

Vertical transmission of Covid-19 disease through umbilical cord blood: A cross-sectional study

ARTICLE INFO

Article Type

Original Article

Authors

Mohammad Reza Nateghi^{1,2} ,
Bahereh Abbasi^{1,3}, Maryam Sanaye

Naderi^{1,2}, AboTaleb Saremi^{1,2*} 

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

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

3 Department of Medical Genetics, National Institute of Genetic Engineering and Biotechnology (NIGEB), Tehran, Iran.

*Corresponding Author

*Corresponding Author: AboTaleb Saremi; Sarem Fertility & Infertility Research Center (SAFIR), Sarem Women's Hospital, Iran University of Medical Sciences (IUMS), Tehran, Iran. ORCID ID: 0000-0003-4191-6624.

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

Postal code: 1396956111

Phone: +98 (21) 44670888

Fax: +98 (21) 44670432

Received: December 26, 2021

Accepted: January 12, 2022

e Published: November 21, 2022

Article History

ABSTRACT

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 intrauterine placenta, contact of body fluids during childbirth or through direct contact due to postpartum breastfeeding. The aim of this study was investigation of vertical transmission of the disease through umbilical cord blood from mother to infant.

Material and methods: In this cross-sectional study, 117 patients participated in the project. 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 umbilical cord blood sampling, a sterile needle was inserted through the vagina and 10 cc of amniotic fluid was carefully withdrawn under sterile conditions without rupture of the membranes and leakage. Data were statistically analyzed using SPSS software version 24.

Results: Among the 5 cases (4.3%) of positive cord blood test compared to the negative cases (95.7%) of this test, there was no difference between the gender of the newborns ($P>0.05$). The average weight of babies with positive umbilical cord blood was 3067.46 grams and in babies with negative umbilical cord blood, it was 3588 grams, and a statistically significant difference was observed between these two groups ($P<0.05$). Also, there was no statistically significant difference between the two groups including positive and negative cord blood tests and parameters such as gender, height, weight, heart rate, breathing rate and Apgar scores of one and five minutes of newborns ($P>0.05$).

Conclusion: From this study, we can conclude that the possibility of vertical transmission of the coronavirus through cord blood is not high (nearly 4% of cases). On the other hand, the low weight of the baby at birth can indicate the transmission of this virus from mother to baby. To prove this reason, more studies should be conducted in the future and in a more large number of populations.

Keywords: COVID-19; Umbilical Cord Blood; Mother; Infant; Pregnancy; PCR test.

درصد موارد). از طرفی وزن پایین نوزاد در هنگام تولد می‌تواند دال بر انتقال این ویروس از مادر به نوزاد باشد. برای اثبات این دلیل باید مطالعات بیشتری در آینده و در تعداد بیشتری مورد بررسی قرار گیرد.

کلید واژه‌ها: کووید-۱۹؛ خون بندناف؛ مادر؛ نوزاد؛ بارداری؛ تست PCR.

تاریخ دریافت: ۱۴۰۰/۱۰/۰۵

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۰/۱۰/۲۲

***نویسنده مسئول:** ابوطالب صارمی؛ مرکز تحقیقات زنان، زایمان و نابرووری صارم، بیمارستان فوق تخصصی صارم، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران و پژوهشکده سلولی و مولکولی و سلول‌های بنیادی صارم (SCRC)، بیمارستان فوق تخصصی صارم، تهران، ایران. آدرس: تهران، شهرک اکباتان، فاز ۳، میدان بسیج، بیمارستان فوق تخصصی صارم. کد پستی: ۱۳۹۶۹۵۶۱۱۱. تلفن: ۰۲۱۴۴۶۷۰۸۸۸. فکس: ۰۲۱۴۴۶۷۰۴۳۲.

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]. 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^[۲]. در ابتدا، علائم رایج عفونت کووید-۱۹ شامل تب، سرفه و میالژی یا خستگی و علائم کمتر شایع شامل تولید خلط، سردرد، خروج خون یا خلط خونی از ریه همراه با سرفه^۳ 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^[۳]. کرونا ویروس‌های RNA تک رشته‌ای هستند که عمدتاً سیستم تنفسی انسان را مورد هدف قرار می‌دهند^[۴]. این بیماری همه گیر عواقبی برای جمعیت انسانی خواهد داشت و قطعاً بر میزان مرگ و میر تأثیر می‌گذارد^[۵]. عفونت این بیماری همه گیر در دوران بارداری سه نگرانی عمده را ایجاد می‌کند: اول اینکه درمان و مدیریت زنان باردار آلوده به این ویروس هنوز موضوع مورد بحث است و نیاز به بررسی‌های بیشتری دارد. دوم اینکه عوارض دوران بارداری و آبهستی هنوز ناشناخته بوده و به خوبی ثابت نشده است که آیا عفونت ویروس کووید-۱۹ پیش از تولد خطر پیامدهای نامطلوب بارداری را افزایش می‌دهد یا خیر و سوم اینکه انتقال عمودی ویروس از مادر به کودک نیازمند بررسی‌ها و تحقیقات بیشتری خواهد بود^[۶].

اخیراً، یک مطالعه‌ی مروری سیستماتیک، زنان باردار آلوده به کووید-۱۹ را ارزیابی کرد و گزارش داد که بر اساس شواهد ارائه شده تاکنون، انتقال عمودی این ویروس رخ نمی‌دهد^[۷]. با این حال، شواهد و مدارکی حاکی

انتقال عمودی بیماری کووید-۱۹ از طریق خون بندناف: یک مطالعه‌ی مقطعی

محمد رضا ناطقی^{۱،۲} ID، بهاره عباسی^{۱،۳}، مریم صنایع نادری^{۱،۲}، ابوطالب صارمی^{۱،۳*} ID

^۱ مرکز تحقیقات زنان، زایمان و نابرووری صارم، بیمارستان فوق تخصصی صارم، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران.
^۲ پژوهشکده سلولی و مولکولی و سلول‌های بنیادی صارم (SCRC)، بیمارستان فوق تخصصی صارم، تهران، ایران.
^۳ گروه ژنتیک پزشکی، موسسه ملی مهندسی ژنتیک و بیوتکنولوژی (NIGEB)، 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 دوره‌ی 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 خون بندناف از مادر به نوزاد بود.

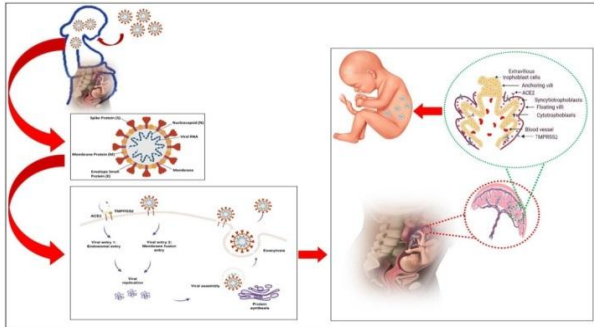
مواد و روش‌ها: در این مطالعه‌ی مقطعی، تعداد ۱۱۷ نفر بیمار در مطالعه شرکت کردند. همه زنان باردار نتایج مثبت RT-PCR برای SARS-CoV-2 RNA داشتند و سوآب‌های نازوفارنکس^۱ و نازوفارنژیال^۲ برای شناسایی عفونت کووید-۱۹ استفاده شد. نمونه برداری از خون بندناف نیز انجام گردید. داده‌ها با استفاده از نرم افزار آماری SPSS نسخه‌ی ۲۴ مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفتند.

نتایج: در میان ۵ مورد تست مثبت خون بندناف (۴،۳ درصد) در مقایسه با موارد منفی این تست (۹۵،۷ درصد)، تفاوتی بین جنسیت نوزادان متولد شده دیده نشد ($P > 0,05$). میانگین وزن نوزادان با خون بندناف مثبت، ۳۰۶۷،۴۶ گرم و در نوزادان با خون بندناف منفی، ۳۵۸۸ گرم گزارش گردید که بین این دو گروه از لحاظ آماری تفاوت معنی‌داری مشاهده شد ($P < 0,05$). همچنین، بین دو گروه شامل موارد مثبت و منفی تست خون بندناف و در پارامترهایی از قبیل جنسیت، قد، وزن، تعداد ضربان قلب، تعداد تنفس و آپگار دقیقه یک و پنج نوزادان متولد شده تفاوت معنی‌داری از نظر آماری وجود نداشت ($P > 0,05$).

نتیجه گیری: از این مطالعه می‌توان نتیجه گرفت که احتمال انتقال عمودی ویروس کرونا از طریق خون بند ناف بالا نمی‌باشد (نزدیک به ۴

Hemoptysis^۳

^۱ Nasopharyngeal
^۲ Oropharyngeal



شکل ۱: عفونت کووید-۱۹ در دوران بارداری. مدل شماتیک ارتباط کووید-۱۹ بین و فرزند و مادر باردار را ارائه می دهد. زنان باردار کووید-۱۹ را از طریق قطرات تنفسی دریافت می کنند. ویژگی ها، روش های ورود و تکثیر این ویروس به نمایش گذاشته شده است. ساختار کووید-۱۹، ورود سلول میزبان و مدل تکثیر. این ویروس از طریق گیرنده ACE₂ به سلول های میزبان متصل می شود و پس از بازکردن پوشش، اجزای ویرونی از دستگاه سلول میزبان برای تولید ویروس های جدید استفاده می کنند. در نهایت، ویرونی های آن از سلول میزبان توسط اگزوسیستوز آزاد می شوند.

مواد و روش ها

طراحی مطالعه

این مطالعه ی مقطعی در بازه زمانی آوریل ۲۰۲۰ تا دسامبر ۲۰۲۰ و با مجموع ۱۱۷ نفر بیمار انجام گردید. تمامی ۱۱۷ نفر خانم بستری شده برای زایمان و ۴۱ نوزاد حاملگی شاخص زنان فوق (شامل یک مرده زایی و یک زایمان دوقلو) در بیمارستان فوق تخصصی صرم (تهران، ایران) در طی مراقبت های کووید-۱۹ در مطالعه ی حاضر وارد شدند. همه زنان باردار شرکت کننده در این مطالعه نتایج مثبت واکنش زنجیره ای رونوشت پلیمرز-پلیمرز معکوس (RT-PCR) 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، ضریب قلب و تنفس نوزاد ثبت گردید. طبقه بندی های بالینی بر اساس شدت کووید-۱۹ و درمان های آن طبق آخرین دستورالعمل های 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

تاییدیه اخلاقی توسط کمیته اخلاق موسسه گرفته شد و از هر بیمار رضایت نامه کتبی اخذ گردید (کد اخلاق: SR101083010F).

معیارهای ورود و خروج

همه ی زنان باردار مبتلا به کووید-۱۹ مثبت (تشخیص با RT-PCR) که در اواخر دوران بارداری خود و برای زایمان مراجعه کرده بودند، وارد مطالعه شدند. همچنین، زنانی که رضایت نداشتند از این تحقیق حذف گردیدند.

از انتقال عمودی این بیماری همه گیر از مادر به کودک وجود دارد [۱۰-۱۸]. یک تجزیه و تحلیل آزمایشگاهی نشان داد که مایع آمنیوتیک و خون بند ناف نوزادانی که توسط مادران مثبت کووید-۱۹ به دنیا آمده بودند، از نظر این ویروس منفی بودند [۱۱]. بنابراین، آگاهی و دانش در مورد انتقال عمودی کووید-۱۹ کافی نبوده و تجربیات زیاد از مناطق مختلف دنیا می تواند به درک بیشتر رفتار این ویروس در بارداری کمک کند [۱۲-۱۴].

فیزیولوژی سیستم ایمنی و قلبی-ریوی در دوران بارداری دستخوش تغییرات زیادی می شود [۱۵]. همچنین، پنومونی ویروسی باعث بروز عوارض و مرگ و میر بیشتر در زنان باردار می گردد [۱۶]. همچنین، در این دوران نیاز اکسیژن جنین به دلیل کم خونی باعث تنگی نفس فیزیولوژیک می شود. این ویروس سبب ادم مخاطی دستگاه تنفسی در دوران بارداری مادران آلوده به این ویروس می شود و این افراد را مستعد ابتلا به هیپوکسی می کند [۱۷]. وجود این عفونت در یک بیمار باردار نگرانی هایی را ایجاد می کند، زیرا عفونت های سایر ویروس ها مانند SARS و MERS با عوارض شدید مادری، نوزادی، مرگ و میر و پیامدهای نامطلوب بارداری از جمله سقط جنین، زایمان زودرس و مرده زایی همراه بوده است [۱۸].

انتقال عمودی به عنوان انتقال پاتوژن عفونی از مادر به جنین در دوران قبل از زایمان و حین زایمان یا به نوزاد در طول دوره ی 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 می شود [۱۹-۲۱]. مطالعات زیادی نشان داده اند که خانواده کروناویروس ها ممکن است باعث نتایج بد زایمانی، از جمله سقط جنین، محدودیت رشد جنین، زایمان زودرس و مرگ و میر مادران شوند [۲۲-۲۴]. آنزیم مبدل آنژیوتنسنین ۲ (ACE₂) به عنوان گیرنده ی اصلی این بیماری برای ورود به سلول بوده که در جفت و نیز در سینسیشیوتروفوبلاست، سیتوتروفوبلاست، اندوتلیوم و عضله ی صاف عروقی از پرزهای اولیه و ثانویه یافت می گردد (شکل ۱) [۲۵، ۲۶]. همچنین، این گیرنده در اندام های زنانه مانند تخمدان، رحم و واژن بیان شده و در بافت های متعددی که در ارتباط مستقیم با حاملگی هستند، دیده می شود [۲۷]. تحقیقی در سال ۲۰۱۲ مشخص کرد که نوزادان متولد شده از مادران مبتلا به ذات الریه (غیر کووید-۱۹)، وزن کم هنگام تولد، نمره آپگار پائین و زایمان زودرس نسبت به نوزادان مادران سالم خواهند داشت [۲۸]. ضمناً، بررسی های بیشتر نشان داد که مادر مبتلا به کووید-۱۹، دچار خفگی هنگام تولد، هیپوکسمی و حتی زایمان زودرس خواهند شد [۲۹]. با توجه به پتانسیل بالای پیامدهای نامطلوب نوزادی، شواهدی مبنی بر انتقال عمودی کووید-۱۹ در دوران بارداری و زایمان از اهمیت زیادی برخوردار خواهد بود. با این حال، پژوهش ها و بررسی های مربوط به انتقال عمودی این بیماری در دوران بارداری و زایمان برای نتیجه گیری کافی نخواهد بود [۳۰]. بنابراین، مطالعات بیشتری در مورد انتقال این ویروس خطرناک و نیز تصمیم گیری برای مدیریت زنان باردار مبتلا به آن بسیار مهم و ضروری می باشد. بنابراین، هدف از این مطالعه، بررسی انتقال عمودی کووید-۱۹ از مادر به نوزاد از طریق خون بند ناف به صورت یک مطالعه مقطعی بود.

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 مطالعه‌ی مقطعی (Cross Sectional)، تعداد ۱۱۷ نفر مادر باردار مبتلا به عفونت ویروسی کووید-۱۹ که با تست PCR مورد تایید واقع شده بودند، جهت بررسی آلودگی خون بندناف 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 32.62 ± 5.52 سال بودند. شاخص توده بدنی حداقل 20.58 و حداکثر 27.42 کیلوگرم بر متر مربع گزارش شد که میانگین و انحراف معیاری معادل 27.38 ± 3.07 داشتند. میانگین وزن نوزادان متولد شده از مادران مبتلا به کووید-۱۹ عبارت بودند از 3089.70 ± 558.18 گرم که حداقل آن 800 گرم و حداکثر 4300 گرم بود. همچنین، قد نوزادان در این مطالعه دارای میانگینی برابر با 49.38 ± 3.43 با حداقل 33 و حداکثر 55 سانتی‌متر گزارش گردیدند. سایر یافته‌های مادری و نوزادی این مطالعه در جدول شماره (۱) به نمایش درآمده است.

جدول شماره 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 (سانتی‌متر)	۱۶۲٫۹۱	۱۶۳٫۰۰	۶٫۸۴	۱۴۰	۱۷۹	۳۹
شاخص توده بدنی (کیلوگرم بر متر مربع)	۳۲٫۰۷	۳۱٫۴۴	۷٫۳۸	۲۰٫۵۸	۷۷٫۴۲	۵۶٫۸۴
وزن نوزاد (گرم)	۳۰۸۹٫۷۰	۳۱۹۰٫۰	۵۵۸٫۱۸	۸۰۰	۴۳۰۰	۳۵۰۰
قد نوزاد (سانتی‌متر)	۴۹٫۳۸	۵۰٫۰۰	۳٫۴۳	۳۳	۵۵	۲۲
دور سر نوزاد (سانتی‌متر)	۳۴٫۷۵	۳۵٫۰۰	۲٫۵۴	۲۳	۴۵	۲۲
دور سینه نوزاد (سانتی‌متر)	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 در 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

نمونه های مادر

سواب های نازوفارنکس و نازوفارنژیال برای شناسایی عفونت کووید-۱۹ استفاده شد. زمانی که زنان باردار در حالت نشسته و با تکیه گاه سر و گردن بودند، ابتدا نمونه های دهانی-حلقی (Oropharyngeal) و سپس گلو و بینی (Nasopharyngeal) با سواب گرفته شد. برای اطمینان از نمونه برداری کافی، سواب بینی پس از رسیدن به دیواره خلفی نازوفارنکس برای چند ثانیه چرخانده شد. بیماران با نتایج تست RT-PCR مثبت برای زایمان پیگیری شدند. تصویربرداری قفسه سینه با رادیوگرافی در بیماران با علائمی مانند سرفه یا تب انجام گردید.

آماده سازی نمونه های خون بندناف

نمونه برداری خون بندناف، بلافاصله پس از زایمان در اتاق عمل انجام پذیرفت. تمام ارزیابی های 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، الکترولیت های سرم، پروتئین واکنش گر C و آزمایش انعقاد بود. 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. داده های مربوط به سن مادر و ویژگی های 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 جمع آوری شد.

انتقال نمونه

تمام نمونه ها در مدت دو ساعت در دمای اتاق به آزمایشگاه میکروبیولوژی مولکولی فرستاده شدند. نمونه های خون بندناف در لوله های استریل و در شرایط خاص نگه داری شدند.

ریل تایم پی سی آر (Real-Time PCR)

کووید-۱۹ در همه نمونه ها با روش Real-time RT-PCR شناسایی شد. این تکنیک با استفاده از کیت تشخیصی Coronex COVID-19 RT-qPCR (DS Bio and Nano Technology) با ریکشن 20 میکرولیتری حاوی 5 میکرولیتر rRNA، 12.5 میکرولیتر CORONEX-Covid 19 DS Mix E (RT-qPCR Master mix) و 2.5 میکرولیتر DS PP1 (CORONEX-Covid 19 DS PP1 and primer-probe mix) انجام گردید. کنترل های مثبت برای ارزیابی آلودگی در هر ران استفاده شد. سیکل حرارتی در دستگاه Rotor-Gene Q (Qiagen) در دمای 48 درجه سانتیگراد به مدت 20 دقیقه برای رونویسی معکوس و سپس 95 درجه سانتیگراد برای 2 دقیقه و 35 سیکل 95 درجه سانتیگراد به مدت 5 ثانیه و 60 درجه سانتیگراد برای 10 دقیقه انجام شد. مقادیر آستانه ی سیکل (Ct) کمتر از 35 به عنوان مثبت تعریف شد.

تجزیه و تحلیل آماری

داده ها با استفاده از نرم افزار آماری SPSS نسخه ی 24 مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفتند. مشخصات مادران و نوزادان با استفاده از آمار

سن بارداری (هفته)	
۳۵-۲۲	۶(۵,۱)
۴۰-۳۵	۱۱۱(۹۴,۹)
۶۰-۴۱	۱۲۳(۵۱,۲)
نوع زایمان	
زایمان طبیعی واژینال (NVD)	۵(۴,۳)
سزارین (C/S)	۱۱۲(۹۵,۷)
جنسیت نوزاد	
نر	۶۱(۵۲,۱)
ماده	۵۶(۴۷,۹)
نتیجه ی تست PCR خون بندناف برای کووید-۱۹	
مثبت	۵(۴,۳)
منفی	۱۱۲(۹۵,۷)

جدول شماره ۳: نتایج آزمایش PCR خون بندناف مادران.

پارامترها	مثبت تعداد (درصد)	منفی تعداد (درصد)	جمع	P-Value (Fisher's Exact Test)
نوزاد پسر	۱ (۲۰,۰)	۶۰ (۵۳,۶)	۶۱	۰,۱۹
نوزاد دختر	۴ (۸۰,۰)	۵۲ (۴۶,۴)	۵۶	
جمع	۵ (۱۰۰,۰)	۱۱۲ (۱۰۰,۰)	۱۱۷	

جدول ۴: نتایج آزمایش PCR خون بندناف نوزاد.

پارامترها	نتیجه مثبت	نتیجه منفی	تفاوت میانگین ها	ارزش مطلق P-Value
وزن (گرم)	۳۰۶۷,۴۶±۵۵۶,۰۹	۳۵۸۸±۳۶۰,۲۳	۵۲۰,۵۴	۰,۰۴*
قد (سانتی متر)	۴۹,۵۳±۳,۴۹	۵۱,۰۰±۱,۲۲	۱,۶۹	۰,۲۸
آپگار ۱-	۸,۴۹±۰,۸۵	۸,۸۰±۰,۴۴	۰,۳۱	۰,۴۲
آپگار ۵-	۹,۵۹±۰,۶۷	۹,۸۰±۰,۴۴	۰,۲۱	۰,۴۹
تعداد ضربان قلب	۱۴۴,۴۰±۵,۱۲	۱۴۵,۳۱±۴,۶۹	۰,۹۱	۰,۶۷
تعداد تنفس	۵۰,۰۰±۵,۶۱	۴۷,۳۸±۳,۳۹	۲,۶۲	۰,۱۰

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

بحث

اثرات همه گیر بیماری کووید-۱۹ بر بارداری و جنین به دلیل ماهیت اخیر شیوع آن هنوز تا حد زیادی ناشناخته است. وجود عفونت کووید-۱۹ در یک بیمار باردار نگرانی‌هایی را ایجاد می‌کند، زیرا عفونت‌های دیگر از خانواده ی 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^[۱۸]. طبیعتاً، بیماران باردار به عنوان یک گروه بالقوه آسیب پذیر در برابر این عفونت شناخته می‌شوند. سه ماهه اول و سوم بارداری را می‌توان دوره های مهم در افزایش فعالیت التهابی این ویروس در نظر گرفت، در حالی که سه ماهه دوم دوره ی کاهش کلی فعالیت ایمنی می‌باشد^[۳۱, ۳۲]. هدف از این مطالعه، بررسی

یافته ها 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 ی یک تولد نوزاد زنده و ۰,۹ درصد آن‌ها تا ۵ تولد نوزاد زنده در سابقه ی بارداری خود داشتند. ۱۸,۸ درصد موارد یک بار سابقه سقط و ۰,۹ درصد نیز تا چهار بار سابقه ی 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 ۵ مورد (۴,۳ درصد)، تست خون بندناف به جهت شناسایی ویروس کووید-۱۹، مثبت گزارش شد و ۹۵,۷ درصد موارد دیگر فاقد آلودگی ویروس کرونا بودند (جدول شماره ۲).

در میان ۵ مورد تست مثبت خون بندناف 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 خون بندناف مثبت، ۳۰۶۷,۴۶ گرم بود که در نوزادان بدون نتیجه مثبت، این رقم ۳۵۸۸ گرم گزارش گردید که از لحاظ آماری تفاوت معنی‌داری بین دو گروه مشاهده شد ($P < 0,05$). همچنین، بین دو گروه شامل موارد مثبت و منفی تست خون بندناف، در پارامترهای قد، وزن، تعداد ضربان قلب، تعداد تنفس و آپگار دقیقه یک و پنج نوزادان متولد شده تفاوت آماری معنی‌داری ملاحظه نگردید ($P > 0,05$) (جدول شماره ۴).

جدول شماره ۲: مشخصات دموگرافیک و بالینی مادران دارای نتیجه ی PCR خون بندناف برای کووید-۱۹.

تعداد (درصد)	پارامتر
۰ (۰,۰)	Gravidity
۵۵(۴۷,۰)	۱
۳۸(۳۲,۵)	۲
۱۷(۱۴,۵)	۳
۳(۲,۶)	۴
۴(۳,۴)	۵
۰ (۰,۰)	Parity
۶۸(۵۸,۱)	۱
۳۶(۳۰,۸)	۲
۱۱(۹,۴)	۳
۱(۰,۹)	۴
۱(۰,۹)	۵
سقط	
۹۱(۷۷,۸)	۰
۲۲(۱۸,۸)	۱
۲(۱,۷)	۲
۱(۰,۹)	۳
۱(۰,۹)	۴

انتقال عمودی این ویروس از طریق خون بندناف مادران مراجعه کننده به بیمارستان فوق تخصصی صارم به نوزادان مبتلا به کووید-۱۹ بود. مطالعه ای با عنوان ویژگی های بالینی و ارزیابی خطر نوزادان متولد شده از مادران مبتلا به کووید-۱۹ توسط Yang و همکارانش در سال ۲۰۲۰ بررسی شد^[۱۳۱]. این محققان ویژگی های بالینی، داده های آزمایشگاهی و نتایج ۷ نوزاد متولد شده توسط زنان باردار آلوده به SARS-CoV-2 را جمع آوری و تجزیه و تحلیل کردند. ۴ نوزاد از ۷ نوزاد نارس دیررس با سن حاملگی بین ۳۶ تا ۳۷ هفته و مابقی در هفته ی آخر بودند. میانگین وزن هنگام تولد 2096 ± 660 گرم بود که با وزن نوزادان در مطالعه ی ما مغایرت داشت. نمونه های سواب حلق در ۶ مورد مایع آمنیوتیک و ۴ مورد خون بند ناف با استفاده از qRT-PCR مورد آزمایش قرار گرفتند و در همه موارد نتیجه مثبتی از اسید نوکلئیک SARS-CoV-2 مشاهده نشد^[۱۳۲]. یافته های این تحقیق از نظر تعداد نوزادان، سن حاملگی مادران و نیز متفاوت بودن وزن نوزادان با داده های حاصل از کار ما در تناقض بود.

Stonoga و همکاران در سال ۲۰۲۱، مرگ جنینی در ارتباط با منتقل شدن SARS-CoV-2 داخل رحمی را ثبت کردند. این پژوهشگران دریافتند که آزمایش جفت و خون بند ناف برای ویروس توسط PCR مثبت و انتقال از طریق جفت تایید شد^[۱۳۴]. در این بررسی نشان داده شد که عفونت در عروق به سرعت گسترش یافت و ترومبوز بین پرزهای کوچک عروق جفت جنین مشاهده شد. این مطالعه به دلیل بررسی مورد شاهدهی با نتایج داده های ما هم راستا نبود و در نهایت نتیجه گرفته شد این مطالعه نیازمند ارزیابی ماکروسکوپی و میکروسکوپی جفت و جنین خواهد بود که می تواند به روشن شدن پاتوفیزیولوژی کووید-۱۹ کمک کند.

Kumari و همکاران در سال ۲۰۲۱ مطالعه ای با عنوان پیامدهای بارداری و قابلیت انتقال عمودی عفونت SARS-CoV-2 در بین زنان بدون علامت به صورت یک مطالعه ی مقطعی در یک بیمارستان روستایی مراقبت های عالی انجام دادند^[۱۳۵]. در این تحقیق، مجموعاً تعداد ۴۰ نفر خانم باردار با (RT-PCR مثبت برای SARS-CoV-2) و ۴۱ نوزاد آن ها (شامل مرده زایی و زایمان دوقلو) در مطالعه ی حاضر وارد شدند که جمعیت مورد بررسی و نیز عدم بررسی کووید-۱۹ با داده های تحقیق ما همخوانی نداشت. نتایج این پژوهش نشان داد که همه مادران شرکت کننده در تست SARS-CoV-2 با تکنیک RT-PCR مثبت بودند، اما هیچ کدام علائم کووید-۱۹ مانند تب، سینه پهلو، 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 ی 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 ی 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 عارضه ای در هنگام زایمان برای هیچ نوزادی مشاهده نگردید^[۱۳۵]. 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 سواب های حلقی نوزادان برای تست این بیماری توسط RT-PCR منفی بود^[۱۳۵]. 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 ی سوم بارداری را نشان نداد. همچنین، آزمایش نمونه های ترشح واژینال برای SARS-CoV-2 RNA در این مطالعه منفی بود^[۱۳۶].

در یک مطالعه مروری سیستماتیک، Rahnama و همکاران در سال ۲۰۲۲ به بررسی امکان انتقال عمودی بیماری کووید-۱۹ در دوران بارداری، زایمان و پس از زایمان پرداختند. نتایج بررسی ۲۴ مطالعه نشان داد که نمونه های جمع آوری شده همگی منفی بودند اما نمونه های خون مثبت، آنتی بادی های ایمنوگلوبولین (IgM) و (IgG) و بیان فاکتورهای جفتی در هفت مطالعه گزارش شد^[۱۳۷]. در کل این محققان دریافتند که هیچ مدرکی مبنی بر ارجح بودن سزارین در کاهش میزان انتقال وجود نداشت. بر این اساس، رعایت پروتکل های بهداشتی و جداسازی مادران علامت دار از نوزادان می تواند تأثیر بسزایی در کاهش بروز عفونت در نوزادان داشته باشد^[۱۳۷].

تحقیقی تحت عنوان انتقال عمودی SARS-CoV-2 به نوزادان در مادران مبتلا به کووید-۱۹ به صورت یک مطالعه ی مقطعی توسط Narkhede و همکاران در سال ۲۰۲۱ مورد بررسی و ارزیابی قرار گرفت^[۱۳۸]. این مطالعه ی 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 ی 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 بارداری های به تعویق افتاده بیشتر بود. در هر حال، هیچ ارتباطی با شدت بیماری یا علائم 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^[۱۳۸]. یافته های این محققان از نظر بررسی SARS-CoV-2 و اینکه تست PCR از طریق مایع آمنیوتیک انجام شده بود، با داده های 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^[۱۳۹]. اطلاعات در مورد تشخیص انتقال عمودی در مورد این بیماری ها محدود بوده و دیدگاه های بحث برانگیزی در مقالات مورد بررسی جهت انتقال عمودی وجود دارند. طبق بررسی تحقیق سیستماتیک Lamouroux و همکاران

4. Akhigbe RE and Hamed MA, Possible links between COVID-19 and male fertility. *Asian Pacific Journal of Reproduction*, 2020. 9(5): p. 211-214.
5. Aassve A, et al., The COVID-19 pandemic and human fertility. *Science*, 2020. 369(6502): p. 370-371.
6. Parsa Y, et al., Possible vertical transmission of COVID-19 to the newborn; a case report. 2021. 9(1).
7. Della Gatta AN, et al., Coronavirus disease 2019 during pregnancy: a systematic review of reported cases. 2020. 223(1): p. 36-41.
8. Fan C, et al., Perinatal transmission of COVID-19 associated SARS-CoV-2: should we worry? 2020.
9. Wang S, et al., A case report of neonatal COVID-19 infection in China. 2020. 71(15): p. 853-857.
10. Chen Y, et al., Infants born to mothers with a new coronavirus (COVID-19). 2020: p. 104.
11. Lu Q and Shi YJ, Coronavirus disease (COVID-19) and neonate: What neonatologist need to know. 2020. 92(6): p. 564-567.
12. Dong L, et al., Possible vertical transmission of SARS-CoV-2 from an infected mother to her newborn. 2020. 323(18): p. 1846-1848.
13. Karimi-Zarchi M, et al., Vertical transmission of coronavirus disease 19 (COVID-19) from infected pregnant mothers to neonates: a review. 2020. 39(3): p. 246-250.
14. 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. 2020. 395(10226): p. 809-815.
15. 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.
16. Rigby FB and PASTOREK JG, Pneumonia during pregnancy. *Clinical obstetrics and gynecology*, 1996. 39(1): p. 107-119.
17. Dashraath P, et al., Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic and pregnancy. *American journal of obstetrics and gynecology*, 2020. 222(6): p. 521-531.
18. Rasmussen SA, 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.
19. Fan C, et al., Perinatal transmission of COVID-19 associated SARS-CoV-2: should we worry? *Clinical infectious diseases*, 2020.
20. Della Gatta AN, 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.

(۲۰۲۰) هیچ مدرکی دال بر انتقال عمودی مشاهده نشد^[۴۰]. 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^[۴۱]. اولین مورد انتقال عمودی از مادر به نوزاد در ۲۶ مارس ۲۰۲۰ در ووهان چین گزارش شد^[۴۲]. این محققان آنتی بادی های IgM را در نوزاد تازه متولد شده طی ۲ ساعت پس از تولد تشخیص دادند. اما، مطالعات قبل از این گزارش های موردی، اثبات انتقال عمودی را مشخص و اثبات نکردند^[۴۳، ۴۴].

نتیجه گیری

از این مطالعه می توان نتیجه گرفت که احتمال انتقال عمودی ویروس کرونا از طریق خون بند ناف بالا نمی باشد (نزدیک به ۴ درصد موارد) و سد جفتی می تواند مانع مهمی در جلوگیری از انتقال ویروس کووید-۱۹ به جنین باشد. از طرفی وزن پایین نوزاد در هنگام تولد می تواند دال بر انتقال این ویروس از مادر به نوزاد باشد. این مطالعه نمی تواند ثابت کند که کووید-۱۹ از خون بند ناف منتقل می شود. بنابراین، در مواردی که این ویروس انتقال یافته بود و نوزاد مبتلا شده بود، کاهش وزن به طور معناداری مشهود بود. برای اثبات این دلیل باید مطالعات بیشتری در آینده و در جمعیت هایی با تعداد بیشتر مورد بررسی قرار گیرد.

ملاحظات اخلاقی

تأییدیه اخلاقی توسط کمیته اخلاق موسسه گرفته شد و از هر بیمار رضایت نامه کتبی نیز اخذ گردید (کد اخلاق: SR101083010F).

تعارض منافع

بنا بر اظهار نویسندگان تعارض منافی وجود ندارد.

تشکر و قدردانی

نویسندگان از همه بیماران برای شرکت در این مطالعه تشکر می نمایند. همچنین از کمک پرسنل آزمایشگاه ژنتیک مولکولی بیمارستان فوق تخصصی زنان صارم کمال تشکر به عمل آمده و از تمامی پزشکان نیز بابت ارجاع بیماران به این مرکز سپاسگزاری می گردد.

حمایت مالی

این مطالعه با حمایت مالی بیمارستان فوق تخصصی زنان صارم انجام شد.

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. Aitken RJ, COVID-19 and human spermatozoa—Potential risks for infertility and sexual transmission? *Andrology*, 2021. 9(1): p. 48-52.
3. Guan W-j, et al., Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus infection in China. *MedRxiv*, 2020.

32. Liu H, et al., Why are pregnant women susceptible to COVID-19? An immunological viewpoint. *Journal of reproductive immunology*, 2020. 139: p. 103122.
33. Yang P, et al., Clinical characteristics and risk assessment of newborns born to mothers with COVID-19. 2020. 127: p. 104356.
34. Stonoga ET, et al., Intrauterine transmission of SARS-CoV-2. 2021. 27(2): p. 638.
35. 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.
36. Lei D, et al., Clinical characteristics of COVID-19 in pregnancy: analysis of nine cases. *Chinese Journal of Perinatal Medicine*, 2020: p. 159-165.
37. Rahnema A, et al., Possibility of Vertical Transmission of COVID-19 During Pregnancy, Labor and After Delivery: A Systematic Review Study. *Disease and Diagnosis*, 2022. 11(1): p. 24-30.
38. 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.
39. 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.
40. 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. e91-91. e94.
41. Schwartz DA, 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.
42. 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.
21. 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.
22. Alfaraj SH, Al-Tawfiq JA, and Memish ZA, 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.
23. 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.
24. Favre G, et al., 2019-nCoV epidemic: what about pregnancies? *Lancet (London, England)*, 2020. 395(10224): p. e40.
25. 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.
26. 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.
27. Jing Y, et al., Potential influence of COVID-19/ACE2 on the female reproductive system. *Molecular human reproduction*, 2020. 26(6): p. 367-373.
28. 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. e281-288. e287.
29. for the Prevention WG and of Neonatal C, 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.
30. Kotlyar A, et al., Vertical transmission of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. 2020.
31. Mor G, Aldo P, and Alvero AB, The unique immunological and microbial aspects of pregnancy. *Nature Reviews Immunology*, 2017. 17(8): p. 469-482.