ویژه کارکنان بهداشت و درمان

مجموعه دستورالعمل های مرکز مدیریت بیماری های واگیر

کد: ۴۱۰۱۰۰۱

ICDC

https://icdc.behdasht.gov.ir

جمهوری اسلامی ایران
وزارت بهداشت درمان و آموزش پزشکی

معاونت بهداشت

دستورالعمل و راهنمای بالینی، تشخیص، درمان و مراقبت

بیماری آبله میمونی (Monkeypox)



مرکز مدیریت بیماری های واگیر

تیر ۱۴۰۱

نسخه اول

تهیه و تنظیم:

این دستورالعمل و راهنمای بالینی به اساس آخرین دستورالعمل‌ها و توصیه‌های علمی منتشر شده از سوی WHO، CDC، ECDC، UpToDate در خصوص آبله میمونی (Monkeypox) و همچنین با مشارکت و استفاده از نظرات و توصیه‌های اساتید برجسته رشته‌های تخصصی و فوق تخصصی عضو کمیته علمی کشوری آبله میمونی و کارشناسان وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی تهیه و تدوین شده است.

این راهنما با نظر کمیته علمی و بر اساس شواهد علمی در فواصل زمانی مورد نیاز به روز رسانی خواهد شد.

اسامی اعضا کمیته علمی آبله میمونی و سایر همکارانی که در تهیه و تدوین مفاد علمی این نسخه مشارکت و همکاری داشته‌اند (به ترتیب حروف الفبا):

دکتر شیرین افحمی، دکتر بهزاد امیری، دکتر جعفر جندقی ،دکتر حسین خلیلی، دکترمهرناز رسولی نژاد، دکتر مریم رسولی، دکتر مهدی روحانی، دکتر محسن زهرائی، دکتر محمد زینعلی، دکتر سیامک سمیعی، دکتر کتایون سیف فراهی، دکتر محمد رضا شیرزادی، دکتر محمد رضا صالحی، دکتر مصطفی صالحی وزیری، دکترکتایون طائری، دکتر پیام طبرسی، دکتر امیرصادق علیمردانی، دکتر حمید عمادی کوچک، دکتر سعیده فخرزاده، دکتر مرجان فرزامی، دکتر علیرضا فیروز، دکتر ابراهیم قادری، دکتر محمد مهدی گویا، خانم فرناز مستوفیان، دکتر مینو محرز، دکتر علیرضا ناطقیان، دکتر پیمان همتی

با تشکر از سایر مسئولین و کارشناسان شاغل در وزارت بهداشت، سازمان‌ها و ادارات مدعو:

دکتر گلایل اردلان، دکتر یوسف اکبری، دکتر پیمان پرچمی، آقای جمشید پورمظفر، خانم پریسا حسنی، دکتر محمد نصر دادرس، دکتر سارا دوستی، دکتر نرگس رستمی گوران، خانم رکسانا شجیعی، دکتر صباغیان، خانم نوشین عقیلی، خانم معصومه قاسم‌زاده، دکتر سوسن محمودی، دکتر مریم مسعودی‌فر، دکترمحمدرضا منتظر خراسان، خانم دکتر مهرنوش، دکتر هنگامه نامداری، دکتر زهره کردی، دکترسیدحسین واثق ، دکتر علیرضا ولی‌زاده و دکتر شیوا یونسیان

Contents

مقدمه ٥

عامل بیماری ٥

اپیدمیولوژی ٦

توزیع جغرافیایی بیماری آبله میمونی **Monkey Pox** ٦

میزبان طبیعی ویروس آبله میمونی ١٠

روش‌های انتقال بیماری ١٠

دوره عفونت زایی و سرایت ١١

دوره کمون ١٢

علائم بالینی بیماری (در فرم کلاسیک بیماری در کشورهای بومی) ١٢

سیر بیماری ١٤

عوارض بالینی ١٥

میزان کشندگی ١٥

افراد در معرض خطر ابتلا به فرم شدید بیماری ١٥

تشخیص‌های افتراقی ١٦

تشخیص آزمایشگاهی ١٧

انتقال امن و ایمن نمونه ٢٢

روش استاندارد بسته‌بندی نمونه‌ها ٢٢

درمان ٢٤

واکسیناسیون و ایمن‌سازی برای آبله میمونی ٢٧

پیشگیری و کنترل عفونت ٢٨

تعریف موارد **(Case Definitions)** ٣١

مورد مشکوک: (**Suspected case**) ٣١

مورد محتمل (**Probable case**) ٣٢

مورد قطعی **(Confirmed Case)** ٣٣

نظام مراقبت آبله میمونی ٣٣

آبله میمونی (Monkeypox)

مقدمه

آبله میمونی یک بیماری ویروسی قابل انتقال از حیوان به انسان[1] است که موجب بروز علائمی مشابه بیماران مبتلا به آبله در گذشته اما با شدت کمتر می‌شود. انسان به صورت اتفاقی به آن مبتلا می‌شود. با ریشه‌کنی آبله در سال ۱۹۸۰ و متعاقباً توقف واکسیناسیون آبله، عامل آبله میمونی به عنوان مهمترین ویروس از جنس ارتوپاکس برای سلامت عمومی مطرح شد. بیماری آبله میمونی عمدتاً در مناطق مرکز و غرب آفریقا، اغلب در مجاورت جنگل‌های پر باران استوایی رخ می‌دهد که به طور فزاینده‌ای در مناطق شهری کشورهای واقع در این مناطق ظاهر شده است.

عامل بیماری

بیماری آبله میمونی به علت عفونت با Monkeypox virus ایجاد می‌شود. ویروس آبله میمونی یک DNA ویروس دو رشته‌ای پوشش‌دار است که متعلق به جنس Orthopoxvirus از خانواده Poxviridae است. جنس Orthopoxvirus همچنین شامل ویروس Variola (عامل آبله)، ویروس Vaccinia (مورد استفاده در واکسن آبله) و ویروس Cowpox (آبله گاوی) است.

***توجه* آبله میمونی (Monkeypox) ارتباطی با آبله مرغان (Chickenpox) ندارد.**

دو نیای (Clade) ژنتیکی مجزا برای ویروس آبله میمونی وجود دارد: نیای آفریقای مرکزی (حوضه کنگو) و نیای آفریقای غربی. نیای حوضه کنگو از لحاظ تاریخی باعث بیماری شدیدتر شده است و تصور می‌شود دارای قابلیت سرایت بیشتری است. تقسیم جغرافیایی بین دو نیای تاکنون در کامرون بوده است. کامرون تنها کشوری است که هر دو نیای ویروس در آن یافت شده است.

[1] viral zoonosis

اپیدمیولوژی

توزیع جغرافیایی بیماری آبله میمونی Monkey Pox

آبله میمونی اولین بار در سال ۱۹۵۸ در دانمارک کشف شد، زمانی که طغیان بیماریی شبیه آبله در میمون‌هایی که قرار بود برای تحقیقات ویروس فلج اطفال استفاده شوند، به وقوع پیوست. به همین دلیل نام آن را "آبله میمونی" گذاشتند. در طول دهه بعد، شیوع بیشتر آبله میمونی در حیوانات آزمایشگاهی در ایالات متحده و همچنین حیوانات باغ وحش روتردام مشاهده شد. ابتلا انسان به آبله میمونی برای اولین بار در سال ۱۹۷۰ در جمهوری دموکراتیک کنگو در یک پسر ۹ ماهه در منطقه‌ای که آبله در سال ۱۹۶۸ از بین رفته بود شناسایی شد. از آن زمان، بیشتر موارد از مناطق روستایی و جنگلی گزارش شده است.

کشورهای بومی (آفریقای مرکزی و غربی)

از سال ۱۹۷۰، موارد انسانی آبله میمونی در ۱۱ کشور آفریقایی بنین، کامرون، جمهوری آفریقای مرکزی، جمهوری دموکراتیک کنگو، گابن، ساحل عاج، لیبریا، نیجریه، جمهوری کنگو، سیرالئون و سودان جنوبی گزارش شده است. بین سال‌های ۱۹۷۰ و ۱۹۸۰ تعداد ۵۹ مورد آبله میمونی با میزان مرگ و میر ۱۷٪ در انسان گزارش شد. همه این موارد در جنگل‌های بارانی آفریقای غربی و مرکزی در میان افرادی که در تماس با حیوانات کوچک جنگلی (مانند جوندگان، سنجاب‌ها و میمون‌ها) قرار داشتند، رخ داده است. در جمهوری دموکراتیک کنگو بروز عفونت آبله میمونی از سال ۲۰۰۵ تا ۲۰۰۷ نسبت به دهه ۱۹۸۰ حدود ۲۰ برابر افزایش افزایش یافت. در این کشور از سال ۲۰۰۵ تا ۲۰۰۷، ۷۶۰ مورد تایید شده آزمایشگاهی آبله میمونی در انسان شناسایی شد. خطر ابتلا به آبله میمونی در افراد با سابقه واکسیناسیون آبله نسبت به افراد واکسینه نشده پنج برابر کمتر بود. از سال ۲۰۱۷، نیجریه با بیش از ۵۰۰ مورد مشکوک و بیش از ۲۰۰ مورد تایید شده و نسبت مرگ و میر تقریباً ۳٪ طغیان گسترده‌ای را تجربه کرده است. گزارش موارد تا امروز ادامه دارد. از ژانویه تا می ۲۰۲۲، بیشترین موارد ابتلا به آبله میمونی در جمهوری دموکراتیک کنگو با ۱۲۳۸ بیمار و ۵۷ مورد مرگ گزارش شده است.

کشورهای غیر بومی (سفرهای پراکنده / موارد مرتبط با حیوانات)

اولین طغیان آبله میمونی در خارج از قاره افریقا و در نیم‌کره غربی در سال ۲۰۰۳ در امریکا رخ داد که به علت تماس با سنجاب مرغزار (Prairie dogs) آلوده بوده است. این حیوانات با موش‌های کیسه‌دار گامبیایی که از غنا به کشور وارد شده بودند، نگهداری می‌شدند. این شیوع منجر به ابتلا بیش از ۷۰ نفر به آبله میمونی در ایالات متحده شد. بیشتر موارد انسانی در معرض مستقیم حیوانات قرار داشتند، اگرچه انتقال فرد به فرد را نمی‌توان رد کرد. قبل از این طغیان، آبله میمونی در نیمکره غربی یافت نشده بود. آبله میمونی همچنین در مسافرانی که از نیجریه در سپتامبر ۲۰۱۸ به فلسطین اشغالی، در سپتامبر ۲۰۱۸، دسامبر ۲۰۱۹، می ۲۰۲۱ و می ۲۰۲۲، به انگلیس، در می ۲۰۱۹ به سنگاپور، و در جولای و نوامبر ۲۰۲۱ به ایالات متحده آمریکا مسافرت کرده بودند گزارش شده است.

طغیان آبله میمونی در ۲۰۲۲ به طور همزمان در چندین کشور غیر بومی:

شناسایی یک مورد آبله میمونی در یک کشور غیر بومی طغیان بیماری محسوب می‌شود. تا قبل از طغیان سال ۲۰۲۲، تقریباً تمام موارد آبله میمونی در افراد خارج از آفریقا با سفرهای بین‌المللی به کشورهایی که این بیماری معمولاً در آنها رخ می‌دهد یا از طریق حیوانات وارداتی مرتبط بوده است. شناسایی موارد تایید شده آبله میمونی بدون ارتباط مستقیم سفر به یک منطقه بومی، غیر معمول است. اولین موارد در این طغیان در اواسط ماه می ۲۰۲۲ در بریتانیا شناسایی شد. این موارد با سفر اخیر به یک منطقه آندمیک یا تماس نزدیک با فردی شناخته شده مبتلا به آبله میمونی مرتبط نبودند. از ۱۳ماه می ۲۰۲۲، موارد ابتلا به آبله میمونی از ۵۷ کشور به WHO گزارش شده است که در آنها قبلا ابتلا به آبله میمونی وجود نداشته و یا معمول نبوده است. اکثریت قریب به اتفاق موارد گزارش شده تاکنون هیچ ارتباط مسافرتی اثبات شده‌ای با یک منطقه آندمیک نداشته‌اند و از طریق مراکز ارائه مراقبت‌های اولیه یا خدمات بهداشت جنسی شناسایی شده‌اند. این اولین بار است که موارد و زنجیره انتقال در کشورهای غیر بومی بدون ارتباط اپیدمیولوژیک با مناطق بومی آفریقای مرکزی و غربی گزارش شده است. توالی‌های ویروس‌های ناشی از شیوع جهانی آبله میمونی در کشورهای غیرآندمیک نشان می‌دهد که آنها مشابه

توالی‌هایی از سویه‌هایی هستند که در نیجریه در گردش هستند. داده‌های توالی اولیه نشان می‌دهد که جهش‌های بیش از حد انتظار در ژنوم DNA وجود دارد و این نگرانی‌ها را افزایش می‌دهد که ویروس در گردش در حال افزایش سازگاری انسانی است.

تا ۸ ژوئیه (۱۷ تیر) ۲۰۲۲، تعداد ۸۲۳۸ مورد بیمار مبتلا به آبله میمونی تایید شده آزمایشگاهی از ۵۷ کشور غیر بومی گزارش شده است. (جدول شماره ۱) تا کنون هیچ مورد مرگ ناشی از ابتلا به آبله میمونی در این کشورها گزارش نشده است.

جدول شماره (۱) : موارد تائید شده آزمایشگاهی آبله میمونی در کشورهای غیر بومی

Data as of 08 Jul 2022 5:00 PM EDT

Total Confirmed Cases	Number of Locations
8238	57

Countries, Territories, and Areas	Total Confirmed Cases
United Kingdom	1552
Germany	1490
Spain	1256
United States	790
France	721
Portugal	415
Netherlands	402
Canada	375
Italy	255
Brazil	173
Belgium	168
Switzerland	140
Austria	62
Israel	59
Ireland	44
Sweden	43
Denmark	28
Mexico	27
Hungary	22
Australia	20
Norway	19
Peru	18
Romania	14
Slovenia	14
Chile	13
Finland	13
Poland	13
United Arab Emirates	13
Greece	11
Czechia	10
Malta	8
Argentina	6
Iceland	6
Colombia	5
Benin	3
Bulgaria	3
Luxembourg	3
Estonia	2
Latvia	2
Latvia	2
Singapore	2
South Africa	2
Bahamas	1
Croatia	1
Dominican Republic	1
Ecuador	1
Georgia	1
Gibraltar	1
Jamaica	1
Lebanon	1
Morocco	1
Panama	1
Serbia	1
Slovakia	1
South Korea	1
Taiwan	1
Turkey	1
Venezuela	1
Total	**8238**

https://www.cdc.gov/poxvirus/monkeypox/response/2022/world-map.html

میزبان طبیعی ویروس آبله میمونی

مخزن طبیعی آبله میمونی هنوز ناشناخته است. گونه‌های مختلفی از حیوانات به عنوان حساس به ویروس آبله میمونی شناسایی شده‌اند. برخی از انواع جوندگان آفریقایی، موش‌های صحرایی گامبیایی، موش زمستان خواب (Dormice) و نخستی‌های (Primates) غیر انسانی (مانند میمون‌ها) ممکن است حامل ویروس باشند و انسان‌ها را آلوده کنند.

روش‌های انتقال بیماری

اطلاعات موجود نشان می‌دهد که انتقال می‌تواند از حیوان به انسان، انسان به انسان و از محیط‌های آلوده به انسان رخ دهد. ویروس آبله میمونی می‌تواند از طریق دستگاه تنفسی، غشاهای مخاطی و پوست آسیب‌دیده وارد بدن شود.

1. **انتقال از حیوان به انسان: (از طریق تماس مستقیم و غیر مستقیم)**
   - تماس مستقیم با خون، مایعات بدن، یا ضایعات پوستی یا مخاطی حیوانات آلوده
   - خوردن گوشت خام و یا کاملا پخته نشده و سایر محصولات حیوانی حیوانات آلوده
   - گاز گرفتن یا چنگ زدن و ایجاد خراش توسط حیوانات آلوده
   - استفاده از محصولات ساخته شده از حیوانات آلوده
   - لمس و یا حمل حیوانات آلوده یا مرده
2. **انتقال انسان به انسان:**
   - **راه‌های ورود ویروس:**
     - پوست آسیب دیده
     - سطوح مخاطی (دهان، حلق، چشمی و تناسلی)
     - دستگاه تنفسی

- **راه‌های انتقال:**
  - از طریق تماس مستقیم با ضایعات پوستی عفونی یا مخاطی: شامل تماس چهره به چهره، تماس نزدیک پوستی بین افراد، از جمله در حین رابطه جنسی، تماس دهان به دهان یا دهان به پوست
  - از طریق قطرات و ترشحات تنفسی و احتمالاً آئروسل‌های کوتاه برد که نیاز به تماس نزدیک طولانی مدت دارند.
  - ویروس همچنین می‌تواند حین بارداری از طریق جفت از مادر به جنین انتقال یافته یا حین زایمان و یا با تماس نزدیک پس از زایمان از مادر به نوزاد انتقال یابد.

راه‌های انتقال در تماس جنسی ناشناخته باقی مانده است. در حالی که مشخص است که تماس فیزیکی نزدیک می‌تواند منجر به انتقال بیماری شود. مشخص نیست که ترشحات واژن و یا منی چه نقشی در انتقال آبله میمونی دارند و در حال حاضر، سرایت آبله میمونی از طریق مایع منی یا واژن اثبات نشده است. البته تعدادی از طغیان‌های اخیر در مردان همجنس‌گرا دیده شده است، ولی تاکنون آبله میمونی جزو گروه بیماری‌های منتقله از راه جنسی طبقه بندی نشده است.

۳. انتقال از محیط آلوده به انسان:

- تماس با مواد یا اشیایی که در تماس با ترشحات عفونی بیماران آلوده به ویروس شده است نظیر لباس یا ملافه‌های آلوده، بانداژ و پانسمان آلوده و ظروف آلوده

دوره عفونت زایی و سرایت

از زمان بروز علائم اولیه (Prodromal Period) تا زمانی که تمام ضایعات پوستی، پوسته شده، دلمه‌ها افتاده و لایه‌ای از پوست تازه در زیر آن تشکیل شود، امکان انتقال بیماری وجود دارد.

Stage of Disease	Transmissibility	Symptom monitoring or isolation?
Incubation Period	Not contagious	Monitor for symptoms
Prodrome	Possibly contagious	Isolate (at home or in a healthcare facility, as clinically indicated)
Rash	Contagious*	Isolate (at home or in a healthcare facility, as clinically indicated)

* *A person is contagious until after all the scabs on the skin have fallen off and a fresh layer of intact skin has formed.*

دوره کمون

دوره کمون این بیماری (از زمان مواجهه تا شروع علائم) اغلب ۶ تا ۱۳ روز است، اما ممکن است از ۵ تا ۲۱ روز طول بکشد. دوره کمون در افرادی که سابقه گزش یا خراش (چنگ) توسط حیوان داشتند در مقایسه با مواردیکه سابقه لمس و تماس با حیوان را داشتند کوتاه تر بود (دوره کمون ۹ روز در موارد گزش و زخم، در برابر دوره کمون ۱۳ روز در مورد تماس با حیوان).

"**بیماری آبله میمونی در دوره کمون مسری نیست.** (CDC)"

علائم بالینی بیماری (در فرم کلاسیک بیماری در کشورهای بومی)

۱- **علائم اولیه** (Prodrome) **بیماری:**

گاهی ممکن است فرد در این دوره مسری باشد. به طور معمول تا پنج روز طول می‌کشد.

علائم عبارتند از تب، لرز، لنفادنوپاتی (تورم غدد لنفاوی)، سردرد شدید، کمردرد، درد عضلانی و ضعف شدید، اگاهی اوقات گلودرد و سرفه

لنفادنوپاتی یکی از ویژگی‌های متمایز آبله میمونی در مقایسه با سایر بیماری‌هایی است که ممکن است در ابتدا با علائمی مشابه ظاهر شوند (آبله، آبله مرغان و سرخک). لنفادنوپاتی معمولاً با شروع تب، ۱ تا ۲ روز قبل از شروع بثورات، یا به ندرت با شروع بثورات رخ می‌دهد. غدد لنفاوی ممکن است در گردن

(زیر فکی و گردنی)، زیر بغل (آگزیلاری) یا کشاله ران (اینگوینال) متورم شوند و در هر دو طرف بدن یا فقط در یک طرف بدن ایجاد شوند.

۲- بثورات پوستی (Skin eruption):

مرحله بروز ضایعات پوستی ۱ تا ۳ روز پس از تب رخ می‌دهد و تا ۲ الی ۳ هفته باقی می‌مانند. بثورات بیشتر در صورت و اندام‌ها متمرکز است. بثورات درصورت (در ۹۵ ٪موارد) و کف دست و پا (۷۵٪)، در مخاط دهان (۷۰٪)، ژنیتال یا دستگاه تناسلی (۳۰٪)، ملتحمه (۲۰٪) و قرنیه چشم مشاهده می‌شود. بثورات ابتدا بشکل ماکول (هموار) بوده و سپس به پاپول (برجسته تر از سطح پوست) تغییر یافته و سپس به وزیکول (ضایعات حاوی مایع)، پوستول (حاوی مایع زردرنگ) و دلمه خشک (crust) تبدیل شده و در نهایت پوست‌ریزی پیدا می‌کند. ممکن است تعداد ضایعات پوستی از چند عدد تا چندین هزار عدد ضایعه متغیر باشد.

ویژگی‌های بثورات پوستی:

حاشیه مشخص و مدور دارند، در عمق قرار دارند و اغلب ناف‌دار می‌شوند (شبیه یک نقطه در روی ضایعه)، همه در یک مرحله، یکسان و هم اندازه هستند، بیشتر در صورت، اندام‌ها و کف دست و کف پا هستند، اغلب تا مرحله التیام (مرحله دلمه و پوسته‌ریزی) دردناک توصیف می‌شوند (در مرحله دلمه و پوسته‌ریزی خارش‌دار می‌شوند) هنوز اطلاعات در خصوص علائم بالینی فرم جدید آبله میمونی کامل نیست ولی در فرم کلاسیک آن در کشورهای آندمیک آفریقایی در درصدی از موارد بثورات پوستی ناشی از آبله میمونی می‌تواند به صورت هیپرتروفی، پیگمانتاسیون، هایپوپیگمانتاسیون، کلوئید و یا فرو رفتگی، اسکار ایجاد کند.

تا به امروز، تظاهرات بالینی موارد آبله میمونی مرتبط با طغیان اخیر متغیر بوده است. بسیاری از موارد در این طغیان با تصویر بالینی توصیف شده کلاسیک برای آبله میمونی (تب، تورم غدد لنفاوی، به دنبال آن راش متمرکز بر صورت و اندام‌ها) مطابقت ندارد. نمای بالینی غیر معمول توصیف شده عبارتند از: بروز تنها چند ضایعه یا حتی فقط یک ضایعه. ضایعاتی که از ناحیه تناسلی یا پرینه/ پری‌آنال شروع می‌شوند و بیشتر گسترش نمی‌یابند.

Enanthem Through the Scab Stage

Stage	Stage Duration	Characteristics
Enanthem		• The first lesions to develop are on the tongue and in the mouth.
Macules	1–2 days	• Following the enanthem, a macular rash appears on the skin, starting on the face and spreading to the arms and legs and then to the hands and feet, including the palms and soles. • The rash typically spreads to all parts of the body within 24 hours becoming most concentrated on the face, arms, and legs (centrifugal distribution).
Papules	1–2 days	• By the third day of rash, lesions have progressed from macular (flat) to papular (raised).
Vesicles	1–2 days	• By the fourth to fifth day, lesions have become vesicular (raised and filled with clear fluid).
Pustules	5–7 days	• By the sixth to seventh day, lesions have become pustular (filled with opaque fluid) – sharply raised, usually round, and firm to the touch (deep seated). • Lesions will develop a depression in the center (umbilication). • The pustules will remain for approximately 5 to 7 days before beginning to crust.
Scabs	7–14 days	• By the end of the second week, pustules have crusted and scabbed over. • Scabs will remain for about a week before beginning to fall off.

سیر بیماری

آبله میمونی معمولاً یک بیماری خود محدود شونده است که علائم آن بین ۲ تا ۴ هفته طول می‌کشد. موارد با علائم شدید بیشتر در کودکان رخ می‌دهد و به میزان قرار گرفتن در معرض ویروس، وضعیت سلامتی بیمار و ماهیت عوارض ارتباط دارد. نقص سیستم ایمنی زمینه‌ای ممکن است منجر به پیامدهای بدتری شود. اگرچه واکسیناسیون علیه آبله در گذشته محافظت کننده بود، اما امروزه افراد کمتر از ۴۰ تا ۵۰ سال (بسته به کشور) به دلیل توقف واکسیناسیون آبله در سطح جهان پس از ریشه کنی این بیماری، بیشتر مستعد ابتلا به آبله میمونی می‌باشند.

عوارض بالینی

عوارض بالینی آبله میمونی شامل عفونت‌های ثانویه، برونکوپنومونی، سپسیس، آنسفالیت و عفونت قرنیه (که به از دست دادن بینائی منجر می‌شود) می‌باشد. توصیه می‌شود افرادی که دارای تهوع، استفراغ و دشواری بلع (دیسفاژی dysphasia) می‌باشند، برای دریافت مایعات وریدی در بیمارستان بستری شوند تا عوارض بیشتری ایجاد نشود.

میزان کشندگی

میزان کشندگی آبله میمونی (Case fatality rate) بین ۰ تا ۱۱٪ در جمعیت عمومی بوده و در میان کودکان خردسال بیشتر است. میزان کشندگی آبله میمونی در سال‌های اخیر حدود ۶-۳٪ بوده است. میزان کشندگی دو گونه ویروس آبله میمونی با یکدیگر متفاوت است، نوع آفریقای غربی (West Africa) خفیف‌تر است و کشندگی کمتری دارد.

افراد در معرض خطر ابتلا به فرم شدید بیماری

۱. افراد مبتلا به نقص ایمنی مانند عفونت با HIV، سندرم نقص ایمنی اکتسابی، لوسمی، لنفوم، بدخیمی، پیوند اعضای solid organ transplant، درمان با عوامل آلکیله کننده، ضد متابولیت‌ها، پرتوها، مهارکننده‌های فاکتور نکروز تومور، دوز بالای کورتیکواستروئیدها ، گیرنده پیوند سلول‌های بنیادی هماتوپویتیک کمتر از ۲۴ ماه پس از پیوند یا ۲۴ ماه بیشتر اما با بیماری پیوند در مقابل میزبان Graft-versus-host disease یا عود بیماری، یا داشتن بیماری خودایمنی با نقص ایمنی

۲. کودکان به ویژه بیماران کمتر از ۸ سال

۳. افراد با سابقه یا وجود درماتیت آتوپیک، افراد با سایر بیماری‌های پوستی لایه‌بردار فعال (مانند اگزما، سوختگی، زرد زخم، عفونت ویروس واریسلا زوستر، عفونت ویروس هرپس سیمپلکس، آکنه شدید، درماتیت پوستی شدید در ناحیه پرینه، پسوریازیس یا بیماری کراتوز فولیکولاریس

۴. زنان باردار یا شیرده

۵. افراد مبتلا به عفونت پوستی باکتریایی ثانویه، گاستروانتریت همراه با تهوع/استفراغ شدید، اسهال یا کم آبی بدن، پنومونی، بیماری همزمان یا سایر بیماری‌های زمینه ای

تشخیص‌های افتراقی

علائم بالینی و بثوراتی که در MPX ایجاد می‌شود ممکن است شبیه بیماری‌های عفونی زیر باشد:

ویروس واریسلا زوستر (VZV، آبله مرغان)، ویروس هرپس سیمپلکس (HSV)، سیفلیس اولیه یا ثانویه، عفونت گنوکوکی منتشر (DGI)، بیماری دست، پا و دهانHand Foot Mouth، شانکروئید، لنفوگرانولوما ونرئوم (LGV)، گرانولوم اینگوینال، مولوسکوم کونتاژیوزوم، سرخک، گال، ریکتزیا، چیکونگونیا، ویروس زیکا، تب دنگی، واسکولیت، آلرژی دارویی، عوارض کووید-۱۹(درکودکان Multisystem Inflammatory Syndrome(MIS و سایر عفونت‌های باکتریایی پوست و بافت نرم.

علی‌رغم تفاوت‌های بالینی بین این دو بیماری آبله میمونی و آبله مرغان، درمطالعه‌ای از جمهوری دموکراتیک کنگو، عفونت همزمان با MPX/VZV با بروز ۱۳-۱۰٪ گزارش شده است. بیماران مبتلا به عفونت همزمان، خستگی، لرز، سردرد و میالژی را گزارش کردند. در این افراد علائم و نشانه‌های زخم‌های دهان، لنفادنوپاتی زیر بغل، سرفه یا گلودرد کمتر گزارش شده است. بیماران مبتلا به عفونت همزمانMPX/VZV میزان بثورات بالاتری نسبت به VZV داشتند، اما میزان بثورات کمتری نسبت به MPX به تنهایی داشتند که این فرضیه را ایجاد می‌کند که عفونت همزمان با این دو ویروس می‌تواند شدت عفونت کلی را تعدیل کند.

تشخیص آزمایشگاهی

اگرچه تشخیص بالینی آبله میمونی اولین قدم در شناسایی موارد بیماری است، با این وجود تشخیص قطعی موارد تنها با تأیید آزمایشگاهی انجام می‌شود. به طور کلی روش‌های تشخیص آزمایشگاهی آبله میمونی عبارتند:

- شناسایی ژنوم ویروس با استفاده از PCR
- جداسازی ویروس با کشت سلولی
- شناسایی آنتی ژن ویروس
- شناسایی آنتی بادی(طی ۴ تا ۵۶ روز پس از بروز بثورات قابل شناسائی است. آنتی بادی Ig M سرم ۵ روز پس از بروز بثورات و آنتی بادی IgG ۸ روز پس از بثورات قابل شناسائی می باشند)

تأیید آزمایشگاهی روتین موارد مشکوک و محتمل (Suspected/Probable cases) آبله میمونی با استفاده از تست PCR انجام می‌شود و بهترین نمونه برای شناسایی ژنوم ویروس، ضایعات پوستی (سوآب ترشحات ضایعات پوستی، پوستهٔ رویی ضایعات و پوسته‌های خشک (lesion crust) می‌باشد.

نوع نمونه و نمونه‌گیری:

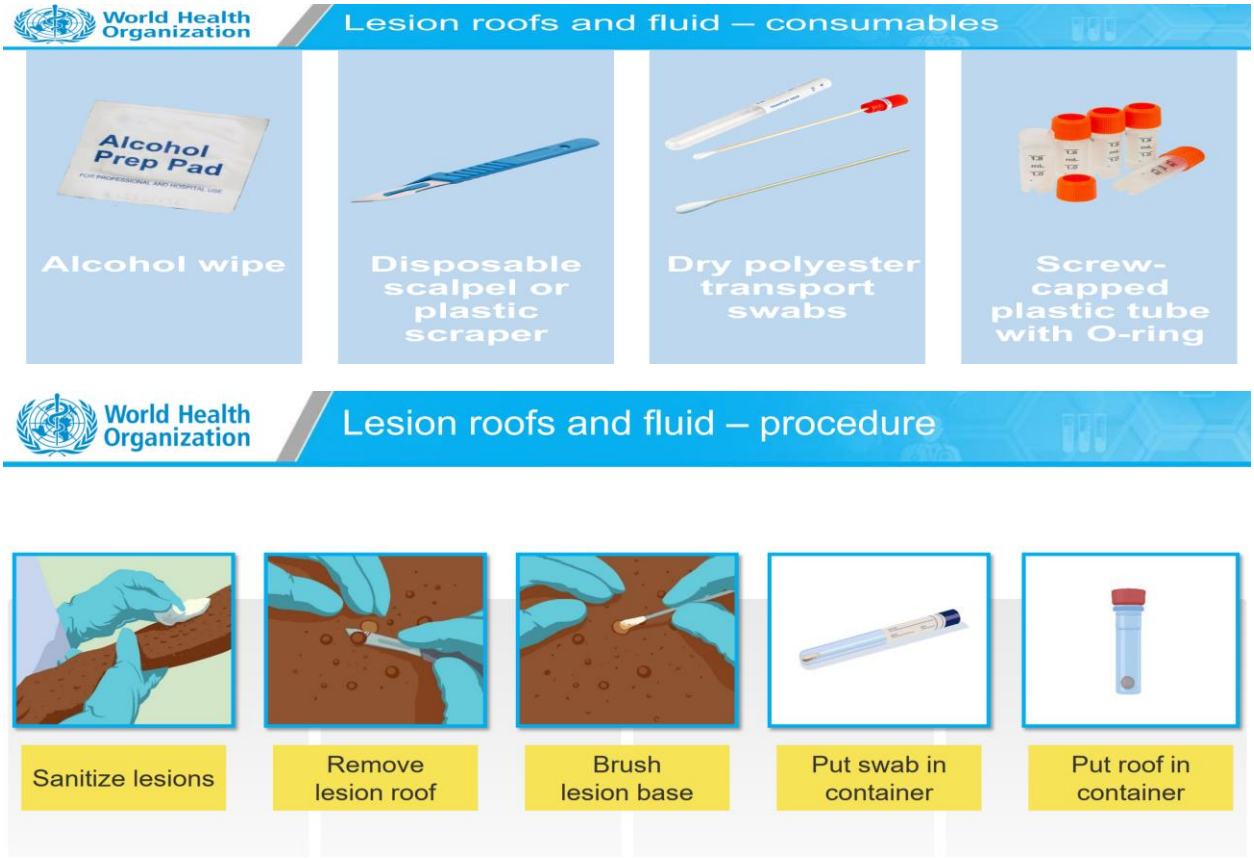
- نمونه های تشخیصی عبارتند از:

۱- ضایعات پوستی:

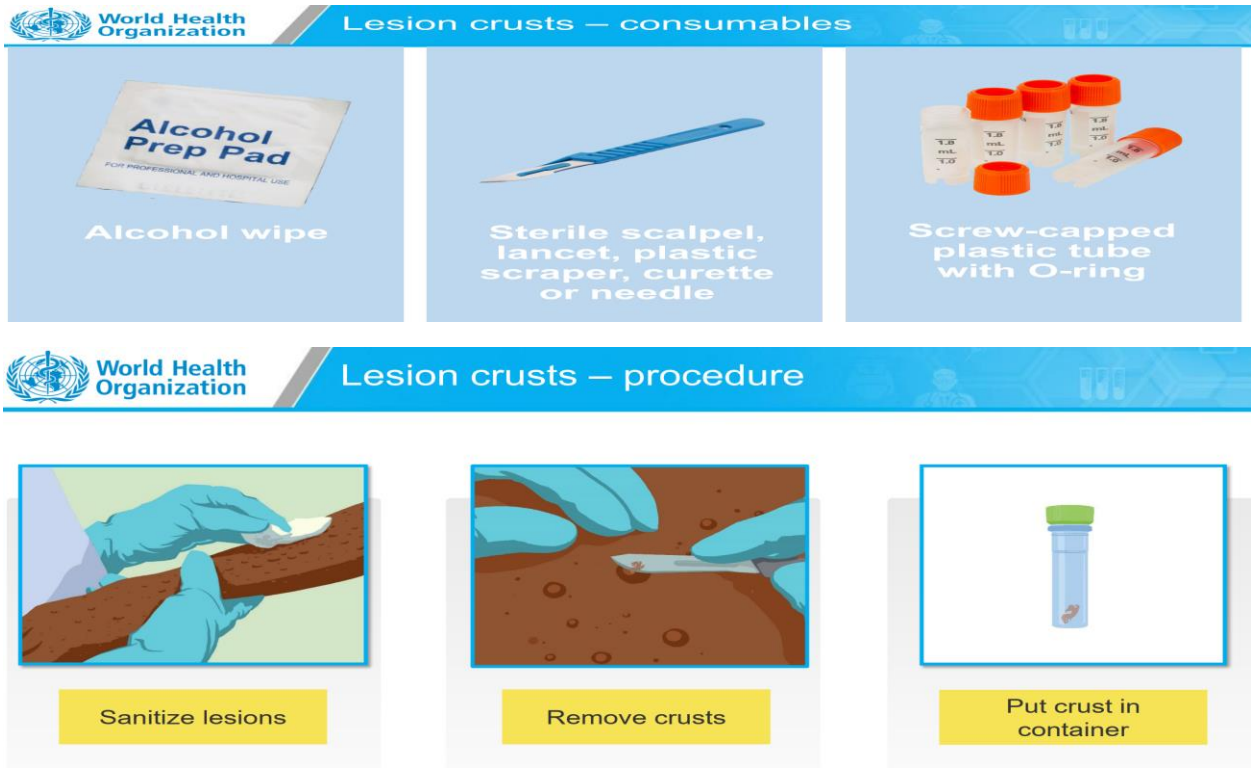
بهترین نمونه توصیه شده برای تأیید آزمایشگاهی بیماری آبله میمونی، نمونه‌های تهیه شده از ضایعات پوستی شامل سواب از ترشحات و/یا سطح ضایعه (Vesicular/Pustular swab) ، پوسته رویی ضایعه (Lesion roof) و پوسته‌های خشک (Lesion Crust) می‌باشد.

- در ضایعات وزیکولر یا پوسچولر ممکن است لازم باشد سقف ضایعه باز شود. بدین منظور ابتدا پس از ضدعفونی کردن ضایعه، پوسته رویی آن با تیغ جراحی استریل برداشته شود و در داخل کرایوتیوب قرار داده شود. سپس سوآب به کف ضایعه به شدت مالیده شود تا اطمینان حاصل شود مواد سلولی به میزان کافی از کف آن برداشته شده است.
- در تهیه سواب ترشحات، اطمینان حاصل شود که نوک سواب کاملا آغشته به اگزودا شده است. به عبارت دیگر ترشحات باید روی سواب قابل مشاهده باشد.
- سواب‌ها در لوله فالکون یا کرایوتیوب با یا بدون محیط انتقال ویروس (VTM)، قرار داده شود.

- برای نمونه‌گیری از پوسته‌های خشک (Lesion crusts) با احتیاط و پس از ضد عفونی کردن ضایعه، پوسته با تیغ جراحی استریل برداشته شده و در داخل فالکون یا کرایوتیوب در پیچ‌دار با یا بدون محیط انتقال ویروس (VTM) قرار داده شود.
- از هر نوع ضایعه (سواب ترشحات ضایعات پوستی، پوستهٔ رویی ضایعات یا پوسته‌های خشک) باید حداقل دو نمونه و ترجیحاً از ضایعات نقاط مختلف بدن که از نظر ظاهری متفاوت باشند، جمع‌آوری و در یک لوله قرار داده شود. توجه شود ضایعات، پوسته‌ها و مایعات وزیکولی نباید در یک لوله مخلوط شوند.
- برای افزایش احتمال شناسایی ویروس در صورت امکان برای هر بیمار ۲ فالکون/ کرایوتیوب (هر کدام حاوی حداقل ۲ نمونه پوسته از ضایعات مختلف) تهیه شود.
- بر روی فالکون/کرایوتیوب قبل از نمونه‌گیری، مشخصات بیمار از جمله نام بیمار، تاریخ نمونه‌گیری و نوع نمونه قید شود.



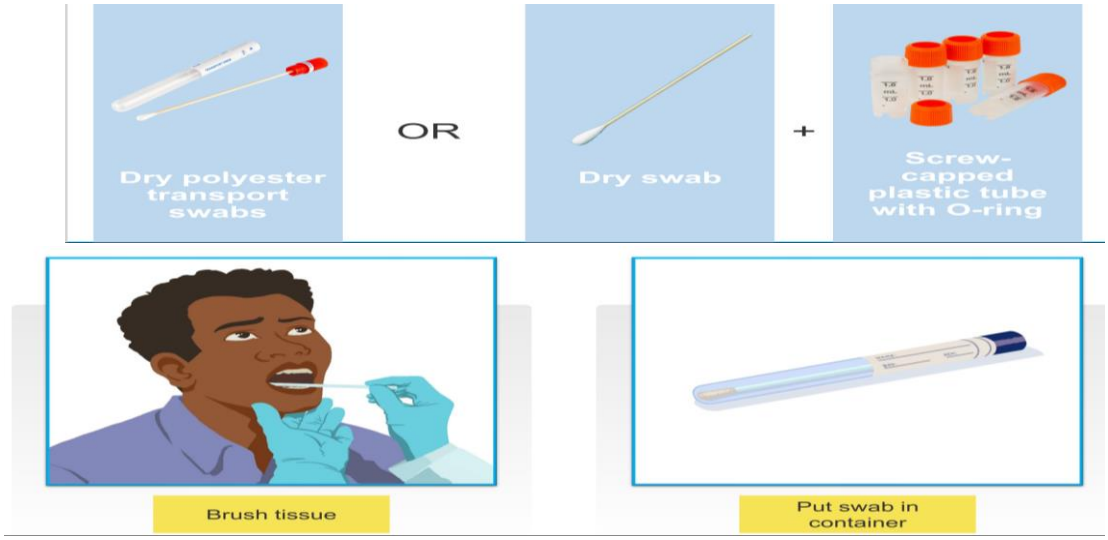
شکل (۱) وسایل مورد نیاز و روش تهیه سوآب از کف ضایعات وزیکولر و ترشحات درون آنها



شکل (۲) وسایل مورد نیاز و روش تهیه نمونه پوسته‌های خشک (کراست)

۲- سواب اوروفارنکس

توصیه می‌شود علاوه بر نمونه ضایعه پوستی، یک نمونه سواب اوروفارنکس نیز جمع‌آوری گردد. هرچند، اطلاعات مربوط به صحت تشخیص بر روی این نمونه در بیماری آبله میمونی محدود است و تفسیر یک نتیجه منفی از نمونه سواب گلو باید با احتیاط انجام شود.



شکل (۳) وسایل مورد نیاز و روش تهیه نمونه سوآب گلو (اوروفارنکس)

۳. سایر نمونه‌ها

در صورت نیاز و با هماهنگی آزمایشگاه مرجع کشوری می‌توان از نمونه‌های دیگر از جمله سواب نازوفارنکس، سرم/پلاسما، خون کامل، ادرار و مدفوع نیز برای امور تشخیص یا پژوهش استفاده نمود (جدول ۲).

Specimen type	Collection materials	Storage temperature	Collection purpose
Skin lesion material, including: – Swabs of lesion exudate – Lesion roofs – Lesion crusts	Dacron or polyester flocked swabs with VTM or dry swab	Refrigerate (2-8 °C) or freeze (-20°C or lower) within 1 hour of collection; -20°C or lower after 7 days	Recommended for diagnosis
Oropharyngeal swab	Dacron or polyester flocked swabs with VTM or dry swab	See above	Recommended for diagnosis if feasible, in addition to skin lesion material
Rectal and or genital swabs	Dacron or polyester flocked swabs with VTM or dry swab	See above	To be considered for research (following ethics guidelines)
Urine	Sterile collection tube	See above	To be considered for research (following ethics guidelines)
Semen	Sterile collection tube	Room temperature for <1h (then -20°C or lower)	To be considered for research (following ethics guidelines)
Whole blood	Sterile collection tube with EDTA	See above	To be considered for research (following ethics guidelines)
Serum	Serum-separating tubes	Refrigerate (2-8 °C) or freeze (-20°C or lower) within 1 hour of collection; -20°C or lower after 7 days	To be considered for serology to aid diagnosis or research (following ethics guidelines)
Plasma	collection tube with EDTA	See above	To be considered for serology to aid diagnosis or research (following ethics guidelines)

جدول (۱) سایر نمونه‌هایی که ممکن است برای تشخیص/پژوهش آبله میمونی مفید باشند.

نکته ۱: خون کامل دارای EDTA می‌تواند برای تشخیص در مراحل اولیه و قبل از بروز ضایعات پوستی استفاده شود. هرچند، بار ویروسی در خون در مرحله ویرمی کمتر از ضایعات پوستی است.

نکته ۲: جمع‌آوری نمونه از ضایعه در مرحله ماکولار فقط در صورت اندیکاسیون بالینی باید انجام شده و صرفا توسط کارکنان آموزش‌دیده انجام شود. در شرایط فعلی، این نمونه‌های اضافی برای اهداف تشخیصی معمول در نظر گرفته نشده و کاربرد تحقیقاتی دارند.

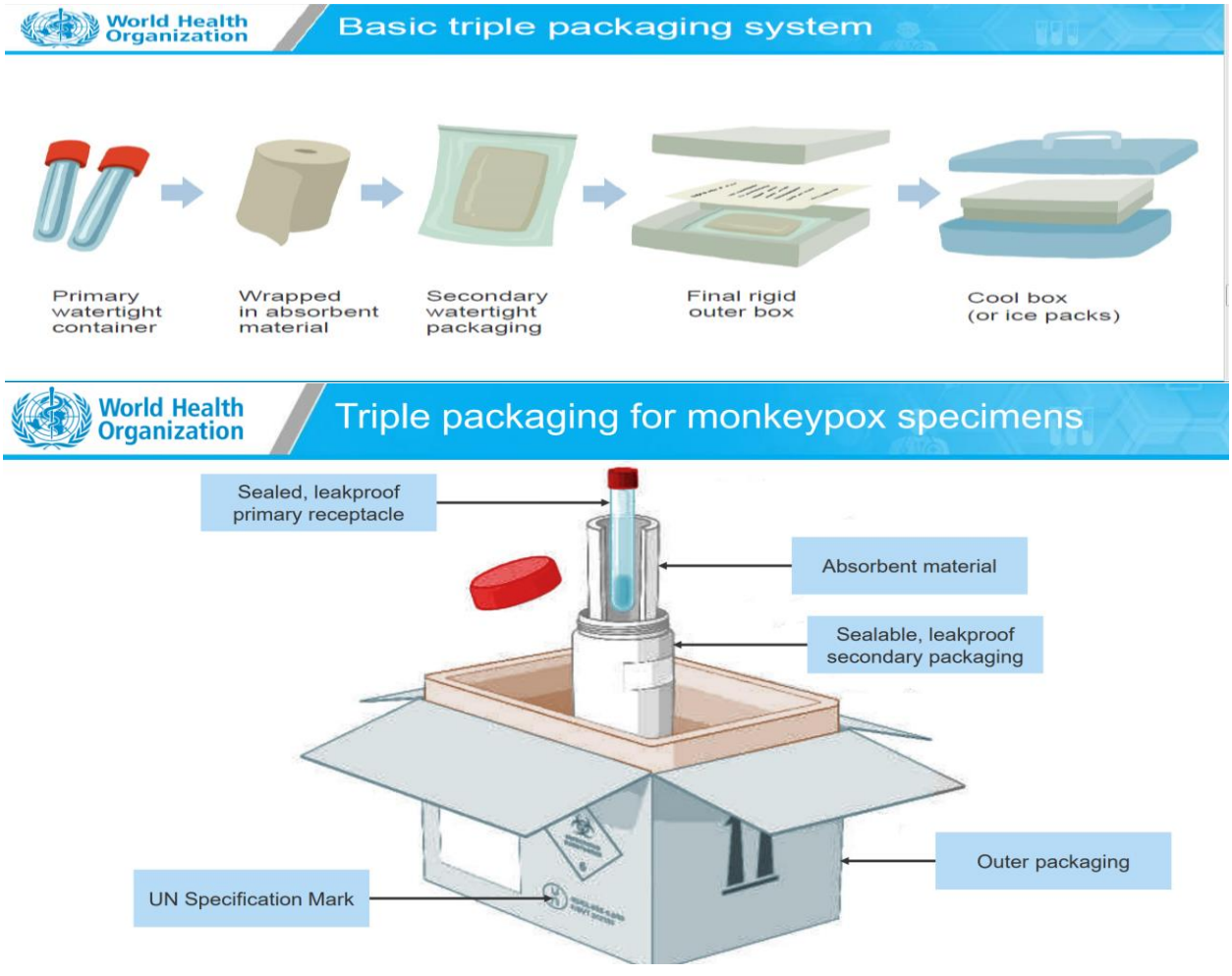
نکته ۳: یافتن آنتی‌بادی در پلاسما یا سرم نباید به تنهایی برای تشخیص آبله میمونی استفاده شود. هرچند، در مواقعی که نتیجه PCR قطعی نمی‌باشد، یافتن آنتی‌بادی IgM در فاز حاد بیماری یا افزایش تیتر IgG در دو نمونه سرم با فاصله ۲۱ روز که اولین نمونه در هفته اول بیماری جمع‌آوری شده باشد، می‌تواند به تشخیص کمک کند.

توجه : واکسیناسیون اخیر ممکن است با آزمایشات سرولوژیکی تداخل داشته باشد.

بسته‌بندی و انتقال نمونه:

برای بسته‌بندی و ارسال نمونه می‌بایست از ظروف ۳ لایه مخصوص نمونه‌های عفونی (شکل ۵) استفاده نمود.

- ارسال نمونه‌ها می‌بایست با رعایت زنجیره سرد (۴ درجه سانتی گراد) انجام شود.
- به همراه نمونه می‌بایست نامه درخواست مکتوب آزمایش و فرم اطلاعات بیمار به آزمایشگاه ارسال شود.



شکل (۴): محفظه استاندارد ۳ لایه برای بسته‌بندی و انتقال نمونه‌های عفونی

نگهداری نمونه: نمونه‌ها در اسرع وقت باید به ازمایشگاه ارسال شود. حداکثر طی یک ساعت پس از نمونه گیری باید نمونه به یخچال با دمای ۲ تا ۸ درجه سانتی گراد و یا به دمای زیرمنهای ۲۰ درجه سانتی گراد انتقال داده شود.

اگر از انجام نمونه گیری تا انجام آزمایش بیش از ۷ روز طول بکشد، می بایست نمونه در دمای منهای ۲۰ درجه سانتی گراد یا پائین تر نگهداری شود. در غیر اینصورت چنانچه انجام آزمایش کمتر از ۷ روز پس از نمونه گیری امکان پذیر است، می توان نمونه را در دمای ۲ تا ۸ درجه سانتی گراد در یخچال نگهداری کرد.د.

انتقال امن و ایمن نمونه

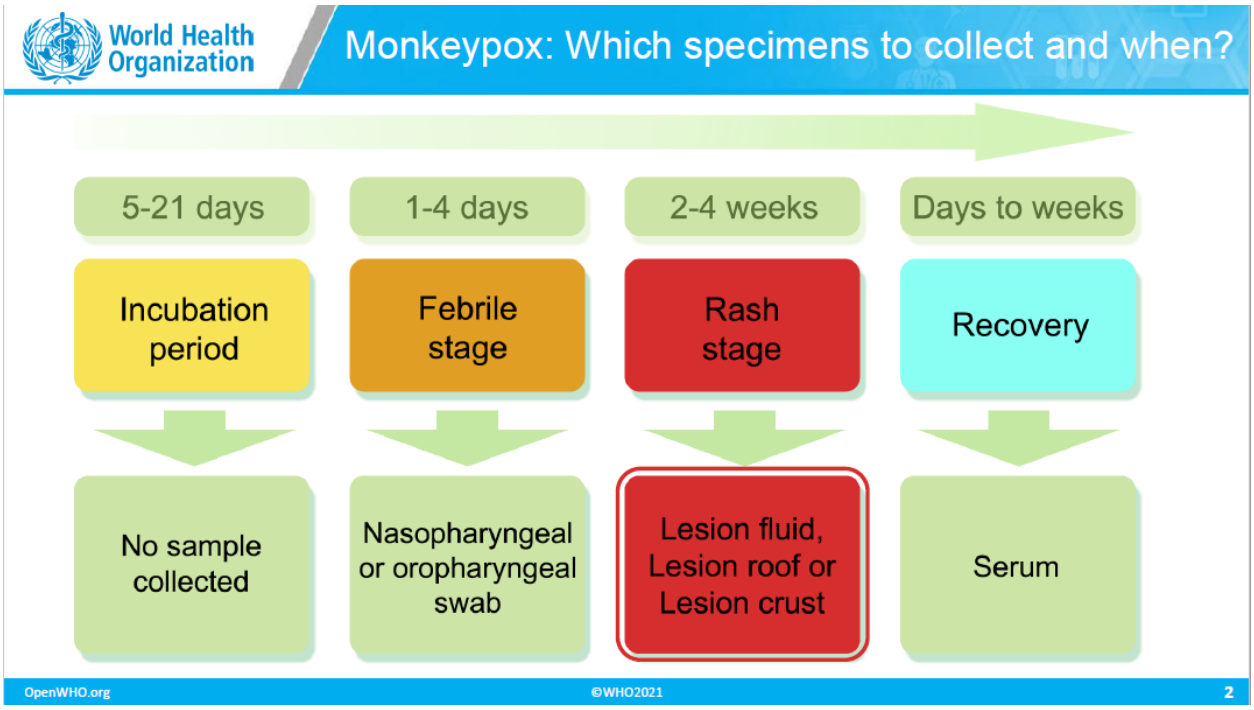
- قبل از انتقال نمونه باید آزمایشگاه مرجع کشوری بیماری (انستیتو پاستور ایران به شماره تماس ۰۲۱۶۴۱۱۲۵۴۲) یا آزمایشگاه قطب مربوطه از ارسال نمونه مطلع گردد.
- باید فرد و یا افراد مسئول انتقال نمونه، آموزش‌های لازم از جمله شناخت بیماری، رعایت الزامات ایمنی و امنیت زیستی، استفاده از وسایل حفاظت فردی، نحوه آلودگی‌زدایی و نیز روش صحیح انتقال نمونه به آزمایشگاه مرجع کشوری بیماری، انتقال نمونه در بخش‌های مختلف بیمارستان و آزمایشگاه را جهت جلوگیری از خطر انتقال بیماری به خود، همکاران، جامعه و محیط زیست را فرا گرفته باشند.

روش استاندارد بسته‌بندی نمونه‌ها

- باید توجه داشت که جهت بسته‌بندی و انتقال نمونه، باید از سیستم سه لایه ای استاندارد استفاده کرد.
- ترجیحاً از دو دستکش که روی هم پوشیده شده، استفاده شود.
- اطراف لوله جهت رفع آلودگی احتمالی با ماده گندزدای مناسب مانند محلول سفید کننده خانگی با رقت ۱۰٪ گندزدایی گردد. محل اتصال در لوله حاوی نمونه و بدنه با پارافیلم بسته شود. ماده جاذب و ضربه‌گیر مانند حوله کاغذی و یا دستمال‌های جاذب با توجه به حجم مایع، به طور کامل دور آن پیچیده شود.
- سپس لوله داخل زیپ کیپ با کیفیت و کوچک قرار داده شود.
- زیپ کیپ داخل لوله فالکون در پیچ دار مقاوم قرار داده شود (جمعا محفظه اولیه را تشکیل می‌دهد).
- در این مرحله باید دستکش رویی خارج شود بدین صورت که در ابتدا با کمک دست راست قسمت انتهایی دستکش دست چپ را گرفته و آن را از دست خارج نموده و دستکش دست چپ را در کف دست راست جمع کرده و نگه می‌داریم. سپس با کمک دو انگشت دست چپ (انگشت اشاره و انگشت کناری آن) قسمت بالای دستکش دست راست را گرفته و دستکش دست راست را بر روی دستکشی که در وسط

دست نگه داشته‌ایم، بر می‌گردانیم و با نوک انگشت دست چپ قسمت داخلی دستکش را گرفته و در کیسه مخصوص جمع‌آوری پسماند عفونی می‌اندازیم.

- از این زمان به بعد با دستکش زیرین کار ادامه می‌یابد.
- اطراف لوله فالکون با ماده گندزدای مناسب مانند محلول سفید کننده خانگی با رقت ۱۰ ٪ گندزدایی می‌شود.
- می‌توان لوله فالکون را داخل Cold Box قرار داده و به کمک چند Ice Pack، آن را ثابت نمود و یا لوله فالکون را داخل محفظه‌های استاندارد که دارای Ice Pack است، قرار داده و سپس این محفظه را داخل محفظه نهایی یا جعبه تهیه شده توسط سازنده محفظه قرار داد.
- در صورت استفاده از محفظه‌های تجاری، با توجه به اینکه ویروس Monkey Pox در گروه مواد عفونی A قرار می‌گیرد، بر روی محفظه بیرونی تجاری، قسمت مرتبط علامت گذاری شود و یا از محفظه‌های مخصوص حمل مواد عفونی گروه A ، استفاده گردد.



درمان

در حال حاضر درمان اختصاصی برای این بیماری وجود ندارد. لذا درمان بر مراقبت بالینی آبله میمونی برای تخفیف علائم، درمان عوارض بیماری و پیشگیری از پیامدهای دراز مدت بیماری متمرکز است. درصورت لزوم آنتی‌بیوتیک برای درمان عفونت باکتریائی ثانویه تجویز می‌گردد.

- اغلب موارد، بیماری خودمحدود شونده بوده و نیاز به درمان ندارد.
- تاکید بر عدم دستکاری و یا عدم وارد کردن آسیب به ضایعات پوستی
- مراقبت از ضایعات پوستی شامل شستشو و استحمام روزانه
- در صورت امکان ضایعات پوستی با پانسمان خشک و یا جاذب پوشانیده شود.
- حمایت‌های آب و الکترولیت و تغذیه‌ای
- کنترل تب و سردرد با استامینوفن. در صورت نیاز به داروی ضد التهاب استفاده از NSAID همانند ایبوبروفن، ناپروکسن
- در صورت عدم کنترل درد با مسکن‌های معمولی استفاده از استامینوفن کدئین و یا اکسی کدون
- درمان علامتی مشکلات گوارشی احتمالی
- ضایعات جلدی، مستعد عفونت‌های ثانویه باکتریایی هستند. در صورت لزوم درمان عفونت باکتریایی انجام شود.

داروهای ضد ویروس که قبلا برای درمان Smallpox تائید شده‌اند ممکن است برای درمان موارد شدید بیماری آبله میمونی هم کمک کننده باشند.

داروهای ضد ویروسی برای درمان بیماران مبتلا به آبله میمونی صرفا در بیماران با شرایط زیر در نظر گرفته می‌شود:

۱. افراد مبتلا به بیماری شدید مانند بیماری هموراژیک، ضایعات همزمان، سپسیس، آنسفالیت یا سایر شرایطی که نیاز به بستری شدن دارند.

۲. افرادی که در معرض خطر ابتلا به فرم شدید بیماری می‌باشند:

- افراد مبتلا به نقص ایمنی
- جمعیت کودکان، به ویژه بیماران کمتر از ۸ سال
- زنان باردار یا شیرده
- افراد با یک یا چند عارضه (مانند عفونت پوستی باکتریایی ثانویه)، عفونت؛ گاستروانتریت همراه با حالت تهوع/استفراغ شدید، اسهال یا کم آبی بدن؛ برونکوپنومونی)

تکوویریمات Tecovirimat (TPOXX, ST-246)

- یک داروی ضد ویروسی است که توسط سازمان غذا و داروی ایالات متحده (FDA) برای درمان آبله در بزرگسالان و کودکان تایید شده است. اطلاعاتی در مورد اثربخشی تکوویریمات در درمان عفونت‌های آبله میمونی در دسترس نیست، اما مطالعاتی که با استفاده از گونه‌های مختلف حیوانی انجام شده است نشان داده است که تکوویریمات در درمان بیماری‌های ناشی از ارتوپاکس ویروس‌ها موثر است.

- داروی ضد ویروس Tecovirimat در سال ۲۰۲۲ از اتحادیه داروئی اروپا مجوز مصرف اخذ نموده است ولی در حال حاضر در بسیاری از کشورهای جهان این دارو در دسترس نیست. فازهای مختلف مطالعات مورد نیاز جهت بررسی اثربخشی و ایمنی این فراورده به علت محدویت‌های مختلف بطور کامل انجام نشده است. به علت شرایط اورژانسی، در سال ۲۰۱۸ بر پایه مطالعات حیوانی و اندک شواهد بالینی جهت درمان Smallpox توسط FDA تائید شد.
- بر اساس شواهد موجود تکوویریمات داروی کم عارضه با اثربخشی نسبی می‌باشد. شایعترین عوارض آن سردرد، تهوع و استفراغ است.
- هر چند که FDA هنوز تاییدیه برای استفاده از داروی Tecovirimat برای درمان بیماران مبتلا به آبله میمونی صادر نکرده است ولی CDC مجوز استفاده از Tecovirimat برای درمان ارتوپاکس ویروس‌های غیر واریولا (از جمله آبله میمونی) در طغیان را صادر نموده است.
- در سال ۲۰۲۲ آژانس دارویی اروپا (EMA) بر اساس داده‌های مطالعات حیوانی و انسانی مجوز استفاده از Tecovirimat را جهت درمان آبله میمونی صادر نمود.
- استفاده از این دارو در کشور تحت بررسی است.

سیدوفوویر Cidofovir

- سیدوفوویر یک داروی ضد ویروسی است که توسط FDA برای درمان رتینیت سیتومگالوویروس (CMV) در بیماران مبتلا به HIV/AIDS تایید شده است. اطلاعاتی در مورد اثربخشی Cidofovir در درمان موارد انسانی آبله میمونی در دسترس نیست. با این حال، در مطالعات آزمایشگاهی و حیوانی نشان داده شده است که در برابر ارتوپاکس ویروس‌ها موثر است. CDC

مجوز استفاده از سیدوفوویر برای درمان ارتوپاکس ویروس‌ها (از جمله آبله میمونی) در زمان طغیان را صادر نموده است.

- استفاده از این دارو در کشور تحت بررسی است.

Vaccinia Immune Globulin Intravenous (VIGIV)

VIGIV دارای مجوز FDA برای درمان عوارض ناشی از واکسیناسیون واکسینیا شامل اگزما واکسیناتوم، واکسینیا پیشرونده، واکسینیا ژنرالیزه شدید و عفونت‌های نابجای ناشی از ویروس واکسینیا (به استثنای موارد کراتیت جدا شده) است. CDC مجوز استفاده از VIGIV را برای درمان ارتوپاکس ویروس‌ها (از جمله آبله میمون) در موارد طغیان بیماری را صادر نموده است.

واکسیناسیون و ایمن‌سازی برای آبله میمونی

مطالعات مشاهده‌ای متعددی نشان دهنده آن است که واکسیناسیون آبله (small pox) تا ۸۵٪ برای پیشگیری از آبله میمونی (Monkey pox) موثر است. سابقه تزریق واکسیناسیون قبلی آبله در فرد مبتلا به آبله میمونی، موجب فرم خفیف تر بیماری می‌شود.

درسال ۲۰۱۹ واکسن جدیدتر ضعیف شده بنام modified attenuated vaccinia virus (گونه آنکارا Ankara) برای پیشگیری از آبله میمونی تایید شد. این واکسن دو نوبتی است که دسترسی به آن در جهان محدود است. واکسنهای آبله Small Pox و آبله میمونی Monkey بر اساس فرمولاسیون Vaccinia virus تولید می‌شوند که به علت محافظت متقاطع Cross protection و پاسخ ایمنی به ارتوپاکس ویروس است. بدان معنا که تزریق واکسن آبله نیز موجب محافظت در برابر بیماری آبله میمونی می‌شود. ممکن است در بعضی کشورها برخی از پرسنل آزمایشگاهی یا بهداشتی درمانی واکسن آبله Small Pox جدید را برای محافظت از مواجهه شغلی در آزمایشگاه‌های ارتوپاکس Orthopox دریافت کرده باشند.

فعلا بر اساس توصیه WHO، واکسیناسیون عمومی آبله میمونی در جهان و منجمله ایران توصیه نمی‌شود. درصورت لزوم و تایید کمیته علمی کشوری استفاده از واکسن برای گروه های خاص، درنظر گرفته خواهد شد.

خلاصه توصیه‌های WHO در خصوص واکسیناسیون و ایمن‌سازی برای آبله میمونی:

- بر اساس خطرات و مزایای ارزیابی شده در حال حاضر و صرف نظر از عرضه واکسن، واکسیناسیون عمومی برای آبله میمونی مورد نیاز نیست و توصیه نمی‌شود.
- گسترش آبله میمونی از انسان به انسان را می‌توان با اقدامات لازم از جمله تشخیص زودهنگام، مراقبت، جداسازی و ردیابی تماس کنترل کرد.
- **پروفیلاکسی پس از مواجهه (PEP)** : برای افراد تماس یافته با موارد قطعی بیماری، با واکسن مناسب نسل دوم یا سوم توصیه می‌شود، به طور ایده آل در طی ۴ روز پس از تماس اول و در صورت عدم وجود علائم تا ۱۴ روز، برای جلوگیری از شروع بیماری توصیه می‌شود.
- **پروفیلاکسی قبل از مواجههPrEP :** برای کارکنان بهداشتی که در معرض خطر بالای قرار دارند، مثل پرسنل آزمایشگاهی که با ویروس‌های ارتوپکس کار می‌کنند و آزمایش‌های تشخیصی برای آبله میمونی انجام می‌دهند و همچنین اعضای تیم پاسخ به طغیان بیماری توصیه می‌شود.

پیشگیری و کنترل عفونت

۱- در جامعه:

۱،۱. مهم ترین رویکرد پیشگیرانه آبله میمونی بالابردن آگاهی مردم و آموزش اقداماتی است که مواجهه با ویروس را کاهش می‌دهد. رعایت بهداشت فردی از قبیل خودداری از تماس و دست زدن به حیوان و عدم در معرض قرار گرفتن با فرد دارای علایم مشکوک بدون وسایل حفاظت فردی خصوصا برای پرسنل بهداشتی و درمانی از اهمیت ویژه ای برخوردار است. رعایت اصول شست و شوی بهداشتی دست‌ها در پیشگیری از بیماری حائز اهمیت است.

۱،۲. بیمار مبتلا به MPX مشکوک یا تایید شده با بیماری خفیف و بدون عارضه و بدون خطر بالای عوارض در طی مدت زمانی که قابلیت انتقال بیماری وجود دارد، باید در اتاقی جدا از سایر اعضای

خانواده و دور از فضای مشترک خانه ایزوله شود. باید در یک اتاق اختصاصی و دارای تهویه مناسب با پنجره‌هایی که قابلیت باز شدن داشته باشد بماند.

۱,۳. فردی برای مراقبت از بیمار انتخاب شود که از سلامت خوبی برخوردار باشد، هیچ بیماری مزمن زمینه‌ای نداشته باشد و در صورت امکان فردی باشد که قبلا با واکسن آبله واکسینه شده باشد.

۱,۴. فردی که مراقب بیمار است، باید از PPE مناسب (دستکش، روپوش، محافظ چشم و ماسک تنفسی) استفاده کند و قبل از پوشیدن و بعد از درآوردن وسائل حفاظت فردی دست خود را بشوید و ضدعفونی نماید.

۱,۵. سایر اعضای خانواده بیمار باید به طور منظم و مستمر دست‌های خود را با آب و صابون یا با محلول ضدعفونی کننده دست مبتنی بر الکل، ضد عفونی کنند و از ورود به اتاق بیمار خودداری نمایند.

۱,۶. وسایل شخصی بیمار مانند ظروف غذاخوری، ملحفه، حوله، وسایل الکترونیکی یا تخت باید اختصاصی باشد و از اشتراک گذاری وسایل شخصی بیمار خودداری شود.

۱,۷. در صورت ضرورت خروج بیمار از اتاق ایزوله از ماسک پزشکی مناسب استفاده کند.

۱,۸. بیماران مبتلا به MPX که در خانه از آنها مراقبت می‌شود باید تا زمانی که ضایعات پوستی آنها پوسته پوسته شود، دلمه‌ها افتاده و لایه‌ای تازه از پوست در زیر آن تشکیل شود ایزولاسیون را را رعایت کرده و از تماس نزدیک با دیگران خودداری کنند.

۱,۹. توصیه می‌شود از زمان بروز علائم اولیه (Prodromal) تا بهبودی کامل ضایعات پوستی (دوره سرایت بیماری) از تماس جنسی خودداری شود.

۱,۱۰. ملحفه‌های بیمار را نباید تکان داد تا از پراکندگی ویروس در هوا جلوگیری شود.

۱,۱۱. ملحفه‌ها، حوله‌ها و لباس‌های بیمار مبتلا به MPX باید جدا از سایر لباس‌های خانگی شسته شوند. از لباس‌ها و ملحفه‌ها پس از شستشو با صابون و ترجیحاً آب داغ (بیش از ۶۰ درجه سانتی‌گراد) می‌توان مجددا استفاده کرد. در صورت در دسترس نبودن آب گرم، با محلول کلر ضد عفونی شوند.

۱,۱۲. ظروف و ظروف و سطوح خانگی مانند مبلمان، تختخواب، توالت یا کف، یا هر مکانی که بیمار با آن تماس داشته است باید با آب و مواد شوینده تمیز شود و به طور منظم ضد عفونی شود (با مواد ضد عفونی کننده معمولی خانگی یا محصولات سفید کننده). به سطوحی که اغلب لمس می‌شوند توجه ویژه‌ای داشته باشید.

۱,۱۳. زباله‌هایی عفونی بیمار مانند بانداژ و PPE، باید در کیسه‌های محکم قرار داده شوند و توسط خدمات پسماند شهری جمع‌آوری و به طور ایمن دفع شود. اگر چنین خدماتی در دسترس نباشد، دفن ایمن یا سوزاندن کنترل شده تا زمانی که اقدامات پایدارتر و سازگار با محیط زیست مهیا گردد، انجام شود.

۲- در بیمارستان‌ها و مراکز ارائه خدمات بهداشتی، تشخیصی و درمانی

۱,۱. تقویت نظام مراقبت و شناسائی سریع موارد جدید برای محدود کردن طغیان بسیار حیاتی است. حین طغیان انسانی آبله میمونی، موارد تماس نزدیک عامل بسیار مهم برای انتشار بیماری می‌باشند. پرسنل بهداشتی درمانی و افرادی که با بیمار در یک محل مشترک (منزل و...) اقامت دارند، در معرض بیشترین خطر ابتلا قرار دارند. پرسنل بهداشتی درمانی که از فرد مشکوک یا قطعی آبله میمونی مراقبت می‌کنند، یا نمونه فرد مشکوک را جمع آوری می‌کنند، باید هم احتیاطات تماسی و هم قطره‌ای را رعایت کنند. لازم است فرد مشکوک به آبله میمونی از ماسک جراحی که به نحو صحیحی بر روی صورتش فیت شده باشد، استفاده کند تا از پخش شدن قطرات تنفسی جلوگیری شود و در صورت بستری مورد مشکوک در بیمارستان، بیمار در اتاق ایزوله بستری شود. رعایت بهداشت دست پس از تماس با فرد یا حیوان یا وسایل آلوده شامل شست و شوی دست‌ها با آب و صابون یا محلول ضد عفونی با پایه الکل لازم است.

۱,۲. برای هر بیمار مشکوک به MPX اقدامات احتیاطی تماسی و قطره‌ای اعمال شود. علاوه بر اقدامات احتیاطی تماسی و قطره‌ای، در صورت مشکوک شدن به ویروس واریسلا زوستر (آبله مرغان) باید اقدامات احتیاطی هوابرد نیز انجام شود. در مواجه با بیمار تایید شده از ماسک N95 استفاده شود.

۱,۳. کارکنان بهداشتی درمانی باید بهداشت دست را طبق توصیه WHO رعایت نمایند، به خصوص قبل از پوشیدن و بعد از درآوردن PPE.

۱,۴. اگر مشکوک به ویروس واریسلا زوستر (آبله مرغان) هستید، بیمار را در اتاق ایزوله عفونی هوابرد (AII) با حمام یا توالت اختصاصی قرار دهید.

۱,۵. - اگر اتاق AII در دسترس نیست، بیمار را در یک اتاق یک نفره با تهویه مناسب با حمام یا توالت اختصاصی قرار دهید و در را بسته نگه دارید.

۱,۶. به بیمار آموزش دهید که ماسک پزشکی مناسب بپوشد، بهداشت تنفسی و آداب سرفه را رعایت کند.

۱,۷. از جابجایی غیرضروری بیماران مشکوک خودداری کنید. اگر بیمار مشکوک باید به مکان دیگری منتقل شود یک ماسک پزشکی مناسب بر روی دهان و بینی بیمار گذاشته شود و ضایعات پوستی با پوشش مناسبی پوشانده شود.

۱,۸. اگر اتاق ایزوله برای هر بیمار به صورت مجزا وجود ندارد، بیماران با تشخیص مشابه به صورت Cohort در یک اتاق با فاصله حداقل یک متر بستری شوند.

۱,۹. اگر مداخلاتی برای بیمار انجام می شود که آئروسل ایجاد می‌کند می‌بایست احتیاطات هوا برد هم رعایت شود.

Surveillance, case investigation and contact tracing for Monkeypox

تعریف موارد (Case Definitions)

مورد مشکوک: (Suspected case)

هر فرد در هر سنی با بثورات پوستی حاد غیر قابل توضیح به همراه یک یا چند مورد از نشانه‌ها و یا علائم زیر:

۱. سردرد

۲. شروع حاد تب (بیشتر از ۳۸/۵ درجه سانتی گراد)

۳. لنفادنوپاتی(تورم غدد لنفاوی)

۴. درد عضلانی/بدن درد

۵. کمر درد

۶. ضعف شدید

و

علل شایع بروز بثورات حاد (موارد زیر) توجیه کننده علائم بالینی بیمار نباشد:

- آبله مرغان(واریسلا زوستر)
- هرپس زوستر
- سرخک
- زیکا
- دانگ
- چیکونگونیاChikungunya
  - Herpes simplex

- عفونت باکتریایی پوستی
- عفونت گنوکوکی منتشر
- سیفیلیس اولیه یا ثانویه
- شانکروئید
- لنفوگرانولوم ونروم Lymphogranuloma venereum
- گرانولوم اینگوینال Granuloma inguinale
- مولوسکوم کونتاژیوزوم
- بیماری دست،پا،دهان Hand Foot Mouth
- عوارض کووید-۱۹ در کودکان: Multisystem Inflammatory Syndrome (MIS)
- واکنش آلرژی
- هر نوع علل شایع محلی بثورات یا راش وزیکولر(تاولی)

توجه: برای طبقه بندی یک مورد به عنوان مشکوک، نیازی به دریافت نتایج آزمایشگاهی منفی برای علل شایع فهرست شده بیماری راش نیست.

مورد محتمل (Probable case)

موردی که تعریف بالینی بیماری (مورد مشکوک) را داشته باشد **و** دارای یک یا بیشتر از موارد زیر باشد:

۱. ارتباط اپیدمیولوژیک (مواجهه چهره به چهره از جمله پرسنل بهداشت و درمان بدون تجهیزات حفاظت فردی چشم و تنفسی)، تماس مستقیم با پوست یا ضایعات پوستی، از جمله تماس جنسی، یا تماس با وسایل آلوده از جمله لباس، ملحفه، حوله و وسایل مصرفی مورد محتمل یا قطعی آبله میمونی ظرف ۲۱ روز قبل از شروع علائم

۲. سابقه سفر به کشور آندمی آبله میمونی در ۲۱ روز قبل بروز علائم یا تماس نزدیک با افراد مسافر از کشورهای آندمیک در ۲۱ روز گذشته

۳. دارا بودن شریک جنسی متعدد یا مجهول در ۲۱ روز قبل از شروع علائم

۴. نتیجه مثبت آزمایشگاهی سرولوژی ارتوپاکس orthopox در صورت عدم وجود واکسیناسیون یا سایر مواجهات شناخته شده ویروس ارتوپاکس orthopox

۵. بستری در بیمارستان با علائم بثورات پوستی

(از موارد محتمل لازم است نمونه گیری جهت بررسی به عمل آید)

مورد قطعی (Confirmed Case)

- موردی که با تعریف مورد مشکوک یا محتمل مطابقت دارد + تایید آزمایشگاهی monkeypox virus

تشخیص توالی‌های منحصر به فرد monkeypox virus DNA **به وسیله:**

Real-time PCR and/or sequencing

نظام مراقبت آبله میمونی

۱. هدف کلی از مراقبت، بررسی مورد و ردیابی تماس، قطع زنجیره انتقال انسان به انسان و توقف طغیان است.

۲. اهداف کلیدی مراقبت و بررسی موارد آبله میمونی در شرایط فعلی، شناسایی سریع موارد و خوشه‌ها به منظور:

۲,۱. ارائه مراقبت بالینی بهینه

۲,۲. ایزولاسیون موارد برای جلوگیری از انتقال بیشتر

۲,۳. شناسایی و درمان موارد تماس

۲,۴. محافظت از کارکنان بهداشتی - درمانی خط مقدم

۲,۵. انجام اقدامات پیشگیری و کنترلی موثر

۳. انجام نظام مراقبت سندرمیک (سندرم تب و بثورات پوستی و سندرم تب و تورم غدد لنفاوی و تب و علائم نورولوژیک (تب و سردرد شدید) در اورژانس بیمارستان‌ها، مراکز خدمات جامع سلامت و پایگاه‌های مراقبت مرزی

۴. وضعیت به سرعت در حال تغییر است و WHO انتظار دارد با گسترش نظارت در کشورهای غیر بومی، موارد بیشتری از آبله میمونی شناسایی شود.

۵. اقدامات فوری بر روی موارد زیر تمرکز دارد:

۵,۱. اطلاع رسانی دقیق به کسانی که ممکن است بیشتر در معرض خطر عفونت ویروس آبله میمونی (MPXV) باشند.

۵,۲. توقف گسترش بیشتر

۵,۳. حفاظت از کارکنان خط مقدم ارائه خدمات به بیماران

۶. پزشکان باید موارد مشکوک را فوراً به مسئولین بهداشتی گزارش دهند.

۷. موارد محتمل و تایید شده آبله میمونی باید فوراً از طریق فوکال پوینت ملی IHR مطابق مقررات بین‌المللی بهداشتی (IHR 2005) به WHO گزارش شود.

۸. در صورت شناسایی موارد مشکوک به آبله میمونی، بررسی موردی باید شامل:

۸,۱. معاینه بالینی بیمار با وسائل حفاظت فردی (PPE) مناسب

۸,۲. پرسش از بیمار در مورد منابع احتمالی عفونت

۸,۳. جمع آوری و ارسال ایمن نمونه‌ها برای تشخیص آزمایشگاهی MPXV

۹. در شرایط فعلی، به محض شناسایی یک مورد مشکوک، شناسایی موارد تماس و ردیابی تماس باید شروع شود.

۱۰. موارد تماس باید روزانه از نظر بروز هر گونه نشانه و علائمی به مدت حداقل ۲۱ روز از آخرین تماس با بیمار یا مواد آلوده کنترل شوند.

۱۱. قرنطینه یا محرومیت از کار در طول دوره ردیابی تماس تا زمانی که هیچ علامتی ایجاد نشود ضروری نیست.

الگوریتم مراقبت بالینی آبله میمونی

ویژگی های بثورات حاد آبله میمونی کلاسیک

- بثورات پوستی معمولاً در یک مرحله بوده و با توالی زیر ظاهر میشوند(ماکول، پاپول، وزیکول و پوسچول) سپس پوسته ها ظاهر شده و ریزش می کنند (بثورات ۳-۲ هفته طول می کشد).
- بثورات معمولا از صورت و یا از ناحیه تناسلی شروع می شوند.
- تعداد ضایعات پوستی می تواند از یک عدد، چند عدد و در موارد شدید تا چند هزار ضایعه متغیر باشد.
- ممکن است سطوح مخاطی، ملتحمه چشم و یا قرنیه را درگیر کند.
- بطور تیپیک همه ضایعات در یک مرحله هستند و انتشاری مرکز گریز داشته و درکف دست و پا (دستها و پاها) ظاهر می شوند

۱- غربالگری

بثورات پوستی حاد (در هر سنی) به همراه حداقل یکی از علائم زیر:

- بروزناگهانی تب
- تورم غدد لنفاوی (لنفادنوپاتی)
- سردرد
- درد عضلانی
- کمر درد
- ضعف شدید

خیر ← انجام مراقبت معمول

بلی ↓

ورود به مسیر مراقبت آبله میمونی

- بیماربابد از ماسک جراحی استفاده کند
- در اتاق ایزوله بستری شود و یا تخت بیماران بیش از یک متر فاصله داشته باشد

۲) تریاژ و ارزیابی بالینی

شناسائی موارد شدید بیماری یا گروه‌های پر خطر(یکی یا بیشتر از موارد ذیل)

بلی ← **موارد شدید یا دارای عارضه آبله میمونی**

- جداسازی و درمان در بیمارستان(در صورت نیاز بستری در ICU)
- درمان علامتی
- درمان تب و/یا درد
- تغذیه مناسب
- مراقبت پوستی
- درمان حمایتی بهینه در صورت لزوم
- داروهای ضد ویروسی یا سایر درمانهای اختصاصی (بشرط موجود بودن و اندیکاسیون) باید در قالب کارآزمایی بالینی مورد استفاده قرار گیرد. (در صورت تایید کمیته کشوری واخلاق)

خیر ← رعایت موازین کنترل عفونت برای مراقبت در منزل میسر است (چک لیست IPC را ملاحظه کنید)

بلی ← **آبله‌میمونی خفیف یا بدون عارضه**

- جداسازی بیمار در منزل در اتاقی جدا از اعضای خانواده
- درمان علامتی
- بویژه برای تب و یا درد
- تغذیه مناسب
- مراقبت پوستی
- کنترل روزانه توسط پرسنل بهداشتی درمانی (تله مدیسین، ویزیت در منزل) برای مراقبت بهینه و ارجاع در صورت لزوم
- یک نفر برای کمک به خود مراقبتی بیمار در منزل انتخاب شود.

خیر ↓

مراکز جداسازی

بر اساس سیاست‌های هر کشور و امکانات و وضعیت بیماری تصمیم گیری خواهد شد.

گروه های پر خطر

- کودکان
- مادر باردار
- نقص ایمنی از جمله افراد HIV+ با بیماری کنترل نشده
- (گرچه داده ها محدود است) بیماران دارای سابقه بیماری مزمن پوستی (مثل درماتیت آتوپیک)، آسیب حاد پوستی (سوختگی)

حداقل یکی از علایم بالینی و نشانه‌های شدت بیماری:

- تهوع و استفراغ
- نوشیدن/خوردن غذا و مایعات ناکافی
- دهیدراسیون
- لنفادنوپاتی گردنی منجر به دشواری بلع
- درد چشم و یا اختلال بینائی
- زجر تنفسی، پنومونی
- گیجی
- سپسیس

حداقل ۳ اختلال در آزمایشات زیر:

- افزایش AST و/یا ALT
- افزایش BUN
- افزایش WBC
- کاهش پلاکت
- کاهش آلبومین

Score شدت ضایعات پوستی

- خفیف: < ۲۵ ضایعه پوستی
- متوسط: بین ۲۵ تا ۹۹ ضایعه
- شدید: بین ۱۰۰ تا ۲۵۰ ضایعه
- بسیار شدید: بیش از ۲۵۰ ضایعه

۳) انجام تست آزمایشگاهی

محتویات ضایعه پوستی، اگزودای ضایعه پوستی، روی ضایعه یا دلمه ضایعات می‌تواند استفاده شود. نمونه‌گیری از بیش از یک ضایعه انجام شود. هم سواب خشک و هم سواب در محیط VTM می‌تواند مورد استفاده قرار گیرد. ابتدا PCR ارتوپاکس ویروس انجام می‌شود. درصورتیکه که نتیجه PCR ارتوپاکس مثبت باشد، تست Monkeypox PCR آبله میمونی انجام می شود.

چک لیست موازین پیشگیری و کنترل عفونت (IPC) برای مراقبت از بیماران مبتلا به خفیف یا بدون عارضه آبله میمونی در منزل

(این چک لیست می‌تواند در اولین مراقبت از بیمار به صورت حضوری یا از راه دور از طریق تلفن یا تله مدیسین مورد استفاده قرار گیرد)

- بیمار آبله میمونی **قادر به خود مراقبتی** است.
- **یک فرد برای مراقبت از بیمار در منزل تعیین شده** که می‌تواند از وی مراقبت کند.
- بیمار آبله میمونی و افراد خانواده که با ایشان در یک منزل زندگی می‌کنند، **درک صحیحی از** احتمال **انتقال بیماری** دارند.
- **امکانات بهداشتی منزل** کافی است (توالت جداگانه، دسترسی به آب بهداشتی و امکانات نظافت)
- **اتاق جداگانه‌ای در منزل با تهویه مناسب (دارای پنجره) وجود دارد** که بیمار بتواند در آن ایزوله شود، یا امکان جداسازی با استفاده از پرده یا پارتیشن وجود دارد.
- وجود افراد آسیب پذیر در منزل (گروه پرخطر از نظر فرم شدید بیماری) باید سئوال شده و مورد بررسی قرار گیرد
- نیاز به حمایت‌های دیگر اجتماعی روانی بیمار آبله میمونی یا اعضای خانواده وی که با ایشان در یک منزل زندگی می‌کنند، شناسائی شود.

خیر

در مورد گزینه‌های دیگر جداسازی (اعزام به مراکز جداسازی) برای مراقبت از بیمار بر اساس سیاست ملی/استانی به بیمار مشاوره دهید

بلی

مسیر مراقبت در منزل آبله میمونی را مورد ملاحظه قرار دهید

- **آموزش فرد تعیین شده در منزل بیمار(مراقب بیمار) و خود بیمار جهت رعایت موازین کنترل عفونت**
- **استفاده از PPE مناسب برای مراقب بیمار و خود بیمار(ماسک و دستکش)**
- **اطمینان از دسترسی به حمایت اجتماعی**
- **پایش از راه دور و پیگیری توسط پرسنل بهداشتی درمانی در صورت لزوم (مثلاً به کمک تله مدیسین) توصیه می‌گردد**
- **درمان علامتی در دسترس باشد (استامینوفن برای تب و درد، مراقبت پوست و تغذیه مناسب)**

Indications for Transmission-Based Precautions
Syndromes (Before Pathogen Identification)

CONTACT PRECAUTIONS	DROPLET PRECAUTIONS	AIRBORNE PRECAUTIONS
Acute diarrhea with likely infectious cause Vesicular rash* Respiratory tract infection in infants and young children * History of infection or colonization with MDRO † SSTI or UTI with recent stay in a facility where MDROs † are prevalent Abscess or draining wound that cannot be covered Cough, fever, any pulmonary infiltrate, and recent travel to regions with outbreaks of SARS or avian influenza *	Meningitis Petechial or ecchymotic rash with fever Paroxysmal or severe persistent cough during periods of pertussis activity Respiratory tract infection in infants and young children *	Vesicular rash* Maculopapular rash with cough, coryza, and fever Cough, fever, upper lobe pulmonary infiltrate Cough, fever, any pulmonary infiltrate in an HIV -infected patient (or at high risk for HIV infection) Cough, fever, any pulmonary infiltrate, recent travel to regions with outbreaks of SARS or avian influenza *

Indications for Transmission-Based Precautions
Known or Suspected Pathogens or Infections

CONTACT PRECAUTIONS		
Adenovirus pneumonia *; conjunctivitis * *Burkholderia cepacia* pneumonia in cystic fibrosis *Clostridium difficile* infection Conjunctivitis, acute viral Decubitus ulcer, infected, drainage not contained Diarrhea, infectious, in diapered or incontinent patient Diphtheria, cutaneous Ectoparasites (lice, scabies) Enteroviral infections (infants, young children) Furunculosis (infants, young children)	Hepatitis A, E (diapered or incontinent patient) HSV (neonatal, disseminated, severe primary mucocutaneous) Human metapneumovirus Impetigo MDRO† infection or colonization MERS*† Monkeypox * Norovirus Parainfluenza infection (infants, children) Rhinovirus * Rotavirus RSV infection (infants, children, immunocompromised)	Rubella, congenital SARS* Smallpox* *Staphylococcus aureus* major SSTI Streptococcal (group A) major SSTI* Tuberculous draining lesion Vaccinia: fetal, generalized, progressive, eczema vaccinatum Varicella * Viral hemorrhagic fevers * Zoster (disseminated; immunocompromised until dissemination ruled out) *

Indications for Transmission-Based Precautions
Known or Suspected Pathogens or Infections

AIRBORNE PRECAUTIONS
Measles MERS*† Monkeypox * Tuberculosis, pulmonary, laryngeal; draining lesion (e.g., from osteomyelitis) * SARS* Smallpox * Varicella * Zoster (disseminated; immunocompromised patient until dissemination ruled out) *

References:

1-WHO, Fact Sheet Monkey Pox, May 19 2022

https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/monkeypox

2-CDC, Monkey Pox
3-Up to date 2022, Monkey Pox
4-National Monkey Pox Public Health Response Guideline, Nigeria CDC, 2019
5-WHO, Emergencies, Multi-country monkey pox outbreak in non-endemic countries, 21 May 2022
6-WHO, Clinical Management and infection Prevention and Control for Monkeypox, Interim Rapid Response Guidance, 10 June 2022.
7- UK Health Security Agency, Guidance Principles For Monkeypox Control in the UK, Updated 5 July 2022.
8-Principles and Practice of Infectious Diseases, Mandell, D &Bennett's, 2019, 9 th edition, Elsevier.