

GEBELİKTE MAYMUN ÇİÇEĞİ HASTALIĞI BİLGİLENDİRME BELGESİ

24 Temmuz 2022

Monkeypox (Maymun Çiçeği Hastalığı)'a, *Poxviridae* ailesindeki *Orthopoxvirus* cinsinin bir üyesi olan maymun çiçeği virüsü neden olur. *Orthopoxvirus* cinsinin diğer üyeleri Camelpox, Cowpox, Variola gibi diğer canlı türlerinde de görülebilen zoonotik virüslerdir. Variola genel olarak bilinen ismi ile ÇİÇEK HASTALIĞI etkin aşılamaya ile dünya üzerinden 1980 yılında eradike edilmiştir (1). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), 21 Mayıs 2022'de endemik olmayan ülkelerde ortaya çıkan semptomatik olgular ile temas eden kişiler aracılığı ile toplumsal bulaşmanın olduğunu belgeleyerek Maymun çiçeği virüsü ile küresel bir salgının ortaya çıkabileceğini bildirmiştir. COVID-19 sonrası kapanma tedbirlerinin kaldırılması ve şu anda bir salgın yaşayan ülkeler arasında gerçekleşen seyahatler nedeniyle gebe kadınlarda enfeksiyon olasılığı yüksektir. Maymun çiçeği ve çiçek hastalığı ile insanlarda oluşan enfeksiyonlar, ciddi konjenital enfeksiyon, gebelik kaybı ve maternal morbidite ve mortalite riski taşıyabilir. Ülkemizde ilk olgunun 30. Haziran.2022 tarihinde bildirilmesinden sonra hastalığın yaygınlaşabilme ve gebelerde de görülebilmeye olasılığına karşı TMFTP Derneği olarak bu bilgilendirme belgesi hazırlanmıştır.

Maymun Çiçeği Hastalığı (Monkeypox) Nedir?

Maymun Çiçeği Hastalığı, klinik olarak geçmişte çiçek hastalarında görülenlere benzer semptomları olan viral bir zoonozdur (hayvanlardan insanlara bulaşan bir virüs). Hastalık, Orta ve Batı Afrika'da, genellikle tropikal yağmur ormanlarına yakın kırsal alanlarda görülmekte iken son yıllarda kentsel alanlardan da vaka bildirimleri olmaya başlamıştır. Virüsün yayılımında rolü olan hayvan konakları, kemirgenler ve primatlardır. Hastalık Demokratik Kongo Cumhuriyeti'nde yaygındır ve en çok olgu buradan bildirilmiştir (2).

Maymun Çiçeği Hastalığı Nasıl Bulaşır?

Maymun çiçeği hastalığının ana konağı kemirgenlerdir (Sincap, sıçan, fare, primatlar). Doğal rezervuarı bilinmemektedir. Maymun çiçeği virüsünün insanlara bulaşması, enfekte hayvanlar tarafından ısırılma veya enfekte hayvanın kanı, eti, vücut sıvıları veya cilt ve mukozal lezyonları ile doğrudan temas yoluyla gerçekleşebilir. Doğrudan yakın temas ve solunan havadaki damlacık enfeksiyonu yoluyla insandan insana bulaşma nadirdir. Cinsel temastan mı yoksa ilişki sırasındaki yakın temastan mı kaynaklandığı net olmamakla birlikte cinsel yolla bulaşma da mümkün olabilir (3).

Hastalığın Doğal Seyri Nasıldır?

Maymun çiçeğinin kuluçka süresi genellikle 6-14 gündür, ancak 5-21 gün arasında değişebilir. Bunu ateş, terleme, baş ağrısı, miyalji ve yorgunluk ile karakterize bir prodromal faz izler. Deri döküntüsü dönemi genellikle ateşin ortaya çıkmasından 1-3 gün sonra başlar.

Döküntüler ağırlıklı olarak yüz ve ekstremitelerde bulunur. Makülopapüler olarak başlayan lezyonlar daha sonra veziküllere, püstüllere ve sonunda kabuklara dönüşür (Resim 1).



Resim 1. Maymun Çiçeği Hastalığında görülen makulopapüler ve veziküler lezyonlar. Kaynak: <https://www.cdc.gov/poxvirus/monkeypox/pdf/What-Clinicians-Need-to-Know-about-Monkeypox-6-21-2022.pdf>

Maymun Çiçeği Hastalığının Klinik Bulguları Nasıldır?

Klinik bulgular ateş, yoğun baş ağrısı, lenfadenopati (lenf düğümlerinin şişmesi), sırt ağrısı, miyalji (kas ağrıları) ve yoğun halsizlik ile başlar. Bu bulgular ilk 5 gün ön plandadır. Ayırıcı tanıda düşünülen diğer suçiçeği, kızamık ve çiçek hastalığından farklı olarak lenfadenopati gelişimi maymun çiçeği hastalığında daha belirgin ve ön plandadır. Bu nedenle maymun çiçeği hastalığı için tanıyı destekleyici bulgu olarak kabul edilebilir. Deri döküntüleri genellikle ateşin ortaya çıkmasından sonraki 1-3 gün içinde başlar. Döküntü, gövdeden ziyade yüz ve ekstremitelerde yoğunlaşma eğilimindedir (1).

Gebelik Maymun Çiçeği Hastalığından Nasıl Etkilenir?

İlk kez Demokratik Kongo Cumhuriyetinden 2007 ve 2011 yılları arasında gebelikleri esnasında Maymun Çiçeği virüsü ile enfekte olmuş 4 olguya ait bulgular yayınlandı. Bu olguların 2'si erken dönemde spontan abortus ile sonlanmıştır. Orta derecede enfeksiyon bulguları olan üçüncü olguda, başlangıçta 10^2 genom kopyası/ml varken, sıtma enfeksiyonunun da olaya karışması ile genom kopya sayısı 10^6 kopya/ml ye yükselmiş ve 18. Haftada ölü doğum gerçekleşmiştir. Fetusta yaygın deri döküntüleri, fetal doku, umbilikal kordonda ve plasentada maymun çiçeği virüsü DNA'sı saptanmıştır. Bu bulgular virüsün vertikal geçişini doğrulamaktadır. Diğer olguda ise bulgular hafif seyretmiş ve bu olgu termde hastalık belirtileri olmayan bir bebek doğurmuştur (2).

Maymun Çiçeği Hastalığında Vaka Tanımları Nasıldır?

Olası Vaka: Hem **ateş ile birlikte halsizlik, baş ağrısı, kas ağrısı, eklem ağrısı ve lenfadenopati** bulgularından biri veya birkaçının olması; ve hem de ek olarak bu yakınmalardan önceki son 21 gün içerisinde maymun çiçeği hastalığı tanısı doğrulanmış birisi ile temas öyküsünün olması VEYA **cilt döküntüleri** (aynı yaşta/dönemde olan ve yüz ile ekstremitelerde daha hâkim veziküler veya püstüler lezyonların varlığı) VEYA **seyahat öyküsü** (ilk bilgilere göre Belçika, İspanya ve Orta ve Batı Afrika ülkeleri vb. olguların görüldüğü ülkelere) **Kesin Vaka** :Olası vaka tanımına uyan kişiden alınan örnekte PCR (Polimeraz Zincir reaksiyonu) pozitifliğinin tespit edilmesi. Bu konuda daha ayrıntılı bilgiler için Sağlık Bakanlığı tarafından yayınlanan rehberden yararlanılabilir (1).

Maymun Çiçeği Hastalığının Tanısı Nasıl Konur?

Maymun çiçeği hastalığı kuşkusunu akla getiren bulguları olan gebelerde (döküntü veya yeni genital lezyonlar gibi), kişinin bir orta veya batı Afrika ülkesine seyahat öyküsü olup olmadığına bakılmaksızın, ayırıcı tanıda maymun çiçeği enfeksiyonu düşünülmelidir. Lezyonlardan alınacak sürüntü örneklerinden polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) testi yapılarak tanı konur.

Maymun Çiçeği Hastalığı Kuşkusunu Taşıyan Gebelerden Nasıl Örnek Alınmalıdır?

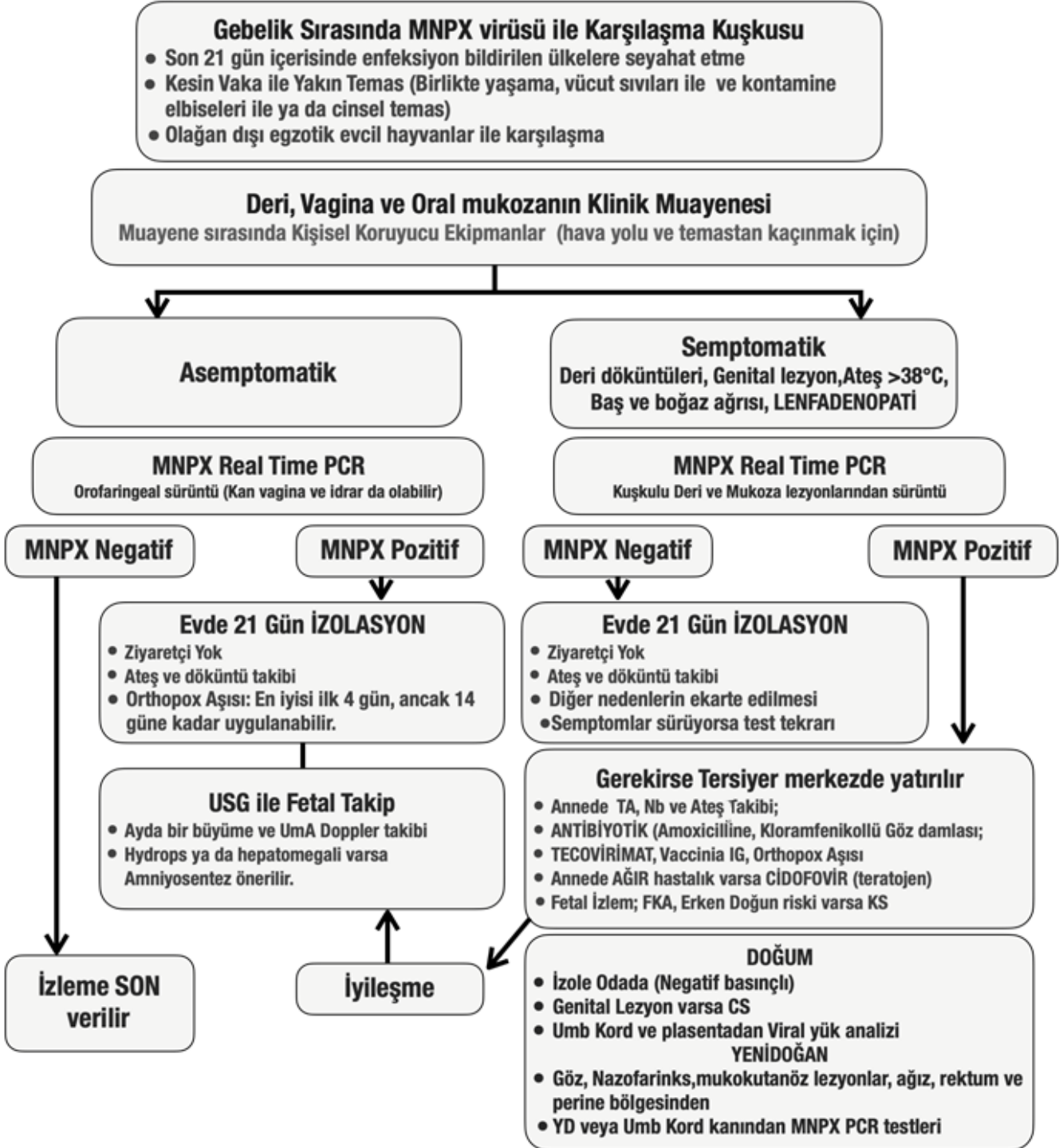
Olası vakalardan örnek alınırken gebe cerrahi maske kullanmalıdır. Sağlık personeli de N95 maske, gözlük veya siperlik, eldiven ve önlük gibi kişisel koruyucu ekipman kullanmalıdır. Maymun çiçeği için en uygun teşhis örnekleri cilt lezyonlarından – vezikül kabuğunun üst kısmından veya veziküllerden ve püstüllerden gelen sıvıdan ve kuru kabuklardan elde edilir. Mümkün olduğunda biyopsi alınması da düşünülebilir. **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. Alınan örnek kuru, steril bir tüpe konulmalıdır. **Viral taşıma ortamına, besiyerine gerek yoktur.**



Çiçek Aşısı Olmak Maymun Çiçeğine Karşı da Koruma Sağlar mı?

Tarihsel veriler, variola bağışıklamasına karşı antikör yanıtının, 30 yıldan fazla bir süredir maymun çiçek hastalığının kontrolüne yardımcı olduğunu göstermektedir. Maymun Çiçeği virüsünün yakın zamanda yeniden ortaya çıkması, 30 yıl önce bireylerde çiçek hastalığı aşısı tarafından sağlanan çiçek virüslerine karşı çapraz koruyucu bağışıklığın olası azalmasına ve ayrıca çiçek aşısının artık rutin olarak uygulanmamasına bağlı olarak aşılınmamış kişilerin sayısının giderek artışına bağlanabilir. Buna uygun olarak, eğer enfeksiyon doğumdan önce geçirilirse, annede oluşan antikörlerin yenidoğanı koruyabilmesi muhtemeldir (5).

Gebelik Sırasında Maymun Çiçeği virüsü ile Karşılaşma Durumunda Klinik İzlem Nasıl Yapılmalıdır?
Klinik izlemde aşağıdaki şekil 1. deki şema yol göstericidir.



Şekil 1. Gebelik Sırasında Maymun Çiçeği virüsü ile Karşılaşma Durumunda Klinik İzlem

Kısaltmalar: MNPX: Monkeypox, PCR: Polimeraz Zincir Reaksiyonu, USG: Ultrasonografi, Umb: Umbilikal, YD: Yenidoğan

Gebelikte Annenin Tedavisi Nasıl Yapılmalıdır?

Şu anda maymun çiçeğini tedavi etmek için özel bir ilaç yoktur, ancak antiviral ilaçlar cidofovir, brincidofovir ve tecovirimat'ın tedavi amacı ile kullanılması düşünülebilir. Ağır hastalığı olan gebelerde tedavi amacı ile tecovirimat ve vaccinia immun globülin (VIG), ağır hastalığı olan gebelerde düşünülebilir. Tecovirimat, ortopoksvirüs VP37 zarf proteininin bir inhibitörüdür. Avrupa İlaç Ajansı, maymun çiçeği için tecovirimat'ı onaylamıştır. Tecovirimat, ABD'de, maymun çiçeği de dahil olmak üzere, variola dışı orthopoksvirüs enfeksiyonlarının ampirik tedavisi için genişletilmiş erişimli Araştırmaya Dayalı Yeni İlaç protokolü altında kullanılabilir. Tecovirimat ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından yetişkinlerde ve ağırlığı >3 Kg olan çocuklarda çiçek hastalığının (smallpox) tedavisi için onaylanmıştır. Yine FDA verilerine göre tecovirimat, hayvan çalışmalarında embriyotoksik ve teratojenik etki göstermemektedir (3,6).

VIG, çiçek hastalığı AŞISI ile bağışıklanmış bireylerin plazmalarından saflaştırılan bir antikorlar kokteyldir. Maymun çiçeği tedavisinde VIG'nin etkinliğine ilişkin mevcut veri yoktur. ABD Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri (CDC), canlı zayıflatılmış bir virüsü içeren aşılamanın kontrendike olacağı T-hücre fonksiyonunda ciddi immün yetmezliğe sahip olan ve maymun çiçek hastalığına maruz kalan kişilerde profilaktik kullanım için düşünülebileceğini tavsiye etmektedir. Hamilelikte VIG hakkında çok az şey bilinmesine rağmen, diğer immüno globulinler genellikle gebelikte güvenli oldukları için kullanılmasında sakınca bulunmamaktadır (3).

Maymun Çiçeği Hastalığından Aşı ile Korunmak Mümkün müdür?

Çiçek hastalığı için rutin aşılama neredeyse 50 yıl önce sona ermiş olsada, o zamandan önce aşılanmış insanların hala maymun çiçeğine karşı çapraz korumaya sahip oldukları düşünülür.

ABD Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri, hamilelikte maymun çiçeği virüsüne yüksek riskli maruziyet meydana gelirse, maymun çiçek hastalığına karşı %85 çapraz koruyucu bağışıklık sağlayan canlı çiçek aşısı ACAM2000'in acil kullanımına izin vermiştir. Bununla birlikte hastalara ACAM2000 aşılarından kaynaklanan, erken doğum, ölü doğum, yenidoğan ölümü gibi nadir görülen riskler hakkında bilgi verilmelidir (3,6).

MVA-BN® üçüncü nesil canlı ancak replike olmayan bir aşıdır. Bu aşı ile temas sonrası aşılama ile hastalık hafifletilebilir. Mevcut maymun çiçeği salgınında, gerek Birleşik Krallık Sağlık Güvenlik Kurumu ve gerekse ABD Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri, kesin vakalar ile temas sonrasında ideal olarak 4 gün içinde ve en fazla 21 güne kadar sağlık çalışanlarının ve temaslı kişilerin aşılanmalarını önermektedir. Aşının maruziyetten sonraki 14 güne kadar uygulanması hastalığı önlemeyebilir ancak semptomların şiddetini azaltabilir (3,6).

2013 yılında onaylanan MVA-BN, Avrupa Birliği'nde, Imvanex30 olarak pazarlanmaktadır ve yetişkinlerde çiçek hastalığına karşı aktif bağışıklama için lisans almış tek üçüncü nesil aşıdır. Bununla birlikte, MVA-BN'nin JYNNEOS™ olarak pazarlandığı ABD'de, yetişkinlerde hem çiçek hem de maymun çiçeği hastalığına karşı aşılama için FDA tarafından onaylanmıştır.

MVA-BN gebelikte kontraendike değildir. Hamilelikte resmi olarak değerlendirilmemiş olmasına rağmen, hayvan çalışmaları (dişi sıçanlarda 3 çalışma) aşıyla ilgili hiçbir fetal malformasyon tespit etmemiştir. Replikasyon yapmayan bir aşı olduğu için gebelikte endişe edilmesi için teorik bir neden yoktur. Gebelikte kullanılması tavsiye edilmemekle birlikte, aşıya bağlı teorik riskin, gebelikte maymun çiçeğine maruz kalmanın ortaya çıkaracağı maternal risklere göre daha az olması nedeni ile kullanımına izin verilmiştir. Bu aşı 4 hafta ara ile 2 kez subkutan enjeksiyon şeklinde uygulanır. Son iki yıl içerisinde bu aşığı yaptıran kişilere hatırlatma dozu önerilmez (7). Modifiye edilmiş atenüe aşı virüsüne (Ankara suşu) dayalı yeni bir aşı, 2019'da maymun çiçeğinin önlenmesi amacı ile ABD Gıda ve İlaç Ajansı (FDA) ve Avrupa İlaç Ajansından (EMA) kullanım onayı almıştır. Bununla birlikte aşı kısıtlı olarak ulaşılabilir durumdadır. Klinik kullanımı iki doz şeklindedir (1).

KAYNAKLAR

1. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Maymun Çiçeği (MonkeyPox) Rehberi. Ankara Haziran 2022.
2. Mbala PK, Huggins JW, Riu-Rovira T, et al. Maternal and fetal outcomes among pregnant women with human monkeypox infection in the Democratic Republic of Congo. J Infect Dis 2017; 216: 824–28.
3. Khalil A, Samara A. O'Brien P, Morris E, Draycott T, Lees C. Ladhani S.: Monkeypox and pregnancy: what do obstetricians need to know? Ultrasound Obstet Gynecol 2022; 60: 22–27.
4. <https://www.cdc.gov/poxvirus/monkeypox/pdf/What-Clinicians-Need-to-Know-about-Monkeypox-6-21-2022.pdf>
5. Kisalu NK, Mokili JL. Toward understanding of the outcomes of Monkeypox Infection in Human Pregnancy. JID.2017;216:795-797.
6. Dashraath P, Nielsen-Saines K, Mattar C, Musso D, Tambyah P, Baud D.: Guidelines for pregnant individuals with monkeypox virus exposure. Lancet. 2022 July 2;400(10345):21-22.
7. UK Health Security Agency. Recommendations for the use of pre and post exposure vaccination during a monkeypox incident: 17 June 2022 v9.

TMFTP Derneği. 24 Temmuz 2022

Hazırlayan: Dr. Namık Demir