

تأثیر واکسیناسیون مادران باردار علیه کووید-19 بر بروز عوارض مغز و اعصاب نیازمند مداخله جراحی نوزادان

دکتر فرهاد میرزائی*، دکتر ساناز یثربی نیا**، دکتر عباسعلی درستی***، دکتر مسلم شاکری*

چکیده:

زمینه و هدف: واکسیناسیون علیه بیماری کووید-19 در زنان باردار ممکن است به سیستم عصبی مرکزی نوزادان تازه متولد شده اثر بگذارد، اما این موضوع تایید نشده است و نیازمند بررسی‌های جامع می‌باشد؛ با توجه به اینکه تا به حال مطالعه‌ای جامع که به بررسی عوارض مغز و اعصاب نیازمند جراحی در نوزادان متولد شده از زنان واکسینه شده با واکسن‌های کووید-19 پردازد در ایران انجام نشده است، بر آن شدیم تا مطالعه حاضر را با هدف تأثیر واکسیناسیون زنان باردار علیه کووید-19 بر بروز عوارض مغز و اعصاب نیازمند مداخله جراحی نوزادان به انجام برسانیم.

مواد و روش‌ها: این مطالعه کوهورت گذشته‌نگر با مشارکت 718 نفر از زنان باردار (واکسینه شده 429 و واکسینه نشده 289 نفر) در طی سال 1401 انجام شد؛ عوارض مادری، نوزادی و عوارض مرتبط با اقدامات مغز و اعصاب نیازمند جراحی از سیستم اطلاعات ثبت عوارض واکسیناسیون (برای زنان واکسینه شده) و اطلاعات بیمارستانی (برای زنان واکسینه نشده) ثبت شدند؛ از آزمون‌های کای اسکور، تی تست و آنووا و رگرسیون لجستیک باینری چندگانه برای مقایسه اطلاعات دو گروه استفاده شد.

یافته‌ها: واکسیناسیون کووید 19 در زنان باردار منجر به افزایش خونریزی داخل مغزی (OR=1/41 و CI95%:1/85-3/77) و کیست مغزی (OR=1/55 و CI95%:1/1-13/96) در نوزادان متولد شده از آنان شد. در حالی که اثر قابل توجهی بر هیدروسفالی (OR=0/91)، کرانیوسینوستوز (OR=0/88 و CI95%:0/0-45/96)، نقص لوله عصبی (OR=0/37 و CI95%:0/0-14/45) و ترومبوز عروقی (OR=0/89 و CI95%:0/0-77/97) نداشت.

نتیجه‌گیری: واکسیناسیون کووید-19 با فواید بسیاری همراه بوده است و سلامت عمومی را افزایش داده است؛ با این حال انجام آن در زنان باردار، با عوارض نادری همراه بوده است که در این مطالعه بررسی شدند؛ نتایج این مطالعه نشان داد که واکسیناسیون کووید-19 در زنان باردار منجر به افزایش خونریزی داخل مغزی و کیست مغزی در نوزادان تازه متولد شده می‌شود؛ با این حال نیاز به مطالعات بیشتر برای تایید این نتایج ضروری است.

واژه‌های کلیدی: کووید-19، واکسیناسیون، بارداری، نوزادی، سیستم عصبی مرکزی، جراحی

نویسنده پاسخگو: دکتر مسلم شاکری

تلفن: 04133346977

E-mail: Moslemshakeri@yahoo.com

*دانشیار گروه جراحی مغز و اعصاب، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، بیمارستان امام رضا تبریز

**استادیار گروه بیماری‌های کودکان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، بیمارستان کودکان مردانی آذر

***استادیار گروه بیهوشی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، بیمارستان امام رضا تبریز

تاریخ وصول: 1402/07/17

تاریخ پذیرش: 1402/11/29

زمینه و هدف

همه‌گیری کووید-19 چالش‌های متعددی را برای سیستم‌های مراقبت‌های بهداشتی جهانی ایجاد کرده است و باعث توسعه و استفاده سریع واکسن‌ها برای مبارزه با انتقال و شدت بیماری شده است. با ادامه پیشرفت تلاش‌های واکسیناسیون، درک تأثیر بالقوه واکسیناسیون کووید-19 بر سلامت زنان باردار و نوزادان آنها ضروری است. به طور خاص، بررسی تأثیر واکسیناسیون کووید-19 بر بروز عوارض جراحی مغز و اعصاب که نیاز به مداخله در نوزادان دارند، برای اطمینان از ایمنی مادر و کودک از اهمیت بالایی برخوردار است.¹

زنان باردار جمعیت آسیب‌پذیری هستند که در صورت آلوده شدن به کووید-19 در معرض خطر بیماری شدید و پیامدهای نامطلوب قرار دارند.² در نتیجه، تصمیم به تجویز واکسن کووید-19 برای افراد باردار مستلزم بررسی دقیق مزایا و خطرات بالقوه است. اگرچه تحقیقات گسترده ایمنی و کارایی کلی واکسن‌های کووید-19 را در جمعیت عمومی نشان داده است، اثرات خاص واکسیناسیون در دوران بارداری بر بروز عوارض مغز و اعصاب نیازمند اقدامات جراحی در نوزادان همچنان یک حوزه تحقیقاتی فعال است.³ عوارض مغز و اعصاب نیازمند جراحی در نوزادان شامل طیف وسیعی از شرایط است که بر سیستم عصبی مرکزی تأثیر می‌گذارد و نیاز به مداخله جراحی دارد. این عوارض ممکن است شامل ناهنجاری‌های مادرزادی مغز یا نخاع، هیدروسفالی، کرانیوسینوستوز، نقص لوله عصبی، ترومبوز عروقی و سایر اختلالات باشد.⁴ چنین عوارضی می‌تواند پیامدهای عمیق و طولانی مدتی برای نوزادان مبتلا داشته باشد و به طور بالقوه منجر به تأخیر در رشد، اختلالات شناختی، ناتوانی‌های جسمی و حتی مرگ و میر شود.⁵ با توجه به شدت این شرایط، بررسی اینکه آیا واکسیناسیون کووید-19 در دوران بارداری بر بروز عوارض مغز و اعصاب نیازمند جراحی در نوزادان تأثیر می‌گذارد، بسیار مهم است.⁶ تا به امروز، تحقیقات بسیار محدودی به رابطه بین واکسیناسیون کووید-19 در دوران بارداری و عوارض مغز و اعصاب که نیاز به مداخله جراحی در نوزادان دارند، پرداخته است.⁷ با این حال، شواهد در حال ظهور از گزارش‌های موردی و مطالعات اولیه نگرانی‌هایی را ایجاد کرده و نیاز به تحقیقات بیشتر را برجسته کرده است.⁸ ضروری است که بین رویدادهای تصادفی و روابط علی واقعی

تمایز قائل شویم، که نیاز به تحقیقات علمی قوی برای روشن کردن مکانیسم‌های بالقوه نهفته در هر گونه ارتباط مشاهده شده دارد.⁹

مطالعات موجود به طور کلی نشان داده‌اند که واکسن‌های کووید-19، از جمله واکسن‌های مبتنی بر mRNA، در افراد باردار ایمن و به خوبی قابل تحمل هستند. مطالعات در مقیاس بزرگ افزایش خطر پیامدهای نامطلوب بارداری یا نقایص مادرزادی مرتبط با واکسیناسیون کووید-19 را نشان نداده است.¹⁰ با این حال، تأثیر خاص بر عوارض مغز و اعصاب نیازمند جراحی در نوزادان یک سوال باز است که کاوش بیشتر را ایجاب می‌کند.¹¹

عوامل متعددی ممکن است در بروز عوارض مغز و اعصاب نیازمند مداخله جراحی در نوزادان پس از واکسیناسیون کووید-19 در دوران بارداری نقش داشته باشند. این عوامل عبارتند از نوع واکسن تزریق شده، زمان واکسیناسیون در دوران بارداری و وجود شرایط زمینه‌ای سلامت مادر.¹² علاوه بر این، درک مکانیسم‌های اساسی درگیر در بروز این وضعیت بسیار مهم است که شامل بررسی اثرات مستقیم واکسن بر روی جنین در حال رشد، مانند پاسخ‌های ایمنی و واکنش‌های التهابی بالقوه و همچنین اثرات غیر مستقیمی است که از طریق سیستم ایمنی مادر یا تغذیه با شیر مادر انجام می‌شود.¹³

پرداختن به این شکاف‌های دانشی نیازمند تحقیقات دقیق و جامع است. مطالعات آینده‌نگر در مقیاس بزرگ، از جمله کارآزمایی‌های تصادفی‌سازی و کنترل‌شده و تجزیه و تحلیل‌های مبتنی بر جمعیت، برای ارزیابی رابطه بین واکسیناسیون کووید-19 در دوران بارداری و بروز عوارض مغز و اعصاب نیازمند جراحی در نوزادان ضروری است.¹⁴ این مطالعات باید انواع واکسن‌ها، زمان واکسیناسیون و عوامل مخدوش‌کننده بالقوه را در نظر بگیرند، در حالی که مکانیسم‌های بیولوژیکی زیربنایی را نیز بررسی کنند.¹⁴

با به دست آوردن درک عمیق‌تر از اثرات بالقوه واکسیناسیون کووید-19 بر عوارض مغز و اعصاب نیازمند جراحی در نوزادان، ارائه دهندگان مراقبت‌های بهداشتی می‌توانند تصمیمات آگاهانه گرفته و راهنمایی‌های مناسب را برای افراد باردار ارائه دهند. این دانش متخصصان مراقبت‌های بهداشتی را قادر می‌سازد تا تعادلی بین مزایای واکسیناسیون کووید-19 در کاهش عوارض و مرگ و میر

واکسیناسیون نامشخص (زنانی که در سایر استان‌ها واکسینه شده بودند، عدم ثبت نوع واکسن تزریق شده)، حاملگی‌های متعدد، مرده‌زایی (از جمله ختم بارداری و مرگ جنین داخل رحمی) و مرگ زودرس نوزاد در 24 ساعت پس از تولد (به دلیل دخیل بودن عوامل بسیار زیاد در مرگ 24 ساعته) بودند؛ نوزادانی که قبل از تزریق واکسن کووید-19 در مادرانشان با مشکلات سیستم عصبی مرکزی تشخیص داده شده بودند نیز از ورود به این مطالعه منع شدند. زنان با سابقه بیماری‌های ریوی و زنان با بارداری‌های غیر طبیعی همچون IUI و IVF نیز به عنوان معیارهای خروج از مطالعه در نظر گرفته شدند.

برآورد حجم نمونه و نمونه‌گیری

از آنجایی که برای این مطالعه از روش نمونه‌گیری تمام شماری استفاده شد، تمام زنان باردار در طی بازه زمانی سال 1401 وارد مطالعه حاضر شدند. در این مطالعه شرکت کنندگان به دو گروه زنان واکسینه شده (429) و واکسینه نشده (289) تقسیم شدند که اطلاعات زنان واکسینه نشده از اطلاعات موجود در بیمارستان بدست آمد؛ در نهایت تعداد 718 زن باردار در این مطالعه مورد ارزیابی قرار گرفتند.

متدولوژی

مطالعه حاضر پس از ثبت در کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی تبریز (IR.TBZMED.REC.1400.1091) انجام شد. جهت ثبت پیامدهای مادری و نوزادی در شرکت کنندگان یک فرم جمع‌آوری اطلاعات توسط محققین تهیه شد که این فرم بر اساس اطلاعات به دست آمده از مطالعات مرتبط با عوارض واکسیناسیون علیه کووید-19 در بارداری تهیه و مورد استفاده قرار گرفت، لازم به ذکر است عوارض مرتبط با واکسیناسیون از سامانه عوارض واکسیناسیون استخراج شد و در فرم مربوطه ثبت شد. این فرم شامل بخش‌های مختلفی همچون مشخصات زمینه‌ای (سن، گروه خونی و سطح تحصیلات)، سوابق بارداری (سن بارداری، گرواید، نوع زایمان قبلی، سابقه جراحی) و پیامدهای مادری (مرگ، بستری در بخش مراقبت‌های ویژه، زایمان زودرس، فشار خون بارداری، پره اکلامپسی، الیگوهایدرامنیوس، پلی هیدرامنیوس) و پیامدهای نوزادی (مرگ نوزادی، کاهش وزن نوزاد، بستری در بخش

مادران و نوزادان و هرگونه خطرات احتمالی مرتبط با عوارض مغز و اعصاب نیازمند جراحی ایجاد کنند.¹⁵

بررسی تأثیر واکسیناسیون کووید-19- زنان باردار بر بروز عوارض مغز و اعصاب که نیاز به مداخله جراحی در نوزادان دارند از اهمیت بالایی برخوردار است.¹⁶ در حالی که شواهد فعلی ایمنی و اثربخشی کلی واکسن‌های کووید-19 را در افراد باردار نشان می‌دهند، تحقیقات بیشتری برای بررسی رابطه خاص بین واکسیناسیون در دوران بارداری و بروز عوارض مغز و اعصاب نیازمند جراحی مورد نیاز است.¹⁷ با انجام مطالعات جامع و درک مکانیسم‌های زمینه‌ای، می‌توانیم از سلامت مادران و نوزادان در زمینه واکسیناسیون کووید-19 در دوران بارداری اطمینان حاصل کنیم؛ با توجه به اینکه تابحال مطالعه‌ای جامع که به بررسی عوارض مغز و اعصاب نیازمند جراحی در نوزادان متولد شده از زنان واکسینه شده با واکسن‌های کووید-19 بپردازد در ایران انجام نشده است بر آن شدیم تا مطالعه حاضر را با هدف تأثیر واکسیناسیون زنان باردار علیه کووید-19 بر بروز عوارض مغز و اعصاب نیازمند مداخله جراحی نوزادان به انجام برسانیم.

مواد و روش‌ها

طراحی مطالعه

مطالعه حاضر از نوع کوهورت گذشته‌نگر می‌باشد که به بررسی عوارض ثبت شده واکسیناسیون علیه بیماری کووید-19 در زنان باردار که در طی سال 1401 (ابتدا تا انتهای 1401) واکسینه شده بودند با زنانی که علیه این بیماری واکسینه نشده بودند با رعایت معیارهای ورود و خروج انجام شد. اطلاعات موجود در سامانه ثبت عوارض واکسیناسیون پس از کسب مجوزهای مربوطه از کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی تبریز و هماهنگی با مسئولین معاونت بهداشتی دانشگاه جهت استفاده در مطالعه حاضر مورد استفاده قرار گرفتند.

معیارهای واجد شرایط بودن

مهمترین معیارهای ورود به مطالعه شامل تزریق حداقل یک دوز واکسیناسیون، زنان با حداقل سن بارداری 22 هفته، زنان واکسینه شده در استان آذربایجان شرقی و تزریق واکسن سینوفارم بودند؛ مهمترین معیارهای عدم ورود به مطالعه شامل ابتلا به کووید-19 در حین زایمان، وضعیت

را تجربه می‌نمودند. مقایسه اطلاعات پایه و مامایی شرکت کنندگان در جدول 1 ارائه شده است.

مقایسه پیامدهای مادری حاکی از آن بود که تعداد زنان بدون پیامد بارداری در گروه زنان واکسینه شده نسبت به گروه زنان واکسینه نشده به صورت غیرمعناداری کمتر بود ($P=0/095$). در رابطه با پیامدهای بارداری باید چنین ذکر نمود که مرگ مادر در هیچ کدام از گروه‌ها دیده نشد، بستری در بخش مراقبت‌های ویژه در 50 نفر از زنان واکسینه شده و 26 نفر از زنان واکسینه نشده دیده شد ($P=0/059$); فشار خون بارداری ($P=0/312$) و زایمان زودرس ($P=0/189$) در زنان گروه واکسینه نشده به صورت غیرمعناداری بیشتر از زنان واکسینه شده بود، در حالت کلی تمام پیامدهای مادر در زنان واکسینه نشده نسبت به زنان واکسینه شده کمتر بود (جدول 2).

در رابطه با پیامدهای نوزادی باید چنین بیان نمود که مرگ نوزادی، نقص هنگام تولد، کاهش وزن نوزاد و تهویه مکانیکی در هیچ یک از نوزادان مشاهده نشد ($P=0/999$); بستری در بخش مراقبت‌های ویژه نوزادان ($P=0/361$), تب نوزادی ($P=0/259$) و عفونت نوزادی ($P=0/079$) در نوزادان متولد شده از مادران واکسینه شده به صورت غیرمعناداری بیشتر از نوزادان متولد شده از زنان واکسینه شده بود؛ آپگار دقایق اول و پنجم نیز در هر دو گروه یکسان بود ($P=0/999$) (جدول 3).

تعداد موارد مرگ نوزادی مرتبط با عوارض سیستم عصبی مرکزی ($P=0/041$), کاهش وزن نوزاد ($P=0/039$), بستری در بخش مراقبت‌های ویژه نوزادان ($P=0/029$), نیازمندی به تهویه مکانیکی ($P=0/033$), هیدورسفالی ($P=0/014$), ترومبوز عروق مغزی ($P=0/035$) و کیست مغزی ($P=0/015$), در نوزادان متولد شده از زنان واکسینه شده به صورت معناداری بیشتر از نوزادان متولد شده از زنان واکسینه نشده بود؛ سایر عوارض بین دو گروه زنان واکسینه شده و واکسینه نشده بدون اختلاف آماری معناداری بودند.

مراقبت‌های ویژه، عفونت نوزادی، تب نوزادی، نیازمند تهویه مکانیکی نوزاد، خونریزی داخل مغزی، هیدورسفالی، کرانیوسینوستوز، نقص لوله عصبی، ترومبوز عروقی، کیست مغزی) بودند. عوارض نوزادی بر اساس پرونده بالینی نوزادان ثبت شدند و اطلاعات توسط یکی از اعضای تیم پژوهش در فرم جمع‌آوری اطلاعات ثبت شد؛ لازم به ذکر است که به دلیل نادر بودن عوارض سیستم عصبی مرکزی، برای هر مورد، بدون در نظر گرفتن زیرمجموعه‌های آن، مقادیر مربوطه را گزارش نمودیم.

آنالیزهای آماری

بررسی آماری داده‌ها با تجزیه و تحلیل تک متغیره برای آزمایش تفاوت بین زنان واکسینه شده و غیر واکسینه شده و همچنین تفاوت توزیع هر یک از متغیرهای پیامد با استفاده از آزمون کای اسکوئر، تی تست و آنووا مورد استفاده قرار گرفتند؛ P -value کمتر از 0/05 از نظر آماری معنی‌دار در نظر گرفته شد. تجزیه و تحلیل رگرسیون لجستیک باینری چندانگانه برای آزمایش تفاوت بین زنان واکسینه شده و غیر واکسینه شده، با تعدیل برای متغیرهای مخدوش کننده استفاده شد. نسبت بخت تعدیل شده (OR) با فاصله اطمینان 95 درصد ارائه شد. تجزیه و تحلیل‌های آماری با استفاده از نرم افزار آماری SAS نسخه 9/4 انجام شد.

یافته‌ها

میانگین (انحراف معیار) سن شرکت کنندگان برابر 28/41(5/59) سال و میانگین (انحراف معیار) سن بارداری شرکت کنندگان برابر 36/14(4/51) هفته بود؛ مقایسه سن زنان ($P=0/259$) و سن بارداری ($P=0/419$) بدون اختلاف آماری معناداری بود. شایعترین گروه خونی در شرکت کنندگان گروه خونی A بود (247 نفر - 34/40%)، اکثر شرکت کنندگان بدون تحصیلات دانشگاهی بودند (400 نفر 55/71%); 327 زن (45/54%) بارداری دوم خود

جدول 1- مقایسه اطلاعات پایه و مامایی شرکت کنندگان در مطالعه

مقدار احتمال	گروه‌های مطالعه (N = 718)		متغیر
	گروه واکسینه نشده (N = 289)	گروه واکسینه شده (N = 429)	
0/259	31/09(6/11)	28/69(5/03)	سن مادر (سال) *
0/419	37/03(4/85)	36/55(4/19)	سن بارداری (هفته) *
0/359	26/14(3/75)	27/45(3/41)	شاخص توده بدنی *
0/352	139(% 48/09)	189(% 44/05)	نوع زایمان قبلی **
	76(% 26/29)	115(% 26/80)	سزارین
0/411	96(% 33/21)	186(% 43/35)	دارد سابقه جراحی قبلی **
	193(% 66/78)	243(% 56/64)	ندارد
0/559	91(% 31/48)	156(% 36/36)	A گروه خونی ***
	85(% 29/41)	91(% 21/21)	B
	68(% 23/52)	98(% 22/84)	AB
	45(% 15/57)	86(% 20/04)	O
0/255	6(% 0/07)	11(% 2/56)	سطح تحصیلات *** بی سواد
	163(% 56/40)	237(% 55/24)	غیردانشگاهی
	120(% 41/52)	181(% 42/19)	دانشگاهی
0/637	63(% 21/79)	125(% 29/13)	تعداد بارداری *** اولین
	142(% 49/13)	185(% 43/12)	دومین
	69(% 23/87)	89(% 20/74)	سومین
	15(% 5/19)	30(% 6/99)	بیشتر از سه

* : تی تست مستقل ** : کای اسکوئر *** : ANOVA

جدول 2- مقایسه پیامدهای بارداری در زنان شرکت کننده در مطالعه

متغیر	گروه‌های مطالعه (N = 718)	
	گروه واکسینه نشده (N = 289)	گروه واکسینه شده (N = 429)
بدون پیامد بارداری	244 (% 84/42)	324 (% 75/52)
بستری در آی سی یو	26 (% 8/99)	50 (% 11/65)
فشار خون بارداری	13 (% 4/49)	29 (% 6/75)
دیابت بارداری	13 (% 4/49)	15 (% 3/49)
زایمان زودرس	4 (% 3/38)	15 (% 3/49)
پره اکلامپسی	2 (% 0/69)	5 (% 1/16)
الیگوهیدرامنیوس	0 (% 0)	3 (% 0/69)
پلی هیدرامنیوس	0 (% 0)	3 (% 0/69)

*: کای اسکوئر

جدول 3- مقایسه پیامدهای نوزادی در شرکت کنندگان مطالعه

متغیر	گروه‌های مطالعه (N = 718)	
	گروه واکسینه نشده (N = 289)	گروه واکسینه شده (N = 429)
مرگ نوزادی	1 (% 0/34)	5 (% 1/16)
کاهش وزن نوزاد	4 (% 1/38)	15 (% 3/49)
بستری در بخش مراقبت‌های ویژه	11 (% 3/80)	29 (% 6/75)
عفونت نوزادی	5 (% 1/73)	15 (% 3/49)
تب نوزادی	9 (% 3/11)	21 (% 4/89)
نیازمند تهویه مکانیکی نوزاد	1 (% 0/34)	6 (% 1/39)
خونریزی داخل مغزی	0 (% 0)	1 (% 0/23)
هیدروسفالی	1 (% 0/34)	5 (% 1/16)
کرانیوسینوستوز	0 (% 0)	2 (% 0/46)
نقص لوله عصبی	0 (% 0)	1 (% 0/23)
ترومبوز عروقی	0 (% 0)	3 (% 0/69)
کیست مغزی	0 (% 0)	4 (% 0/93)

*: کای اسکوئر

دوران بارداری انجام شده است و یافته‌ها اطمینان‌بخش بوده است.¹⁸⁻²¹

یکی از یافته‌های کلیدی این است که واکسیناسیون می‌تواند از زنان باردار در برابر کووید-19 محافظت کند. عفونت کووید-19 خطر قابل توجهی برای زنان باردار دارد، زیرا ممکن است در مقایسه با افراد غیر باردار در معرض خطر بیشتری برای بیماری و عوارض شدید قرار داشته باشند.²² با دریافت واکسن کووید-19، زنان باردار می‌توانند خطر ابتلا به بیماری شدید، بستری شدن در بیمارستان و سایر پیامدهای نامطلوب مرتبط با کووید-19 را کاهش دهند؛²³⁻²⁶ واکسیناسیون علاوه بر محافظت از زن باردار می‌تواند فواید غیرمستقیم برای نوزاد نیز داشته باشد. آنتی بادی‌های تولید شده توسط مادر در پاسخ به واکسن می‌تواند از طریق جفت و شیر مادر به نوزاد منتقل شود و به طور بالقوه سطحی از محافظت در برابر کووید-19 در اوایل دوران نوزادی را فراهم می‌کند.²⁷ با این حال ممکن است تزریق واکسن بدون ایجاد عارضه برای مادر، منجر به بروز عارضه در نوزاد تازه متولد شده گردد.²⁸ در چندین مطالعه نشان داده شده است که عوارضی گذرا در نوزادان به دنبال تزریق واکسن کووید-19 در مادران آنها از جمله نیاز به تهویه مکانیکی، افزایش تب نوزادی، افزایش نیاز به مراقبت‌های ویژه نوزادان، گیجی نوزاد و خواب آلودگی شود.²⁹⁻³¹

مطالعات بسیار معدودی به عوارض سیستم عصبی مرکزی پرداخته‌اند و بر اساس جستجوی ما، تمام این مقالات به صورت موارد نادر گزارش‌های موردی انجام شده‌اند. بر اساس اطلاعات ما، مطالعه ما اولین مطالعه کوهورت و اصیل می‌باشد که به بررسی عوارض سیستم عصبی مرکزی در نوزادان متولد شده از زنان باردار واکسینه شده انجام شده است.

ما مشاهده کردیم که تزریق واکسن کووید-19 در زنان باردار ریسک خونریزی داخل مغزی را در نوزادان افزایش می‌دهد؛ این گزارش اولین بار در مطالعه ما ارائه شده است؛ اعتقاد بر این است که تزریق واکسن در زنان باردار عموماً با ترومبوسیتوپنی شدید ترومبوتیک ناشی از سیستم ایمنی همراه است. ترومبوسیتوپنی معمولاً طی 5 تا 30 روز پس از تجویز واکسن‌های مبتنی بر ناقل آدنووایروس از نظر بالینی ظاهر می‌شود.²⁸⁻³⁴

جدول 4- مدل چندمتغیره عوارض مغز و اعصاب نیازمند جراحی در نوزادان متولد شده از زنان واکسینه شده علیه کووید-19

متغیر	نسبت بخت تعدیل شد	فاصله اطمینان 95%
خونریزی داخل مغزی	1/41	1/3-85/77
هیدروسفالی	0/91	0/0-47/98
کرانیوسینوستوز	0/88	0/0-45/96
نقص لوله عصبی	0/37	0/0-14/45
ترومبوز عروقی	0/89	0/0-77/97
کیست مغزی	1/55	1/1-13/96

عواملی همچون سن مادر، سن بارداری، شاخص توده بدنی بیشتر از 30، فشار خون بارداری، دیابت بارداری در مدل رگرسیون لجستیک باینری چندگانه جهت برآورد سهم اثر واکسیناسیون در بروز عوارض مغز و اعصاب نیازمند جراحی در نوزادان تنظیم شدند؛ نتایج آنالیز رگرسیون لجستیک باینری چندگانه حاکی از آن بودند که واکسیناسیون کووید 19 در زنان باردار منجر به افزایش خونریزی داخل مغزی (OR=1/41) و کیست مغزی (OR=2/55) در نوزادان متولد شده از آنان شد. در حالی که اثر معناداری بر هیدروسفالی (OR=0/91)، کرانیوسینوستوز (OR=0/88)، نقص لوله عصبی (OR=0/37) و ترومبوز عروقی (OR=0/89) نداشت.

بحث

مطالعه حاضر با هدف تاثیر واکسیناسیون مادران باردار علیه کووید-19 بر بروز عوارض مغز و اعصاب نیازمند مداخله جراحی نوزادان انجام شد؛ ایمنی و اثربخشی واکسن‌های کووید-19 در زنان باردار به طور گسترده مورد مطالعه قرار گرفته است و شواهد به طور مداوم از مزایای واکسیناسیون برای زن باردار و نوزادش حمایت می‌کنند.¹⁸ مطالعات متعددی برای ارزیابی اثرات واکسیناسیون کووید-19 در

می‌شود؛^{18,39,40} با این حال بروز کیست‌های مغزی در نوزادان چندعلیتی می‌باشد و به نظر نمی‌رسد که این افزایش احتمال بروز کیست‌های مغزی در نوزادان مرتبط با واکسن کووید-19 باشد زیرا بروز این عارضه در مطالعه حاضر با آنچه که رد جمعیت‌های عمومی مشاهده شده است، مشابه می‌باشد. گذشته‌نگر بودن انجام مطالعه، عدم کنترل دقیق واحدهای پژوهش و هتروژن بودن نمونه‌ها، عدم بررسی تمام ریسک فاکتورهای مختلف در بروز عوارض سیستم عصبی مرکزی نوزادان، عدم بررسی‌های طولانی مدت و همچنین عدم بررسی نتایج آزمایشات زنان باردار از محدودیت‌های اصلی این مطالعه می‌باشند که تعمیم این یافته‌ها را با مشکل مواجه می‌سازد و این نتایج را غیرقابل استناد می‌داند؛ انجام مطالعات طولی و طولانی مدت، مطالعات با رویکردهای آینده‌نگر با بررسی تمام جوانب برای تایید این اطلاعات لازم است.

نتیجه‌گیری

واکسیناسیون کووید-19 با فواید بسیاری همراه بوده است و سلامت عمومی را افزایش داده است؛ با این حال انجام آن در زنان باردار، با عوارض نادری همراه بوده است که در این مطالعه بررسی شدند؛ نتایج این مطالعه نشان داد که واکسیناسیون کووید-19 در زنان باردار منجر به افزایش خونریزی داخل مغزی و کیست مغزی در نوزادان تازه متولد شده می‌شود؛ با این حال نیاز به مطالعات بیشتر برای تایید این نتایج ضروری است.

در ترومبوسیتوپنی ترومبوتیک پس از واکسیناسیون، تصویری مشابه با ترومبوسیتوپنی ناشی از هپارین مشاهده می‌شود. هنگامی که هپارین به فاکتور پلاکت 4 متصل می‌شود، آنتی بادی‌هایی علیه فاکتور پلاکتی 4 تولید می‌شود. آنتی بادی‌ها علیه فاکتور 4 پلاکتی منجر به تخریب پلاکت‌ها شده و لخته شدن خون داخل عروقی را تحریک می‌کنند و همین امر می‌تواند زمینه ساز خونریزی‌های مغزی در نوزادان شود؛^{35,36} نسبت دادن این عارضه در نوزادان با توجه به اینکه تاکنون چنین عارضه‌ای در هیچ مطالعه‌ای گزارش نشده است می‌تواند ناشی از متدولوژی ضعیف مطالعه حاضر باشد، زیرا بروز این عارضه مشابه با بروز آن در جمعیت‌های عمومی می‌باشد و ممکن است به تزریق واکسن ارتباطی نداشته باشد.

در قسمتی دیگر از نتایج این مطالعه مشاهده شد که تزریق واکسن کووید-19 در زنان باردار منجر به افزایش ریسک کیست مغزی در نوزادان تازه متولد شده می‌شود؛ آسیب‌هایی که در دوران بارداری به مغز نوزاد وارد می‌شود، می‌تواند به تشکیل کیست‌های مغزی منجر شود.^{29,37} مثال‌هایی از آسیب‌های بارداری شامل عفونت‌های ویروسی هستند، به دنبال تزریق واکسن، زنان باردار به این بیماری مبتلا می‌شوند و این ممکن است زمینه‌ساز آسیب‌های مغزی به نوزادان شود.³⁸ از طرف دیگر بروز التهابات به وجود آمده در بدن زنان باردار می‌تواند التهابات را به جنین منتقل نماید و این افزایش التهاب زمینه‌ساز ایجاد کیست‌های مغزی

Abstract:

The Effect of Covid-19 Vaccination of Pregnant Women on the Occurrence of Neuro Surgical Requiring Intervention in Newborns

Mirzaei F. MD^{*}, Yasrebinia S. MD^{**}, Dorosti A. A. MD^{***}, Shakeri M. MD^{*}

(Received: 9 Oct 2023

Accepted: 18 Feb 2024)

Introduction & Objective: Covid-19 Vaccination in pregnant women may affect the central nervous system of newborn, but this issue has not been confirmed and requires comprehensive investigations. Due to the fact that no comprehensive study has been conducted in Iran to investigate neurologic complications requiring surgery in infants born to women vaccinated with covid-19 vaccines, we decided to conduct this study with the aim of the effect of covid-19 vaccination of pregnant women on the occurrence of neuro surgical requiring intervention in newborns.

Materials & Methods: This retrospective cohort study was conducted with the participation of 718 pregnant women (429 vaccinated and 289 unvaccinated) during the year 2022; Maternal and neonatal complications and complications related to neurological procedures requiring surgery were recorded from the existing information system. Chi-square, t-test, ANOVA and multiple binary logistic regressions were used to compare the data of two groups.

Results: Vaccination of Covid-19 in pregnant women leads to an increase in intracerebral hemorrhage (95% CI: 1.85-3.77 and (OR=1.41) and brain cyst (1.13-13.96: 95% CI: 1.55-3.77 OR=1) in babies born from them. While significant effect on hydrocephalus (OR=0.91), craniosynostosis (95% CI: 0.45-0.96 and OR=0.88), tubal defect There was no neurological (95% CI: 0.14-0.45 and OR=0.37) and vascular thrombosis (0.77-0.97: 95% CI and OR=0.89).

Conclusions: Covid-19 vaccination has been associated with many benefits and has increased public health; However, performing it in pregnant women has been associated with rare complications that were investigated in this study; The results of this study showed that the covid-19 vaccination in pregnant women leads to an increase in intracerebral bleeding and brain cysts in newborns; However, more studies are needed to confirm these results.

Key Words: Covid-19, Vaccination, Pregnancy, Newborn, Central Nervous System, Surgery

* Associate Professor of Neurosurgery, Department of Neurosurgery, School of Medicine, Tabriz University of Medical Sciences, Imam Reza Hospital, Tabriz, Iran

** Assistant Professor of Neonatal-Perinatal Medicine, Department of Pediatrics, School of Medicine, Tabriz University of Medical Sciences, Mardani Azar Hospital, Tabriz, Iran

*** Assistant Professor of Anesthesiology, Department of Anesthesiology, School of Medicine, Tabriz University of Medical Sciences, Imam Reza Hospital, Tabriz, Iran

References:

- Kalafat E, Heath P, Prasad S, Pat O, Khalil A. COVID-19 vaccination in pregnancy. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2022; 227(2): 136-147.
- Januszek SM, Faryniak-Zuzak A, Barnaś E, et al. The approach of pregnant women to vaccination based on a COVID-19 systematic review. *Medicina*. 2021; 57(9): 977.
- Rasmussen SA, Kelley CF, Horton JP, Jamieson DJ. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) vaccines and pregnancy: what obstetricians need to know. *Obstetrics and gynecology*. 2021; 137(3): 408.
- Goldshtein I, Steinberg DM, Kuint J, et al. Association of BNT162b2 COVID-19 vaccination during pregnancy with neonatal and early infant outcomes. *JAMA pediatrics*. 2022; 176(5): 470-477.
- Shimabukuro TT, Kim SY, Myers TR, et al. Preliminary findings of mRNA Covid-19 vaccine safety in pregnant persons. *New England Journal of Medicine*. 2021; 384(24): 2273-2282.
- Blakeway H, Prasad S, Kalafat E, et al. COVID-19 vaccination during pregnancy: coverage and safety. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2022; 236(2): 226-236. e 214.
- Adhikari EH, Spong CY. COVID-19 vaccination in pregnant and lactating women. *Jama*. 2021; 325(11): 1039-1040.
- Trostle ME, Limaye MA, Avtushka V, Lighter JL, Penfield CA, Roman AS. COVID-19 vaccination in pregnancy: early experience from a single institution. *American journal of obstetrics & gynecology*. 2021; 3(6): 100464.
- Rawal S, Tackett RL, Stone RH, Young HN. COVID-19 vaccination among pregnant people in the United States: a systematic review. *American journal of obstetrics & gynecology*. 2022; 4(4): 100616.
- Halasa NB, Olson SM, Staat MA, et al. Maternal vaccination and risk of hospitalization for Covid-19 among infants. *New England Journal of Medicine*. 2022; 387(2): 109-119.
- Fell DB, Dhinsa T, Alton GD, et al. Association of COVID-19 vaccination in pregnancy with adverse peripartum outcomes. *Jama*. 2022; 327(15): 1478-1487.
- Fell DB, Dimitris MC, Hutcheon JA, et al. Guidance for design and analysis of observational studies of fetal and newborn outcomes following COVID-19 vaccination during pregnancy. *Vaccine*. 2021; 39(14): 1882-1886.
- Rasmussen SA, Jamieson DJ. Pregnancy, postpartum care, and COVID-19 vaccination in 2021. *Jama*. 2021; 325(11): 1099-1100.
- Skirrow H, Barnett S, Bell S, et al. Women's views on accepting COVID-19 vaccination during and after pregnancy, and for their babies: a multi-methods study in the UK. *BMC pregnancy and childbirth*. 2022; 22(1): 33.
- Sarwal Y, Sarwal T, Sarwal R. Prioritizing pregnant women for COVID-19 vaccination. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2021; 155(1): 57-63.
- Healy CM. COVID-19 in pregnant women and their newborn infants. *JAMA pediatrics*. 2021; 175(8): 781-783.
- Jorgensen SC, Drover SS, Fell DB, et al. Newborn and Early Infant Outcomes Following Maternal COVID-19 Vaccination During Pregnancy. *JAMA pediatrics*. 2023.
- Prasad S, Kalafat E, Blakeway H, et al. Systematic review and meta-analysis of the effectiveness and perinatal outcomes of COVID-19 vaccination in pregnancy. *Nature communications*. 2022; 13(1): 1-8.
- Rottenstreich M, Sela HY, Rotem R, Kadish E, Wiener-Well Y, Grisaru-Granovsky S. Covid-19 vaccination during the third trimester of pregnancy: rate of vaccination and maternal and neonatal outcomes, a multicentre retrospective cohort study. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2022; 129(2): 248-255.
- Hashemzadeh K, Dehdilani M, Gol MK. The Effect of Interval Training on Oxidative Stress Indices Among Women in Preterm Labor Underwent Coronary Artery Bypass Graft. *International Journal of Women's Health and Reproduction Sciences*, [online]. 2020; 8(4): 406-411.
- Shahidi N, Mahdavi F, Gol MK. Comparison of emotional intelligence, body image, and quality of life between rhinoplasty candidates and control group. *Journal of Education and Health Promotion*. 2020; 9.
- Fu W, Sivajohan B, McClymont E, et al. Systematic review of the safety, immunogenicity, and effectiveness of COVID-19 vaccines in pregnant and lactating individuals and their infants. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2022; 156(3): 406-417.
- Jorgensen SC, Burry L, Tabbara N. Role of maternal COVID-19 vaccination in providing immunological protection to the newborn. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*. 2022; 42(1): 022.
- Mahdavi F, Haghdoost M. Comparative study of the role of zinc in the scar recovery after abdominal hysterectomy in women with and without cancer and its relation with anthropometric indices of women referred to Tabriz hospitals: A case-control study. *The Iranian Journal of Obstetrics, Gynecology and Infertility*. 2020; 23(4): 24-30.
- Mahdavi F, Owaysee Osquee H. Comparison of serum levels of vitamin D after mastectomy in women with and without postoperative infection:

- case-control study. *The Iranian Journal of Obstetrics, Gynecology and Infertility*. 2020; 23(3): 33-38.
26. Roustaf F, Dadashzadeh M, Mahdavi F, Nasserif AR. Lymph Node Involvement and Related Risk Factors in Patients With Breast Cancer Referred for Radiotherapy: A 20-Year Study on 15 000 Women. *International Journal of Women's Health & Reproduction Sciences*. 2021; 9(3): 212-216.
27. Brillo E, Tosto V, Gerli S, Buonomo E. COVID-19 vaccination in pregnancy and postpartum. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2022; 3. 6746-6727: (25) 5.
28. Mascolo A, di Mauro G, Fraenza F, et al. Maternal, fetal and neonatal outcomes among pregnant women receiving COVID-19 vaccination: The preg-co-vax study. *Frontiers in Immunology*. 2022; 13: 965171.
29. Zhang D, Huang T, Chen Z, et al. Systematic review and meta-analysis of neonatal outcomes of COVID-19 vaccination in pregnancy. *Pediatric Research*. 2023: 1-9.
30. Binazir MB, Alizadeh M, Bayrami HJ, Azhough R, Movassaghi R, Nikasa P. The effect of a modified world health organization surgical safety checklist on postoperative complications in a tertiary hospital in Iran. *Iranian journal of public health*. 2015; 44(2): 292.
31. Rostami F, Osquee HO, Mahdavi F, Dousti S. Development of a new psychometric assessment tool for predicting hepatitis B virus infection in pregnant women. *Int J Women's Health Reprod Sci*. 2020; 8(3): 297-302.
32. Soleimanpour Mokhtar Manand J, Moradi A, Moharrami MR. Preventive Effects of Knee Brace on Anterior Cruciate Ligament Injuries in Susceptible Individuals: A Systematic Review. *Trauma Monthly*. 2021; 26(6): 340-348.
33. Moharrami MR, Nazari B, Mohammadipour Anvari H. Do The Symptoms of Carpal Tunnel Syndrome Improve Following the Use of Kinesio Tape? *Trauma Monthly*. 2021; 26(4): 228-234.
34. Aslanabadi S, Azhough R, Motlagh PS, Hadidchi S, Tabrizi AD, Zonouzy KK. Intramedullary spinal cord ganglioglioma presenting with abnormal abdominal wall movement: case report. *Neurosurgical focus*. 2004; 17(4): 1-2.
35. Ciapponi A, Bardach A, Mazzoni A, et al. Safety of components and platforms of COVID-19 vaccines considered for use in pregnancy: A rapid review. *Vaccine*. 2021; 39(40): 5891-5908.
36. Bowman CJ, Bouressam M, Champion SN, et al. Lack of effects on female fertility and prenatal and postnatal offspring development in rats with BNT162b2, a mRNA-based COVID-19 vaccine. *Reproductive Toxicology*. 2021; 103: 28-35.
37. Esmaili HA, Mehramuz B, Maroufi P, Ghasemi A, Poulak T. Diagnostic value of amylase and lipase in diagnosis of acute pancreatitis. *Biomedical and Pharmacology Journal*. 2017; 10(1): 389-394.
38. Ciapponi A, Bardach A, Mazzoni A, et al. Safety of COVID-19 vaccines, their components or their platforms for pregnant women: A rapid review. *medRxiv*. 2021.
39. Haghdoost SM, Gol MK. The necessity of paying more attention to the neurological and psychological problems caused by the COVID-19 pandemic during pregnancy. *Health*. 2020; 3(4).
40. Ala A, Vahdati SS, Maroufi P, Hafezan S, Ansari N, Ghabousian A. Philadelphia versus Miami-J cervical collar's impact on pulmonary function. *The American Journal of Emergency Medicine*. 2021; 43: 59-61.