

ارزیابی و بررسی عوارض بلند مدت و دیررس ابتلا به عفونت کووید-۱۹ و/یا واکسیناسیون کووید-۱۹ در پلتفورم های مختلف

مونا سادات لاریجانی^۱، دلارام درود^۲، فاطمه اشرفیان^۱، آناهیتا باوند^۱، لادن مرادی^۱ و آمیتیس رضمانی^۱

۱-بخش تحقیقات بالینی انستیتوپاستور ایران

۲-مجتمع تولیدی-تحقیقاتی انستیتو پاستور ایران

*نشانی برای مکاتبه: amitisramezani@hotmail.com

چکیده

پس از شیوع SARS-CoV-2 بحران دیگری با پیشرفت یا تداوم علائم کووید-۱۹ به عنوان long-COVID مورد توجه قرار گرفته است که با توجه به افزایش تعداد گزارش های علائم شناسایی شده دیررس و تاثیر بالقوه آنها بر روی کیفیت زندگی افراد، امری بسیار مهم می باشد. در این مطالعه، اختلالات طولانی مدت در افراد دریافت کننده سه دوز واکسن علیه عفونت کووید-۱۹ با هدف شناسایی عوامل مؤثر بر آن مورد بررسی قرار گرفت.

افراد واکسینه شده از چهار رژیم واکسیناسیون مختلف که دو دوز واکسن سینوفارم یا آسترزنکا دریافت نموده و دوز بوستر آنها پاستوکوک/پلاس بود در یک برنامه فالوآپ بلند مدت از زمان دریافت دوز اول واکسن تا ۶ ماه پس از دوز یادآور بررسی شدند. تمام عوارض جانبی دیررس که حداقل یک هفته پس از دریافت واکسن رخ داده و ماندگاری بیش از یک هفته داشت و همچنین تاریخچه کووید-۱۹ و سایر اطلاعات دموگرافیک از طریق مصاحبه با فرد و استفاده از پرسشنامه تدوین شده ثبت شد.

از مجموع ۳۲۹ نفر مورد فالوآپ، ۳۰ مورد (۹/۱ درصد) با نوعی عارضه بلند مدت در طی دوره پیگیری شناسایی شدند که حداقل یک سابقه ثبت شده از بیماری کووید-۱۹ داشتند. میانگین سنی این افراد $40/5 \pm 9/3$ و میانگین BMI $23/4 \pm 4/6$ بود. شایع ترین بیماری زمینه ای در این گروه به ترتیب اختلالات تیروئید (۲۰٪)، چربی خون بالا (۱۰٪) و فشار خون بالا (۶٪) بود. بررسی عوارض ثبت شده نشان داد که مشکلات قاعدگی خانمها (۳۰ درصد)، ریزش مو (۲۰ درصد)، اختلالات استخوانی مفصلی (۲۰ درصد)، سردرد (۱۳ درصد) و تظاهرات پوستی (۱۰ درصد) به ترتیب شایع ترین عوارض بودند و علائم شناسایی شده عمدتاً تا پایان مطالعه با میانگین مدت ۱۵۴ روز پایدار بودند. با در نظر گرفتن فاصله بروز عارضه از دریافت واکسن و همچنین تاریخ ابتلا به کووید-۱۹، در ۱۹ نفر، واکسن به عنوان عامل احتمالی/ممکن عارضه تشخیص داده شد اگرچه اختلاف از نظر نوع واکسن معنا دار نبود. در ۱۱ نفر دیگر عفونت با SARS-CoV-2 به عنوان عامل احتمالی/ممکن برای عارضه در نظر گرفته شد اگرچه نقش واکسن به عنوان عامل تشدید عوارض قابل چشم پوشی نیست.

در بازه زمانی حاضر که اکثریت قریب به اتفاق جمعیت جهان به کووید-۱۹ مبتلا شده اند و/یا علیه آن واکسینه شده اند، شناسایی علت اختلالات دیررس به عنوان عارضه جانبی واکسن یا تظاهرات طولانی کووید-۱۹ دشوار است. بنابراین، برخی از عوارض، هرچند دیررس، ممکن است پیامد احتمالی عفونت یا واکسیناسیون SARS-CoV-2 باشد. این مطالعه از مزایای پیگیری طولانی مدت بهره مند است که اشکال مختلفی از رویدادهای دیررس را در مقایسه با تاریخ ابتلا و واکسیناسیون کووید-۱۹ ارائه می دهد. میزان موارد اختلالات دیررس در مطالعه حاضر نیز اهمیت مطالعات پیگیری طولانی مدت در میان جمعیت در سراسر جهان را گوشزد می نماید.

مقدمه

ای واکسن در خصوص بی خطری و ایمنی و مطالعات طولانی کووید-۱۹، بررسی علائم عفونت SARS-CoV-2 قبل و بعد از واکسیناسیون و همچنین تخمین ارتباط بین علائم طولانی مدت کووید-۱۹ و واکسیناسیون از ارزش بالایی برخوردار است (۱۶).

عوامل خطر برای بروز دیررس این علائم به طور بالقوه عبارتند از جنس مونث، دیابت نوع ۲، فعال شدن مجدد EBV، وجود اتوآنتی بادی های خاص، اختلالات بافت همبند، اختلال کمبود توجه (attention deficit)، بیش فعالی (hyperactivity disorder)، کهپر مزمن و رینیت آلرژیک، اگرچه یک سوم افراد مبتلا به کووید-۱۹ طولانی مدت هیچ بیماری از قبل شناسایی شده ای ندارند (۱۷-۱۹).

هر چند عواملی مانند جنسیت، بیماری زمینه ای، ابتلای مجدد به کووید-۱۹ و واکسیناسیون ممکن است بر نرخ بروز Long COVID و یا ماندگاری آن مؤثر باشد، از سوی دیگر واکسیناسیون، نوع پلتفورم و عوارض آن نیز می توانند از علل بروز دیررس بعضی علائم منسوب به کووید-۱۹ باشند. لذا در این مطالعه برآن شدیم تا افراد واکسینه با رژیم های مختلف واکسیناسیون کووید-۱۹ را از نظر علائم و عوارض طولانی مدت و موارد محتمل مؤثر بر عوارض پس از کووید-۱۹ / واکسن آن مورد بررسی قرار دهیم.

روش کار

همه شرکت کنندگان قبل از ورود به مطالعه فرم رضایت آگاهانه را مطالعه و امضا نمودند و کلیه مراحل مطابق با اعلامیه هلسینکی (Fortaleza, 13 October 2013) انجام شد. تاییدیه اخلاق از کمیته ملی اخلاق انستیتو پاستور ایران (شماره کد اخلاق IR.PII.REC.1400.076) اخذ شد.

در این مطالعه اینده نگر، افرادی که حداقل یکبار به کووید-۱۹ مبتلا شده و واکسیناسیون علیه آن را نیز تکمیل نموده اند از دریافت اولین دوز واکسن تا حداقل ۶ ماه پس از تزریق دوز بوستر مورد بررسی قرار گرفتند. شرکت کنندگان بر اساس رژیم های مختلف واکسیناسیون شامل رژیم های استاندارد و ترکیبی به صورت زیر طبقه بندی شدند:

(۱) افراد دریافت کننده دو دوز سینوفارم و یک دوز

پاستوکوک/پلاس

تلاش برای توسعه واکسن علیه بیماری کووید-۱۹، منجر به کنترل این همه گیری شد. با این حال، اثرات بلندمدت این عفونت به عنوان یک همه گیری جدید به نام " Long COVID" اخیراً مورد توجه محققین قرار گرفته است (۱)، طبق تعریف سازمان جهانی بهداشت، Long COVID (۲). شرایطی است که در افراد با سابقه عفونت احتمالی یا تایید شده SARS-CoV-2 رخ می دهد و علائم معمولاً تا سه ماه پس از شروع علائم کووید-۱۹ ظاهر شده و حداقل به مدت دو ماه ادامه می یابند (۳). این وضعیت پیامدهای نامطلوب متعددی از جمله بیماری قلبی عروقی، ترومبوتیک و درگیری عروق مغزی، دیابت نوع ۲، آنسفالومیلیت میالژیک / سندرم خستگی مزمن را در بر می گیرد (۴-۶). این علائم ممکن است برای سالها ادامه یابد و هنوز درمانی برای این عوارض یافت نشده است (۷).

اگرچه واکسیناسیون علیه کووید-۱۹ گامی حیاتی برای مدیریت همه گیری این بیماری بوده است، اما عدم قطعیت در مورد عوارض جانبی طولانی مدت کووید-۱۹ نگرانی هایی را در جمعیت عمومی ایجاد کرده که باعث تردید در تزریق دوزهای آتی (بوستر) می شود که بالقوه برای پیک های احتمالی آینده کووید-۱۹ مشکل ساز خواهد بود (۸، ۹).

شکی نیست که واکسیناسیون، شدت بیماری و همچنین خطر بستری شدن در بیمارستان را به میزان قابل توجهی کاهش داده، با این حال، تأثیر واکسن ها بر کووید-۱۹ طولانی مدت کمتر مورد بحث قرار گرفته است (۱۰). علاوه بر این، افراد واکسینه شده ممکن است مجدد مبتلا شوند ولی بدون علامت باشند یا حتی از اشکال خفیف تا متوسط کووید-۱۹ رنج ببرند (۱۱، ۱۲).

از دیدگاه دیگر، تظاهرات طولانی مدت واکسیناسیون نیز با شواهد و گزارش های موردی در سراسر جهان مورد توجه قرار گرفته است (۱۳، ۱۴). عوارض جانبی دیرنگام که تصور می شود نادر هستند، ممکن است مشکلات جدی مداوم ایجاد کنند و کیفیت زندگی را نیز تحت تاثیر قرار دهند. علاوه بر این، اکثریت جمعیت جهان قبلاً واکسینه شده اند و ممکن است باز هم به عفونت مبتلا گردند. تعیین اینکه یک علامت یا تظاهر بالینی دیررس ناشی از عوارض دراز مدت کووید-۱۹ یا واکسیناسیون است به نظر یک معمای چالش برانگیز برای پاسخگویی می باشد (۱۵). بنابراین، علاوه بر گزارش های دوره

بررسی رژیم واکسیناسیون نشان داد که از مجموع ۳۲۹ نفر، ۷۵ نفر سینوفارم/سینوفارم، ۱۱۰ نفر سینوفارم/پاستوکوک پلاس، ۵۴ شرکت کننده سینوفارم/پاستوکوک، ۷۰ نفر آسترازنکا/پاستوکوک پلاس، و ۲۰ نفر دریافت کننده آسترازنکا/آسترازنکا بودند.

از مجموع ۳۲۹ نفر (۱۷۱ زن، ۱۵۸ مرد)، ۳۰ مورد (۹/۱ درصد) با نوعی عارضه بلند مدت در طی دوره فالوآپ شناسایی شدند که حداقل یک سابقه ثبت شده از بیماری کووید-۱۹ داشتند. میانگین سنی این افراد $40/5 \pm 9/3$ و میانگین BMI $27/23 \pm 4/6$ بود. بررسی سوابق پزشکی نشان داد که شایع ترین بیماری زمینه ای در این گروه به ترتیب اختلالات تیروئید (۲۰٪)، چربی خون بالا (۱۰٪) و فشار خون بالا (۶٪) بود. با این وجود، تنها در دو مورد عوارض جانبی مشابه با بیماری های قبلی افراد شامل چربی خون و التهاب مفاصل بود با این توضیح که این افراد وضعیت قبلی را پس از واکسیناسیون بدتر گزارش کردند.

بررسی عوارض ثبت شده نشان داد که مشکلات قاعدگی خانمها (۳۰ درصد)، ریزش مو (۲۰ درصد)، اختلالات مفصلی (۲۰ درصد)، سردرد (۱۳ درصد) و تظاهرات پوستی (۱۰ درصد) به ترتیب شایع ترین عوارض بودند (جدول ۱). به طور کلی، علائم شناسایی شده عمدتاً تا پایان مطالعه با میانگین مدت ۱۵۴ روز پایدار بود (شکل ۱).

۲) افراد دریافت کننده دو دوز آسترازنکا و یک دوز پاستوکوک پلاس

۳) افراد دریافت کننده سه دوز سینوفارم

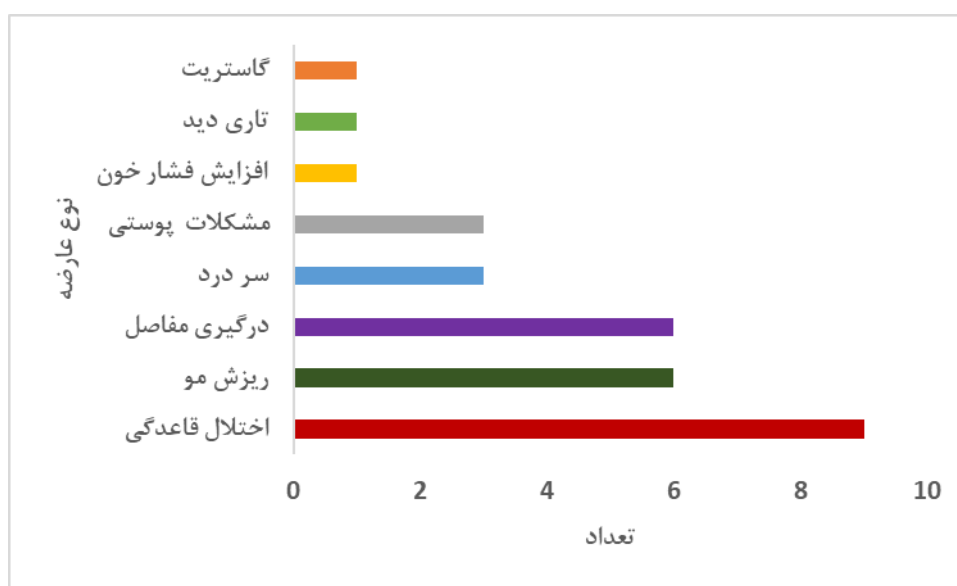
۴) افراد دریافت کننده سه دوز آسترازنکا

لازم به ذکر است عوارض مورد بررسی در این مطالعه، صرفاً عوارض بلند مدت بوده و هرگونه واکنش موقت (از روز دریافت واکسن تا ۷ روز پس از آن) در این مطالعه لحاظ نگردید. بنابراین عوارض یا علائم تاخیری و بلندمدتی که حداقل یک هفته پس از هر دوز واکسیناسیون شروع شده بودند در این مطالعه در نظر گرفته شدند. از آنجاییکه هدف مطالعه بررسی عوامل مؤثر بر بروز و ماندگاری علائم طولانی مدت کووید-۱۹ بود، صرفاً افراد دارای سابقه ثبت شده عفونت با SARS-CoV-2 لحاظ گردیدند.

سابقه کامل پزشکی شرکت کنندگان از جمله بیماری های زمینه ای، سابقه کووید-۱۹، زمان بروز، علائم، دوز و نوع واکسن و مراقبت های پزشکی، از طریق مصاحبه حضوری یا تماس تلفنی در فرم های طراحی شده ثبت گردید. برای بیان متغیرها از میانگین (SD) و درصد استفاده شد.

نتایج

در طول پیگیری، کلیه اختلالات گزارش شده با توجه به زمان بروز و مدت زمان عارضه، توسط کارشناسان آموزش دیده در قالب یک پرسشنامه استاندارد جمع آوری شد.



شکل ۱. نوع عوارض بلند مدت و نرخ بروز آن در جمعیت مورد مطالعه.

۱۱ نفر دیگر شروع عارضه فاصله قابل توجهی با دریافت واکسن داشته و یا پس از عارضه، واکسن تزریق شده است بنابراین عفونت با SARS-CoV-2 به عنوان عامل ممکن/محمتمل عارضه در نظر گرفته شد اگرچه نقش واکسن به عنوان عامل کمکی تشدید عوارض قابل اغماض نیست. بخصوص در مواردی که شروع تجربه عوارض دیررس در یک بازه زمانی کوتاه از دریافت دوز بوستر و ابتلا به کووید-۱۹ بوده است.

بررسی خصوصیات افراد دارای عوارض بلند مدت نشان داد که ۷۸٪ از این جمعیت، خانم ها بودند. همچنین ۵۱ درصد از افراد دارای BMI بالاتر از ۲۵ و در وضعیت اضافه وزن/چاقی قرار داشتند. با توجه به در نظر گرفتن زمان بروز عارضه ، تاریخ دریافت واکسن و همچنین تاریخ ابتلا به کووید-۱۹ ، علت بروز عوارض مورد بررسی قرار گرفت. در ۱۹ نفر از این افراد، واکسن به عنوان عامل محتمل/ممکن عارضه تشخیص داده شد اما اختلاف معناداری بین رژیمهای مختلف واکسن دیده نشد. در

جدول ۱. خصوصیات دموگرافیک افراد دچار عوارض بلند مدت ناشی از کووید-۱۹ یا واکسن علیه آن.

شماره	جنس	سن	BMI	بیماری زمینه ای	دفعات ابتلا به کووید-۱۹	نوع عارضه
۱	زن	۴۴	۲۲/۵	-	۱	اختلال قاعدگی
۲	زن	۳۱	۲۵/۱	-	۱	اختلال قاعدگی و ریزش مو
۳	زن	۴۱	۲۴	فشارخون بالا	۱	درد مفاصل
۴	مرد	۵۱	۲۵/۷	-	۱	راش پوستی
۵	زن	۴۶	۳۵/۳	اندومتریوز و کیست تخمدان	۱	راش پوستی
۶	زن	۴۲	۳۰/۹	آسم	۲	درد مفاصل
۷	زن	۵۴	۳۴/۹	التهاب مفاصل	۱	تشدید التهاب مفاصل
۸	زن	۳۷	۳۱/۹	کم کاری تیروئید	۱	ریزش مو
۹	مرد	۳۸	۳۲/۷	-	۱	تاری دید
۱۰	زن	۴۴	۲۸/۷	چربی خون بالا	۱	اختلال قاعدگی و افزایش فشار خون
۱۱	مرد	۴۲	۲۷/۲	چربی خون بالا	۱	درد مفاصل
۱۲	زن	۶۶	۲۵/۹	-	۱	ریزش مو
۱۳	زن	۳۳	۲۲/۵	-	۱	اختلال قاعدگی
۱۴	مرد	۳۷	۲۵	-	۴	سردرد
۱۵	زن	۳۲	۲۶	کم کاری تیروئید	۲	اختلال قاعدگی
۱۶	زن	۴۲	۲۹/۱	-	۱	اختلال قاعدگی
۱۷	زن	۴۵	۲۳/۶	کم کاری تیروئید و چربی خون بالا	۱	اختلال قاعدگی
۱۸	زن	۳۷	۳۶/۲	-	۱	درد مفاصل
۱۹	مرد	۵۲	۳۰/۷	فشارخون بالا	۱	درد مفاصل
۲۰	زن	۳۸	۲۱/۶	-	۱	ریزش مو
۲۱	زن	۲۳	۲۳/۹	-	۱	ریزش مو
۲۲	زن	۴۴	۲۴/۱	کم کاری تیروئید	۱	تشدید اختلال تیروئید
۲۳	زن	۴۲	۹/۴	کم خونی	۲	سردرد
۲۴	زن	۲۴	۲۳/۲	-	۱	ریزش مو
۲۵	مرد	۴۲	۳۴/۵	-	۱	گاستریت
۲۶	زن	۲۱	۲۳/۷	-	۲	درد عضلانی
۲۷	زن	۴۴	۲۹/۴	-	۱	اختلال قاعدگی و سردرد
۲۸	زن	۳۷	۲۵/۷	کم کاری تیروئید	۱	سردرد
۲۹	زن	۴۹	۲۱/۶	-	۱	کپهر
۳۰	زن	۳۷	۳۲/۱	کم کاری تیروئید	۲	اختلال قاعدگی

بحث

حاضر دارای نوعی بیماری زمینه ای بودند که می تواند عاملی بالقوه برای بروز علائم دیررس ناشی از کووید-۱۹/واکسن در نظر گرفته شود. در مطالعات قبلی نیز ارتباطی بین بیماریهایی همچون فشار خون بالا، دیابت، چاقی و بروز کووید-۱۹ طولانی مدت گزارش شده است (۲۵).

اگرچه از نظر میزان بروز عوارض طولانی مدت و سن در مطالعه حاضر ارتباط معنا داری دیده نشد اما افراد بین ۴۰ تا ۵۴ سال بیشتر در معرض تجربه کووید-۱۹ طولانی قرار دارند (۲۶). در راستای نتایج مطالعات قبلی، میانگین سنی افراد دچار عوارض این مطالعه نیز ۴۰/۵ سال بود.

از نظر رژیم واکسیناسیون تفاوت چشمگیری بین بروز علائم طولانی مدت یافت نشد. با این وجود، اکثر موارد مورد مطالعه طولانی مدت کووید-۱۹، نوعی تظاهرات پایدار پس از تکمیل واکسیناسیون (سه دوز) را تجربه کردند.

در بازه زمانی حاضر که اکثریت قریب به اتفاق جمعیت جهان به کووید-۱۹ مبتلا شده اند و/یا علیه آن واکسینه شده اند، شناسایی علت اختلالات دیررس به عنوان عارضه جانبی واکسن یا تظاهرات طولانی کووید-۱۹ دشوار است. بنابراین، برخی از عوارض، هرچند دیررس، ممکن است پیامد احتمالی عفونت یا واکسیناسیون SARS-CoV-2 باشد. این مطالعه از مزایای پیگیری طولانی مدت بهره مند است که اشکال مختلفی از رویدادهای دیررس را در مقایسه با تاریخ ابتلا و واکسیناسیون کووید-۱۹ ارائه می دهد.

علاوه بر دشواری تعیین ارتباط بین عوارض بلند مدت با عفونت کووید-۱۹ و/یا واکسیناسیون ، باید به این نکته توجه داشت که اختلالات مورد بحث ممکن است فقط در نتیجه رویدادهای خود به خودی مانند اثر سن، سبک زندگی یا سایر شرایط مؤثر (شرایط طبیعی) باشند. مطالعات بیشتری بر روی جمعیت های بزرگتر و نیز فالوآپ های طولانی مورد نیاز است تا بتوان در مورد عوارض بلند مدت کووید-۱۹ و نیز واکسن آن اظهار نظر قطعی نمود. همچنین، در نظر گیری ارتباط فاکتورهای ژنتیکی افراد نظیر HLA، گروه خونی و بیماریهای اتوایمیون نیز در مطالعات بعدی پیشنهاد می شوند. میزان موارد اختلالات دیررس در مطالعه حاضر نیز اهمیت مطالعات پیگیری طولانی مدت در میان جمعیت در سراسر جهان را گوشزد می نماید.

علائم پایدار کووید-۱۹، اخیراً مورد توجه محققین قرار گرفته است. تقریباً دو سوم افراد دارای تجربه ابتلا به کووید-۱۹ حداقل یک علامت باقی مانده را حتی پس از ۳ ماه گزارش می کنند. اخیراً، برخی گزارش های دیگر در مورد عوارض طولانی مدت واکسن کووید-۱۹ مورد توجه قرار گرفته است. این واقعیت باعث می شود که وقوع طولانی مدت کووید-۱۹ یا پیامدهای واکسیناسیون واقعاً غیر قابل تشخیص باشد (۲۰، ۲۱).

مزیت مطالعه حاضر، پیگیری طولانی مدت افراد واکسینه شده از طریق رژیم های مختلف واکسیناسیون می باشد. کووید-۱۹ طولانی مدت ممکن است به دلیل خود عفونت یا واکسیناسیون علیه آن و یا هر دو ایجاد شود. دشواری تعریف این موضوع ناشی از آن است که افراد دریافت کننده واکسن سابقه عفونت قبلی، یا عفونت پس از دریافت واکسن و یا عفونت مجدد (reinfection) داشته اند.

در مطالعه حاضر، ۶۳/۳ درصد افراد قبل از واکسیناسیون سابقه کووید-۱۹ داشتند که در آنها واکسن می تواند به عنوان عاملی برای ایجاد اختلال عمل کرده و تظاهرات طولانی مدت کووید-۱۹ را نشان دهد. از طرف دیگر، ۳۳/۶ درصد پس از واکسیناسیون یا تقریباً همزمان با دوز بوستر دچار عفونت شده اند. جنسیت مؤنث و BMI بالا در این مطالعه در بروز عوارض طولانی مدت مرتبط شناخته شدند. در راستای نتایج حاصل از این مطالعه، بای و همکاران جنسیت مؤنث را عاملی مؤثر در بروز کووید-۱۹ طولانی مدت اعلام کردند (۲۲). بر این اساس هورمون ها ممکن است در تداوم وضعیت التهابی فاز حاد حتی پس از بهبودی نقش داشته باشند. اگر چه تولید آنتی بادی های IgG قوی تر در زنان در مرحله اولیه بیماری می تواند نتیجه مطلوب تری داشته باشد اما ممکن است در تداوم تظاهرات بیماری نیز مؤثر باشد (۲۳، ۲۴). علاوه بر این، به این نکته نیز باید توجه داشت که به طور کلی آستانه درد در زنان پایین تر است. لذا ممکن است فراوانی عوارض بلند مدت در خانمها، تحت تاثیر این موضوع نیز باشد.

از سوی دیگر حدود نیمی از افراد تحت فالوآپ در مطالعه

REFERENCE

۱. Greenhalgh T, Knight M, A'Court C, Buxton M, Husain L. Management of post-acute covid-19 in primary care. *BMJ*. 2020;370:m3026.
۲. Soriano JB, Murthy S, Marshall JC, Relan P, Diaz JV. A clinical case definition of post-COVID-19 condition by a Delphi consensus. *The Lancet Infectious Diseases*. 2022;22(4):e102-e7.
۳. Coronavirus disease (COVID-19): Post COVID-19 condition [Internet]. World Health Organization ۲۰۲۳[cited 15 July 2023]. Available from: [https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-\(covid-19\)-post-covid-19-condition](https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-(covid-19)-post-covid-19-condition).
۴. Xie Y, Xu E, Bowe B, Al-Aly Z. Long-term cardiovascular outcomes of COVID-19. *Nature medicine*. 2022;28(3):583-90.
۵. Xie Y, Al-Aly Z. Risks and burdens of incident diabetes in long COVID: a cohort study. *The lancet Diabetes & endocrinology*. 2022;10(5):311-21.
۶. Mancini DM, Brunjes DL, Lala A, Trivieri MG, Contreras JP, Natelson BH. Use of Cardiopulmonary Stress Testing for Patients With Unexplained Dyspnea Post-Coronavirus Disease. *JACC Heart failure*. 2021;9(12):927-37.
۷. Demko ZO, Yu T, Mullapudi SK, Heslin MG, Dorsey CA, Payton CB, et al. Post-acute sequelae of SARS-CoV-2 (PASC) impact quality of life at 6, 12 and 18 months post-infection. *medRxiv*. 2022:2022.08.08.22278543.
۸. Raveendran AV, Jayadevan R, Sashidharan S. Long COVID: An overview. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2021;15(3):869-75.
۹. Venkatesan P. Do vaccines protect from long COVID? *The Lancet Respiratory Medicine*. 2022;10(3):e30.
۱۰. Zheng C, Shao W, Chen X, Zhang B, Wang G, Zhang W. Real-world effectiveness of COVID-19 vaccines: a literature review and meta-analysis. *International Journal of Infectious Diseases*. 2022;114:252-60.
۱۱. Wu N, Joyal-Desmarais K, Ribeiro PAB, Vieira AM, Stojanovic J, Sanuade C, et al. Long-term effectiveness of COVID-19 vaccines against infections, hospitalisations, and mortality in adults: findings from a rapid living systematic evidence synthesis and meta-analysis up to December, 2022. *The Lancet Respiratory Medicine*. ۲۰۲۳;۱۱(۵):۴۳۹-۵۲.
۱۲. van Kessel SAM, Olde Hartman TC, Lucassen PLBJ, van Jaarsveld CHM. Post-acute and long-COVID-19 symptoms in patients with mild diseases: a systematic review. *Family Practice*. 2022;39(1):159-67.
۱۳. Sadat Larijani M, Sorouri R, Eybpoosh S, Doroud D, Moradi L, Ahmadinezhad M, et al. Assessment of long-term adverse events regarding different COVID-19 vaccine regimens within an 18-month follow-up study. *Pathogens and Disease*. 2023:ftad010.
۱۴. Sadat Larijani MD, D.; Banifazl, M.; Karami, A.; Bavand, A.; Ashrafian, F.; Ramezani, A. A Landscape on Disorders Following Different COVID-19 Vaccination: A Systematic Review of Iranian Case Reports. *Preprints.org*. 2023.
۱۵. Fernández-de-Las-Peñas C, Ortega-Santiago R, Fuensalida-Novo S, Martín-Guerrero JD, Pellicer-Valero OJ, Torres-Macho J. Differences in Long-COVID Symptoms between Vaccinated and Non-Vaccinated (BNT162b2 Vaccine) Hospitalized COVID-19 Survivors Infected with the Delta Variant. *Vaccines*. 2022;10(9).

- .۱۶ Ayoubkhani D, Bermingham C, Pouwels KB, Glickman M, Nafilyan V, Zaccardi F, et al. Trajectory of long covid symptoms after covid-19 vaccination: community based cohort study. *BMJ*. 2022;377:e069676.
- .۱۷ Su Y, Yuan D, Chen DG, Ng RH, Wang K, Choi J, et al. Multiple early factors anticipate post-acute COVID-19 sequelae. *Cell*. 2022;185(5):881-95 e20.
- .۱۸ Renz-Polster H, Tremblay ME, Bienzle D, Fischer JE. The Pathobiology of Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: The Case for Neuroglial Failure. *Frontiers in cellular neuroscience*. 2022;16:888232.
- .۱۹ Merzon E, Weiss M, Krone B, Cohen S, Ilani G, Vinker S, et al. Clinical and Socio-Demographic Variables Associated with the Diagnosis of Long COVID Syndrome in Youth: A Population-Based Study. *International journal of environmental research and public health*. 2022;19(10).
- .۲۰ Antonelli M, Pujol JC, Spector TD, Ourselin S, Steves CJ. Risk of long COVID associated with delta versus omicron variants of SARS-CoV-2. *The Lancet*. 2022;399(10343):2263-4.
- .۲۱ Asadi-Pooya AA, Akbari A, Emami A, Lotfi M, Rostamihosseinkhani M, Nemati H, et al. Risk Factors Associated with Long COVID Syndrome: A Retrospective Study. *Iran J Med Sci*. 2021;46(6):428-36.
- .۲۲ Bai F, Tomasoni D, Falcinella C, Barbanotti D, Castoldi R, Mulè G, et al. Female gender is associated with long COVID syndrome: a prospective cohort study. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2022;28(4):611 e9- e16.
- .۲۳ Zeng F, Dai C, Cai P, Wang J, Xu L, Li J, et al. A comparison study of SARS-CoV-2 IgG antibody between male and female COVID-19 patients: A possible reason underlying different outcome between sex. *Journal of medical virology*. 2020;92(10):2050-4.
- .۲۴ Mohamed MS, Moulin TC, Schiöth HB. Sex differences in COVID-19: the role of androgens in disease severity and progression. *Endocrine*. 2021;71(1):3-8.
- .۲۵ Song Z, Giuriato M. Demographic And Clinical Factors Associated With Long COVID. *Health Affairs*. 2023;42(3):433-42.
- .۲۶ The Extent and Demographics of Long COVID Disability in United States [Internet]. 2023. Available from: <https://www.cepr.net/the-extent-and-demographics-of-long-covid-disability-in-united-states/>.