etmekte olan bir salgınla karşı karşıyadır [3,5]. Tarihsel olarak Batı Afrika ve Kongo havzası ile sınırlı enfeksiyonun, Sudan ve Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) kaydedilen yeni salgınlar ile genişleyen coğrafi yayılımı dikkat çekici ilk önemli epidemiyolojik değişiklikler olarak kayıtlara geçmiştir (Şekil 1) [1]. Bu salgınlardan biri, 2003 yılında Gana'dan hayvan sevkiyatı ile bağlantılı olarak ABD'den bildirilmiş ve 47'si doğrulanmış 70'den fazla olgu ile kıta dışındaki ilk MPXV salgını olarak kaydedilmiştir [5,18]. Salgında etkilenen olguların, ithal edilen küçük memelilerin yanına yerleştirildikten sonra enfekte olan evcil çayır köpekleri (*cynomys*) ile temas sonrası hastalandığı gösterilmiş, ancak insandan insana bulaş bu salgında kesin bir şekilde ortaya konulamamıştır [18].

Mayıs 2022'de başlayan yeni MPXV salgınında, kıta dışı vakaların sayısı, bir ay içerisinde 1970'ten bu yana Afrika dışında tespit edilen tüm olguların sayısını aşmış ve çok hızlı yayılan bu salgın dünyada ciddi bir endişe kaynağı olmuştur [5]. Bildirilen vakaların çoğunluğunu oluşturan genç bireylerin, kendilerini erkeklerle seks yapan erkekler (*men having sex with men*, MSM) olarak tanımlaması, endemik bölgelere seyahat öykülerinin olmaması ve çoğunun cinsel organlar veya peri-genital bölge lezyonlarıyla başvurmuş olması bulaşmanın cinsel aktiviteler sırasındaki yakın fiziksel temas ile gerçekleştiğine işaret etmektedir [8–10,18]. Endemik bölgelerle epidemiyolojik bağlantıları olmayan yeni MPXV olgularının, ilk kez kıta dışında (Avrupa'da) bir bulaşma zinciri olarak bildirilmesi ve dünya çapında MSM arasında bildirilen ilk vakalar olması, virüsün keşfinden bu yana gözlemlenen en önemli epidemiyolojik değişimler olmuştur [18].



Şekil 1. Tıbbi önemi olan poksvirusların keşifleri ve ilk izole edildikleri yerler [1–3,14,18,19]. (*Çizim: Fatih Şahiner*). Kısaltmalar: ABD; Amerika Birleşik Devletleri. DRC; Demokratik Kongo Cumhuriyeti. MPXV; monkeypox virus. OAC; Orta Afrika Cumhuriyeti. YMTV; Yaba monkey tumor virus.

Molluscum contagiosum virus (MOCV) insan enfeksiyonları ile ilişkili bir diğer poksvirus türüdür. MOCV enfeksiyonları ile ilgili ilk bilgiler, 1817'de Bateman'ın enfeksiyon için karakteristik lezyonları tanımlaması ve isimlendirmesidir [11]. Henderson ve Paterson (1841), günümüzde de kullanılan adı ile "molluskum cisimcikleri" olarak bilinen MOCV ilişkili intrasitoplazmik inklüzyon cisimciklerini tanımladılar. Juliusberg 1905'te etkenin filtrelenebilir bir ajan olduğunu, Lipshutz da 1911'de tipik cilt lezyonları içindeki granülleri tanımladı. MOCV günümüzde dünya geneline yayılmış bir insan enfeksiyonu etkenidir, ancak tropikal bölgelerde daha yaygındır ve başlıca çocukları, cinsel-aktif yetişkinleri ve hücresel bağışıklığı bozulmuş kişileri etkilemektedir [11].

Ectromelia virus (ECTV) 1929'da Marchal tarafından, Londra'daki Ulusal Tıbbi Araştırma Enstitüsü'nde laboratuvar farelerinde spontane bir enfeksiyon etkeni olarak keşfedilmiştir [20]. Fenner bu virüsü akut sistemik enfeksiyon sırasında viral yayılmayı basamaklar halinde aydınlatmak için bir enfeksiyon modeli olarak kullanmış ve bu çalışma viral patogenezin ilk sistematik kantitatif çalışması olarak kayıtlara geçmiştir [12].

Hayvanlardan insanlara bulaşan orf virusu enfeksiyonu, 1930'larda bilimsel literatüre girmiş ve 1937'de George Peterkin tarafından enfeksiyöz püstüler dermatiti olan koyunlardan insanlara bulaş ile orf hastalığı geliştiği bildirmiştir. Orf enfeksiyonu genel olarak dünya çapında bir dağılım gösterirken, sadece "beyazların" enfekte olduğunu yönünde bir görüş de bildirilmiştir [11].

Kenya'da Tana Nehri Vadisi yakınlarında 1957 ve 1962 yıllarında salgınlara neden olan Tanapox virus ilk olarak 1962'de izole edilmiştir [21]. Virüs şimdi Orta Afrika ülkelerini etkilemektedir [11]. Tanapox virus izlem sonuçlarının sunulduğu 1985 tarihli bir çalışmada, 5 yıllık bir süre içerisinde 357 vaka tespit edilmiştir [22]. Tanapox virus ile aynı cinste yer alan Yaba monkey tumor virus (YMTV) ise ilk olarak 1956'da Yaba'da (Nijerya, Lagos) bir resus maymun kolonisinde, enfekte maymunların deri altı tümörlerinden sorumlu viral etken olarak karakterize edilmiştir [23,24].

İsimlendirme

Poksvirusların birçoğu, etkilenen hayvanların derilerinde ve insan cildinde karakteristik "çiçek hastalığı" lezyonlarını (pockmark) indükler [25]. Variola kelimesi, geçmişte yaygın olarak çiçek hastalığı için kullanılmaktaydı ve bu ismin "lekeli" anlamına gelen Latince "varius" kelimesinden veya "cilt üzerindeki leke" anlamına gelen "varus" kelimesinden türetilmiş olduğu düşünülmektedir [26]. Çiçek hastalığı için kullanılan smallpox (*small pockes*; küçük poklar) terimi ise ilk olarak 15. yüzyılın sonlarında İngiltere'de hastalığı büyük poklar (*pocke*; kese) olarak bilinen sifilizden ayırmak için kullanılmıştır [26]. "Vaccinia" terimi de "vacca" (Latince inek) kelimesinden türetilmiştir ve deneylerinde vaksinya püyünü kullanan Jenner bu uygulamaya "vaksinasyon; aşılama" ismini vermiştir [27]. Molluscipoxvirus cins ismindeki "mollusci" Latince molluscum'dan (yumuşakça) türetilmiş olup, "salyangoz veya istiridye" anlamındadır ve bu tanım lezyonun görünümü ile ilgilidir. "Orf" kelimesi Anglosakson dilinde sığır için kullanılan orf isminden türetilmiştir [11]. Yatapoxvirus cins ismindeki "yata" ise **ya**bapoks ve **ta**napoks viruslarının ilk hecelerinden üretilmiş bir kısaltmadır [28]. YMTV izole edildiği bölgeye (Yaba; Nijerya'da bir bölge), konakçıya (resus maymunları) ve neden olduğu hastalığa (cilt altı tümörleri) atfen isimlendirilmiştir [23]. Tanapox virus ise ismini salgın etkeni olarak keşfedildiği Kenya'daki Tana Nehri Vadisi'nden almıştır [11].

İnsan enfeksiyonları ile ilişkili poksvirus türlerinin yer aldığı *Chordopoxvirinae* alt ailesinde yer alan virüsler için tür adı genel olarak iki bölümden oluşur. Birinci bölüm bir ön ek olarak, virüsün izole edildiği konakçıyı tanımlayan bir terim ve devamında "çiçek hastalığı=pox" terimi şeklindedir. İki kelimenin birleştirilmesi ile elde edilen bu ön ek genel olarak ilgili konak taksonunu temsil eden tanımla alakalıdır. Tür isminin ikinci bölümünde ise "virus" kelimesi yer alır. Bazı durumlarda, iki kelime arasına virüsün neden olduğu hastalığın klinik özelliğini tanımlayan ek bir terminoloji eklenir. Bu isimlendirme sistemi, normalde karakteristik pok (*pock*) benzeri cilt lezyonlarına (çiçek) neden olan poksvirus türleri için kullanılmaktadır [28].

Sınıflandırma

Uluslararası Virüs Taksonomi Komitesi'nin (ICTV) 2021 yılında açıkladığı son taksonomik sınıflandırmaya göre, tür düzeyinde tanımlanan

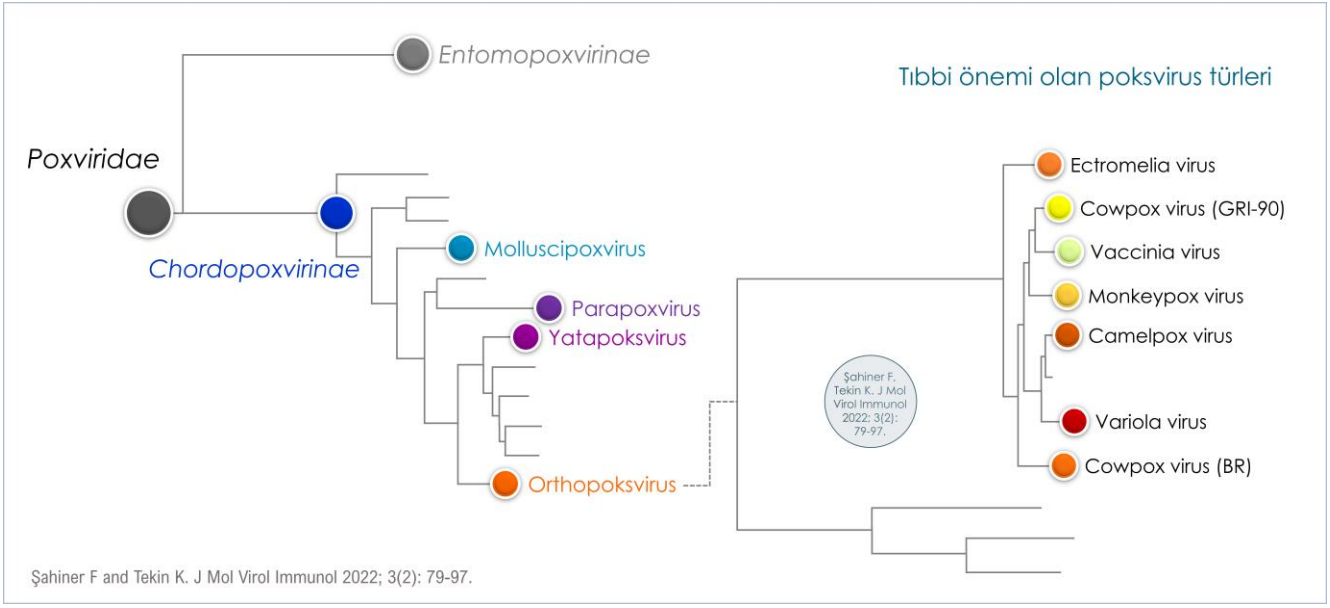
virüs sayısı toplamda 10 bin 434'e ulaşmıştır [29]. Bu sınıflandırmada yer alan 233 virüs ailesinden biri olan *Poxviridae* ailesinde, iki alt-aile ve 22 cins içerisinde 83 farklı tür bulunmaktadır. Tıbbi önemi olan poksvirus türlerinin sınıflandırma şeması ve ilişkili oldukları hastalık lezyonları Tablo 1'de, filogenetik sınıflandırma temelli görünümü ise Şekil 2'de özetlenmiştir.

Tablo 1. Tıbbi önemi olan poksvirus türleri ve neden oldukları hastalık lezyonları (ICTV 2021) [5,11,12,29,30]

Varidnaviria › *Bamfordvirae* › *Nucleocytoviricota* › *Pokkesviricetes* › *Chitovirales* › *Poxviridae* › (ICTV 2021)

Aile (1)	Alt aile (2)	Cins (22)	Tür (83)	İnsan enfeksiyonu
Poxviridae	*Chordopoxvirinae**	İnsan ve diğer vertebralı hayvanlar (bazı türler sivrisinek ve kenelerden izole edilmiş).		
Poxviridae	*Chordopoxvirinae*	Molluscipoxvirus	Molluscum contagiosum virus	Cilt lezyonları (proliferatif)
Poxviridae	*Chordopoxvirinae*	Orthopoxvirus	Camelpox virus	Cilt lezyonları
Poxviridae	*Chordopoxvirinae*	Orthopoxvirus	Cowpox virus	Cilt lezyonları
Poxviridae	*Chordopoxvirinae*	Orthopoxvirus	Ectromelia virus	Cilt lezyonları
Poxviridae	*Chordopoxvirinae*	Orthopoxvirus	Monkeypox virus	LAP, veziküler cilt lezyonları
Poxviridae	*Chordopoxvirinae*	Orthopoxvirus	Vaccinia virus	Cilt lezyonları
Poxviridae	*Chordopoxvirinae*	Orthopoxvirus	Variola virus	Cilt lezyonları
Poxviridae	*Chordopoxvirinae*	Parapoxvirus	Orf virus	Cilt lezyonları (proliferatif)
Poxviridae	*Chordopoxvirinae*	Parapoxvirus	Pseudocowpox virus	Sütçü nodülü (proliferatif)
Poxviridae	*Chordopoxvirinae*	Yatapoxvirus	Tanapox virus	Cilt lezyonları (proliferatif)
Poxviridae	*Chordopoxvirinae*	Yatapoxvirus	Yaba monkey tumor virus	Epidermal histiyositomlar
Poxviridae	*Entomopoxvirinae***	Omurgasızlardan (Entomo-, böcek) izole edilen türler.		

**Chordopoxvirinae*; 18 cins, 52 tür. ***Entomopoxvirinae*; 4 cins, 31 tür. LAP: lenfadenopati.



Şekil 2. Tıbbi önemi olan poksvirus türlerinin filogenetik yakınlıkları. Referans [28]'den modifiye edilen bu grafikte filogenetik tahminler, her bir cinsin temsili türlerinden oluşan virüs izolatlarının 19 korunmuş geninden üretilmiş dizilere dayanır. (*Çizim: Fatih Şahiner*). Kısaltmalar: BR: Brighton Red.

Bazı poksvirus türlerinin polimeraz zincir reaksiyonu (*polymerase chain reaction*, PCR) testleri ile ayırt edilebilen ve farklı klinik özellikler sergileyen alt tipleri tanımlanmıştır. Variola virusun iki ana varyantı olan variola major ve variola minor, neden oldukları enfeksiyonlarda sırasıyla yaklaşık %30 ve %1'lik ölüm oranları sergilerler [31]. Orthopoxvirus cinsinin bir üyesi olan MPXV de Batı Afrika ve Kongo Havzası (Orta Afrika) kollarına (*kladlarına*) ayrılmıştır [32]. Geçmişte genel ölüm oranı %10.6 olarak tahmin edilen Kongo Havzası kladı daha patojenik iken,

Batı Afrika kolunda ölüm oranının %1-3.6 olduğu tahmin edilmektedir [32,33]. Bununla beraber, 2022 yılı içerisinde Avrupa ülkelerinde başlayan ve Batı Afrika kolu ile ilişkili olduğu bilinen salgında henüz ölüm olgusu görülmemiş ve Batı Afrika varyantı için genel ölüm oranının %1'in altında olduğu bildirilmiştir [9,10,34]. MPXV'nin iki kolu arasındaki coğrafi bölünmeyi, şimdiye kadar her iki virüs kökeninin de raporlandığı tek ülke olan Kamerun temsil etmektedir [17]. Yakın tarihli bir çalışmada, 1971'den beri tanımlanan çok sayıda MPXV genom dizisi diğer orthopoxvirus cinsi üyeleri ile karşılaştırılmış ve analiz edilen tüm Batı Afrika MPXV, Orta Afrika MPXV, cowpox ve variola virus genom sekansları arasında %95'in üzerinde sekans özdeşliği (cins düzeyinde benzerlik) olduğu belirlenmiştir [35]. Ayrıca çalışmaya dahil edilen tüm MPXV izolatları arasında %98'in üzerinde ve 2022 Mayıs MPXV salgın izolatları ile bilinen Batı Afrika MPXV genomları arasında %99'un üzerinde genel sekans özdeşliği olduğu gösterilmiştir [35].

MOCV, iki ana alt tipe (tip I ve II) ayrılan bir diğer poksvirustur [11]. Her iki tip de hem genital hem de genital olmayan lezyonlarda saptanır, ancak hastalar genellikle MOCV I veya MOCV II ile enfekte olurken, ikisiyle birden olmazlar [11].

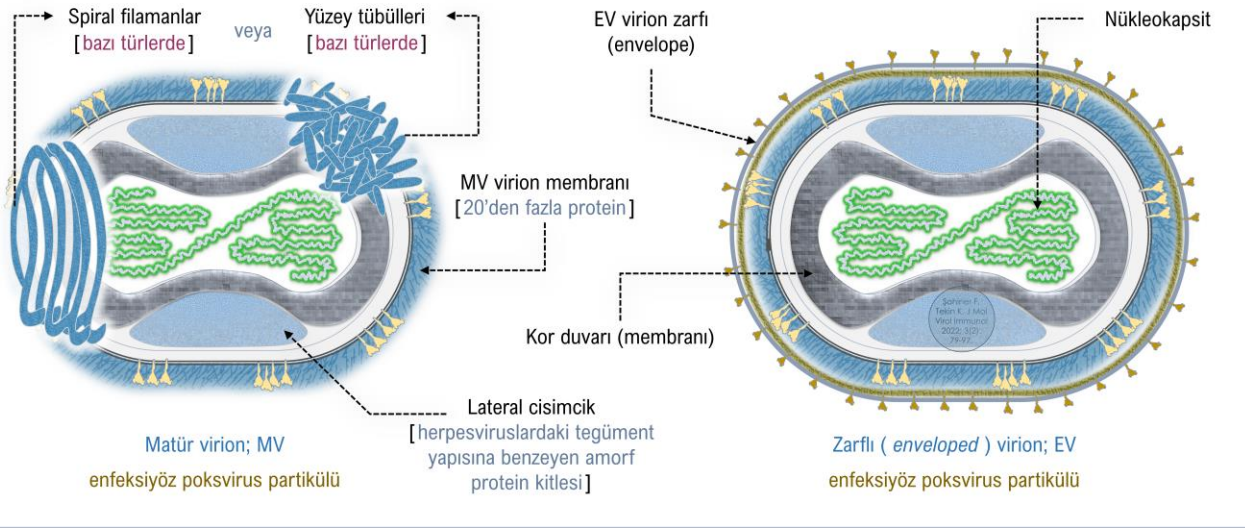
Virion yapısı

Poxviridae ailesinde yer alan virüs türleri, çift sarmallı DNA genomuna sahip büyük virüslerdir [36]. Tıbbi önemi olan virüslerin çoğunda bulunan ikosahedral veya helikal simetriye uyan izometrik nükleokapsit yapısı bu virüslerde bulunmaz ve poksvirus virionları pleomorfik veya kompleks yapılı virionlar olarak tanımlanır [12,37]. Virionlar genellikle tuğla şeklinde (*brick-shaped*) iken, bazı türlerde oval şekillidir [12,28]. Tuğla şeklinde olan virionların yaklaşık boyutları 250×200×200 nm iken, parapoxvirus cinsinin üyelerinde olduğu gibi oval bir koza şeklindeki virionlar 260×160 nm boyutlarındadır. Tuğla şekilli virionlar 10-40 nm boyutlarında tübüler veya globüler (küresel) birimler içeren bir iç zarf ile kaplıdır. Oval şekilli virionlar ise 10-20 nm çapında düzenli spiral filamanlara sahip bir iç zarf ile kaplıdır (Şekil 3) [28]. İlginç olarak, henüz gruplandırılmamış bazı poksvirusların tuğla şeklinde virion yapısına sahip oldukları halde, parapoksviruslara benzer yüzey yapıları içerdikleri gözlemlenmiştir [12].

Viral zar ile çekirdek duvarı arasında yer alan ve çekirdeği çevreleyen yan cisimcikler (*lateral bodies*), işlevi bilinmeyen proteinlerden oluşan amorf yapılardır. Yan cisimciklerdeki proteinlerin olası bir işlevinin virüsün doğuştan gelen hücresel antiviral savunmalardan kaçmasına yardım etmek olabileceği ve bu amorf yapıların *Herpesviridae* üyelerinde bulunan tegüment yapısına benzer bir role sahip olabileceği düşünülmektedir [37].

Viral iç zarf (membran), genom DNA'sını ve bir nükleoprotein kompleksi olarak organize edilmiş proteinleri içeren çift içbükey (veya silindirik) bir çekirdeği çevrelemektedir [28]. Hücre içi olgun virüs (*intracellular mature virus*, IMV) ve hücre dışı zarflı virüs (*extracellular enveloped virus*, EEV) olmak üzere iki farklı bulaşıcı virüs partikülü mevcuttur [38]. Enfekte hücrenin parçalanması ile yayılabilen IMV'nin aksine, EEV tomurcuklanma yoluyla hücrelerden salınır ve trans-Golgi ağından veya erken endozomlardan edinildiği düşünülen ve hücresel lipitler ve bazı viral proteinleri de içeren ekstra bir dış zarfa daha sahiptir [12].

Virionlar, yüksek tuz çözeltisinde agregasyon oluşturma eğilimindedir. Bazı türlerin enfektivitesi tripsine dirençli iken, bazılarında enfektivite etere duyarsızdır (orthopoxvirus türlerinde enfektivite etere dirençli iken, parapoxvirus türlerinde etere duyarlıdır) [28]. Bununla beraber, poksviruslarda virion enfektivitesi genel olarak yaygın deterjanlara, formaldehitlere, oksitleyici ajanlara ve 40°C'nin üzerindeki sıcaklıklara karşı duyarlıdır. Virionlar oda sıcaklığında ve kuru koşullarda ise nispeten daha kararlıdır ve düşük miktarda enfektivite kaybı ile liyofilize edilebilirler [28]. Poksvirusların, bozulmaya karşı çevresel ortam sıcaklıklarında görece dirençli olmaları ve kurumuş kabuklarda veya diğer virüs yüklü materyallerde uzun süre (yıllarca) enfeksiyöz olarak kalabilmeleri; çiçek aşılarının gelişigüzel yollarla (yani günümüzün standart transport kurallarının dışında), nispeten uzun mesafelere taşındığı aşı dağıtımının ilk günlerinde önemli bir avantaj sağlamıştır [12]. Bununla beraber, buzağıların derisinde büyük miktarlarda üretilen bu aşılar ısıya duyarlıydı ve genellikle üretildikten 2-3 gün sonra etkisiz hale geliyordu ve bu nedenle gelişmekte olan ülkelerde aşı üretimi ve çoğu bölgeye aşı dağıtımı zor veya imkansızdı [39].



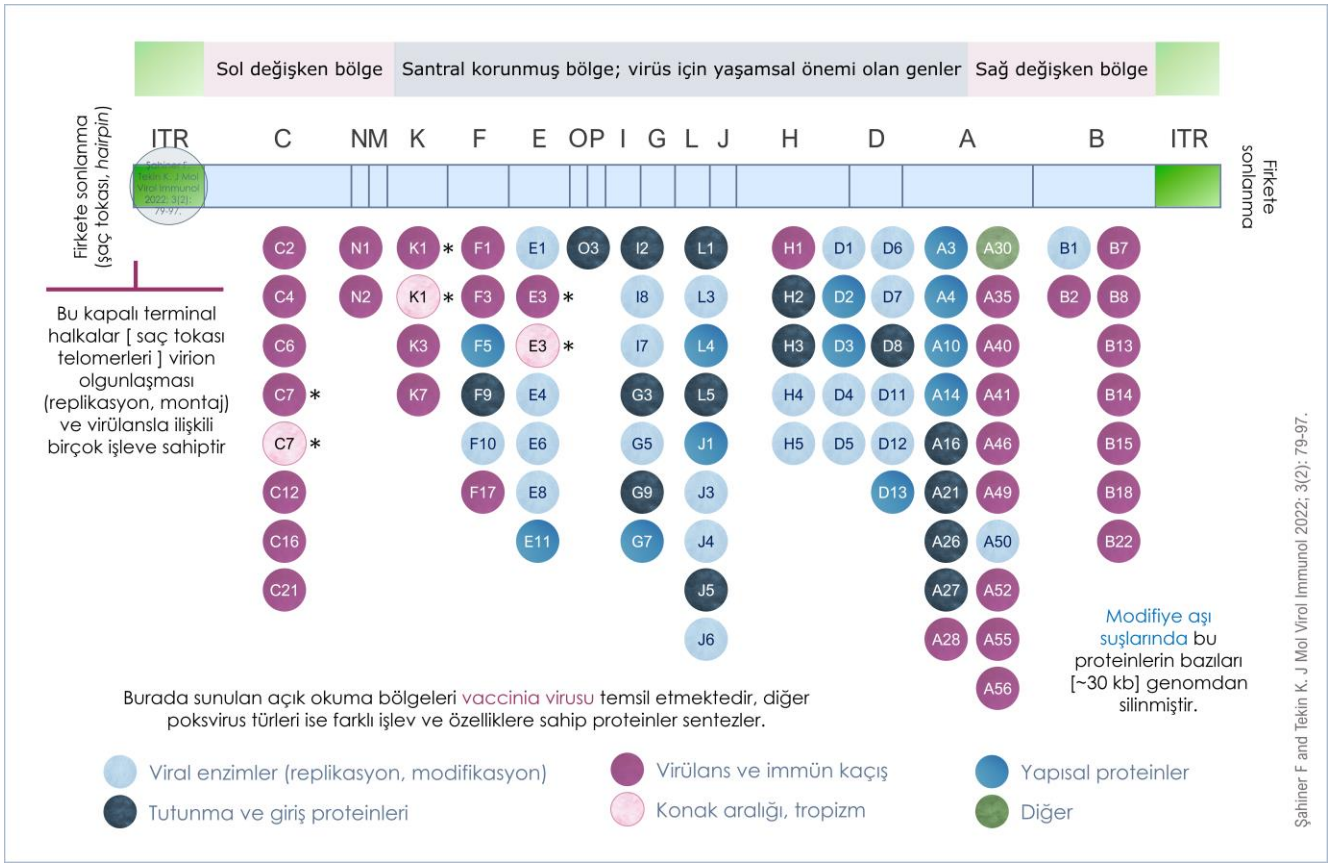
Şekil 3. Poksvirus türlerinde genel virion yapısı. Bazı poksvirus türlerinde iç zarf düzensiz tübüler yapılar ile, bazı türlerde ise düzenli ipliksi yapılar olan spiral filamanlarla kaplıdır [12,28,37,38]. (*Çizim: Fatih Şahiner*)

Genomik özellikler ve proteinler

Poksviruslarda genom; uzunluğu 130-375 kbp aralığında değişen (parapoksviruslarda 130 kbp, vaccinia virus için yaklaşık 191.6 kbp ve entomopoksvirus türlerinde 375 kbp), kovalent olarak kapalı, çift iplikli DNA'dan (dsDNA) oluşan, tek lineer bir moleküldür [12,28]. Genom, türe göre değişmek üzere 150-300 farklı protein kodlar. Virionlarda ise, DNA transkripsiyonunda veya proteinlerin ya da nükleik asitlerin modifikasyonunda görev alan çok sayıda enzim de dahil olmak üzere yaklaşık 100 farklı protein çeşidi bulunur. Genel olarak; viral replikasyon için gerekli olan korunmuş proteinler (polimerazlar, diğer viral enzimler ve yapısal proteinler) genomun merkezi bölgesinde kodlanırken, virüs-konak etkileşimlerinde görev alan ve esansiyel olmayan çeşitli proteinler (immünomodülatörler, anti-apoptotik proteinler vb.) genomun daha az korunmuş terminal bölgelerinde kodlanır (Şekil 4) [28].

Genom, bazıları kısmen örtüşebilen, intronlardan yoksun ve yakın aralıklı (*closely spaced*) yerleşmiş protein kodlayan açık okuma çerçeveleri (*open reading frame*, ORF) içerir. ORF'lerden önce ise üç mRNA sınıfının (erken, ara ve geç genler) transkripsiyonunu düzenleyen promotör bölgeler yer alır. DNA replikasyonu başlamadan önce, erken genlerin bir alt sınıfı "bütünlüğü kısmi olarak devam eden ve henüz tam olarak soyulmamış kor yapısı içerisinden" eksprese edilir. Bu ilk genler, genom replikasyonunda ve DNA ve RNA moleküllerinin modifiye edilmesinde görev alan enzimler ile konakçı immün yanıtını nötralize etmekle görevli proteinler de dahil olmak üzere birçok yapısal olmayan proteini kodlar. Erken genler ayrıca ara transkripsiyon faktörlerini kodlarlar. Geç transkripsiyon faktörlerini kodlayan ara genler ise viral genomik DNA replikasyonu sırasında eksprese edilir ve sonraki aşamada gerçekleşecek olan geç gen transkripsiyonu için gereklidirler. Son olarak, geç genler viral DNA replikasyonu gerçekleştikten sonra eksprese edilirler. Geç genler esas olarak yapısal virion proteinlerini ve virion içerisine yerleştirilecek olan erken transkripsiyon faktörlerini kodlarlar. Bazı viral proteinler; translasyon sonrası "proteolitik bölünme, sülfatlanma, açilasyon, miristoilasyon, fosforilasyon, glikozilasyon, ribozilasyon ve palmitoilasyon" süreçleri ile modifiye edilirler. Geç proteinlerin proteolitik bölünmesi işlemi, virion morfogenezi için de gereklidir [28].

Poksviruslarda aynı cinsin üyeleri içerisinde (türler arası) yeni oluşan (*daughter*) moleküller arasında genetik rekombinasyon olaylarının gerçekleştiği gösterilmiştir [28]. Bunun dışında, *Chordopoxvirinae* alt-ailesinde yer alan cinslerin üyeleri arasında (türler arası) ve cinsler arasında enfeksiyöz virüs üreten genetik olmayan genom reaktivasyonu varlığı da gösterilmiştir [28,40].



Şekil 4. Vaccinia virus genom organizasyonu ve bazı viral genlerden üretilen proteinlerin işlevsel özellikleri [12,37,38,41–47]. (*Çizim: Fatih Şahiner*). *Vaccinia virus proteinlerinin burada gösterilen majör fonksiyonları dışında farklı görevleri de bulunmaktadır. Örneğin, vaccinia virusun hücresel tropizminden sorumlu E3, C7 ve K1 proteinlerinden; E3'ün interferon efektörlerini antagonize ederek viral replikasyonu desteklediği bilinirken, C7 ve K1'in ayrıca tip I interferon tarafından indüklenen antiviral efektörleri inhibe edebileceği bildirilmiştir [48]. Kısaltmalar: ITR; terminal ters tekrarlar (*inverted terminal repeats*)

•A3; kor proteini. •A4; kor proteini, yüksek antijenik. •A10; majör kor proteini (protein 4a). •A14; virion membran proteini. •A16; giriş proteini. •A21; giriş proteini. •A26; tutunma proteini (laminin). •A27; tutunma proteini (heparan). •A28; giriş proteini. •A30; morfogenez ilişkili protein. •A35; MHC sınıf II antijen sunumu inhibitörü. •A40; yüzey glikoproteini, immünomodülatör. •A41; kemokin bağlayıcı protein. •A46; NF-kB/IRF3 inhibitörü. •A49; NF-kB inhibitörü. •A50; DNA ligaz. •A52; NF-kB inhibitörü. •A55; hücre içi kelch proteini immünomodülatörü. •A56; NK (*natural killer*) hücre agonisti-antagonisti. •B1; protein kinaz. •B2; poksin, interferon genleri sinyal blokajı. •B7; kemokin bağlayıcı protein. •B8; interferon-gama bağlayıcı protein. •B13; kaspaz inhibitörü. •B14; NF-kB inhibitörü. •B15; IL-1b bağlayıcı protein. •B18; tip I interferon bağlayıcı protein. •B22; serin proteaz inhibitörü. •C2; intrasellüler kelch proteini immünomodülatörü. •C4; NF-kB inhibitörü. •C6; IRF-3 inhibitörü. •C7; konak tropizmi, interferon antagonisti. •C12; IL-18 bağlayıcı protein. •C16; DNA bağımlı protein kinazı bağlar. •C21; kompleman düzenleyici protein. •D1; mRNA capping enzimi büyük alt birimi. •D2; intrasellüler matür virion (IMV) internal yapısal proteini. •D3; IMV yapısal proteini. •D4; viral DNA glikozilaz. •D5; ATPaz, DNA replikasyonu. •D6; erken transkripsiyon proteini alt birimi. •D7; RNA polimeraz alt birimi. •D8; IMV membran proteini, tutunma proteini (kondroitin). •D11; nükleozit trifosfat fosforilaz erken transkripsiyon sonlandırıcısı. •D12; mRNA capping enzimi küçük alt birimi. •D13; IMV kor proteini. •E1; poli(A) polimeraz katalitik alt birimi. •E3; konak tropizmi, dsRNA bağlayıcı protein. •E4; DNA'ya bağımlı RNA polimeraz alt birimi. •E6; replikasyon ve montajda görev alan protein. •E8; replikasyon ve viral fabrikaların biyogenezinde görevli protein. •E11; virion kor proteini. •F1; anti-apoptotik, inflamasyon inhibitörü. •F3; hücre içi kelch proteini immünomodülatörü. •F5; major membran proteini. •F9; giriş proteini. •F10; serin/treonin-protein kinaz 2. •F17; virion montajı ve morfogenez, mTOR'u düzenleyerek konakçı bağışıklık tepkisinin inhibisyonu. •G3; giriş proteini. •G5; nükleaz. •G7; virion yapısal proteini. •G9; giriş proteini. •H1; interferon ile uyarılan bağışıklık tepkilerini bloke etme. •H2; giriş proteini (membran füzyonu için gerekli IMV membran proteini). •H3; tutunma proteini (heparan). •H4; DNA'ya bağımlı RNA polimeraz ilişkili protein. •H5; geç gen transkripsiyon faktörü. •I2; giriş proteini (membran füzyonu için gerekli IMV membran proteini). •I7; morfogenez ile ilişkili kor proteaz (sistein). •I8; RNA helikaz. •J1; morfogenez için gerekli virion proteini. •J3; çok işlevli poli-A polimeraz alt birimi, kap metiltransferaz ve transkripsiyon uzama faktörü. •J4 ve J6; DNA'ya bağımlı RNA polimeraz alt birimleri. •J5; giriş proteini. •K1; konak tropizmi, interferon antagonisti. •K3; eIF2a benzeri protein. •K7; NF-kB/IRF3 inhibitörü. •L1; giriş proteini. •L3; erken genlerin transkripsiyonunda görevli protein. •L4; kor proteini vp8, mikrotübül ilişkili ssRNA/ssDNA bağlayıcı protein. •L5; giriş proteini. •N1; NF-kB inhibitörü/anti-apoptotik. •N2; IRF3 inhibitörü. •O3; giriş proteini.

Chordopoxvirinae alt familyasının her bir cinsinde, nötralize edici antikorlar cinse özgüdür ve türler arasında önemli serolojik çapraz koruma ve çapraz reaktivite vardır. Virüs süspansiyonlarının 0.04 M NaOH ile veya 56°C'de işlenmesiyle elde edilen nükleoprotein antijeni, üyeler arasında yüksek çapraz reaktivite sergiler [28]. İnsan enfeksiyonları ile ilişkili çok sayıda türü barındıran orthopoxvirus cinsinin üyeleri hemaglutinin glikoproteini üretirler (bu durum diğer cinslerde nadirdir) ve bu cinsin türleri arasında yoğun serolojik çapraz reaktivite gözlemlenir [28]. Nötralize edici antikorlar ve hücre aracılı immün yanıt, omurgalı poksvirus enfeksiyonlarının temizlenmesinde önemli rol oynar. Re-enfeksiyon oranları genellikle düşüktür ve daha az şiddetlidir [28].

Replikasyon döngüsü

Viral replikasyonun enfekte olmuş konakçı hücrenin sitoplazmasında meydana gelmesi bakımından bu ailenin üyeleri, çoğu DNA virüsleri arasında benzersizdir (Şekil 5) [12,36]. Viral genom replikasyonunun esas olarak viral DNA tarafından kodlanan enzimlerin ve replikasyon faktörlerinin aracılığı ile gerçekleşmesinden dolayı virüsün konak faktörlerine bağımlılığı çok düşük derecededir [28,36]. Viral replikasyon temel olarak sitoplazma gerçekleşmesine rağmen, replikasyon sonrası transkripsiyonda VITF-2 gibi konakçı nükleer proteinlerinin gerekliliğine dair kanıtlar da vardır [28,49].

Yüz yılı aşkın bir süredir belki binlerce bilim insanının uzun ve yoğun çalışmalarına rağmen bazılarının görevleri ve işlevleri henüz tam olarak anlaşılamamış olan yüz veya daha fazla farklı proteinin her birinin uygun bir ölçü ile ve görev kapsamı ve replikasyondaki görev sırası dikkate alınarak virion içerisindeki en uygun pozisyona yerleştirildiği poksvirus virionlarını elektron mikroskobik boyutlardaki hazine sandıklarına benzetebiliriz. Virüs partikülleri konakçı hücreler içerisinde çoğalırken bir sonraki replikasyon döngüsü için gerekli yazılım programının (DNA), replikasyon kompleksinde görevli enzimlerin, enfeksiyöz virionların yeni konaklardaki hücrelere girebilmeleri için gerekli olan giriş proteinlerinin ve hücrelere ilk girdikleri anda kendilerinden milyonlarca kat daha büyük olan organizmaların (konakçıların) bağışıklık sistemlerindeki en güçlü hücreleri (NK hücreler gibi) ve kompleman, sitokin ve interferonlar gibi bağışıklık sisteminin temel savunma silahlarını hedefleyerek onları bloke etmek üzere programlanmış onlarca proteinin eksiksiz bir şekilde virionlar içerisine paketlenmesi ve bu paketlerin yapısal olarak enfektivitesini yıllarca koruyabilecek şekilde düzenlenmesi gerekmektedir. Hayalimizde canlandırdığımızda hızlı ve karmaşık sahnelerle dolu bir sinemanın adeta baş aktörleri olan bu mikroorganizmaların cansız varlıklar olduğunu düşünmek gerçekten hayret vericidir. Diğer virüslerin çoğuna göre çok daha fazla sayıda proteini (bazıları birden çok işlevli) kodlayacak şekilde programlanmış olan bu virüsler, sanki bir adım daha atabilseler canlı organizmalara dönüşecek gibi duruyor olsalar da, hayat sahibi olmaktan çok uzaklar. Dünyadaki her şeyden bir fayda sağlayan insanoğlu ise bu virüsleri vektör temelli tedavi uygulamalarında kullanırken adeta elektron mikroskobik boyutlardaki parmak uçları ile hücrelerin en ince noktalarına dokunuyor.

Vaccinia virus sitoplazmada replike olduğu için, konak hücre DNA entegrasyonu ve nükleer transkripsiyon hataları ile ilgili sorunlar taşımaz, ayrıca büyük (~25 kb) ve çoklu gen dizilerinin eklenebilmesi gibi avantajları ile çok çeşitli viral, mikrobiyal ve ökaryotik antijenlerin taşınması için (aşı veya terapötik amaçlı) güçlü bir vektör olarak yoğun bir şekilde kullanılmaktadır [11,12]. İnfluenza hemaglutinin proteini, hepatit B yüzey antijeni ve *Plasmodium falciparum* antijenlerini eksprese eden rekombinant vaccinia virus suşları izole edilmiş ve oral bir vahşi yaşam kuduz aşısı geliştirilmiştir [11]. Kanarya çiçeği virusu (canarypox) ve diğer bazı poksviruslar da aşı vektörleri olarak geliştirilmiştir [12].

Replikasyon sırasında üretilen çok sayıda viral gen ürünü, doğuştan gelen bağışıklığı bloke eder ve interferon üretimi ve salgılanması ile TNF-α, IL-1 ve IL-18 gibi proinflamatuar sitokinlerin üretimini engeller [12]. Örneğin, ortopoksviruslar, doğuştan gelen bağışıklık süreçlerinin nükleer faktör-kappa B (NF-kB) aracılı uyarılmasının geniş ölçekli inhibisyonu ve konak kemokinlerine, tip 1 interferona ve komplemana bağlanan ve inhibe eden proteinlerin üretimi de dahil olmak üzere, duyarlı bir konağın savunmasına karşı çoklu

immün kaçış stratejileri sergilerler [3]. MPXV ayrıca, enfekte monositlerin T hücresi reseptör tanıma özelliğini devre dışı bırakarak virüse özgü T hücre yanıtlarından kaçınmak için özgün bir mekanizma kullanır [3,50].

Hücreye giriş

Poksvirusların memeli hücrelerine girişi iki aşamada gerçekleşir; virionların hücre yüzeyine bağlanması (glikozaminoglikanlar, laminin vd.) ve viral çekirdeği (kor) hücresel sitoplazmaya ileten füzyon (giriş) süreci [28,41,51]. Ekstra bir zarfa sahip olan EV'nin hücreye girişi MV'den farklı olsa da, EV dış zarfının hücre yüzeyine bağlandıktan kısa bir süre sonra bozulduğu ve böylece giriş-füzyon aşamasının MV ve EV için benzer olduğu düşünülmektedir [28]. Enfeksiyöz virionlar, füzyon kompleksinin aracılık ettiği bir mekanizma ile hücre zarıyla doğrudan birleşebilmektedir [28]. Giriş işlemi sonrasında, membran yapısı içermeyen (çıplak) kor yapısı ve lateral cisimcikler hücre içerisine iletilir ve kor yapısı mikrotübüller boyunca perinükleer bölgeye taşınır [28].

Erken genlerin ekspresyonu

Enfeksiyondan sonraki 20 dakika içerisinde, her iki DNA dizisinden kor içerisine paketlenmiş olan ve erken transkripsiyon süreci için gerekli olan viral enzimler aracılığı ile genomun yaklaşık %50'sini temsil eden poliadenile mRNA transkriptleri sentezlenir. Erken genler, soyulma (*uncoating*) işlemi henüz tamamlanmamış iken, kor yapısı içerisinden doğrudan eksprese edilir ve konakçı ribozomlarında translasyona uğrarlar [28]. Erken proteinlerin sentezi sırasında, konakçı hücrenin makromoleküler sentezi inhibe edilir [28,36]. Erken genlerden kodlanan ve sayıları yaklaşık 100'ü bulan proteinlerden bazıları ise kor yapısının tamamen parçalanması işlevinde görev alırlar ve böylece soyulma tamamlanır [12].

Erken viral genler, DNA replikasyonu için gerekli proteinleri kodlarlar [36]. Viral çoğalma, konak hücre sitoplazmasında virozomlar veya viral fabrikalar adı verilen ayrı sitoplazmik yapılarda meydana gelir [28,36]. Replikasyon sürecinde üretilen veya kullanılan proteinler ve diğer metabolik atıklardan oluşan bu yapılar bazofilik (B-tipi) inklüzyonlar olarak tanımlanır [28]. Erken elektron mikroskobu gözlemleri, bu bölgelerin nükleer kromozomlara benzeyen yoğun ipliksi materyaller içerdiğini göstermiştir [36]. Araştırmalar ayrıca viral fabrikaların herhangi bir zarla sınırlı olmadığını ve sitoplazmada "serbest" bir yapı olarak bulunduğunu ortaya çıkarmıştır [36]. Erken proteinlerin biriktiği viral fabrikalarda aynı zamanda viral orta ve geç transkripsiyon süreçleri de gerçekleşmektedir.

DNA replikasyonu

Enfeksiyon başlangıcından 90 dakika ila iki saatlik bir süreç sonrası başlayan sitoplazmik DNA sentezinin 2 saat 30 dakikada zirveye ulaştığı gösterilmiştir [36]. Virion montajı başladığında ise DNA sentezi tamamen durmaktadır [36].

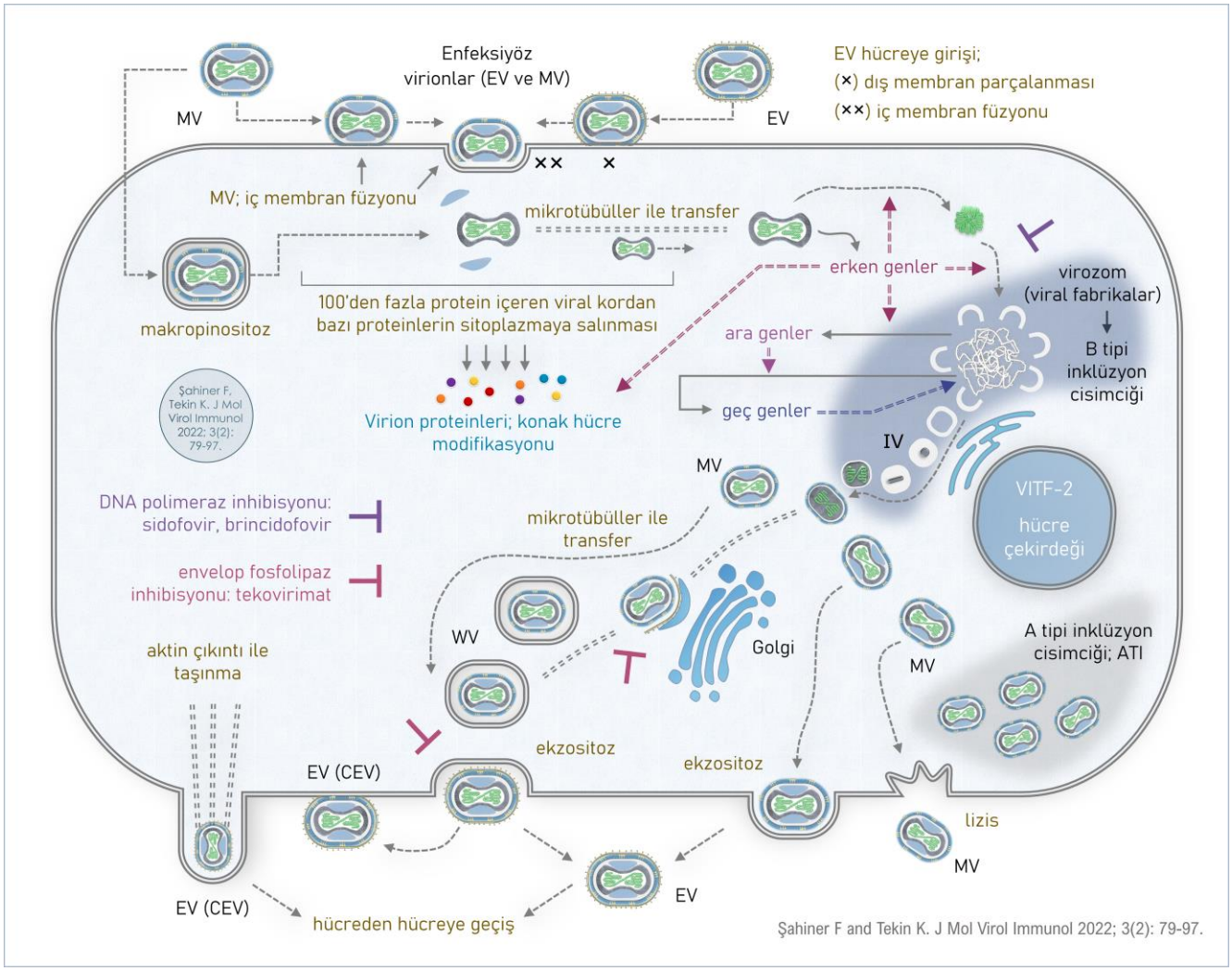
Geç genlerin ekspresyonu

Geç gen ürünleri; yapısal proteinleri ve bir sonraki enfeksiyon döngüsünde erken gen ekspresyonu için gerekli olan ve virion içerisine paketlenmesi gereken bazı enzimler (polimeraz dahil) ve proteinler ile morfogenez için gerekli proteinleri içerir [12,36]. DNA replikasyonu ve ara gen ürünleri (çekirdekten türetilen bazı konakçı proteinlerin de katılımıyla) geç gen ekspresyonuna aracılık ederler [36,49]. Enfeksiyondan yaklaşık 6 saat sonra, DNA replikasyonu ile geç genlerin transkripsiyonu başlatılır [36].

Virion morfogenezi

DNA replikasyonu ve erken, orta ve geç genlerin ekspresyonunu takiben hücre içi virion morfogenezi başlar. Parçacık montajı (*assembly*), endoplazmik retikulum ve trans-Golgi ağı arasındaki ara bölmede hilal şeklindeki zar yapılarının oluşumu ile başlatılır [28]. Virion montajı karmaşıktır ve virüsün ilk enfeksiyöz formu olan hücre içi olgun (matür) virüsü (IMV) oluşturmak için çekirdeğin etrafındaki düz endoplazmik retikulumdan türetilen çift zarlı bir sisterna edinilmesini içerir. Tek zarlı yapılar, viral çekirdek proteinlerini ve genomik DNA'yı çevrelemek için birleştirilir. Replike olmuş konkatamerik (uçtan uca birbirine bağlı çok sayıda tekrarlanan dizilerden oluşan) DNA, birim genomlara çözülür ve paketlenir. Böylece enfeksiyöz MV partikülleri oluşur [28]. MV tamamen enfeksiyözdür ve çoğunlukla hücre içerisinde kalır ve hücre parçalanmasından sonra serbestleşir [12,36]. Bu süreçte viral DNA ve çeşitli proteinler, enfeksiyöz virionların çekirdeği (kor yapısı) içerisinde bir nükleoprotein kompleksi olarak düzenlenir [28].

Birçok memeli poksvirus türünde olgun MV'lerin küçük bir yüzdesi (%1'i), hücre-içi zarflı virionlar (EV) oluşturmak için virüse özgü çok sayıda proteini de içeren ikinci bir zarf (hücresel membran) daha alır [28]. Golgi'ye göç eden ve hücre kaynaklı ikinci bir zarfla sarılan virionlar ekzositoz ile plazma zarından salınabilir ve bu virionlar "hücre dışı zarflı virionlar, EEV" olarak tanımlanır [12]. EV formu, bazı hücre içi bakterilerde olduğu gibi, virüsün hücre dışı alana salınmasını kolaylaştıran konakçı hücrenin aktin kuyruklarını polimerize etme yeteneğine sahiptir [36]. EV'ler, hücresel mikrotübül ağı ile hücrenin periferine ve yüzeyine taşınırlar. Burada virionlar ekzositoz sırasında bazı yapılarını kaybederek EV formunda virionlar oluştururlar. Plazma membranı ile füzyonun nihayetinde bu süreç EV'nin salınımı ile sonuçlanır [28]. EV, hücre yüzeyinde "hücre ilişkili zarflı virion" (*cell associated enveloped virion*, CEV) olarak kalabilir veya ortamda serbest hale gelebilir. CEV partikülleri ayrıca aktin güdümlü çıkıntıların uçlarında hücreden uzağa itilebilir [28].



Şekil 5. Poksviruslarda hücresel replikasyon döngüsü [28,38,49]. (*Çizim: Fatih Şahiner*). Kısaltmalar: CEV; hücre ilişkili zarflı virion (*cell associated enveloped virion*). EV; zarflı (*enveloped*) virion. IV; immatüre virion. MV; olgun (matür) virion. WV; paketlenmiş (*wrapped*) virion. VITF-2 (konakçı nükleer proteini); viral enfeksiyon sırasında vaccinia virus ara transkripsiyon faktörü olarak işlev görür.

Replikasyon sürecinin sonunda üretilen yeni partiküllerden hem MV hem de EV enfeksiyöz karakteristikte olsalar da, iki virion türünde yüzeyel antijenik yapılar birbirinden farklıdır. Enfeksiyon sırasında iki virion tipi muhtemelen yukarıda açıklanan mekanizmalarla yeni bir hücreye alınmadan önce farklı hücresel reseptörlere bağlanırlar [28]. Ancak, EV hücreler tarafından daha hızlı alınır ve bu özellik virüsün vücuda yayılmasında önemli gözükmektedir [12].

Konak ve Doku Tropizmi

Poxviridae ailesi insanları, memeli hayvanları, sürüngenleri ve omurgasızları (böcekler) enfekte eden DNA virüslerinden oluşmaktadır (Şekil 6) [11,28,38,52]. Konak dağılımı alt ailelerde farklılık gösterir; *Entomopoxvirinae* alt-ailesi içerisinde omurgasız böcek türlerini enfekte eden virüsler yer alırken, *Chordopoxvirinae* alt-ailesinde başlıca omurgalı hayvanları enfekte eden ve bazıları insan enfeksiyonları ile ilişkili olan türler yer alır [11,28].

Birçok virüs ailesi için hücrelerdeki spesifik reseptörler virüs türlerinin tropizm özgüllüğünü belirlerken, poksviruslar için spesifik bir konak hücre reseptörü tanımlanmamıştır. Bu nedenle, poksviruslar çok çeşitli memeli hücrelerine bağlanabilir ve bu hücrelere girebilirler. Bu yetenekleri poksvirusların geniş konak aralığını açıklar. Ancak, belirli bir poksvirus türünün replikasyon döngüsünü tam olarak tamamlama yeteneği, farklı enfekte konakçı türleri ve farklı hücre tipleri arasında belirgin şekilde değişir [51].

Parapoksviruslar ve MOCV dışındaki çoğu poksvirus, hücre kültürlerinde kolay ürerler. Tümü, embriyonlu tavuk yumurtalarının koryoallantoik zarında (moleküler yöntemler keşfedilmeden önce ortopoksvirusları birbirinden ayırt etmek için kullanılan) pok yapıları (*pocks*) oluşturur [12]. Poksviruslar için konak aralığı laboratuvar hayvanlarında ve doku kültürlerinde görece geniş olsa da, doğal hayatta genellikle dardır. İnsanları enfekte eden poksviruslar; variola virus (çiçek enfeksiyonu), vaccinia virus ve MOCV dışında zoonotiktir (Şekil 6) [28]. Poksviruslar türlere ve konakçılara göre değişmek üzere bireyler arasında aerosol ve damlacıklar (variola virus), fomitler, enfekte bir hayvanla doğrudan veya dolaylı temastan sonra virüsün küçük cilt sıyrıklarından girmesiyle (orf virusu, sütçü nodülü virusu) ve bazı hayvan poksviruslarında gözlemlendiği gibi artropodlar tarafından mekanik olarak (ısırılma ile) bulaşabilirler [12]. Enfekte hayvanın ısırması, tırmalaması, kontamine et, süt ve süt ürünlerinin pişirilmeden tüketilmesi, laboratuvar kazaları ve hasta bakımı sırasında kontamine materyallere temas diğer bulaş kaynaklarıdır [12,53,54].

Molluscipoxvirus

Bu cinsin tür düzeyinde tanımlanan tek üyesi olan MOCV sadece insanları enfekte eder. Virüs, insanlarda karakteristik cilt lezyonları üretirken, hücre ve doku kültürlerinde çoğaltılamamış ve deney hayvanlarına iletilme işlemleri başarısızlıkla sonuçlanmıştır [12,28,29]. Bununla beraber, at, eşek ve şempanzelerde MCOV-benzeri virusların izole edildiği bildirilmiştir [11,28,55].

Orthopoxvirus

ICTV 2021 sınıflandırmasına göre 12 türü içeren bu cinste sınıflandırılan vaccinia virus ve variola virus insan patojenleri iken, cowpox virus, camelpox virus ve MPXV gibi doğal konakçıları hayvanlar olan bazı ortopoksviruslar insanlarda zoonotik enfeksiyonlara neden olurlar [28,29,56]. Ortopoksvirus enfeksiyonlarının rezervuarlarının ve yayılım alanlarının günümüzde bilinenden çok daha geniş olabileceğini gösteren birçok çalışma bulunmaktadır. Zambiya'da doğal (*wild*) yaşamda yürütülen bir çalışmada hayvan örneklerinde viral DNA varlığı saptanmamış, ancak sivri farelerde (%33.3), kemirgenlerde (%14.7) ve primatlarda (%2.1) serolojik kanıtlara ulaşılmıştır [57].

Camelpox virus

Camelpox virusun yalnızca develeri enfekte ettiği kabul edilir ve ayrıca virüs kurak ve yarı kurak bölgelerle sınırlı gözükmektedir [58]. Develerde türe özgü enfeksiyonlara neden olan camelpox virus, embriyonlu tavuk yumurtalarında (karakteristik pok lezyonları üretmiştir) ve çeşitli hücre dizilerinde karakterize edilmiştir [59]. Elektron mikroskobik incelemeler ve hücre kültürü analizleri kenelerin (*Hyalomma dromaderii*) virüsü barındırdığını göstermiş olsa da; kenelerin virüsü mekanik olarak iletip iletmediği, virüs için gerçek bir rezervuar işlevlerinin olup olmadığı ve transstadial veya transovaryal iletim olasılıkları bilinmemektedir [58].

Cowpox virus

Cowpox virus inekleri, kedileri, kemirgenleri ve bazen de insanları enfekte eden bir ortopoksvirustur [11]. Sığır çiçeği ismine rağmen sığırlarda yaygın görülen bir enfeksiyon etkeni değildir. Virüsün doğadaki ana rezervuarının inekler değil, tarla faresi ve fareler gibi küçük kemirgenler olduğu düşünülmektedir [11]. Sığırlardaki salgınların kaynağı ise halen kesin olarak bilinmemektedir [11]. Kemirgenlerin virüsü zaman zaman ineklere, insanlara, evcil kedilere ve hayvanat bahçesinde barındırılan birkaç hayvan

türüne bulaştırdığı bilinmektedir [12]. Moskova Hayvanat Bahçesi'ndeki bir salgın sırasında vahşi kediler, pumalar ve karıncayiyenler salgından etkilenmiştir; *Felidae* ailesi üyesi büyük kedileri beslemek için kullanılan laboratuvar ratlarından virüs izole edilmiş ve müteakip araştırmalar ile Rusya'daki yabani tarla sincapları ve gerbillerde enfeksiyon varlığı gösterilmiştir [12]. Almanya'da sığır çiçeği virusunun enfekte bir rattan bir sirk filine ve filden de bakıcısına bulaştığı bildirilmiştir [60]. Deri ve mukozalarında yaygın ülseratif lezyonlar gelişen file, tedavi girişimlerinin başarısız olmasının ardından ötenazi uygulanmıştır [12,60]. Hollanda hayvanat bahçesinde sığır çiçeği virusu ile enfekte olan bir okapi olgusu bildirilirken [61], Birleşik Krallık'ta virüsün rezervuar konakçılarının tarla fareleri ve ağaç fareleri olduğu tespit edilmiştir [12]. Sığır çiçeği virusu enfeksiyonu günümüzde nadiren de olsa Batı Avrupa'da yaşayan insanlarda görülmekte olup, insanlara bulaşta en yaygın kaynağın evcil kediler olduğu tespit edilmiştir [12,62].

Ectromelia virus

ECTV neredeyse bir asırdır dünya çapında laboratuvar fare kolonilerini tehdit etmektedir [63]. Bu virüs bir insan patojeni olmasa da, poksvirus enfeksiyonlarının patogenezini ve immünobiyolojisini incelemede ve ayrıca insan ve hayvanlarda yeni ve daha güvenli aşıların üretimi için hayvan modeli tasarımında kullanılmaktadır [20]. ECTV ile yürütülen deneysel çalışmaların biyogüvenlik riskine neden olabileceği yönünde bazı endişeler (işlev kazanımı ile ilişkili endişeler, *gain-of-function concerns*) de bulunmaktadır [64]. ECTV benzeri virusların insanlardan izole edildiğine dair bildirimler de yapılmıştır [56].

Monkeypox virus

Zoonotik MPXV'nin rezervuar konakçısı halen belirsizliğini korumakta, ancak halat sincabı (*rope squirrels*), Gambiya keseli sıçanı ve Batı ve Orta Afrika'da yağmur ormanlarında yaşayan diğer bazı kemirgen türleri ve primatlar en olası adaylar olarak değerlendirilmektedir [7,12,17]. Moleküler çalışmalar, MPXV için genetik varyasyonların düşük düzeyde olduğunu göstermektedir [11]. Bununla beraber virüsün Afrika'dan ithal edilen küçük memelilerden kıta dışındaki evcil ve yabani hayvanlara bulaşabilme ve endemisite kazanma potansiyeli izlenmekte olup, bazı ülkelerde hayvan ticaretine belirli kısıtlamalar getirilmiştir [18]. MPXV'nin tarihçesi ve güncel epidemiyolojik değişikliklere yukarıda değinilmiştir.

Vaccinia virus

Virüsün kökeni kesin olarak bilinmemekle beraber başlangıçta enfekte ineklerden ve daha sonra atlardan izole edildiği düşünülmektedir. Ancak ilginç bir şekilde, bu virüs günümüzde doğal rezervuarı bilinmeyen bir laboratuvar virüsü olarak kabul edilmektedir [11]. Vaccinia virusun inek çiçeğinin (cowpox virus) bir mutantı olduğu veya bir attan türetildiği veya bu hayvanlardan elde edildikten sonra mükerrer pasajlar sonrası özellikleri değişmiş bir virüs olduğu gibi fikirler de öne sürülmüştür [11]. Bununla beraber modern moleküler analizler, vaccinia virusun sığır çiçeği virusundan farklı bir tür olduğunu göstermiş ve variola virusun zayıflatılmış bir formu ya da sığır çiçeği ve variola virus arasında oluşan rekombinan bir tür olmadığını ortaya koymuştur [12].

İnsanlarda aşı kaynaklı vaccinia virus enfeksiyonları ve bu enfeksiyonlar ile ilişkili olarak insandan insana bulaş gösterilmiş olsa da [65], vaccinia virus, bağışıklığı yeterli insanlar ve hayvanlarda ciddi hastalıklara neden olmadığı için deneysel çalışmalar için nispeten güvenli bir viral vektör olarak kabul edilir [11]. İmmünojenik vektörler olarak kullanılmak üzere genetik olarak modifiye edilmiş rekombinan vaccinia viruslar, günümüzde üzerinde çok çalışılan bir araştırma alanıdır. Vaccinia virus, büyük genomu ile rekombinant aşı virüsleri oluşturmak için büyük veya çoklu yabancı gen eklenmesine izin verdiğinden, bu konuda umut vadeden bir araç olmuştur. İnsanları, laboratuvar hayvanlarını ve yaygın doku kültürü hücrelerini içeren geniş konak yelpazesi, bu virüsün kullanılabildiği birçok potansiyel uygulamayı mümkün kılmaktadır [11]. Kanser hücrelerini seçici olarak enfekte etmek ve öldürmek için tasarlanmış genetiği değiştirilmiş (*genetically modified*) bir onkolitik virüs olan CF33-hNIS ile ilk insan deneyinin gerçekleştirildiği henüz (2022) duyurulmuştur [66].

Ata virüsü, Ankara'daki Türk Aşı Enstitüsünde olan ve çiçek aşısı üretimi için buzağı derisinde çoğaltılan vaccinia Ankara suşu 1953 yılında Münih'e gönderilmiş, virüsün embriyonlu tavuk yumurtalarının koryoallantoik zarlarında yapılan pasajlarından (572 seri pasaj) elde edilen vaccinia

virus izolatı üzerinden geliştirilen ve memeli hücrelerinde replikasyon yeteneğinden ve virülans faktörlerinin çoğunu üretmekten yoksun olarak modifiye edilen bir vaccinia virus suşu geliştirilerek "modifiye vaccinia virus Ankara" (MVA) olarak adlandırılmıştır. Güvenlik testleri tamamlanan MVA için çiçek hastalığına karşı üçüncü nesil bir aşı olarak lisans verilmiştir [44].

Brezilya ve Hindistan'da vaccinia virus benzeri poksviruslar ile ilişkili insan ve hayvan enfeksiyonları raporlanırken, özellikle büyükbaş çiftlik hayvanlarının etkilendiği görülmektedir. İnekler başta olmak üzere yabani kemirgenler, at, domuz, eşek, kedi, köpek ve birçok memeliden bu virüsler izole edilmiştir. Bu virüslerin insanlara enfekte hayvanlar ile doğrudan temas veya süt ve süt ürünlerinin tüketimi ile bulaştığı ve virüsün yaban hayatında hayvanlar arasında yayılma döngüsü içinde olduğu belirtilmektedir [53,67].

Variola virus

Variola virus, doğada yalnızca insanları enfekte eden tek ortopoksvirustur [28]. Virüsün bilinen tek rezervuarı insanlardır, bununla beraber bir hayvan rezervuarının veya insanlara adapte olabilen yakın ilişkili bir hayvan virüsünün ortaya çıkmasının mutlak bir şekilde dışlanamayacağı belirtilmektedir [2]. Doğu Sibirya, Yakutistan'da 1628-1640 yılları arasındaki bir salgın sırasında öldüğü öngörülen mumyalanmış bir insan cesedinden alınan örneklerde PCR yöntemi ile bütünlüğü bozulmamış küçük DNA parçaları üzerinden çiçek virusu genomunun bazı bölümleri elde edilmiş ve virüsün filogenisine dair yeni bilgilere ulaşılmıştır [68]. Bu virüsün potansiyel biyoterörizm ajanı olması (kategori A) nedeniyle hastalığın doğal olarak yeniden ortaya çıkma riski, diğer hayvan virüsleri ile etkileşimleri ve poksvirusların laboratuvarlarda genetik manipülasyonu olasılıklarını tanımlamak önem arz etmektedir [2,32]. Bahsedilen çalışmada ulaşılan veriler, Sibirya permafrostundaki mumyalanmış donmuş cisimlerin, eski patojenlere ait DNA parçalarının rezervuarı olduğunu göstermiştir [2].

Variola virusun tüm mevcut stoklarının yok edilmesi konusundaki tartışmalar devam etmektedir. Dünya Sağlık Asamblesi'nin Mayıs 2011'de düzenlenen 64. toplantısında, delegelerin çoğunluğu, çiçek hastalığına neden olan variola virusun kalan stoklarının yok edilmesi gerektiği görüşünü yeniden onaylamıştır [3]. Ancak bu önlemin tam olarak ne zaman uygulanması gerektiğinin değerlendirilmesi, hastalığın yeniden ortaya çıkması durumunda tedavi ve kontrolüne yönelik araçların geliştirilmesine yönelik önemli araştırmaların tamamlanmasına kadar birkaç yıl için ertelenmiştir. Virüsün tamamını gerektiren daha fazla bilimsel araştırmanın yapılabileceğini (örneğin, genomun virülans segmentinin belirlenmesi) ve variolanın benzersiz konak özgüllüğünün onu potansiyel olarak bilimsel araştırmalar için değerli bir varlık haline getirdiğini öne sürenler olduğu gibi, uzun zaman önce salgın hastalıklar sırasında toplanan numunelerin hala yetkisiz laboratuvarlarda bulunabileceği endişesini taşıyan bilim insanları ise çiçek virusu genomunun zaten dizilendiğini ve deneysel çalışmalarda daha güvenli çalışma koşulları gerektiren maymun çiçeği gibi diğer poksvirusların kullanılabileceğini dile getirmektedir [11]. Günümüzde sentetik DNA'lar ile zaten bilinen poksvirus genom dizilerinin yeniden düzenlenmesi ve variola virus da dahil olmak üzere tüm poksvirusların yeniden kazanılması teorik olarak mümkün olduğundan, bu durum yüksek düzeyli bir küresel risk olarak değerlendirilebilir [32].

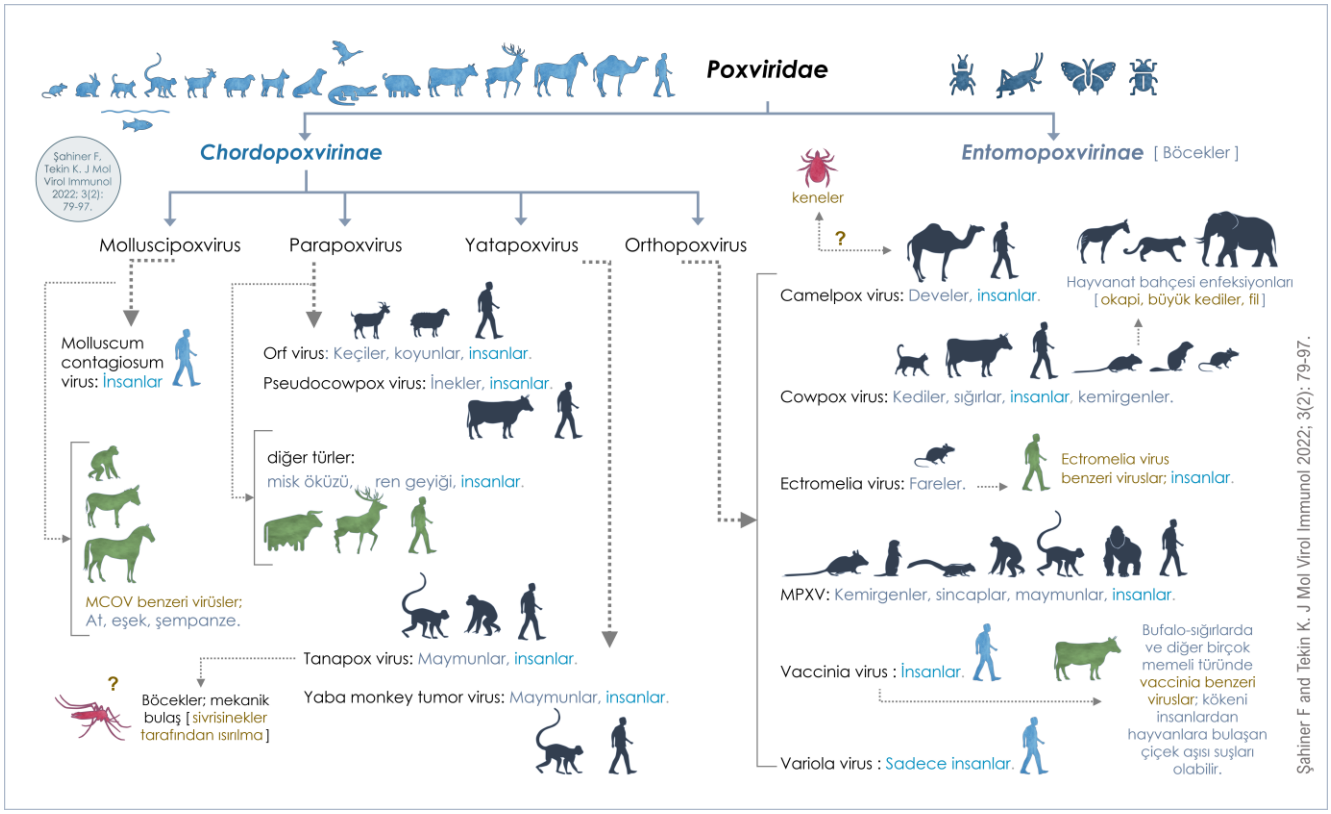
Parapoxvirus

ICTV 2021 sınıflandırmasına göre 5 türü içeren bu cinste yer alan türler genel olarak memeli hayvanlarda (koyun, keçi, sığır, geyik ve fok gibi) enfeksiyonlara neden olmaktadır [28,29]. Bu cinste yer alan orf virusu ve pseudocowpox virus insanlarda enfeksiyonlara neden olabilen türlerdir [11,12]. Orf virusu, koyun ve keçileri enfekte ederken veterinerler, kasaplar ve çiftlik hayvanları veya ürünleriyle uğraşan insanların ellerinde lokalize lezyonların geliştiği enfeksiyonlara neden olabilmektedir [11,12]. Bu virüs, özellikle koyunlarda ekonomik öneme sahiptir. Enfekte kuzular düzgün büyümeyebilir ve lezyonlar sekonder etkenlerle enfekte olabilir. Buna karşın, insan enfeksiyonları nispeten önemsizdir [11]. Yanık ünitelerinde görülen ciddi ve yaygın orf enfeksiyonları da tanımlanmıştır [54]. Bu cinsin diğer üyesi pseudocowpox virus ise paravaccinia olarak adlandırılan sığırların meme uçlarını enfekte eden ve insanlara bulaştığında

sütçü nodülleri olarak adlandırılan bir hastalığa neden olur [11]. Nadir vakalar olarak ren geyiği ve misk öküzü parapoksviruslarının neden olduğu insan enfeksiyonları (kutanöz cilt lezyonları) da bildirilmiştir [69].

Yatapoxvirus

ICTV 2021 sınıflandırmasına göre bu cinste tanapox virus ve YNTV olmak üzere iki tür bulunur [29]. Bu virüsler doğal olarak tropikal Afrika'daki maymun türlerinde görülmektedir. Tanapox virus ekvatoral Afrika'ya özgüdür ve Kenya'dan DRC'ye kadar uzanan yağmur ormanlarında yaşayan primatlarda enfeksiyonlara neden olur [11,12]. Virüs, genel olarak bu bölgelerdeki primatlarda yağmur mevsimi boyunca böceklerin mekanik bulaştırmasından kaynaklı lokalize lezyonlar üreten enfeksiyonlara neden olmaktadır [28]. Lezyonlar genellikle çift katmanlı viral zarfa sahip enfeksiyöz virionlar içerir [28]. Tanapox virusun doğrudan insandan insana bulaşı ise henüz gözlemlenmemiştir [70]. Tanapox virus ilişkili zoonotik insan enfeksiyonları papül, püstül ve son olarak veziküllere ilerleyen deri lezyonları şeklindedir [12]. Tanapox virus ayrıca günümüzde onkolitik tedavi potansiyeli üzerinde çalışılan poksviruslardan biridir [21] Başlıca primatlarda proliferatif enfeksiyonlara neden olan YMTV ise enfekte maymunlarla temas ile insanlara bulaşabilir ve insanlarda primatlardakine benzer lezyonlara neden olur [12,28]. Laboratuvar kaynaklı YMTV ilişkili insan enfeksiyonları da bildirilmiştir [71]. YMTV enfeksiyonu, Afrika yeşil maymunlarında yüzün tüysüz bölgelerinde, avuç içlerinde, interdigital alanlarda ve burun deliklerinin, sinüslerin, dudakların ve damakların mukozal yüzeylerinde büyük, iyi huylu tümörler (epidermal histiyositomlar) oluşturur [12]. Bu tümörlerin enfeksiyon bölgesine göç eden histiyositlerden türediği düşünülmektedir [23].



Şekil 6. Tıbbi önemi olan poksvirus türleri için rezervuar veya potansiyel konaklar (konaklar burada belirtilenlerle sınırlı değildir) [11,20,51,55,56,70–74]. (*Çizim: Fatih Şahiner*)

Sonuç

Çiçek aşılarının etkilerinin azalması ile birlikte gelecekte zoonotik poksvirus enfeksiyonları ile daha sık karşılaşma olasılığı önemli bir gerçeklik olarak karşımızda durmaktadır. Sağlık hizmeti sunan kişilerin, veteriner hekimlerin ve toplumun farkındalığı çok önemli iken, laboratuvar testlerinin kurulması ve standardize edilmesi, salgın ve hasta yönetimi ile aşı üretim ve tedarik süreçlerinin nasıl yürütüleceğinin planlanması gerekmektedir.

Çıkar beyanı: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemiştir. Makalenin içeriğinden ve yazılmasından tek başına yazarlar sorumludur. **Finansal destek:** Bu çalışmaya finansal destek verilmemiştir.

Kaynaklar

1. Brown K, Leggat PA. Human Monkeypox: Current State of Knowledge and Implications for the Future. Trop Med Infect Dis 2016; 1(1): 8. [Crossref]

2. Thèves C, Biagini P, Crubézy E. The rediscovery of smallpox. Clin Microbiol Infect 2014; 20(3): 210-8. [Crossref]

3. Reynolds MG, Damon IK. Outbreaks of human monkeypox after cessation of smallpox vaccination. Trends Microbiol 2012; 20(2): 80-7. [Crossref]

4. 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.

5. Kozlov M. Monkeypox goes global: why scientists are on alert. Nature 2022; 606(7912): 15-6. [Crossref]

6. Şahiner F. Can Facial Masking Slow Down the Spread of SARS-CoV-2 by a Variolation-like Effect? J Mol Virol Immunol 2020; 1(2): 19-23. [Crossref]

7. Parker S, Nuara A, Buller RM, Schultz DA. Human monkeypox: an emerging zoonotic disease. Future Microbiol 2007; 2(1): 17-34. [Crossref]

8. 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]

9. 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]

10. 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]

11. Diven DG. An overview of poxviruses. J Am Acad Dermatol 2001; 44(1): 1-16. [Crossref]

12. 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]

13. Behbehani AM. The smallpox story: life and death of an old disease. Microbiol Rev 1983; 47(4): 455-509. [Crossref]

14. Strassburg MA. The global eradication of smallpox. Am J Infect Control 1982; 10(2): 53-9. [Crossref]

15. 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]

16. 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]

17. 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].

18. Mahase E. Monkeypox: What do we know about the outbreaks in Europe and North America? BMJ 2022; 377: o1274. [Crossref]

19. Formenty P, Muntasir MO, Damon I, Chowdhary V, Opoka ML, Monimart C, et al. Human monkeypox outbreak caused by novel virus belonging to Congo Basin clade, Sudan, 2005. Emerg Infect Dis 2010; 16(10): 1539-45. [Crossref]

20. Sigal LJ. The Pathogenesis and Immunobiology of Mousepox. Adv Immunol 2016; 129: 251-76. [Crossref]

21. Suryawanshi YR, Zhang T, Razi F, Essani K. Tanapoxvirus: From discovery towards oncolytic immunovirotherapy. J Cancer Res Ther 2020; 16(4): 708-12. [Crossref]

22. 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]

23. 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]

24. Bearcroft WG, Jamieson MF. An outbreak of subcutaneous tumours in rhesus monkeys. Nature 1958; 182(4629): 195-6. [Crossref]

25. Knowles DP. Poxviridae (Chapter 7). In: MacLachlan NJ, Dubovi EJ (eds), Fenner's Veterinary Virology, 4th edition. 2011, Elsevier Academic Press, Amsterdam. pp:151-65. [Crossref]

26. Riedel S. Edward Jenner and the history of smallpox and vaccination. Proc (Bayl Univ Med Cent) 2005; 18(1): 21-5. [Crossref]

27. Damaso CR. Revisiting Jenner's mysteries, the role of the Beaugency lymph in the evolutionary path of ancient smallpox vaccines. Lancet Infect Dis 2018; 18(2): e55-e63. [Crossref]

28. 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 [Accessed May 22, 2022].

29. International Committee on Taxonomy of Viruses, Washington, DC. Virus Taxonomy: 2021, July 2021. Available at: https://talk.ictvonline.org/taxonomy/ [Accessed May 22, 2022].

30. Abrahão JS, Silva-Fernandes AT, Assis FL, Guedes MI, Drumond BP, Leite JA, et al. Human Vaccinia virus and Pseudocowpox virus co-infection: clinical description and phylogenetic characterization. J Clin Virol 2010; 48(1): 69-72. [Crossref]

31. 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]

32. 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]

33. 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].

34. 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].

35. Federico M. Giorgi, Daniele Pozzobon, Antonio Di Meglio, Daniele Mercatelli. Genomic characterization of the recent monkeypox outbreak. bioRxiv 2022.06.01.494368. [Crossref]

36. Tolonen N, Doglio L, Schleich S, Krijnse Locker J. Vaccinia virus DNA replication occurs in endoplasmic reticulum-enclosed cytoplasmic mini-nuclei. Mol Biol Cell 2001; 12(7): 2031-46. [Crossref]

37. Moussatche N, Condit RC. Fine structure of the vaccinia virion determined by controlled degradation and immunolocalization. Virology 2015; 475: 204-18. [Crossref]

38. ViralZone, Swiss Institute of Bioinformatics, Switzerland. Poxviridae. Available at: https://viralzone.expasy.org/174?outline=all_by_species [Accessed May 22, 2022].

39. Henderson DA. The eradication of smallpox--an overview of the past, present, and future. Vaccine 2011; 29 Suppl 4: D7-9. [Crossref]

40. Yao XD, Evans DH. High-frequency genetic recombination and reactivation of orthopoxviruses from DNA fragments transfected into leporipoxvirus-infected cells. J Virol 2003; 77(13): 7281-90. [Crossref]

41. Moss B. Poxvirus cell entry: how many proteins does it take? Viruses 2012; 4(5): 688-707. [Crossref]

42. Al Ali S, Baldanta S, Fernández-Escobar M, Guerra S. Use of Reporter Genes in the Generation of Vaccinia Virus-Derived Vectors. Viruses 2016; 8(5): 134. [Crossref]

43. Smith GL, Benfield CTO, Maluquer de Motes C, Mazzon M, Ember SWJ, Ferguson BJ, et al. Vaccinia virus immune evasion: mechanisms, virulence and immunogenicity. J Gen Virol 2013; 94(Pt11): 2367-92. [Crossref]

44. Volz A, Sutter G. Modified Vaccinia Virus Ankara: History, Value in Basic Research, and Current Perspectives for Vaccine Development. Adv Virus Res 2017; 97: 187-243. [Crossref]

45. Chung CS, Chen CH, Ho MY, Huang CY, Liao CL, Chang W. Vaccinia virus proteome: identification of proteins in vaccinia virus intracellular mature virion particles. J Virol 2006; 80(5): 2127-40. [Crossref].

46. Shenouda MM, Noyce RS, Lee SZ, Wang JL, Lin YC, Favis NA, et al. The mismatched nucleotides encoded in vaccinia virus flip-and-flop hairpin telomeres serve an essential role in virion maturation. PLoS Pathog 2022; 18(3): e1010392. [Crossref]

47. Shchelkunov SN, Totmenin AV, Safronov PF, Mikheev MV, Gutorov VV, Ryazankina OI, et al. Analysis of the monkeypox virus genome. Virology 2002; 297(2): 172-94. [Crossref].

48. Meng X, Jiang C, Arsenio J, Dick K, Cao J, Xiang Y. Vaccinia virus K1L and C7L inhibit antiviral activities induced by type I interferons. J Virol 2009; 83(20): 10627-36. [Crossref]

49. Giotis ES, Laidlaw SM, Bidgood SR, Albrecht D, Burden JJ, Robey RC, et al. Modulation of Early Host Innate Immune Response by an Avipox Vaccine Virus' Lateral Body Protein. Biomedicines 2020; 8(12): 634. [Crossref]

50. Hammarlund E, Dasgupta A, Pinilla C, Norori P, Früh K, Slifka MK. Monkeypox virus evades antiviral CD4+ and CD8+ T cell responses by suppressing cognate T cell activation. Proc Natl Acad Sci U S A 2008; 105(38): 14567-72. [Crossref]

51. McFadden G. Poxvirus tropism. Nat Rev Microbiol 2005; 3(3): 201-13. [Crossref]

52. Seitz K, Kübber-Heiss A, Auer A, Dinhopl N, Posautz A, Mötz M, et al. Discovery of a phylogenetically distinct poxvirus in diseased Crocodilurus amazonicus (family Teiidae). Arch Virol 2021; 166(4): 1183-91. [Crossref]

53. 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]

54. Midilli K, Erkiliç A, Kuşkucu M, Analay H, Erkiliç 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]

55. Ehmann R, Brandes K, Antwerpen M, Walter M, V Schlippenbach K, Stegmaier E, et al. Molecular and genomic characterization of a novel equine molluscum contagiosum-like virus. J Gen Virol 2021; 102(3): 001357. [Crossref]

56. Diaz-Cánova D, Moens UL, Brinkmann A, Nitsche A, Okeke MI. Genomic Sequencing and Analysis of a Novel Human Cowpox Virus With Mosaic Sequences From North America and Old World Orthopoxvirus. Front Microbiol 2022; 13: 868887. [Crossref]

57. 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]

58. Duraffour S, Meyer H, Andrei G, Snoeck R. Camelpox virus. Antiviral Res 2011; 92(2): 167-86. [Crossref]

59. 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]

60. 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]

61. Zwart P, Gispen R, Peters JC. Cowpox in okapis Okapia johnstoni at Rotterdam zoo. Br Vet J 1971; 127(1): 20-4. [Crossref]

62. Vestey JP, Yirrell DL, Norval M. What is human catpox/cowpox infection? Int J Dermatol 1991; 30(10): 696-8. [Crossref]

63. Mavian C, López-Bueno A, Martín R, Nitsche A, Alcamí A. Comparative Pathogenesis, Genomics and Phylogeography of Mousepox. Viruses 2021; 13(6): 1146. [Crossref]

64. Adamovicz J. 10 - Select agent program impact on the IBC Author links open overlay panel. In: Baskin CR, Zelicoff AP (eds), Ensuring National Biosecurity (1st Edition). 2016, Academic Press, Elsevier. pp:169-84. [Crossref]

65. 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]

66. National Institutes of Health (NIH), New York, USA. National Library of Medicine (NLM); ClinicalTrials.gov. A Study of CF33-hNIS (VAXINIA), an Oncolytic Virus, as Monotherapy or in Combination With Pembrolizumab in Adults With Metastatic or Advanced Solid Tumors (MAST). Available at: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05346484 [Accessed May 29, 2022].

67. 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]

68. Biagini P, Thèves C, Balaresque P, Géraut A, Cannet C, Keyser C, et al. Variola virus in a 300-year-old Siberian mummy. N Engl J Med 2012; 367(21): 2057-9. [Crossref]

69. Falk ES. Parapoxvirus infections of reindeer and musk ox associated with unusual human infections. Br J Dermatol 1978; 99(6): 647-54. [Crossref]

70. 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]

71. 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]

72. 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]

73. 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]

74. Sezen K, Demirbağ Z. Entomopoksvirüsler ve Biyolojik Kontrol. Türkiye Parazitoloji Dergisi 2005; 29(4): 280-6.