تاریخ: ۱۰ اردیبهشت ۱۴۰۰
شماره: ۱۷

گزاره برگ پاسخ سریع به سوالات کووید-۱۹

موسسه ملی تحقیقات سلامت جمهوری اسلامی ایران

عنوان: براساس آخرین یافته‌های علمی معتبر (راهنماها و دستورالعمل‌ها)، آیا معیارهای مشخصی برای تزریق واکسن کووید-۱۹ (و انتخاب نوع واکسن) برای بیماران مبتلا به بیماری‌های ژنتیک وجود دارد؟

پیام اصلی

- برای بیماران مبتلا به هموفیلی شدید/متوسط یا بیماری نوع ۳ فون ویلبراند (VWD) (بدون توجه به این‌که آیا بیمار، به‌طور معمول پروفیلاکسی یا درمان on-demand دریافت می‌کند و یا خیر؟) واکسیناسیون بایستی بعد از تزریق فاکتور ۸[1] یا فاکتور ۹[2] و یا به‌دنبال دریافت فاکتور ون ویلبراند انجام پذیرد؛
- برای بیماران دچار آنمی آپلازی، واکسیناسیون توصیه نمی‌شود ولی برای آن دسته از بیماران که در معرض ویروس کووید-۱۹ قرار داشته و یا دارای علائم اولیه می‌باشند، بهتر است از درمان‌های مبتنی‌بر آنتی‌بادی استفاده شود؛
- افراد مبتلا به سندرم داون که بالای ۴۰ سال سن دارند در مقایسه با مردم عادی در صورت ابتلا به کووید-۱۹، ۵ برابر نیاز بیشتری به بستری در بیمارستان خواهند داشت و شدت بیماری و احتمال مرگ در آنها ۱۰ برابر بیشتر خواهد بود. به‌همین خاطر در لیست افراد دارای اولویت برای دریافت واکسن کووید- ۱۹ قرار می‌گیرند؛
- در بیماران مبتلا به فنیل کتونوریا، ابتلا به کووید-۱۹ منجر به عوارض جدی می‌شود. لذا واکسیناسیون از طریق واکسن‌های فاقد پروتئین توصیه می‌شود؛
- در افراد با سیستم ایمنی تضعیف شده، حتی با دریافت کامل دوزهای واکسن، ممکن است ایمنی کامل در مقابل ابتلا به کووید-۱۹ ایجاد نشود. لذا در این افراد توصیه به استفاده از ماسک، فاصله‌گذاری اجتماعی و شستن مرتب دست‌ها حتی پس از دریافت واکسن کووید-۱۹ می‌شود؛
- یکی از مشکلات شایع و بیشترین دلیل مرگ‌ومیر در بیماران مبتلا به اختلالات خونی ارثی (تالاسمی)، سندرم حاد تنفسی است که در اغلب اوقات به‌علت عفونت‌های تنفسی ایجاد می‌شود و از آنجایی‌که ویروس کووید-۱۹ می‌تواند باعث عفونت حاد تنفسی به‌ویژه در بزرگسالان شود این گروه از بیماران در لیست افراد دارای اولویت برای دریافت واکسن کووید-۱۹ قرار گرفته‌اند؛
- یکی از مشکلات ناشی از بیماری فیبروز سیستیک، شکایات تنفسی مزمن است، با توجه به عدم وجود مطالعات منتشر شده در این حوزه، مرکز کنترل و پیشگیری از بیماری‌ها (CDC) در گزارش خود به‌علت عوارضی که کووید-۱۹ می‌تواند بر روی سیستم تنفسی داشته باشد، بیماران مبتلا به فیبروز سیستیک را در تمام رده‌های سنی جزء افراد دارای اولویت تزریق واکسن کووید-۱۹ قرار داده است.

1. FVIII
2. FIX

به سفارش معاونت تحقیقات و فناوری وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی

گزاره برگ پیش رو، مرور سریع مطالعات موجود است که توسط موسسه ملی تحقیقات سلامت جمهوری اسلامی ایران تهیه شده است و دستورالعمل تخصصی نیست، لذا در استفاده از مطالب این گزاره برگ این موضوع مدنظر قرار گیرد.

مقدمه

ویروس کووید-۱۹ در دسامبر ۲۰۱۹ در شهر ووهان چین ظهور کرد و سپس به سرعت در سرتاسر دنیا گسترش یافت (۱). به‌همین دلیل، نیاز برای تولید واکسن توسط تولیدکنندگان متعدد امری ضروری می‌باشد، تاکنون ۱۹۴ واکسن، در حال بررسی برای ورود به فاز تولید و توسعه می‌باشند (۲).

در حالی‌که تا ریشه کردن کامل کووید-۱۹ فاصله بسیار زیادی باقی مانده است، اما تاکنون بسیاری از کشورهای جهان، واکسیناسیون این بیماری را آغاز نموده‌اند (۳).

علاوه‌بر چالش‌های لجستیکی و پشتیبانی، واکسیناسیون در مقیاس بزرگ، تهیه و انتقال خوب اطلاعات مرتبط، احتمال پذیرش واکسن در جوامع را بالا خواهد برد. در این بین، افراد مبتلا به بیماری‌های خاص نظیر بیماری‌های ژنتیکی و متابولیکی خاص نیز از این واقعیت مستثنی نیستند (۳).

از آنجایی‌که روند تولید واکسن‌های کووید-۱۹ به‌صورت اورژانسی بوده است و فرآیند معمول تأیید واکسن را نداشته‌اند تا حدودی عدم قطعیت در استفاده از این واکسن‌ها به‌ویژه برای بیماران خاص وجود دارد، چراکه مطالعه اثربخشی و ایمنی این واکسن‌ها بر روی یک بیماری خاص به‌علت محدود بودن جامعه بیماران بسیار دشوار است. اما از آنجا که بسیاری از افراد مبتلا به بیماری‌های ژنتیکی‌به‌ویژه افراد مبتلا به هر نوع اختلال تنفسی ـ در معرض خطر عفونت‌های شدیدتر کووید-۱۹ قرار دارند، سود این واکسن‌ها ممکن است بیشتر از خطرات آنها باشد.

لذا ما در این گزاره‌برگ به‌دنبال تدوین یک مستند علمی برای کمک به ارائه‌دهندگان خدمات بهداشتی و درمانی و مردم کشور، در خصوص ایمنی و اثربخشی انجام واکسیناسیون برای برخی از بیماری‌های خاص ژنتیکی و متابولیکی می‌باشیم.

روش پژوهش

این گزارش از نوع مطالعات سیاست بالینی سریع بوده که از طریق جستجو پایگاه‌های داده‌ای پزشکی به جمع‌آوری مقالات مرتبط پرداخته و از طریق تحلیل نظام‌مند آنها، سعی در ایجاد یک راهنمای سیاستگذاری درخصوص انجام واکسیناسیون برای برخی از بیماری‌های خاص ژنتیکی و متابولیکی داشته است. لذا به‌منظور تدوین این مرور سریع، چهار مرحله صورت گرفت: ۱) جستجوی شواهد از طریق پایگاه‌های داده‌ای نظیر کتابخانه الکترونیکی کاکرین، پابمد و گوگل پژوهشگر طی تعیین راهبرد مناسب جستجو از طریق ترکیب واژه‌های مرتبط؛ ۲) غربالگري شواهد استخراج شده از طریق تعیین معیارهای ورود و خروج مناسب؛ ۳) استخراج داده‌ها از مطالعات نهایی از طریق تدوین و طراحی یک فرم استخراج داده خودساخته و در نهایت؛ ۴) تحلیل داده‌ها از طریق تحلیل نظام‌مند.

معیارهاي ورود در این پژوهش عبارت بودند از بررسی موارد منع مصرف و احتیاطات لازم پیش از واکسیناسیون، درخصوص برخی از بیماری‌های خاص ژنتیکی و متابولیکی (نظیر هموفیلی، آنمی، فنیل کتونوریا، سندروم داون و برخی بیماری خاص ژنتیکی دیگر)، از لحاظ معیار براي نوع مطالعات نیز کلیه انواع مطالعات وارد این پژوهش گردیدند. معیارهای خروج در این پژوهش نیز عبارت بود از مطالعات کارآزمایی انجام گرفته بر روی حیوانات.

جستجوی پایگاه‌های مذکور تا تاریخ ۸ می ۲۰۲۱ انجام پذیرفت. بااستفاده از راهبرد جستجو واجد نام واکسن و بیماری و پس از بررسی عناوین و چکیده‌ها، ۴ مطالعه به‌دست آمد که در جدول زیر ملاحظه می‌کنید:

مطالعات وارد شده

سال چاپ	عنوان مطالعه/منبع
دسامبر ۲۰۲۰	Vaccination against COVID-19: Rationale, modalities and precautions for patients with haemophilia and other inherited bleeding disorders
دسامبر ۲۰۲۰	COVID19- Vaccine in patients with haematological disorders British Society for Haematology
می ۲۰۲۱	COVID19- and Aplastic Anemia: Frequently Asked Questions
اپریل ۲۰۲۱	Guidance on shielding and protecting people who are clinically extremely vulnerable from COVID19- (https://www.gov.uk)

یافته‌ها

الف) بیماری هموفیلی

الف-۱) موارد منع مصرف

- موارد منع مصرف خاصی برای واکسیناسیون در رابطه با عوارض هموفیلی و سایر اختلالات خونریزی مرتبط با این بیماری وجود ندارد. با این حال، آژانس تنظیم مقرارت دارویی و محصولات سلامت انگلستان و مرکز کنترل و پیشگیری از بیماری‌ها، احتیاط در استفاده از واکسن "فایزر بایون‌تک" در افرادی که سابقه واکنش آلرژیک قابل توجه دارند را توصیه نموده‌اند. توصیه‌های خاص برای افرادی که سابقه واکنش آلرژیک/آنافیلاکتوئید را دارند، می‌توان در توصیه نامه‌های منتشر شده توسط هر دو آژانس یافت (۳).
- افراد مبتلا به هموفیلی و سایر اختلالات خونریزی که دارای سابقه واکنش آلرژیک یا آنافیلاکتیک به محصولات خونی بوده، اما نسبت به واکسن‌های قبلی واکنشی نداشته‌اند، در معرض خطر بیشتری نسبت به واکسن کووید-۱۹ قرار ندارند (۳).

الف-۲) شرایط پیش از واکسیناسیون

- بیماران با هموفیلی شدید در پروفیلاکسی با کنسانتره فاکتور باید دوز نرمال پیشگیری خود را قبل از تزریق داشته باشند (۴).
- بیماران با اختلالات خفیف خونریزی، می‌توانند به‌طور کلی تزریق داخل عضلانی و بدون هیچ‌گونه مداخله درمانی هموستاتیک انجام دهند (۴).
- کسانی‌که تحت درمان با emicizumab هستند در صورت ثبات شرایط سلامتی، می‌توانند بدون هیچ‌گونه مداخله درمانی اضافه‌ای، مورد واکسیناسیون قرار گیرند (۴).
- برای بیماران مبتلا به هموفیلی شدید/متوسط یا بیماری نوع ۳ فون ویلبراند (VWD) (بدون توجه به این‌که آیا بیمار، به‌طور معمول پروفیلاکسی یا درمان on-demand دریافت می‌کند و یا خیر؟) واکسیناسیون بایستی بعد از تزریق فاکتور ۸ یا فاکتور ۹ و یا به‌دنبال فاکتور ون ویلبراند انجام گیرد (۴).
- در بیماران هموفیلی خفیف با سطح فاکتور ۸ یا فاکتور ۹ پایین‌تر از ۱۰ درصد، ممکن است قبل از واکسیناسیون، به درمان هموستاتیک نیاز داشته باشند و باید با مرکز درمان هموفیلی خود مشورت کنند (۴).
- برای بیمارانی که سطح فاکتور ۸ یا فاکتور ۹ بالای ۱۰ درصد دارند، هیچ نوع مداخله هموستاتیک احتیاطی لازم نیست (۴).

ب) بیماری آنمی آپلازی[1]

ب-۱) موارد منع مصرف

- برای آن دسته از بیمارانی که ۶ ماه از شروع ATG/CSA[2] برای آنها گذشته است، احتمال تولید ایمنی مناسب از طریق واکسن کووید-۱۹، بسیار پایین می‌باشد (۲). برای این دسته از بیماران که در عین در معرض ویروس کووید-۱۹ قرار داشته و یا سه روز از شروع علائم آنها گذشته است، بهتر است از درمان آنتی‌بادی استفاده شود (۵).

ب-۲) شرایط پیش از واکسیناسیون

- برای آن دسته از بیمارانی که برای درمان این بیماری، پیوند گرفته‌اند، می‌توانند برای دریافت واکسن، طبق راهنماهای موجود مرتبط با دریافت واکسن کووید-۱۹ بعد از دریافت پیوند، عمل نمایند (۵).

1. Aplastic Anemia
2. Antithymocyte globulin (ATG) and cyclosporine (CSA)

ج) سایر بیماری‌های مرتبط با اختلالات کروموزومی

درخصوص بیماری‌های کروموزومی سندروم داون، بیماری فنیل کتونوری، بیماری‌های ارثی متابولیک و اختلالات سیستم ایمنی در حال حاضر شواهد معتبری درخصوص منع مصرف یا شرایط پیش از واکسیناسیون آنها همانند بیماران هموفیلی وجود ندارد. لذا در راستای کاهش عدم اطمینان موجود برای بیماران و خانواده‌ها، کمیته مشترک واکسن و ایمن‌سازی[1] انگلیس، مرکز پیشگیری و کنترل بیماری‌ها (CDC) و انجمن‌های علمی تخصصی مرتبط با این بیماری‌ها در اروپا و امریکا، اقدام به ارائه توصیه‌ها در خصوص واکسن کووید-۱۹ نموده‌اند. این شواهد در جدول زیر ارائه می‌شود.

1. The Joint Committee on Vaccination and Immunisation (JCVI)

خلاصه شواهد حاصل از بررسی گایدلاین‌ها و توصیه‌های مراجع علمی درخصوص بیماری‌های ارثی و ژنتیکی

بیماری	توصیه‌ها
سندروم داوون	افراد بالای ۱۸ سال در این گروه بیماران، افراد فوق‌العاده آسیب‌پذیر بوده و در اولویت واکسن قرار دارند (اولویت گروه ۴ در انگلیس). اطلاعات کافی درخصوص واکسن برای کودکان وجود ندارد لذا واکسن کووید-۱۹ برای کودکان توصیه نمی‌شود. در افراد بالای ۱۲ سال که بسیار آسیب‌پذیر هستند مجوزهای موردی ممکن است صادر شود. توصیه‌ای در مورد نوع واکسن ارائه نشده است. کودکان حتی با ابتلا به سندروم داون، در معرض خطر کووید-۱۹ نیستند (۷-۶).
فنیل کتونوریا Phenylketonuria (PKU)	انجمن بیماران فنیل کتونوری اروپا توصیه می‌کند در صورتی‌که این بیماران در گروه الویت‌دار قرار گرفتند واکسن را دریافت کنند. براساس اعلامیه این انجمن، در صورت ابتلا به کووید-۱۹، سطح فنیل‌آلانین خون بالا رفته که منجر به استرس‌های کاتابولیک و عوارض جدی برای بیمار می‌شود (۸). همبستگی ملی برای فنیل کتونوریا[1] اعلام نموده است که واکسن‌های فاقد پروتئین، برای این گروه بیماران ایمن هستند (۹).
بیماری‌های متابولیک ارثی	شبکه رفرنس اروپا برای بیماری‌های متابولیک ارثی (European Reference Network for hereditary metabolic disorders) توصیه می‌کند که کلیه بیماران مبتلا به بیماری‌های متابولیک ارثی در صورت قرار گرفتن در لیست اولویت واکسن اقدام به دریافت آن نمایند و هر واکسنی که در دسترس است تزریق شود.
اختلالات نقص سیستم ایمنی یا شرایط خودایمنی	افراد با بیماری‌های خودایمنی، دارای شرایط شرکت در کلینیکال ترایال‌ها بودند. هیچ‌گونه علائم یا بیماری‌های التهابی در نتیجه تزریق واکسن در فاز مطالعات در این افراد مشاهد نشد (۱۰). لذا افراد با شرایط خودایمنی، ممکن است هر یک از واکسن‌های تأیید شده توسط سازمان غذا و داروی امریکا (FDA) را دریافت کنند. افراد با سیستم ایمنی تضعیف شده (در اثر ابتلا به یک بیماری یا مصرف دارو)، حتی در صورت دریافت دوزهای کامل یک واکسن، ممکن است از حفاظت کامل در مقابل ابتلا به کووید-۱۹ برخوردار نشوند. این افراد حتی پس از دریافت واکسن کووید-۱۹، ممکن است که نیاز به رعایت توصیه‌های بهداشتی مربوط به کووید-۱۹ مانند پوشیدن ماسک، فاصله‌گذاری، و شستن مُرتب دست‌ها داشته باشند (۱۱).
تالاسمی (Thalassemia) و هموگلوبینوپاتی (Hemoglobinopathy)	یکی دیگر از گروه بیمارانی که از ابتدای همه‌گیری کرونا جزء گروه‌های پر خطر قرار گرفته‌اند بیماران مبتلا به تالاسمی یا هر نوع اختلال خونی مانند هموگلوبینوپاتی بوده‌اند. یکی از مشکلات شایع و بیشترین دلیل مرگ‌ومیر در بیماران مبتلا به اختلالات خونی ارثی (تالاسمی) سندرم حاد تنفسی است که در اغلب اوقات به‌علت عفونت‌های تنفسی ایجاد می‌شود. به‌علاوه این بیماران اغلب دارای بیماری‌های همراه همچون دیابت، بیماری‌های قلبی، کبدی و غیره می‌باشند. به‌همین دلیل بیماران مبتلا به تالاسمی (SCD)[2] نسبت به مردم عادی در ریسک بالاتری از ابتلا به بیماری‌های تنفسی قرار دارند و از آنجایی‌که ویروس کووید-۱۹ می‌تواند باعث عفونت حاد تنفسی به‌ویژه در بزرگسالان شود، فدراسیون بین‌المللی تالاسمی (TIF)[3] با نظر خبرگان بین‌المللی در آمریکا و اروپا اعلام کردند که این گروه از بیماران در تمامی رده‌های سنی در لیست افراد دارای اولویت برای دریافت واکسن کووید-۱۹ قرار دارند.
فیبروز سیستیک (Cystic Fibrosis)	فیبروز سیستیک، نوعی اختلال اتوزومی می‌باشد و از جدی‌ترین اختلالات ژنتیکی است. یکی از مشکلات ناشی از این بیماری شکایات تنفسی مزمن است. پیشرفت بیماری ریوی، عامل اصلی تعیین‌کننده ابتلا و مرگ‌ومیر در این گروه از بیماران است. به‌دلیل بروز عفونت‌های باکتریایی مزمن و کشنده در راه‌های تنفسی، کنترل عفونت و حفظ عملکرد تنفسی مطلوب، کلید اصلی درمان آنها است. هر چند مطالعه‌ای که به بررسی اثرات واکسن کووید-۱۹ بر روی بیماران مبتلا به فیبروز سیستیک پرداخته باشد، یافت نشد، به‌علت عوارضی که کووید-۱۹ می‌تواند بر روی سیستم تنفسی داشته باشد و ریسک بالای این گروه از بیماران، مرکز کنترل و پیشگیری از بیماری‌ها (CDC) در گزارش خود بیماران مبتلا به فیبروز سیستیک را در تمام رده‌های سنی جزء اولویت تزریق واکسن کووید-۱۹ قرار داده است.
هموفیلی (Hemophilia)	در مقالات منتشر شده و در راهنمایی که از طرف فدراسیون جهانی هموفیلی (WFH)[4]، انجمن اروپایی هموفیلی و اختلالات منسوب به آن (EAHAD)[5]، کنسرسیوم هموفیلی اروپا (EHC)[6] و بنیاد ملی هموفیلی ایالات متحده (NHF)[7] منتشر شده است، گفته شده است که بیماران مبتلا به بیماری‌های خونریزی‌دهنده ارثی در تمام رده‌های سنی در مقایسه با مردم عادی در همان رده سنی ریسک بالاتری از خطر ابتلا به کووید-۱۹ یا ابتلا به نوع شدیدتر آن را نخواهند داشت؛ بنابراین به‌عنوان گروه دارای اولویت تزریق واکسن در نظر گرفته نمی‌شوند. به‌علاوه چون واکسن کرونا به‌صورت عضلانی تزریق می‌شود، توصیه شده است که بیماران هموفیلی و دیگر مبتلایان به انواع بیماری‌های خونریزی‌دهنده ارثی از تزریق‌های عضلانی پرهیز کنند و یا از سرنگ‌های موجود با کمترین ضخامت (۲۷-۲۵ درجه) استفاده نمایند.

1. National PKU Alliance
2. Sickle cell disease
3. Thalassemia International Federation
4. World Federation of Hemophilia
5. European Association for Haemophilia and Allied Disorders
6. European Haemophilia Consortium
7. U.S. National Hemophilia Foundation

نتیجه‌گیری

- به‌طور کلی در خصوص بیماران هموفیلی منع مصرف خاصی وجود ندارد ولی بایستی با توجه به سطح فاکتورهای خونی، درمان‌های لازم قبل از واکسیناسیون انجام پذیرد، همچنین به‌نظر می‌رسد، استفاده از واکسن کووید-۱۹ برای بیماران دچار آپلازی، تأثیر خاصی نداشته و بهتر است از درمان آنتی‌بادی برای کسانی‌که دچار علائم اولیه و یا در معرض اولیه ویروس بوده‌اند، استفاده گردد؛
- افراد دارای سندروم داون با سن بالای ۱۸ سال باید به‌عنوان گروه اولویت‌دار در مقابل کووید-۱۹ واکسینه شوند. هر چند که با توجه به در معرض خطر بودن کودکان در مقابل کووید-۱۹، واکسیناسیون در کودکان حتی با ابتلا به سندرون داون ضرورتی ندارد. در بیماران مبتلا به فنیل کتونوریا، ابتلا به کووید-۱۹ منجر به عوارض جدی از قبیل بالا رفتن سطح فنیل‌آلانین می‌شود. اما واکسیناسیون این بیماران باید از طریق واکسن‌های فاقد پروتئین انجام گیرد؛
- با توجه به مطالعات منتشر شده، تزریق واکسن کووید-۱۹ در بزرگسالان در برخی بیماری‌های ژنتیک شامل سندرم داون، تالاسمی و فیبروز سیستیک به‌عنوان گروه اولویت‌دار توصیه شدند؛
- افراد با بیماری‌های خودایمنی، دارای شرایط شرکت در کلینیکال ترایال‌ها بودند. هیچ گونه علائم یا بیماری‌های التهابی در نتیجه تزریق واکسن در فاز مطالعات در این افراد مشاهد نشد (۱۰). لذا افراد با شرایط خودایمنی، ممکن است هر یک از واکسن‌های تأیید شده توسط سازمان غذا و داروی امریکا (FDA) را دریافت کنند. در افراد با سیستم ایمنی ضعیف شده، حتی با دریافت کامل دوزهای واکسن، ممکن است ایمنی کامل در مقابل ابتلا به کووید-۱۹ ایجاد نشود. لذا در این افراد توصیه به استفاده از ماسک، فاصله‌گذاری اجتماعی و شستن مرتب دست‌ها حتی پس از دریافت واکسن کووید-۱۹ می‌شود؛
- با توجه به محدودیت اطلاعات در زمینه بیماری‌های ژنتیکی و کووید-۱۹، توصیه می‌شود که تصمیم‌گیری برای استفاده از واکسن کووید-۱۹ تا زمان تأیید نهایی اثر واکسن بر روی این گروه از بیماری‌ها با دقت نظر بیشتری صورت پذیرد.

منابع

1. Dong, L., Hu, S., & Gao, J. (2020). Discovering drugs to treat coronavirus disease 2019 (COVID-19). Drug Discoveries & Therapeutics, 14(1), 58-60.
2. THIAGARAJAN, Kamala. Covid-19: India is at centre of global vaccine manufacturing, but opacity threatens public trust. BMJ 2021;372:n196
3. Kaczmarek, R., El Ekiaby, M., Hart, D. P., Hermans, C., Makris, M., Noone, D., ... & Pierce, G. F. (2021). Vaccination against COVID-19: Rationale, modalities and precautions for patients with haemophilia and other inherited bleeding disorders. Haemophilia.
4. https://b-s-h.org.uk/media/19195/haematology-covid-19-v10-vaccination-statement-231220.pdf
5. https://www.hematology.org/covid-19/covid-19-and-aplastic-anemia
6. Guidance on shielding and protecting people who are clinically extremely vulnerable from COVID-19. https://www.gov.uk.
7. COVID-19 & Down Syndrome Resource (Down Syndrome Affiliates in Action, Exceptional Parenting Magazine, et al.) https://www.ndss.org/wp-content/uploads/2021/03/COVID-DS-RESOURCE-3.02.2021-Final-ENGLISH.pdf
8. Vaccinations against COVID-19 and PKU. Jan, 2021. https://www.espku.org/category/announcements/
9. Harding C, Scientific Advisory Board National PKU Alliance https://www.npkua.org/Portals/0/pdfs/NPKUA_COVID-19_Response_Final.pdf
10. Interim Clinical Considerations for Use of COVID-19 Vaccines Currently Authorized in the United States. https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/info-by-product/clinical-considerations.html
11. When You've Been Fully Vaccinated; How to Protect Yourself and Others. Updated April 2021. https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/fully-vaccinated.html
12. Hüls A, Costa AC, Dierssen M, Baksh RA, Bargagna S, Baumer NT, et al. Medical vulnerability of individuals with Down syndrome to severe COVID-19–data from the Trisomy 21 Research Society and the UK ISARIC4C survey. EClinicalMedicine. 2021;33:100769.
13. Clift AK, Coupland CA, Keogh RH, Hemingway H, Hippisley-Cox J. COVID-19 mortality risk in Down syndrome: results from a cohort study of 8 million adults. Annals of internal medicine. 2020.
14. Centers for Disease Control and Prevention. People with Certain Medical Conditions. Updated December 29, 2020. https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/people-with-medical-conditions.html
15. Clift AK, Coupland CAC, Keogh RH, Hemingway H, & Hippisley-Cox J (2020) COVID-19 Mortality Risk in Down Syndrome: Results from a Cohort Study of 8 Million Adults. Ann Intern Med.
16. COVID-19 Pandemic and Hemoglobin Disorders V3. A contribution of Thalassaemia International Federation to its global patients' community. Version III (Updated). https://www.thalassemia.org/tif-published-updated-brochure-on-covid-19-pandemic-and-hemoglobin-disorders/
17. Dehshal MH, Hosoya S, Bahremani FH, Namini MT, Eleftheriou A. COVID-19 and thalassaemia in Iran. Thalassemia Reports. 2020;10(1).
18. Colombo C, Burgel P-R, Gartner S, van Koningsbruggen-Rietschel S, Naehrlich L, Sermet-Gaudelus I, et al. Impact of COVID-19 on people with cystic fibrosis. The Lancet Respiratory Medicine. 2020;8(5):e35-e6.
19. Kaczmarek R, El Ekiaby M, Hart DP, Hermans C, Makris M, Noone D, et al. Vaccination against COVID-19: Rationale, modalities and precautions for patients with haemophilia and other inherited bleeding disorders. Haemophilia. 2021.

https://nih.tums.ac.ir/