

Vertical transmission of Covid-19 disease through amniotic fluid of mother-to infant: A cross-sectional study

ARTICLE INFO

Article Type

Original of article

Authors

Javad Amini Mahabadi, Ph.D.^{1,2} 

AboTaleb Saremi, MD.¹ 

Maryam Sanaye Naderi B.S.¹

Tamouchin Moharrami, Ph.D.^{1,2} 

Mohammad Reza Nateghi, MD.^{1*} 

¹ Sarem Fertility & Infertility Research Center (SAFIR), Sarem Women's Hospital, Iran University of Medical Sciences (IUMS)

² Sarem Cell Research Center (SCRC), Sarem Women's Hospital, Tehran, Iran.

*Corresponding Author

Address: Sarem Women Hospital, Basij Square, Phase 3, Ekbatan Town, Tehran, Iran.

Postal code: 1396956111

Phone: +98 (021) 44670888

Fax: +98 (021) 44670432

Article History

Received: November 26, 2021

Accepted: December 13, 2021

Published: August 06, 2022

ABSTRACT

Introduction: Introduction: The new coronavirus, known as Covid-19, is a highly contagious disease that is spread through the respiratory droplets of infected people. Vertical transmission is the transmission of an infectious pathogen from mother to fetus in the prenatal and postpartum period or to the infant during the postpartum period through the intrauterine placenta, contact of body fluids during childbirth, or through direct contact due to postpartum breastfeeding. This study aimed to investigate the vertical transmission of the disease through amniotic fluid from mother to infant.

Material and methods: In this cross-sectional study, 117 patients participated in the study. All pregnant women had positive RT-PCR results for SARS-CoV-2 RNA. Nasopharyngeal and oropharyngeal swabs were used to detect Covid-19 infection. To perform amniotic fluid sampling, a sterile needle was inserted through the vagina and 10 cc of amniotic fluid was carefully inserted under sterile conditions just before rupture of the membranes and before leakage. Data were statistically analyzed using SPSS software version 24.

Results: There was no difference between the sexes of newborns among the 10 positive amniotic fluid tests compared to the negative cases of this test ($P > 0.05$). The mean weight of neonates with positive amniotic fluid was 2927 gr. In neonates with negative COVID PCR test in the amniotic fluid; this figure was 3104 gr, which was not statistically significant despite the difference of 117 gr ($P > 0.05$). Also, there was no statistically significant difference between the two groups, including positive and negative cases of Covid-19 in amniotic fluid test and in parameters including height, weight, heart rate, respiratory rate and minute Apgar score of one and five newborns ($P > 0.05$).

Conclusion: Because the amniotic fluid is sterile and the placental barrier prevents most microorganisms from passing through, it seems that the Covid-19 virus can cross this barrier in some cases and contaminate the amniotic fluid. However, this infection does not have a significant effect on embryonic parameters.

Keywords: COVID-19; Amniotic Fluid; Mother; Infant; Pregnancy; PCR Test; Vertical Transmission.

انتقال عمودی بیماری کووید-۱۹ از طریق مایع آمنیوتیک از مادر به نوزاد: یک مطالعه مقطعی

جواد امینی مهابادی^{۱،۲}، ابوطالب صامی^۱، مریم صنایع نادری^۱،
تموچین محرمی^{۱،۲}، محمدرضا ناطقی^۱

^۱ مرکز تحقیقات باروری و ناباروری صام (SAFIR)، بیمارستان فوق تخصصی صام، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران.
^۲ پژوهشکده سلولی و مولکولی و سلول های بنیادی صام (SCRC)، بیمارستان فوق تخصصی صام، تهران، ایران.

چکیده

مقدمه: کروناویروس جدید که با نام (کووید-۱۹) شناخته می‌شود، یک بیماری بسیار مسری است که از طریق قطرات تنفسی افراد آلوده منتشر می‌گردد. انتقال عمودی به عنوان انتقال پاتوژن عفونی از مادر به جنین در دوران قبل از زایمان و حین زایمان یا به نوزاد به ترتیب در طول دوره پس از زایمان از طریق جفت داخل رحمی، تماس مایعات بدن در حین زایمان یا از طریق تماس مستقیم به دلیل شیردهی پس از تولد تعریف می‌شود. هدف از این مطالعه، بررسی انتقال عمودی این ویروس از طریق مایع آمنیوتیک از مادر به نوزاد بود.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه مقطعی، تعداد ۱۱۷ نفر بیمار در مطالعه شرکت کردند. همه زنان باردار نتایج مثبت RT-PCR برای SARS-CoV-2 RNA داشتند و سواب Nasopharyngeal و Oropharyngeal برای شناسایی عفونت کووید-۱۹ استفاده شد. برای انجام نمونه برداری مایع آمنیوتیک، یک سوزن استریل از طریق واژن وارد شده و ۱۰ سی سی مایع آمنیون با دقت در شرایط استریل درست قبل از پارگی غشاهای و قبل از نشتی، وارد انژکتور شد و تست RT-PCR بر روی آن‌ها انجام پذیرفت. داده‌ها با استفاده از نرم افزار آماری SPSS نسخه ۲۴ مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفتند.

نتایج: در میان ۱۰ مورد تست مثبت مایع آمنیوتیک در مقایسه با موارد منفی این تست، تفاوتی بین جنسیت نوزادان متولد شده دیده نشد ($P > 0.05$). میانگین وزن نوزادان با مایع آمنیوتیک مثبت، ۲۹۲۷ گرم بود که در نوزادان بدون نتیجه مثبت مایع آمنیوتیک، این رقم ۳۱۰۴ گرم گزارش گردید که علیرغم اختلاف ۱۱۷ گرم بین آن‌ها از لحاظ آماری تفاوت معنی‌داری نبود ($P > 0.05$). همچنین، بین دو گروه شامل موارد مثبت و منفی تست مایع آمنیوتیک، در پارامترهای قد، وزن، تعداد ضربان قلب، تعداد تنفس و آپگار دقیقه یک و پنج نوزادان متولد شده تفاوت آماری معنی‌داری دیده نشد ($P > 0.05$).

نتیجه‌گیری: از آنجایی که مایع آمنیوتیک استریل می‌باشد و سد جفتی مانع عبور اغلب میکروارگانیسم‌ها می‌گردد، به نظر می‌رسد ویروس کووید-۱۹ در مواردی می‌تواند از این مانع عبور کرده و موجب آلودگی مایع آمنیوتیک شود. هرچند، این آلودگی بر روی پارامترهای جنینی تاثیر چشم‌گیری ندارد.

کلید واژه‌ها: کووید-۱۹؛ مایع آمنیوتیک؛ مادر؛ نوزاد؛ بارداری؛ تست PCR؛ انتقال عمودی.

تاریخ دریافت: ۱۴۰۰/۰۹/۰۵

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۰/۰۹/۲۲

*نویسنده مسئول: محمدرضا ناطقی

مقدمه

کروناویروس جدید که با نام (کووید-۱۹) شناخته می‌شود، اولین بار در دسامبر ۲۰۱۹ در ووهان، استان Hubei چین گزارش شد. این یک بیماری بسیار مسری است که از طریق قطرات تنفسی افراد آلوده منتشر می‌شود^[۱]. کرونا ویروس‌ها، RNA تک رشته‌ای هستند که عمدتاً سیستم تنفسی انسان را مورد هدف قرار می‌دهند^[۲]. این بیماری همه‌گیر عواقبی برای جمعیت انسانی خواهد داشت و قطعاً بر میزان مرگ و میر تأثیر می‌گذارد^[۳]. به طور قابل توجه، این بیماری بر روی سیستم تنفسی متمرکز شده است و نبرد سنگینی بین گروه ویروسی و سیستم ایمنی میزبان اتفاق می‌افتد^[۴]. در ابتدا، علائم رایج عفونت کووید-۱۹ شامل تب، سرفه و میالژی^۳ یا خستگی و علائم کمتر شایع شامل تولید خلط، سردرد، سرفه خونی^۴ و اسهال بود. با این حال، علائم شدیدتر ممکن است در افراد مسن باعث سرکوب سیستم ایمنی و کسانی که از برخی بیماری‌های مزمن از جمله دیابت، سرطان و بیماری‌های ریوی رنج می‌برند، شود^[۵].

در دوران بارداری، انحرافات زیادی از فیزیولوژی طبیعی در سیستم ایمنی و قلبی-ریوی وجود دارد^[۶]. افزایش نیاز اکسیژن بدن در دوران بارداری به دلیل کم خونی و نیاز جنین به آن باعث تنگی نفس فیزیولوژیک می‌شود. همچنین، ادم مخاطی دستگاه تنفسی در دوران بارداری، آن را مستعد ابتلا به هیپوکسی می‌کند^[۷]. مطالعات نشان داده‌اند که ذات‌الریه ناشی از یک باکتری باعث ایجاد مشکل شدید در دوران بارداری می‌شود. همچنین پنومونی ویروسی باعث بروز عوارض و مرگ و میر بیشتر در زنان باردار می‌شود^[۸]. از آنجایی که بارداری یک وضعیت سرکوبگر سیستم ایمنی است، زنان باردار در معرض افزایش خطر ابتلا به عفونت‌های ویروسی از جمله کووید-۱۹ هستند^[۹]. وجود این عفونت در یک بیمار باردار نگرانی‌هایی را ایجاد می‌کند، زیرا عفونت‌های سایر ویروس‌ها مانند SARS و MERS با عوارض شدید

¹ Coronavirus (COVID-19) Disease

² Wuhan

³ Myalgia

⁴ Hemoptysis

⁵ Severe acute respiratory syndrome (SARS)

⁶ Middle East respiratory syndrome (MERS)

شدند. همه زنان باردار شرکت‌کننده در این مطالعه نتایج مثبت واکنش زنجیره‌ای رونوشت پلیمرز-پلیمرز معکوس^{۱۱} برای SARS-CoV-2 RNA داشتند. سن، وزن و قد مادر، شاخص توده بدنی، وزن، قد، دور سر و سینه ی نوزاد، آپگار دقیقه اول و پنجم، ضربان قلب و تنفس نوزاد ثبت گردید. طبقه‌بندی‌های بالینی بر اساس شدت کووید-۱۹ و درمان‌های آن طبق آخرین دستورالعمل‌های ملی در زمان پذیرش انجام شد. در طول دوره مطالعه، هیچ یک از کادر پزشکی علائمی نداشتند یا آزمایش کووید-۱۹ مثبت نبودند.

ملاحظات اخلاقی

تأییدیه اخلاقی توسط کمیته اخلاق موسسه گرفته شد و از هر بیمار رضایت نامه کتبی اخذ گردید.

معیارهای ورود و خروج

همه زنان باردار مبتلا به کووید-۱۹ (تأیید شده با RT-PCR مثبت) که برای زایمان مراجعه کرده بودند، وارد مطالعه شدند. همچنین، زنانی که رضایت نداشتند از مطالعه حذف گردیدند.

نمونه‌های مادر

سواب Nasopharyngeal و Oropharyngeal برای شناسایی عفونت کووید-۱۹ استفاده شد. ابتدا نمونه‌های Oropharyngeal و سپس Nasopharyngeal با سواب در زنان باردار در حالت نشسته و با تکیه گاه سر و گردن گرفته شد. برای اطمینان از نمونه برداری کافی، سواب بینی پس از رسیدن به دیواره خلفی Nasopharyngeal برای چند ثانیه چرخانده شد. بیماران با نتایج تست RT-PCR مثبت برای زایمان پیگیری شدند. تمام ارزیابی‌های آزمایشگاهی و رادیولوژیکی دیگر، از جمله اشعه ایکس قفسه سینه، با توجه به نیازهای مراقبت بالینی بیمار انجام شد. تست های آزمایشگاهی شامل شمارش کامل خون، عملکرد کلیه و کبد، الکترولیت‌های سرم، پروتئین واکنش گر C و آزمایش انعقاد بودند. داروهای کووید-۱۹ طبق دستورالعمل به بیماران داده شد. همه نوزادان بلافاصله از مادر جدا و به بخش اطفال منتقل شدند. به دلیل عفونت ویروسی مادر، شیردهی شروع نشد و همه نوزادان بدون تماس با مادر، به طور مصنوعی مورد تغذیه قرار گرفتند. داده‌های مربوط به سن مادر و ویژگی‌های نوزاد، از جمله وزن هنگام تولد، سن حاملگی، نحوه زایمان، عوارض، وضعیت RT-PCR مادر و نوزاد برای کووید-۱۹، ترتیب تولد و وضعیت نوزادی جمع‌آوری شد.

آماده سازی و انتقال نمونه های مایع آمنیوتیک

برای انجام نمونه برداری مایع آمنیوتیک، در بیمارانی که زایمان طبیعی داشتند، یک سوزن استریل از طریق واژن وارد شده و ۱۰ سی‌سی مایع آمنیون با دقت در شرایط استریل درست قبل از پارگی غشاها و قبل از نشستی، وارد آنژیکتور شد. به طور مشابه، مقدار ۱۰ سی‌سی مایع آمنیوتیک در حین سزارین با یک سوزن از طریق واژن در بیمارانی که با

مادری، نوزادی، مرگ و میر و پیامدهای نامطلوب بارداری از جمله سقط جنین، زایمان زودرس و مرده‌زایی همراه بوده است^{۱۰}.

انتقال عمودی به عنوان انتقال پاتوژن عفونی از مادر به جنین در دوران زایمان از طریق جفت داخل رحمی، تماس مایعات بدن در حین زایمان یا در طول دوران پس از زایمان از طریق تماس مستقیم به دلیل شیردهی پس از تولد به نوزاد تعریف می‌شود^{۱۱-۱۳}. با توجه به شواهد، خانواده کروناویروس ممکن است باعث نتایج بد زایمانی^{۱۴، ۱۵}، از جمله سقط جنین، محدودیت رشد جنین، زایمان زودرس و مرگ و میر مادران گردند^{۱۶، ۱۷}. تجزیه و تحلیل آزمایشگاهی نشان داد که مایع آمنیوتیک و خون بند ناف نوزادان متولد شده توسط مادران مبتلا به کووید-۱۹ برای ویروس منفی بود^{۱۸، ۱۹}.

ویروس کووید-۱۹ از طریق گیرنده اصلی خود به نام آنزیم مبدل آنژیوتانسین دوا^{۲۰} به درون سلول راه پیدا می‌کند. این گیرنده در جفت بیان می‌شود و در سینسیشیوتروفوبلاست^۸، سیتوتروفوبلاست^۹ اندوتلیوم و عضله صاف عروقی از پرزهای اولیه و ثانویه یافت می‌گردد^{۲۰، ۲۱}. ACE2 در اندام‌های زنانه مانند تخمدان، رحم و واژن بیان و در بافت‌های متعددی که در ارتباط مستقیم با حاملگی در حال رشد هستند، دیده می‌شود^{۲۲}.

مطالعه‌ای در سال ۲۰۱۲ نشان داد که نوزادان متعلق به مادران مبتلا به ذات الریه (غیر کووید-۱۹)، شانس بیشتری برای داشتن وزن کم هنگام تولد، نمره آپگار پایین و زایمان زودرس نسبت به نوزادان مادران سالم داشتند^{۲۳}. تحقیقات دیگر نشان داد که در صورت ابتلای مادر به کووید-۱۹، خفگی هنگام تولد، هیپوکسمی و حتی زایمان زودرس می‌تواند ایجاد شوند^{۲۴}. با توجه به پتانسیل بالای پیامدهای نامطلوب نوزادی، شواهدی مبنی بر انتقال عمودی کووید-۱۹ در دوران بارداری و زایمان از اهمیت حیاتی برخوردار است. در نتیجه، مستندات مربوط به انتقال عمودی این بیماری در دوران بارداری و زایمان برای نتیجه‌گیری کافی نیست^{۲۵}. با این حال، مطالعات تأیید شده در مورد انتقال عمودی کووید-۱۹ در تصمیم‌گیری برای مدیریت زنان باردار مبتلا به این عفونت بسیار مهم و ضروری است. بنابراین، هدف از این مطالعه بررسی انتقال عمودی کووید-۱۹ از مادر به نوزاد از طریق مایع آمنیوتیک، به صورت یک مطالعه مقطعی می‌باشد.

مواد و روش‌ها

طراحی مطالعه

مطالعه مقطعی حاضر در بازه زمانی فروردین ۱۳۹۹ تا اسفند ۱۳۹۹ انجام شد. در مجموع ۱۱۷ نفر بیمار در مطالعه شرکت کردند. تمامی ۱۱۷ نفر خانم بستری شده برای زایمان در بیمارستان تخصصی صرام (تهران، ایران) در طی مراقبت‌های کووید-۱۹ در مطالعه حاضر، وارد

⁷ Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2)

⁸ Syncytiotrophoblast

⁹ Cytotrophoblast

¹ Cross-Sectional Study

¹ Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction (RT-PCR)

جدول ۱: مشخصات دموگرافیک، مشخصات بالینی و درمان زنان باردار و نوزاد تازه متولد شده

پارامتر (تعداد ۱۱۷ مورد)	میانگین	میانه	انحراف معیار	کمینه	بیشینه	دامنه
سن مادر (سال)	۳۲٫۶۲	۳۳٫۰۰	۵٫۵۲	۲۲	۴۵	۲۳
وزن مادر (کیلوگرم)	۸۳٫۱۸	۸۱٫۰۰	۱۲٫۵۸	۵۴	۱۱۵	۶۱
قد مادر (سانتی متر)	۱۶۲٫۹۱	۱۶۳٫۰۰	۶٫۸۴	۱۴۰	۱۷۹	۳۹
شاخص توده بدنی	۳۲٫۰۷	۳۱٫۴۴	۷٫۳۸	۲۰٫۵۸	۷۷٫۴۲	۵۶٫۸۴
وزن نوزاد (گرم)	۳۰۸۹٫۷۰	۳۱۹۰٫۰۰	۵۵۸٫۱۸	۸۰۰	۴۳۰۰	۳۵۰۰
قد نوزاد (سانتی متر)	۴۹٫۳۸	۵۰٫۰۰	۳٫۴۳	۳۳	۵۵	۲۲
دور سر نوزاد (سانتی متر)	۳۴٫۷۵	۳۵٫۰۰	۲٫۵۴	۲۳	۴۵	۲۲
دور سینه نوزاد (سانتی متر)	۳۳٫۰۴	۳۴٫۰۰	۲٫۷۵	۱۹	۳۹	۲۰
آپگار دقیقه اول	۸٫۵۰	۹٫۰۰	۰٫۸۴	۴	۹	۵
آپگار دقیقه پنجم	۹٫۶۰	۱۰٫۰۰	۰٫۶۷	۶	۱۰	۴
ضربان قلب نوزاد (تعداد دقیقه)	۱۴۵٫۲۷	۱۴۶٫۰۰	۴٫۶۹	۱۳۰	۱۵۲	۲۲
تنفس نوزاد (تعداد در دقیقه)	۴۷٫۴۹	۴۸٫۰۰	۳٫۵۲	۴۱	۵۸	۱۷

یافته‌ها نشان داد که ۴۷ درصد مادران در این مطالعه سابقه نخستین بارداری را تجربه کرده بودند، درحالی که ۳٫۴ درصد این افراد تاکنون ۵ بار باردار شده بودند. همچنین ۵۸٫۱ درصد مادران سابقه یک تولد نوزاد زنده و ۰٫۹ درصد آن‌ها تا ۵ تولد نوزاد زنده در سابقه بارداری خود داشتند. ۱۸٫۸ درصد موارد یک بار سابقه سقط و ۰٫۹ درصد نیز تا چهار بار سابقه سقط گزارش نمودند. ضمناً، ۵٫۱ درصد بارداری‌ها زودرس (پره ترم) بود. در اغلب موارد، زایمان به صورت جراحی سزارین صورت پذیرفته بود (۹۵٫۷ درصد). تعداد ۱۱۷ نوزاد زنده از مادران مبتلا به کووید-۱۹ در این مطالعه به دنیا آمده بودند که ۵۲٫۱ درصد آن‌ها پسر و ۴۷٫۹ درصد آن‌ها دختر بودند. در این تحقیق، هیچ موردی از سقط یا مرده‌زایی در این مادران گزارش نگردید. از میان تمام تولدهای زنده، در ۱۰ مورد (۸٫۵ درصد)، تست مایع آمنیوتیک به جهت شناسایی ویروس کووید-۱۹، مثبت گزارش شد (جدول شماره ۲).

سزارین زایمان کرده بودند و در شرایط استریل درست قبل از پارگی غشاها به دست آمد. نمونه‌ها در محلول سالین بافر فسفات (PBS) در شرایط استریل و در دمای اتاق نگه داری شدند و در بازه زمانی ۳۰ دقیقه به آزمایشگاه ویروس شناسی مولکولی منتقل گردیدند.

ریل تایم پی سی آر (Real-Time PCR)

ردپای Real-time RT-PCR در همه نمونه‌ها با روش SARS-CoV-2 مورد شناسایی قرار گرفت. این تکنیک با استفاده از کیت تشخیص COVID-19 RT-qPCR^{۱۲} با ریکشن ۲۰ میکرولیتری حاوی ۵ میکرولیتر RNA، ۱۲٫۵ میکرولیتر CORONEX-Covid 19 DS Mix E (RT-qPCR Master mix) و ۲٫۵ میکرولیتر CORONEX-Covid 19 DS PPI (probe mix) انجام گردید. کنترل‌های مثبت برای ارزیابی آلودگی در هر دور^{۱۳} استفاده شد. سیکل حرارتی در دستگاه Rotor-Gene Q (Qiagen) در دمای ۴۸ درجه سانتی‌گراد به مدت ۲۰ دقیقه برای رونویسی معکوس و سپس ۹۵ درجه سانتی‌گراد برای ۲ دقیقه و ۳۵ سیکل ۹۵ درجه سانتی‌گراد به مدت ۵ ثانیه و ۶۰ درجه سانتی‌گراد برای ۱۰ دقیقه انجام شد. مقادیر آستانه سیکل (Ct) کمتر از ۳۵ به عنوان مثبت تعریف شد.

تجزیه و تحلیل آماری

داده‌ها با استفاده از نرم افزار آماری SPSS نسخه ی ۲۴ مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفتند. مشخصات مادران و نوزادان با استفاده از آمار توصیفی ارائه شد. همچنین، متغیرهای پیوسته با استفاده از میانگین و انحراف معیار محاسبه گردیدند. ضمناً، متغیرهای طبقه بندی با استفاده از فراوانی و درصد خلاصه شدند.

نتایج

در این مطالعه ی مقطعی، تعداد ۱۱۷ نفر مادر باردار مبتلا به عفونت ویروسی کووید-۱۹ که با تست PCR مورد تایید واقع شده بودند، جهت بررسی آلودگی مایع آمنیوتیک آن‌ها با این ویروس مورد بررسی قرار گرفتند. حداقل سن مادران باردار مبتلا به کرونا، ۲۲ سال و حداکثر سن ۴۵ سال با میانگین و انحراف معیار ۳۲٫۶۲±۵٫۵۲ سال بود. شاخص توده بدنی حداقل ۲۰٫۵۸ و حداکثر ۷۷٫۴۲ کیلوگرم بر متر مربع گزارش شد که میانگین و انحراف معیاری معادل ۳۲٫۰۷±۷٫۳۸ داشت. میانگین وزن نوزادان متولد شده از مادران مبتلا به کووید-۱۹ عبارت بود از ۳۰۸۹٫۷۰±۵۵۸٫۱۸ گرم که حداقل آن ۸۰۰ گرم و حداکثر ۴۳۰۰ گرم بود. همچنین، قد نوزادان در این مطالعه دارای میانگینی برابر با ۴۹٫۳۸±۳٫۴۳ سانتی‌متر با حداقل ۳۳ و حداکثر ۵۵ سانتی‌متر بود. سایر یافته‌های مادری و نوزادی این مطالعه در جدول شماره (۱) به نمایش درآمده است.

^۱ Coronex (DS Bio and Nano Technology)

^۱ Run

جدول ۲: مشخصات دموگرافیک و بالینی مادران دارای نتیجه ی PCR مایع آمنیوتیک

پارامتر	تعداد (درصد)
Gravidity	
۰	۰ (۰,۰)
۱	۵۵ (۴۷,۰)
۲	۳۸ (۳۲,۵)
۳	۱۷ (۱۴,۵)
۴	۳ (۲,۶)
۵	۴ (۳,۴)
Parity	
۰	۰ (۰,۰)
۱	۶۸ (۵۸,۱)
۲	۳۶ (۳۰,۸)
۳	۱۱ (۹,۴)
۴	۱ (۰,۹)
۵	۱ (۰,۹)
سقط	
۰	۹۱ (۷۷,۸)
۱	۲۲ (۱۸,۸)
۲	۲ (۱,۷)
۳	۱ (۰,۹)
۴	۱ (۰,۹)
سن بارداری (هفته)	
۲۲-۳۴	۶ (۵,۱)
۳۵-۴۰	۱۱۱ (۹۴,۹)
۴۱-۶۰	۱۲۳ (۵۱,۲)
Type of delivery	
NVD	۵ (۴,۳)
C/S	۱۱۲ (۹۵,۷)
جنسیت نوزاد	
پسر	۶۱ (۵۲,۱)
دختر	۵۶ (۴۷,۹)
نتیجه PCR مایع آمنیوتیک برای کووید-۱۹	
مثبت	۱۰ (۸,۵)
منفی	۱۰۷ (۹۱,۵)

زایمان طبیعی وازینال (NVD)
سزارین (C/S)

در میان ۱۰ مورد تست مثبت مایع آمنیوتیک در مقایسه با موارد منفی این تست، تفاوتی بین جنسیت نوزادان متولد شده دیده نشد ($P > 0,05$) (جدول شماره ۳). میانگین وزن نوزادان با مایع آمنیوتیک مثبت، ۲۹۲۷ گرم بود که در نوزادان بدون نتیجه مثبت مایع آمنیوتیک، این رقم ۳۱۰۴ گرم گزارش گردید که علیرغم اختلاف ۱۱۷ گرم بین آنها از لحاظ آماری تفاوت معنی داری نبود ($P > 0,05$). همچنین، بین دو گروه شامل موارد مثبت و منفی تست مایع آمنیوتیک، در پارامترهای قد، وزن، تعداد ضربان قلب، تعداد تنفس و آپگار دقیقه یک و پنج نوزادان متولد شده تفاوت آماری معنی داری دیده نشد ($P > 0,05$) (جدول شماره ۴).

مجله تحقیقات پزشکی صارم

جدول ۳: نتایج آزمایش PCR مایع آمنیوتیک بر حسب جنسیت نوزاد

پارامترها	مثبت تعداد (درصد)	منفی تعداد (درصد)	جمع	P-Value (Fisher's Exact Test)
نوزاد پسر	۳ (۳۰,۰)	۵۸ (۵۴,۲)	۶۱	
نوزاد دختر	۷ (۷۰,۰)	۴۹ (۴۵,۸)	۵۶	۰,۱۹
جمع	۱۰ (۱۰۰,۰)	۱۰۷ (۱۰۰,۰)	۱۱۷	

جدول ۴: نتایج آزمایش PCR مایع آمنیوتیک بر حسب پارامترهای جنینی

پارامترها	نتیجه مثبت	نتیجه منفی	ارزش مطلق تفاوت P-Value	میانگین ها
وزن	۲۹۲۷ ± ۸۸۸,۷۲	۳۱۰۴,۹۱ ± ۵۲۰,۷۴	۰,۳۳	۱۷۷,۹
قد	۴۷,۹ ± ۴,۳	۴۹,۵۲ ± ۳,۳۳	۰,۱۵	۱,۶۲
آپگار-۱	۸,۲۰ ± ۴,۳	۸,۵۳ ± ۰,۸۲	۰,۲۳	۰,۳۳
آپگار-۵	۹,۳۰ ± ۰,۸۲	۹,۶ ± ۰,۶۵	۰,۱۴	۰,۳۲
ضربان قلب	۱۴۴,۸ ± ۴,۷	۱۴۵,۳۲ ± ۴,۷۰	۰,۷۴	۰,۵۱
تعداد تنفس	۴۸,۹ ± ۴,۰۶	۴۷,۳۶ ± ۳,۴۶	۰,۱۸	۱,۵۴

داده ها به صورت میانگین ± انحراف استاندارد نشان داده شد.

بحث

وجود عفونت کووید-۱۹ در یک بیمار باردار نگرانی‌هایی را ایجاد می‌کند، زیرا عفونت‌های دیگر از خانواده این ویروس‌ها مانند SARS و MERS با عوارض شدید مادری، نوزادی، مرگ و میر و پیامدهای نامطلوب بارداری از جمله سقط جنین، زایمان زودرس و مرده‌زایی همراه بوده است^[۱۱]. با این حال، اثرات این بیماری همه‌گیر بر بارداری و جنین به دلیل ماهیت اخیر شیوع آن هنوز تا حد زیادی ناشناخته است. طبیعتاً، بیماران باردار به عنوان یک گروه بالقوه آسیب‌پذیر در برابر این عفونت شناخته می‌شوند. سه ماهه اول و سوم بارداری را می‌توان دوره‌های مهم در افزایش فعالیت التهابی این ویروس در نظر گرفت، در حالی که سه ماهه دوم دوره کاهش کلی فعالیت ایمنی می‌باشد^[۲۷, ۲۶]. هدف از این مطالعه، بررسی انتقال عمودی این بیماری از طریق مایع آمنیوتیک از مادر به نوزاد بود.

Kumari و همکاران در سال ۲۰۲۱ مطالعه‌ای با عنوان پیامدهای بارداری و قابلیت انتقال عمودی عفونت SARS-CoV-2 در بین زنان بدون علامت به صورت یک مطالعه مقطعی در یک بیمارستان روستایی مراقبت‌های عالی انجام دادند^[۶]. در این تحقیق، مجموعاً تعداد ۴۰ نفر خانم باردار با (RT-PCR مثبت برای SARS-CoV-2) و ۴۱ نوزاد آن‌ها (شامل مرده‌زایی و زایمان دوقلو) در مطالعه حاضر وارد شدند که جمعیت مورد بررسی و نیز عدم بررسی کووید-۱۹ با داده‌های تحقیق ما هم‌خوانی نداشت. نتایج این پژوهش نشان داد که همه مادران شرکت‌کننده در تست SARS-CoV-2 با تکنیک RT-PCR مثبت

مورد تشخیص انتقال عمودی در مورد این بیماری‌ها محدود بوده و دیدگاه‌های بحث برانگیزی در مقالات مورد بررسی جهت انتقال عمودی وجود دارند. طبق بررسی تحقیق سیستماتیک Lamouroux و همکاران (۲۰۲۰) هیچ مدرکی دال بر انتقال عمودی مشاهده نشد [۳۱]. خطرات عفونت نوزادی ناشی از انتقال داخل رحمی SARS-CoV-2 از عفونت ترانس جفتی یا صعودی، ایجاد عفونت در حین زایمان یا پس از زایمان از مادر، افراد دیگر یا محیط به صورت ناشناخته باقی مانده است و هنوز جای بحث و بررسی دارد [۳۲]. اولین مورد انتقال عمودی از مادر به نوزاد در ۲۶ مارس ۲۰۲۰ در ووهان چین گزارش شد [۳۰]. این محققان آنتی بادی‌های Igm را در نوزاد تازه متولد شده طی ۲ ساعت پس از تولد تشخیص دادند. اما، مطالعات قبل از این گزارش‌های موردی، اثبات انتقال عمودی را مشخص و اثبات نکردند [۳۳، ۱۸].

Kotlyar و همکاران در سال ۲۰۲۱ به بررسی سیستماتیک و متاآنالیز انتقال عمودی بیماری کروناویروس ۲۰۱۹ پرداختند. این مطالعه با هدف انجام یک بررسی سیستماتیک از مطالعات انجام شده برای تعیین تخمین‌های انتقال عمودی بیماری کروناویروس ۲۰۱۹ بر اساس تشخیص زود هنگام RNA سندرم حاد تنفسی کرونا ۲ پس از تولد از منابع مختلف نوزادی یا جنینی و سرولوژی نوزادان انجام گردید [۳۴]. نتایج این تحقیق نشان داد که از ۹۳۶ نوزاد از مادران مبتلا به بیماری کروناویروس ۲۰۱۹، ۲۷ نوزاد برای آزمایش RNA ویروسی سندرم تنفسی حاد شدید کرونا ۲ با استفاده از سواب Nasopharyngeal، نتیجه مثبت داشتند که نشان دهنده نسبت تلفیقی ۳،۲ درصد برای انتقال عمودی بود. شایان ذکر است، نسبت مثبت سندرم حاد تنفسی شدید کروناویروس ۲ در نوزادان با سواب ذکر شده در مطالعات انجام شده از چین ۲،۰ درصد (۸/۳۹۷) بود که مشابه نسبت تلفیقی ۲،۷ درصد (۱۴/۵۱۷) در مطالعات انجام شده از خارج از چین بود. آزمایش RNA ویروسی سندرم تنفسی حاد ویروس کرونا ۲ در خون بند ناف نوزاد در ۲،۹ درصد نمونه‌ها (۱/۳۴)، ۷،۷ درصد نمونه‌های جفت (۲/۲۶)، صفر درصد مایع آمنیوتیک (۰/۵۱)، صفر درصد نمونه‌های ادرار (۰/۱۷) و ۹،۷ درصد سواب مدفوع یا رکتوم (۳/۳۱) مثبت بود. سرولوژی نوزادان در ۳ نمونه از ۸۲ نمونه (۳،۷ درصد) بر اساس وجود ایمونوگلوبولین M مثبت بود [۳۴]. در نهایت این پژوهشگران دریافتند که انتقال عمودی سندرم حاد تنفسی ویروس کرونا ۲ امکان پذیر است و به نظر می‌رسد در اقلیت موارد ابتلا به بیماری کروناویروس ۲۰۱۹ مادر در سه ماهه سوم بارداری رخ می‌دهد. میزان عفونت مشابه سایر عوامل بیماری‌زا است که باعث عفونت‌های مادرزادی می‌شوند. با این حال، با توجه به کمبود داده‌های سه ماهه اولیه، هنوز نمی‌توان ارزیابی در مورد میزان انتقال عمودی در اوایل بارداری و خطر بالقوه برای عوارض و مرگ و میر جنینی انجام داد [۳۴]. Vivanti و همکاران در سال ۲۰۲۰ نتیجه گرفتند که RNA ویروسی در نمونه‌های خون جفت، مایع آمنیوتیک و نوزادان که در بدو تولد گرفته شده بود، شناسایی شد که نشان‌دهنده انتقال SARS-CoV-2 از طریق جفت است [۳۵]. در مجموع، تعداد ۸ مطالعه ی کوهورت یا سری موردی که در پژوهش مرور سیستماتیک

بودند، اما هیچ‌کدام علایم کووید-۱۹ مانند تب، سینه‌پهلو، سرفه، خستگی، گلودرد، تنگی نفس و اسهال را نداشتند. از تعداد ۴۱ نوزاد، ۳۸ نوزاد (۹۲،۷ درصد) سالم، یک نوزاد (۲،۴ درصد) مرده به دنیا آمده و دو نوزاد (۴،۹ درصد) قابل احیا نبودند. همه ۴۱ نوزاد (۱۰۰،۰ درصد) از جمله نوزادان مرده و نارس برای آزمایش SARS-CoV-2 از RT-PCR منفی بودند. ۲۶ نوزاد (۶۳،۴ درصد) با سزارین و ۱۵ مورد (۳۶،۶ درصد) زایمان طبیعی داشتند که البته در مطالعه ما از ۱۱۷ نفر خانم مورد مطالعه، تعداد ۱۱۲ نفر (۹۵،۷ درصد) سزارین داشتند. در کل این محققان مشخص کردند که هیچ پیشنهادی مبنی بر انتقال عمودی SARS-CoV-2 در زنان باردار نشان داده نشد. بنابراین، جفت ممکن است به عنوان یک مانع در برابر ویروس SARS-CoV-2 عمل کند. همچنین در مطالعه حاضر هیچ عارضه‌ای در هنگام زایمان برای هیچ نوزادی مشاهده نگردید [۶]. در راستای این مطالعه نیز Chen و همکاران (۲۰۲۰) دریافتند که در طول سه ماهه سوم، انتقال از مادر به کودک در زنان باردار مثبت کووید-۱۹ (توسط RT-PCR) رخ نداد. در این پژوهش، تمام سواب‌های حلقی نوزادان برای تست بیماری توسط RT-PCR منفی بود [۱۸]. تحقیقات انجام شده توسط Lei و همکاران در سال ۲۰۲۰، هیچ شواهدی مبنی بر انتقال عمودی در ۹ نفر خانم باردار مثبت به کووید-۱۹ در سه ماهه سوم بارداری را نشان نداد. همچنین، آزمایش نمونه‌های ترش وازینال برای SARS-CoV-2 RNA در این مطالعه منفی بود [۲۸].

تحقیقی تحت عنوان انتقال عمودی SARS-CoV-2 به نوزادان در مادران مبتلا به کووید-۱۹: یک مطالعه مقطعی، توسط Narkhede و همکاران در سال ۲۰۲۱ مورد بررسی و ارزیابی قرار گرفت. هدف از این مطالعه، تعیین وجود یا عدم وجود انتقال عمودی SARS-CoV-2 در بیمارانی که در طول دوره مطالعه زایمان کرده بودند، بود [۲۹]. این مطالعه مقطعی از می ۲۰۲۰ تا اکتبر ۲۰۲۰ در بیمارستان اختصاصی COVID انجام شد. در طول دوره مطالعه، همه بیماران SARS-CoV-2 مثبتی که در موسسه مورد مطالعه زایمان کردند، برای یافتن این عفونت در نوزاد از طریق انتقال داخل رحمی مورد مطالعه قرار گرفتند. نوزادان در عرض ۶۰ دقیقه پس از زایمان از نظر انتقال عمودی عفونت SARS-CoV-2 توسط آزمایش سواب بینی حلق برای RT-PCR غربالگری شدند. نتایج این محققان نشان داد که میزان انتقال عمودی در مطالعه شان ۰،۹۹ درصد گزارش شد و احتمال انتقال عمودی در بارداری‌های به تعویق افتاده بیشتر بود. در هر حال، هیچ ارتباطی با شدت بیماری یا علایم عفونت در زمان بستری و انتقال عمودی مشاهده نشد که نیازمند مطالعات بیشتر بود. همچنین، این محققان گزارشی دال بر ارتباط شرایط پرخطر مامایی و انتقال عمودی مشخص نکردند [۲۹]. یافته‌های این محققان از نظر بررسی SARS-CoV-2 و اینکه تست PCR از طریق مایع آمنیوتیک انجام شده بود، با داده‌های حاصل از کار ما در تناقض بود.

امکان انتقال عمودی SARS-CoV-2 در مطالعات قبلی پیشنهاد شده است که البته زمان و سرعت انتقال باید تعیین گردد [۳۰]. اطلاعات در

7. Dashraath, P., et al., Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic and pregnancy. *American journal of obstetrics and gynecology*, 2020. 222(6): p. 521-531.

8. Rigby, F.B. and J.G. PASTOREK, Pneumonia during pregnancy. *Clinical obstetrics and gynecology*, 1996. 39(1): p. 107-119.

9. Chu, D.K., et al., Molecular diagnosis of a novel coronavirus (2019-nCoV) causing an outbreak of pneumonia. *Clinical chemistry*, 2020. 66(4): p. 549-555.

10. Rasmussen, S.A., et al., Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and pregnancy: what obstetricians need to know. *American journal of obstetrics and gynecology*, 2020. 222(5): p. 415-426.

11. Fan, C., et al., Perinatal transmission of COVID-19 associated SARS-CoV-2: should we worry? *Clinical infectious diseases*, 2020.

12. Della Gatta, A.N., et al., Coronavirus disease 2019 during pregnancy: a systematic review of reported cases. *American journal of obstetrics and gynecology*, 2020. 223(1): p. 36-41.

13. Yang, Z., et al., Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and pregnancy: a systematic review. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine*, 2022. 35(8): p. 1619-1622.

14. Alfaraj, S.H., J.A. Al-Tawfiq, and Z.A. Memish, Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV) infection during pregnancy: Report of two cases & review of the literature. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, 2019. 52: p. 501-503.

15. Maxwell, C., et al., No. 225-Management guidelines for obstetric patients and neonates born to mothers with suspected or probable severe acute respiratory syndrome (SARS). *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*, 2017. 39(8): p. e130-e137.

16. Favre, G., et al., 2019-nCoV epidemic: what about pregnancies? *Lancet (London, England)*, 2020. 395(10224): p. e40.

17. Yang, P., et al., Clinical characteristics and risk assessment of newborns born to mothers with COVID-19. *Journal of Clinical Virology*, 2020. 127: p. 104356.

18. Chen, H., et al., Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *The lancet*, 2020. 395(10226): p. 809-815.

19. Lu, Q. and Y. Shi, Coronavirus disease (COVID-19) and neonate: What neonatologist need to know. *Journal of medical virology*, 2020. 92(6): p. 564-567.

20. Levy, A., et al., ACE2 expression and activity are enhanced during pregnancy. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 2008. 295(6): p. R1953-R1961.

21. Valdes, G., et al., Distribution of angiotensin-(1-7) and ACE2 in human placentas of normal and pathological pregnancies. *Placenta*, 2006. 27(2-3): p. 200-207.

22. Jing, Y., et al., Potential influence of COVID-19/ACE2 on the female reproductive system. *Molecular human reproduction*, 2020. 26(6): p. 367-373.

Kotlyar و همکاران گنجانده شده بودند، تست مایع آمنیوتیک از افراد مبتلا به بیماری SARS-CoV-2 گزارش شدند (۶ مورد از چین، ۱ مورد از بریتانیا و ۱ مورد از ایتالیا). با این حال، آن‌ها دو گزارش موردی آزمایش مایع آمنیوتیک مثبت را شناسایی کردند.

نتیجه گیری

از آنجایی که مایع آمنیوتیک استریل می‌باشد و سد جفتی مانع عبور اغلب میکروارگانیسم‌ها می‌گردد، به نظر می‌رسد ویروس کووید-۱۹ در مواردی می‌تواند از این مانع عبور کرده و موجب آلودگی مایع آمنیوتیک شود. هرچند، این آلودگی بر روی پارامترهای جنینی تاثیر چشم‌گیری ندارد.

تشکر و قدردانی

نویسندگان از همه بیماران برای شرکت در این مطالعه تشکر می‌کنند. از کمک پرسنل آزمایشگاه ژنتیک مولکولی بیمارستان زنان صارم کمال تشکر را داریم. از تمامی پزشکان بابت ارجاع بیمار به بیمارستان زنان صارم سپاسگزاریم. این مطالعه با حمایت مالی بیمارستان زنان صارم انجام شد.

تاییدیه اخلاقی

هویت بیمار کاملاً محرمانه بوده و این پژوهش با دریافت رضایت نامه کتبی از بیمار انجام گرفته است و این طرح با کد اخلاق SRI00060506F در انستیتو تحقیقات بیمارستان صارم به تایید رسید.

تعارض منافع

نویسندگان هیچ منبع مالی و تضاد منافی نداشتند.

منابع مالی

این طرح هزینه چندانی نداشت.

منابع

1. Huang, C., et al., Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The lancet*, 2020. 395(10223): p. 497-506.

2. Akhigbe, R.E. and M.A. Hamed, Possible links between COVID-19 and male fertility. *Asian Pacific Journal of Reproduction*, 2020. 9(5): p. 211-214.

3. Aassve, A., et al., The COVID-19 pandemic and human fertility. *Science*, 2020. 369(6502): p. 370-371.

4. Aitken, R.J., COVID-19 and human spermatozoa—Potential risks for infertility and sexual transmission? *Andrology*, 2021. 9(1): p. 48-52.

5. Guan, W.-j., et al., Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus infection in China. *MedRxiv*, 2020.

6. Kumari, K., et al., Pregnancy outcomes and vertical transmission capability of SARS-CoV-2 infection among asymptomatic females: A cross-sectional study in a tertiary care rural hospital. *Journal of Family Medicine and Primary Care*, 2021. 10(9): p. 3247-3251.

مجله تحقیقات پزشکی صارم

23. Chen, Y.-H., et al., Pneumonia and pregnancy outcomes: a nationwide population-based study. *American journal of obstetrics and gynecology*, 2012. 207(4): p. 288. e1-288. e7.
24. for the Prevention, W.G. and C. of Neonatal, Perinatal and neonatal management plan for prevention and control of 2019 novel coronavirus infection. *Zhongguo dang dai er ke za zhi= Chinese journal of contemporary pediatrics*, 2020. 22(2): p. 87-90.
25. Kotlyar, A., et al., Vertical transmission of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. 2020.
26. Mor, G., P. Aldo, and A.B. Alvero, The unique immunological and microbial aspects of pregnancy. *Nature Reviews Immunology*, 2017. 17(8): p. 469-482.
27. Liu, H., et al., Why are pregnant women susceptible to COVID-19? An immunological viewpoint. *Journal of reproductive immunology*, 2020. 139: p. 103122.
28. Lei, D., et al., Clinical characteristics of COVID-19 in pregnancy: analysis of nine cases. *Chinese Journal of Perinatal Medicine*, 2020: p. 159-165.
29. Narkhede, H., et al., Vertical Transmission of SARS-CoV-2 to Newborns in COVID-19 Infected Mothers: A Cross-sectional Study. *Journal of South Asian Federation of Obstetrics and Gynaecology*, 2021. 13(4): p. 230-235.
30. Dong, L., et al., Possible vertical transmission of SARS-CoV-2 from an infected mother to her newborn. *Jama*, 2020. 323(18): p. 1846-1848.
31. Lamouroux, A., et al., Evidence for and against vertical transmission for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2020. 223(1): p. 91. e1-91. e4.
32. Schwartz, D.A., et al., Confirming vertical fetal infection with coronavirus disease 2019: neonatal and pathology criteria for early onset and transplacental transmission of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 from infected pregnant mothers. *Archives of pathology & laboratory medicine*, 2020. 144(12): p. 1451-1456.
33. Zeng, L., et al., Neonatal early-onset infection with SARS-CoV-2 in 33 neonates born to mothers with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA pediatrics*, 2020. 174(7): p. 722-725.
34. Kotlyar, A.M., et al., Vertical transmission of coronavirus disease 2019: a systematic review and meta-analysis. *American journal of obstetrics and gynecology*, 2021. 224(1): p. 35-53. e3.
35. Vivanti, A.J., et al., Transplacental transmission of SARS-CoV-2 infection. *Nature communications*, 2020. 11(1): p. 1-7.