

Guillain-Barré syndrome and COVID-19 vaccination: A systematic review

Kavous Shahsavarinia^{1,2}, Hooman Zafardoust¹, Ali Reza Razzaghi², Hassan Soleimanpour¹, Robab Mehdipour³, Mohammad Saadati², Hanieh Salehi-Pourmehr^{3*}

¹Emergency and Trauma Care Research Center, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

²Road Traffic Injury Research Centre, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

³Research Center for Evidence-Based Medicine, Iranian EBM Center: A Joanna Briggs Institute Center of Excellence, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

ARTICLE INFO

Article History:

Received: 12 Apr 2022

Accepted: 14 Jul 2022

ePublished: 30 Jul 2022

Keywords:

- Guillain-Barré Syndrome
- COVID-19
- Vaccine Systematic Review

Abstract

Background. This systematic review evaluated the studies conducted on Guillain-Barré syndrome (GBS) due to COVID-19 vaccination to clarify any possible connections and the type of vaccines causing GBS.

Methods. A comprehensive search was performed on July 2021 through MEDLINE (via PubMed), Scopus, Cochrane, and Web of Science databases to detect published and unpublished papers. Our PICO was all COVID-19 vaccinated individuals as the population, COVID-19 vaccines as the intervention, and patients experiencing GBS following COVID-19 vaccination as the outcome. Critical appraisal instruments from the Joanna Briggs Institute case series or case report were used to evaluate the quality of included studies.

Results. In the present systematic review, 12 case reports and case series including 21 patients were assessed. More than half of the patients were male, and the mean age of male patients was lower than females. In terms of vaccine type, the most common kind of vaccine injected was Oxford/AstraZeneca, and all the cases except one patient had received only one dose of the vaccine. Regarding the interval between receiving the vaccine and the onset of GBS symptoms, the mean duration was 14 days. The lowest mean time interval between receiving the vaccine and the onset of symptoms of GBS was related to the unnamed vector-based COVID-19 vaccine, and the highest was associated with Oxford/AstraZeneca.

Conclusion. Through this systematic review of case reports, we neither attempt to establish nor rule out a causal link between the COVID-19 vaccine and GBS, because such a link requires extensive case-control studies. However, we must highlight any events that may occur following the injection of existing vaccines.

Practical Implications. The most common symptoms seen in patients experiencing GBS after vaccination included progressive bilateral lower limb weakness, paresthesia, numbness of limbs, generalized body aches, and back pain.

How to cite this article: Shahsavarinia K, Zafardoust H, Razzaghi AR, Soleimanpour H, Mehdipour R, Saadati M, Salehi-Pourmehr H. Guillain-Barré syndrome and COVID-19 vaccination: A systematic review. 2022;44(3):166-177. doi: 10.34172/mj.2022.025. Persian.

Extended Abstract

Background

Coronavirus disease 2019 (COVID-19), the most recent threat to global health, is caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-

CoV-2), and is associated with a range of manifestations that varies from asymptomatic disease to severe multifocal organ dysfunction. There have been reports of neurological symptoms and

*Corresponding author; Email: poormehr@yahoo.com

© 2022 The Authors. This is an Open Access article published by Tabriz University of Medical Sciences under the terms of the Creative Commons Attribution CC BY 4.0 License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited

some autoimmune neurological diseases such as Guillain-Barré syndrome (GBS) following COVID-19 infection. As the disease was causing a great deal of morbidity and mortality worldwide, rapid efforts for the development of efficient and safe vaccines were implemented by several countries. The pace at which these vaccines were developed and the implementation of next-generation platforms have raised concerns about their possible side effects. The most common adverse events reported during trials included fever, myalgia, pain at the site of injection, headache, and fatigue. However, there have been reports of more serious adverse events, including neurological ones such as transverse myelitis, Bell's palsy, and GBS. GBS, the most common cause of acute flaccid paralysis worldwide, is an autoimmune disease characterized by acute reflexes paralysis and a distinctive cerebrospinal fluid (CSF) pattern. As COVID-19 vaccination programs are carried out in different parts of the world, monitoring and recognizing severe side effects of the currently administered vaccines is significant. There have been reports of GBS after COVID-19 vaccination and given the life-threatening nature of this complication and the necessity to address the public and academic need for the assurance that COVID-19 vaccines are generally safe, a systematic review of studies about GBS following COVID-19 vaccination was conducted to clarify any possible connections and identify which vaccines could cause this syndrome.

Methods

This systematic review was conducted following Preferred Reporting Item for Systematic Review and Meta-analysis (PRISMA) and the JBI methodology for a systematic review.

Search strategy

The search strategy had three steps to find both published and unpublished studies. Initially, a PubMed search was undertaken and the titles and abstracts were analyzed. In the second phase, a search was performed on July 2021 through the following databases: MEDLINE (via PubMed), Scopus, Cochrane, and Web of Science. In addition, we searched the following databases to search unpublished studies and gray literature: ProQuest,

Gray.net, and Google scholar. For retrieving Persian studies, Iranian databases included SID, Magiran, Barakat, and Irandoc were searched. Finally, the reference lists of all retrieved articles and reports selected for critical appraisal were accurately searched for any additional study. The full search strategy for PubMed is stated in the supplementary file 1.

Study selection

All identified citations were loaded into Endnote X9, and duplicates were removed. Then, two independent reviewers screened titles and abstracts to assess the inclusion criteria for the review. The full-text of selected eligible studies was assessed and reviewed in detail by two independent professional reviewers; if they did not meet the inclusion criteria, they were excluded. Any disagreement among reviewers was resolved by discussion or a third reviewer.

Assessment of methodological quality

According to standardized critical appraisal instruments from the Joanna Briggs Institute case series or case report, the eligible studies underwent critical appraisal by two independent reviewers at the study level. Any disagreements between the reviewers were resolved by discussion or through consultation with the third reviewer. Studies with a half or higher score in questions were included as high or moderate quality studies (available in: <https://jbi.global/critical-appraisal-tools>)

Results

Our initial search resulted in the retrieval of a total of 150 articles. After removing duplicates (n=73), reviewing the titles/abstracts, and reading the full-text of eligible articles, 28 full-texts were evaluated. Finally, 12 studies were systematically reviewed. Of these, ten studies were case reports, and two were case series (including 11 patients). The eligible studies were reviewed using the JBI Evidence Quality Evaluation Checklist. According to the results, all the included studies had moderate to high quality (more than 60% "yes" response). Also, 52.4% of patients were male, and the mean age of male patients (55.27) was lower than females (65.90).

Among the included cases, the presence of underlying disease was reported in 11 patients (52.4%). In terms of vaccine type, the most common kind of injected vaccine was Oxford/AstraZeneca (76.2%), and all the cases except one patient had received only one dose of the vaccine. Regarding the time interval between receiving the vaccine and the onset of symptoms of GBS, the mean duration was 14 days, the lowest mean time interval was related to an unnamed vector-based COVID-19 vaccine, and the highest was associated with Oxford/AstraZeneca. Progressive bilateral lower limb weakness, paresthesia and numbness of limbs, generalized body aches, and back pain were the most common symptoms in these patients. According to the results of our study, the most common clinical signs detected in patients were reduced motor strength in limbs, reduced or absent deep tendon reflexes (DTR), abnormality in cranial nerves' evaluation, and decreased sensation, respectively. Eight patients (38.10%) developed respiratory failure during

hospitalization for whom intubation and mechanical ventilation were performed.

Conclusion

In the present systematic review of case reports and case series, more than half of the patients were male, and the mean age of male patients was lower than females. In terms of vaccine type, the most common kind of vaccine injected was Oxford/AstraZeneca, and all the cases except one patient had received only one dose of the vaccine. Regarding the time interval between receiving the vaccine and the onset of symptoms of GBS, the lowest mean time interval was related to unnamed vector-based COVID-19 vaccine and the highest was associated with Oxford/ AstraZeneca. Through this systematic review of case reports, we neither attempt to establish nor rule out a causal link between the COVID-19 vaccine and GBS, because such a link requires extensive case-control studies. However, we must highlight any events that may occur following COVID-19 vaccination to develop safer vaccines.

گیلن باره و واکسیناسیون کووید-۱۹: یک مطالعه مروری نظام مند

کاووس شهسواری نیا^{۱،۲*}، هومن ظفردوست^۱، علیرضا رزاقی^۲، حسن سلیمان پور^۱، رباب مهدی پور^۳، محمد سعادت^۲، هانیه صالحی پورمهر^{۳*}

^۱ تیم تحقیقاتی فوریت‌های پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران
^۲ مرکز تحقیقات مدیریت و پیشگیری از مصدومیت‌های حوادث ترافیکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران
^۳ مرکز تحقیقات پزشکی مبتنی بر شواهد، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

چکیده

زمینه. گزارش‌هایی مبنی بر بروز سندرم گیلن‌باره به دنبال واکسیناسیون کووید-۱۹ وجود داشته و لزوم توجه به اطمینان از ایمن بودن واکسیناسیون کووید-۱۹ را می‌طلبد. لذا هدف از انجام این مرور نظام‌مند، بررسی ارتباط بین واکسیناسیون کووید-۱۹ و بروز سندرم گیلن‌باره (GBS) در صورت وجود و تعیین نوع واکنس است.
روش کار. در تیرماه ۱۴۰۰ پایگاه‌های داده مدلاین (از طریق PubMed)، اسکوپوس، کوکران و ISI جست و جو گردید تا مقالات منتشر شده و نشده در این باره مشخص شوند. در طرح اجزای چهارگانه سؤال بالینی مطرح‌شده (PICO)، جمعیت (Population) مورد بررسی «تمام افرادی که تحت واکسیناسیون کووید-۱۹ قرار گرفته‌اند» تعیین شد، مداخله (Intervention) «دریافت انواع واکنس‌های کووید-۱۹» و نتیجه بالینی مورد نظر (Outcome)، «بروز سندرم گیلن‌باره به دنبال دریافت واکنس» در نظر گرفته‌شد. در این مرور نظام‌مند، مقالات توصیفی از نوع گزارش مورد با موارد وارد مطالعه گردید. ابزار موسسه Joanna Briggs جهت ارزیابی نقادانه مقالات وارد شده به مطالعه به کار گرفته‌شد.

یافته‌ها. در مجموع ۱۲ گزارش یا سری مورد شامل ۲۱ بیمار وارد مطالعه شد. بیش از نیمی از بیماران مرد بودند و میانگین سنی بیماران مرد کمتر از زنان بود. از نظر نوع واکنس، رایج‌ترین نوع واکنس تزریقی Oxford/AstraZeneca بود و همه موارد به جز یک بیمار تنها یک دوز از واکنس را دریافت کرده بودند. با توجه به فاصله زمانی بین دریافت واکنس و شروع علائم GBS، کمترین میانگین فاصله زمانی مربوط به واکنس بی‌نام مبتنی بر وکتور و بیشترین مربوط به Oxford/AstraZeneca بود.

نتیجه‌گیری. در این مرور نظام‌مند مطالعات گزارش مورد، وجود رابطه‌ای علیتی بین تجویز واکنس کووید-۱۹ و بروز سندرم گیلن‌باره تأیید یا رد نمی‌گردد. کشف چنان ارتباطی مستلزم مطالعات مورد شاهدهی گسترده‌ای است.

پیامدهای عملی. بیشترین موارد بروز سندرم گیلن‌باره به دنبال تزریق واکنس تولید مشترک آکسفورد/آسترازنکا بوده‌است و اکثریت بیماران تنها یک دوز واکنس دریافت کرده‌بودند. ضعف پیش‌رونده دوطرفه اندام تحتانی، پارستزی و بی‌حسی اندام‌ها، درد منتشر بدن و کمر درد شایع‌ترین علائم گیلن‌باره در بیماران بودند.

اطلاعات مقاله

سابقه مقاله:

دریافت: ۱۴۰۱/۰۱/۲۳

پذیرش: ۱۴۰۱/۰۴/۲۳

انتشار برخط: ۱۴۰۱/۰۵/۰۸

کلید واژه‌ها:

- سندرم گیلن باره
- واکنس کووید-۱۹
- مطالعه مروری نظام‌مند

مقدمه

علائم ممکن است پیشرفت کرده، تظاهرات بالینی دیگری به تابلو بالینی بیمار اضافه شود و در نهایت منجر به بروز بیماری وخیمی گردد که مستلزم بستری بیمار و پذیرش در واحد مراقبت‌های ویژه (ICU) باشد.^۳ با توجه به بیماری‌زایی و مرگ و میر قابل توجه مبتلایان در دنیا، چندین کشور تلاش‌های بی‌وقفه خود را برای تولید واکنس‌هایی موثر و ایمن آغاز کردند. طبق اطلاعات اعلام شده از سوی سازمان بهداشت جهانی، در «پایش واکنس‌های

بیماری کروناویروس ۲۰۱۹ (COVID-19)، تازه‌ترین تهدید متوجه سلامت جهانی بوده و توسط کروناویروس سندرم حاد تنفسی ۲ (SARS-COV-2) ایجاد می‌گردد. این بیماری اولین بار در ماه دسامبر ۲۰۱۹ گزارش شد و سازمان بهداشت جهانی شیوع آن را در ۱۱ مارس ۲۰۲۰ همه‌گیری جهانی تلقی کرد.^{۲،۱} ضمن اینکه تعدادی از بیماران فاقد علامت هستند، شایع‌ترین تظاهرات بالینی اولیه کووید ۱۹ شامل سرفه، تب، تنگی نفس و میالژی است. این

*نویسنده مسؤول: ایمیل: poormehr@yahoo.com

حق تالیف برای مولفان محفوظ است. این مقاله با دسترسی آزاد توسط دانشگاه علوم پزشکی تبریز تحت مجوز کرییتیو کامنز 4.0 (http://creativecommons.org/licenses/by/4.0) CC BY منتشر شده که طبق مفاد آن هرگونه استفاده تنها در صورتی مجاز است که به اثر اصلی به نحو مقتضی استناد و ارجاع داده شده باشد.

گزارش شده به دنبال تزریق واکسن آنفلوآنزا بوده است.^{۱۱} با توجه به اجرایی شدن برنامه های واکسیناسیون علیه کووید-۱۹ در نقاط مختلف دنیا، پایش و شناسایی عوارض جدی واکسن های در حال تزریق از اهمیت قابل توجهی برخوردار است. گزارش هایی مبنی بر بروز سندرم گیلن باره به دنبال واکسیناسیون کووید-۱۹ وجود داشته است و باتوجه به اینکه این عارضه ماهیت تهدیدکننده حیات دارد و لزوم توجه به نیاز مردم و جامعه علمی به اطمینان از ایمن بودن واکسیناسیون کووید-۱۹، مروری نظام مند بر مطالعات در خصوص GBS به دنبال واکسیناسیون کووید-۱۹ انجام گرفته است تا این ارتباط بررسی گردد و همینطور در صورت وجود ارتباط، واکسن هایی که ممکن است باعث بروز این عارضه شوند مشخص شوند.

روش کار

پس از تعیین استراتژی جست و جو، متون مورد نیاز برای این مطالعه از طریق کلید واژه های COVID-19 Vaccination و Guillain-Barré syndrome در پایگاه های داده مدلاین (از طریق PubMed)، اسکوپوس، کوکران و ISI در خرداد ماه ۱۴۰۰ انجام گرفت. برای جست و جو مقالات منتشر نشده و نوشته جات خاکستری (Grey Literature) پایگاه های داده ProQuest، Gray.net و Google Scholar جست و جو شدند. همچنین جهت یافتن اطلاعات به زبان فارسی پایگاه های اطلاعاتی irandoc، iranMedex و Magiran نیز مورد جستجو قرار گرفتند. برای افزایش احتمال یافتن مقالات مرتبط، جست و جوی دستی در مجلات مرتبط و همچنین بررسی فهرست منابع مطالعات منتخب انجام گرفت. مقالات بعد از استخراج از پایگاه های مورد نظر، با استفاده از کلید واژه های ذکر شده، در ۳ مرحله توسط متخصص موضوعی انتخاب شد. ابتدا عناوین تمامی مقالات بررسی و مقالاتی که با اهداف مطالعه سازگار نبودند، از مطالعه کنار گذاشته شد. در مراحل بعدی به ترتیب چکیده و متن کامل مقالات مورد مطالعه قرار گرفت تا مطالعاتی که شامل معیارهای خروج از مطالعه می شوند و ارتباط ضعیفی با اهداف مطالعه دارند، شناسایی و کنار گذاشته شوند. سپس مطالعات

انتخاب شده توسط دو ارزیاب با استفاده از چک لیست موسسه Joanna Briggs (JBI) از نظر احتمال تورش مورد ارزیابی قرار گرفتند و موارد مورد اختلاف بین دو ارزیاب به فرد سوم ارجاع داده شد. مدیریت این روند با استفاده از نرم افزار Endnote X9 انجام گرفت. بر اساس چک لیست JBI برای ارزیابی کیفیت مقالات و براساس توافق دو ارزیاب مستقل، کیفیت مقالات منطبق با استانداردهای

کووید-۱۹، تا تاریخ ۷ سپتامبر ۲۰۲۱، یکصد و چهارده واکسن در حال طی مراحل بالینی تولید بودند که از این تعداد ۸ واکسن در فاز چهارم کارآزمایی بالینی قرار داشتند. این ۸ واکسن که در حال تزریق به مردم جوامع مختلف هستند، به طور کلی به سه دسته تقسیم می شوند: واکسن های غیرفعال، واکسن های برپایه RNA و واکسن های برپایه وکتور ویروسی. واکسن های غیرفعال، همان واکسن های مرسوم حاوی کل پاتوژن هستند؛ اما دو نوع دیگر واکسن به نسل جدیدی از واکسن ها تعلق دارند. سرعت تولید این واکسن ها و استفاده از ابزارهای نسل جدید، باعث دامن زدن به نگرانی هایی در خصوص عوارض احتمالی این واکسن ها گردیده است. یک مرور نظام مند بر کارآزمایی های بالینی ۹ واکسن کووید-۱۹ که تا ژانویه ۲۰۲۱ در نقاط مختلف دنیا مجوز تجویز اضطراری گرفتند، نشان داده است که شایع ترین عوارض گزارش شده حین کارآزمایی شامل تب، میالژی، درد محل تزریق واکسن، سردرد و خستگی بوده است؛ هرچند گزارش هایی مبنی بر عوارض جدی تر از جمله عوارض نورولوژیک نیز وجود داشته است.^۴ سه شرکت کننده در کارآزمایی بالینی یک واکسن برپایه آدنوویروس به نام ChAdOx1 nCoV-19 (که توسط آکسفورد/آسترازنکا تولید شده است)، دچار میلیت عرضی شدند؛ که بروز میلیت عرضی در یکی از این سه بیمار به عنوان عارضه احتمالی واکسن تلقی شد.^۵ طی فاز سوم کارآزمایی بالینی واکسن mRNA-1273 SARS COV-2 (که توسط مودرنا تولید شده است)، در سه شرکت کننده که عضو گروه دریافت کننده واکسن بودند، عارضه فلج بل رخ داد و احتمال وجود ارتباط بین تزریق واکسن و بروز این عارضه مطرح شد.^۶ همینطور پس از مروری بر آثار نورولوژیک اشاره شده در مطالعات واکسیناسیون علیه سایر بیماری های عفونی، سندرم گیلن باره (GBS) نیز به عنوان یک عارضه احتمالی واکسیناسیون کووید-۱۹ مطرح گردیده است.^۷ سندرم گیلن باره شایع ترین علت فلج شل حاد در سراسر دنیا بوده و یک بیماری خودایمنی محسوب می شود که با یک فلج حاد فاقد رفلکس همراه با یک الگوی خاص مایع مغزی نخاعی (CSF) شامل سطوح بالای پروتئین و تعداد سلول زغال تحت عنوان «جدایی آلبومینوسیتولوژیک» مشخص می گردد.^۸ حتی با وجود ایمونوتراپی، حدود ۲۰ درصد بیماران دچار مرگ یا ناتوانی مادام العمر می شوند.^۹ طی یک برنامه ملی ایمن سازی علیه آنفلوآنزای خوکی H1N1 در سال ۱۹۷۶ در ایالات متحده آمریکا، افزایش ریسک قابل توجهی در بروز سندرم گیلن باره در دریافت کنندگان واکسن وجود داشته است.^{۱۰} از آن موقع تا به حال، سندرم گیلن باره یکی از شایع ترین عوارض نورولوژیک

پلی‌نوروپاتی حاد دمیلینه‌کننده (AIDP) و در ۳ بیمار (۱۴/۳٪) از نوع ضعف دوطرفه چهره همراه با پارستزی (BFP) بوده‌است. سابقه نوروپاتی در گذشته تنها برای یک بیمار (۴/۸٪) ثبت شده بود. این بیمار ۱۴ سال پیش، به دنبال یک عفونت گوارشی به گیلن‌باره مبتلا و علایم وی تقریباً به طور کامل رفع شده بود. از لحاظ ابزارهای تشخیصی سندرم گیلن‌باره، انواع روش‌های مورد استفاده در جدول ۲ ارائه شده‌اند. در خصوص فاصله زمانی بین دریافت واکسن تا شروع علایم سندرم گیلن‌باره، بررسی‌ها نشان‌دهنده این است که میانگین فاصله دریافت واکسن تا بروز علایم ۱۴ روز با حداقل فاصله ۱ روز و حداکثر فاصله ۲۹ روز بوده‌است. فاصله زمانی بین دریافت واکسن تا بروز علایم به تفکیک نوع واکسن در جدول ۳ ارائه شده است. علایم بیماران در بدو بستری و فراوانی و درصد هر کدام، در جدول ۴ نمایش داده شده است. نشانه‌های بالینی مثبت بیماران طی معاینات حین بستری، بر اساس ناحیه درگیر و فراوانی و درصد هر یک از نشانه‌ها، در جدول ۵ نشان داده شده است. هشت نفر از بیماران (۳۸/۱٪) طی بستری در بیمارستان دچار نارسایی تنفسی شدند که برای احیای آن‌ها لوله‌گذاری و ونتیلاسیون مکانیکی انجام گرفت. اطلاعات مربوط به متغیر میزان پروتئین مایع مغزی نخاعی (CSF) تنها در خصوص ۱۸ بیمار گزارش شده بود. بر این اساس میانگین میزان پروتئین CSF برابر ۱۴۳/۱۸ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر با حداقل میزان ۵۸/۴۰ و حداکثر میزان ۳۹۰ و انحراف معیار ۹۵/۰۲ بوده‌است. اطلاعات مربوط به میانگین پروتئین CSF افزایش‌یافته بیماران مورد بررسی بر اساس نوع واکسن نشان می‌دهد که از مجموع ۱۳ مورد که با واکسن Oxford/Astrazeneca گزارش شده است، میانگین (انحراف معیار) CSF برابر با ۱۵۷/۶ (۲۹/۵۴) بود. در مورد واکسن Pfizer-BioNTech که در سه مورد گزارش گردید، این میزان ۱۱۰ (۲۶/۱۰) بود. اقدامات درمانی انجام گرفته و داروهای تجویز شده برای این بیماران طی بستری نشان داد که فراوانی استفاده از IVIG در بیماران ۱۸ مورد (۸۵/۷۱٪) اشاره شده بود؛ که در این بین شایع‌ترین حالت (۷۵٪) تجویز با دوز ۴/۰ میلی‌گرم روزانه به ازای هر کیلوگرم وزن بدن به مدت ۵ روز بوده است، ونتیلاسیون مکانیکی تهاجمی در ۸ مورد (۳۸/۱۰٪)، پلاسمافرز در ۳ مورد (۱۴/۲۹٪)، تجویز پردنیزولون ۶۰ میلی‌گرم روزانه به مدت ۵ روز در دو مورد (۹/۵۲٪) و تجویز گاباپنتین و پاراستامول، آمی‌تریپتیلین و تجویز داخل وریدی سرم سالین هایدروتون (برای درمان ترشح ناچای ADH) هر کدام در یک مورد (۴/۷۶٪) صورت گرفته است. در ۲۰ بیمار طول مدت بستری گزارش گردیده بود که کمترین طول مدت بستری ۵ روز، بیشترین

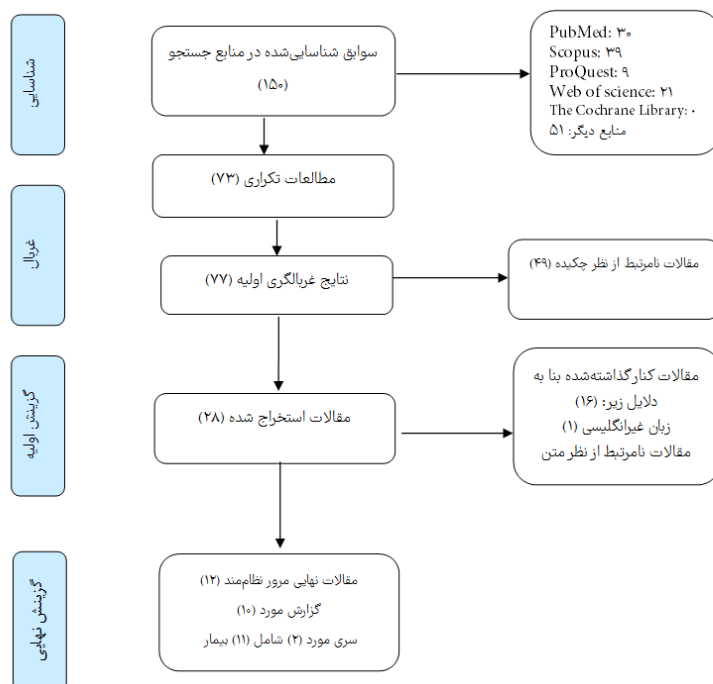
موجود بررسی شد و مقالاتی که از نظر انواع احتمال تورش شامل انتخاب، عملکرد، شناسایی و همین‌طور محتوا کیفیت لازم را کسب نکردند، از مطالعه کنار گذاشته شدند. هرگونه اختلاف نظر بین دو ارزیاب از طریق مباحثه و یا ارجاع به ارزیاب سوم رفع گردید. مقالات ابتدا بر اساس تاریخ انتشار مرتب شدند و بعد از مطالعه دقیق و استخراج اطلاعات مورد نیاز، نتایج استخراج شده ابتدا در جدول استخراجی در محیط نرم‌افزاری اکسل خلاصه گردیدند. دو ارزیاب مستقل با استفاده از فرم‌های استاندارد استخراج داده JBI داده‌های مورد نیاز را استخراج کردند و هرگونه اختلاف نظر از طریق بحث و گفت و گو رفع گردید. اطلاعات استخراج شده با بهره‌گیری از نرم افزار اکسل و کاربرد آمار توصیفی شامل میانگین و انحراف معیار و فراوانی و درصد فراوانی داده‌ها خلاصه‌سازی و تحلیل شد.

یافته‌ها

جست و جوی اولیه ما در مجموع ۱۵۰ مقاله را از پایگاه‌های داده بازیابی کرد. پس از حذف موارد تکراری (تعداد=۷۳)، بررسی عناوین/چکیده‌ها و مطالعه متن کامل مقالات واجد شرایط، ۲۸ متن کامل مقاله مورد ارزیابی قرار گرفت و در نهایت، ۱۲ مطالعه به صورت سیستماتیک بررسی شدند (شکل ۱). از این تعداد، ۱۰ مقاله گزارش مورد، و دو مقاله سری موردی (شامل ۱۱ بیمار) بودند. مطالعات واجد شرایط با استفاده از چک لیست ارزیابی کیفیت شواهد JBI بررسی شدند. با توجه به نتایج، همه مطالعات وارد شده به کیفیت متوسط تا بالا دست یافتند (بیش از ۶۰ درصد پاسخ "بله"). در این مطالعه تعداد ۲۱ بیمار مورد بررسی قرار گرفتند. ۱۱ نفر (۵۲/۴٪) از بیماران مرد بودند. میانگین سنی بیماران ۶۰/۳۳ سال (انحراف معیار=۱۶/۳۴) بود. میانگین سنی در بیماران مرد ۵۵/۲۷ سال (انحراف معیار=۱۸/۲۲) و در بیماران زن ۶۵/۹۰ سال (انحراف معیار=۱۲/۶۰) بود. همین‌طور به وجود حداقل یک بیماری زمینه‌ای در ۱۱ نفر (۵۲/۴ درصد) از بیماران اشاره شده بود. از لحاظ کشور محل سکونت، بیشترین تعداد بیماران مربوط به کشور هندوستان و انگلستان، به تعداد ۸ بیمار برای هر یک بودند. از لحاظ نوع واکسن تزریق شده بیشترین نوع واکسن مطرح شده، واکسن تولید شده توسط آکسفورد/آسترازنکا با ۱۶ مورد (۷۶/۲٪) از موارد ابتلا بود (جدول ۱). بیست نفر از بیماران (۹۵/۲٪) تنها یک دوز واکسن دریافت کرده بودند و فقط یک نفر هر دو دوز واکسن (واکسن Pfizer-BioNTech) را دریافت کرده بود. برای ۵ مورد از بیماران نوع گیلن‌باره مشخص شده بود. در ۲ بیمار (۹/۵٪) گیلن‌باره از نوع

و یک بیمار تحت هیچ یک از روش‌های درمانی اختصاصی سندرم گیلن‌باره قرار نگرفته بود و علایم بیمار مذکور ۲ روز پس از بستری خود به خود بهبود یافته بود. هیچ مرگی به دنبال بروز سندرم گیلن‌باره در این بیماران گزارش نشده بود.

طول مدت بستری ۱۵ روز و به‌طور میانگین، طول مدت بستری به علت سندرم گیلن‌باره ۷ روز بوده است. از مجموع بیماران دچار سندرم گیلن‌باره به دنبال واکسیناسیون کووید-۱۹، بهبود ۱۰ بیمار (۴۷/۶٪) گزارش شده بود که از میان این بیماران ۷ نفر تحت درمان با IVIG و ۲ نفر تحت درمان با پردنیزولون قرار گرفته بودند



شکل ۱. فلوچارت مطالعه

جدول ۱. فراوانی و درصد واکسن‌های مورد استفاده (نام واکسن بر اساس نام شرکت تولیدکننده)

واکسن	فراوانی	درصد فراوانی
Pfizer-BioNTech	۳	۱۴/۳
Oxford/AstraZeneca	۱۶	۷۶/۲
یک واکسن مبتنی بر وکتور	۱	۴/۸
Johnson & Johnson	۱	۴/۸
کل واکسن‌ها	۲۱	۱۰۰/۰

جدول ۲. فراوانی و درصد انواع ابزارهای تشخیص به‌کار رفته

ابزار تشخیصی	فراوانی	درصد فراوانی
N/M	۰	۰/۰
شرح حال و معاینه بالینی	۲۱	۱۰۰/۰
یافته‌های هدایت عصبی	۴	۱۹/۰۵
(Nerve Conduction Study)	۱۷	۸۰/۹۵
یافته‌های CSF	۵	۲۳/۸۱
	۱۶	۷۶/۱۹
MRI	۱۴	۶۶/۶۷
	۷	۳۳/۳۳

N/M: به استفاده از این ابزار اشاره‌ای نشده؛ +: ابزار تشخیصی موید سندرم گیلن‌باره بوده است.

جدول ۳. میانگین فاصله زمانی بین دریافت واکسن تا شروع علائم به تفکیک نوع واکسن بر حسب روز

نوع واکسن	فراوانی	میانگین فاصله زمانی	انحراف معیار	حداقل	حداکثر
Oxford/ AstraZeneca	۱۶	۱۵/۳۱	۱/۵۱	۷/۰	۲۹/۰
Pfizer-BioNTech	۳	۱۱/۶۶	۵/۶	۱/۰	۲۰/۰
یک واکسن مبتنی بر وکتور	۱	۸/۰	-	۸/۰	۸/۰
Johnson & Johnson	۱	۱۰/۰	-	۱۰/۰	۱۰/۰
کل واکسن‌ها	۲۱	۱۴/۱۹	۷/۴۶	۱/۰	۲۹/۰

جدول ۴. فراوانی علائم بالینی و درصد بیماران واجد علامت

علائم بالینی	فراوانی	درصد
ضعف پیش‌رونده دوطرفه اندام تحتانی	۹	۴۲/۸۶
پارستزی و بی‌حسی اندام‌ها	۹	۴۲/۸۶
درد منتشر بدنی، کمر درد	۶	۲۸/۵۷
اختلال در بلع	۵	۲۳/۸۱
سردرد	۳	۱۴/۲۶
دیس‌استزی	۳	۱۴/۲۶
دیز آرتری	۲	۹/۵۲
ضعف پیش‌رونده دوطرفه اندام فوقانی	۲	۹/۵۲
درد نوروپاتی در ناحیه خلفی هر دو پا	۲	۹/۵۲
استفراغ	۲	۹/۵۲
مدفوع شل	۱	۴/۷۶
اختلال در تکلم	۱	۴/۷۶
دوبینی	۱	۴/۷۶

جدول ۵. فراوانی و درصد انواع نشانه‌های بالینی در بیماران بر اساس ناحیه درگیر

فراوانی	درصد	
۵	۲۳/۸۱	-
۱۶	۷۶/۱۹	+
۱۴	۶۶/۷	-
۷	۳۳/۳	+
۳	۱۴/۲۹	-
۱۸	۸۵/۷۱	+
۴	۱۹/۰۵	-
۱۷	۸۰/۹۵	+

* از جمله فلج بل، فلج بولبار، فلج ابدوسنس و یا اختلالات حسی

بحث

و طولانی‌ترین حد فاصل متوسط، مربوط به واکسن آکسفورد/آسترازنکا بوده است. ضعف پیش‌رونده دوطرفه اندام تحتانی، پارستزی و بی‌حسی اندام‌ها، درد منتشر بدن و کمر درد شایع‌ترین علائمی بودند که در این بیماران گزارش شدند. شدت بیماری کووید-۱۹ از یک بیماری بدون علامت تا درگیری شدید چند ارگان بدن و مرگ متغیر است.^{۱۲} کووید-۱۹ که در آغاز به‌عنوان یک بیماری تنفسی مطرح شد، به مرور زمان و در بیماران مختلف تظاهرات غیر ریوی متعددی، از جمله تظاهرات عصبی، نشان داده است. عواملی از جمله انتقال سریع‌السير بیماری و تظاهرات شدید

در این مطالعه ۱۲ گزارش مورد شامل ۲۱ بیمار بررسی گردیدند. بیش از نیمی از بیماران مرد بودند و متوسط سن بیماران مرد پایین‌تر از متوسط سن بیماران زن بود. از لحاظ نوع واکسن تجویز شده، بیشترین موارد بروز سندرم گیلن‌باره به دنبال تزریق واکسن تولید مشترک آکسفورد/آسترازنکا بوده است و تمام بیماران به‌غیر از یک بیمار، تنها یک دوز واکسن دریافت کرده بودند. فاصله بین تجویز واکسن و بروز علائم سندرم گیلن‌باره به‌طور متوسط ۱۴ روز بود و کوتاه‌ترین فاصله متوسط بین تجویز واکسن و بروز علائم، مربوط به واکسنی بی‌نام مبتنی بر وکتور بوده

دنبال ابتلا به کووید-۱۹ به گیلن باره مبتلا شده بودند را گزارش کرده و با توجه به برآوردها و محاسبات جمعیتی، تخمین زده‌اند که بروز گیلن باره به دنبال کووید-۱۹ برابر با ۴۷/۹ مورد به ازای هر ۱۰۰۰۰۰ نفر است. هر چند مطالعه اپیدمیولوژیک اخیر در کشف رابطه‌ای مشخص بین ابتلا به کووید و ابتلا به گیلن باره ناکام ماند،^{۱۸} شواهد کافی در خصوص تشابه تظاهرات و احتمالا مکانیسم گیلن باره‌ای که به دنبال کووید-۱۹ رخ می‌دهد با نوع معمول گیلن باره وجود دارد. تا به امروز مواردی از ابتلای به گیلن باره به دنبال دریافت واکسن‌های هیپاتیت B، هاری، کزاز، فلج اطفال، منتزیت و واکسن‌های خوراکی آدنووایروس گزارش شده‌اند؛ اما اولین گزارش‌ها مبنی بر ابتلا به گیلن باره پس از واکسیناسیون، به سال‌های ۱۹۷۶ و ۱۹۷۷ میلادی برمی‌گردد؛ زمانی که به دنبال واکسیناسیون علیه آنفلوانزای خوک در ایالت نیوجرسی آمریکا، ابتلا به گیلن باره به شدت افزایش پیدا کرد و خطر نسبی اولیه ابتلا در ۶ هفته بعد از واکسیناسیون، ۷/۶ برآورد شد^{۱۹} و بروز این عارضه باعث توقف برنامه واکسیناسیون گردید. از آن واقعه به بعد، به وجود ارتباطی بین تجویز برخی از انواع واکسن، خصوصا واکسیناسیون علیه آنفلوانزای H1N1 در سال‌های ۲۰۰۸ تا ۲۰۰۹ میلادی، با بروز سندرم گیلن باره اشاراتی شده ولی تا به امروز رابطه‌ای علیتی بین واکسیناسیون و بروز گیلن باره تایید نشده است. نتایج مطالعه حاضر نشان می‌دهد که میزان بروز گیلن باره به دنبال دریافت واکسن آکسفورد/آسترانکا از سایر انواع واکسن بیشتر بوده است. این واکسن در واقع شامل یک آدنووایروس غیرقابل همانندسازی به عنوان حامل است که DNA حاوی ژن پروتئین‌های اسپایک وایروس SARS-COV-2 به همراه توالی «فعال‌کننده پلاسمینوژن بافتی» (tPA) به عنوان توالی رهبر (leader sequence) در درون آن قرار گرفته‌اند. از طرفی واکسن‌های کووید-۱۹ سیستم ایمنی را علیه پروتئین‌های اسپایک وایروس تحریک می‌کنند و از طرف دیگر این پروتئین‌ها قادرند به رزیدوهای سیالیک اسیدی متصل شوند.^{۱۸} این ارتباط ممکن است مکانیسم احتمالی ارتباط مابین ایمن‌سازی علیه کووید-۱۹ و بروز سندرم گیلن باره را توجیه کند؛ زیرا گانگلیوزیدهای GM1 گلیکواسفنگولیپیدهایی حاوی رزیدوی سیالیک اسیدی هستند. در نتایج مقالات مربوطه ذکر شده است که در «GBS» همراه با ادم پایی، پروتئین‌های CSF میزان بیشتری داشته و خطر افزایش فشار داخل جمجمه در این بیماران نسبت به سایر انواع GBS بیشتر است. در بعضی از این بیماران درگیری اعصاب کرانیال گزارش شده و در اکثر این بیماران، آزمایش سنجش آنتی‌بادی علیه گانگلیوزید مثبت بوده است.^{۲۰} در فاز سوم کارآزمایی بالینی

منجر به بستری در تعداد قابل توجهی از بیماران، نیاز به پیشگیری از انتقال این بیماری و ابتلا به آن با کمک واکسیناسیون عمومی را مطرح کرد. در ماه دسامبر سال ۲۰۲۰، سازمان غذا و داروی ایالات متحده آمریکا (FDA)، دو واکسن از جنس mRNA تولید شده توسط شرکت‌های فایزر و مدرنا را به عنوان اولین واکسن‌های پیشگیری از بیماری کووید-۱۹ معرفی کرد و در ادامه واکسن آدنووایروس شرکت Johnson & Johnson's نیز به جمع دو واکسن اشاره شده، اضافه گردید و از آن موقع تعداد واکسن‌ها متعددی با ساز و کارهای مختلف برای مقابله با بیماری کووید-۱۹ ساخته و عرضه شده‌اند. تا به این لحظه نزدیک به ۴ میلیارد و ۵۰۰ میلیون نفر در سراسر دنیا، حداقل دو دوز واکسن کووید-۱۹ دریافت کرده‌اند. شایع‌ترین عوارض گزارش شده به دنبال دریافت واکسن کووید-۱۹ عبارتند از درد در محل تزریق، خستگی، سردرد، درد عضلانی، لرز، درد مفاصل و تب که اکثر افراد دریافت‌کننده واکسن این عوارض را به دنبال دریافت دوز دوم تجربه می‌کنند. لازم به ذکر است که در تعدادی از دریافت‌کنندگان واکسن، عوارض جدی عصبی مشاهده شده است. واکسن‌های مرسوم برمبنای آنتی‌ژن‌های ویروس یا باکتری‌های تضعیف یا غیرفعال‌شده تشکیل شده‌اند؛ در حالیکه واکسن‌های برمبنای mRNA با ساز و کار متفاوتی عمل می‌کنند؛ به طوریکه mRNA که کدکننده برخی پروتئین‌های ویروسی است به بدن وارد شده و پس از داخل شدن به برخی سلول‌ها و تولید پروتئین‌های خاص ویروسی از طریق آن‌ها، سیستم ایمنی را علیه پروتئین‌های ویروسی تحریک می‌کند.^{۳۳} به‌طور کلی، واکسیناسیون در کاهش خطر ابتلای به عفونت‌ها بسیار موثر است، با این حال مدت‌هاست نگرانی‌هایی در خصوص اینکه واکسیناسیون باعث دامن زدن به بیماری‌های خودایمنی شود، وجود داشته است.

سندرم گیلن باره (GBS) یک بیماری خودایمنی با درگیری اعصاب محیطی است که در ۵-۳ درصد بیماران منجر به مرگ شده و در دوسوم بیماران منجر به ناتوانی می‌گردد.^{۱۴} بیش از نیمی از بیماران قبل از شروع تظاهرات، سابقه‌ای از ابتلا به یک عفونت داشته‌اند و شایع‌ترین عفونت در دنیا که ابتلا به سندرم گیلن باره را به دنبال دارد، گاستروانتریت با باکتری کمپیلوباکتر ژژونی است.^{۱۵} ویروس‌هایی از قبیل سایتومگالوویروس، آنفلوانزا و میکوپلازما نومونیه نیز به عنوان عوامل عفونی مرتبط با بروز سندرم گیلن باره شناخته شده‌اند.^{۱۶} به دنبال اپیدمی ویروس زیکا در آمریکای لاتین، افزایش شدید ابتلای به سندرم گیلن باره گزارش شد و با توجه به پاندمی فعلی، افزایش مشابهی انتظار می‌رود. فیلوستو و همکاران^{۱۷} با انجام یک بررسی در شمال ایتالیا، ۳۴ بیمار که به

نتیجه‌گیری

طبق نتایج این مرور نظام‌مند، بیش از نیمی از بیماران مرد بودند و متوسط سن بیماران مرد پایین‌تر از متوسط سن بیماران زن بود. از لحاظ نوع واکسن تجویز شده، بیشترین موارد بروز سندرم گیلن‌باره به دنبال تزریق واکسن تولید مشترک آکسفورد/آسترازنکا بوده‌است و تمام بیماران به‌غیر از یک بیمار، تنها یک دوز واکسن دریافت کرده بودند. از لحاظ فاصله بین تجویز واکسن و بروز علائم سندرم گیلن‌باره، کوتاه‌ترین فاصله متوسط بین تجویز واکسن و بروز علائم، مربوط به واکسنی بی‌نام مبتنی بر وکتور بوده و طولانی‌ترین حد فاصل متوسط، مربوط به واکسن آکسفورد/آسترازنکا بوده‌است. ما وجود رابطه‌ای علیتی میان واکسیناسیون کووید-۱۹ و بروز GBS را تأیید و یا رد نمی‌کنیم و کشف چنین ارتباطی نیازمند مطالعات بزرگ مورد شاهدهی است.

قدردانی‌ها

نویسندگان این مقاله از معاونت محترم تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی تبریز و مرکز تحقیقات پزشکی مبتنی بر شواهد تبریز که پروپوزال مربوط به مطالعه را تصویب نموده‌اند، تشکر و قدردانی می‌کنند.

مشارکت پدیدآوران

کاووس شهرسواری‌نیا ایده‌پردازی، طراحی اثر، جمع‌آوری داده‌ها و نقد و بررسی داده‌ها از جهت محتوای فکری، هومن ظفردوست تهیه پیش‌نویس، علیرضا رزاقی تحلیل یا تفسیر داده‌ها، حسن سلیمان‌پور جمع‌آوری، تحلیل داده‌ها، رباب مهدی‌پور جستجوی الکترونیک منابع، محمد سعادت‌نی تحلیل یا تفسیر داده‌ها، هانیه صالحی پورمهر تهیه پیش‌نویس، نقد و بررسی مقالات و نقد و بررسی داده‌ها از جهت محتوای فکری را بر عهده داشته‌اند، همچنین مولف نسخه نهایی مقاله را خوانده و تأیید کرده‌است.

منابع مالی

این پژوهش منابع مالی ندارد.

دسترس‌پذیری داده‌ها

همه داده‌های ایجاد شده در این مطالعه در ضمایم تکمیلی آن گنجانده شده‌است.

واکسن کووید-۱۹ تولید شده توسط شرکت Johnson & Johnson، در داوطلبی که به GBS مبتلا گردید، فشار بازشدگی CSF بالا گزارش شده‌است. داوطلب مذکور دچار فلج تعدادی از اعصاب کرانیال بدون ادم پایی شده بود.^{۲۱} مکانیسم‌های متعددی برای توجیه ادم پایی در سندرم گیلن‌باره مطرح شده‌اند که بنا بر مقبول‌ترین فرضیه، به دنبال غلظت بالای پروتئین در CSF و نقص ایمنی، بازجذب CSF توسط پرزهای عنکبوتیه مختل شده که در نهایت منجر به ادم پایی می‌گردد.^{۲۰} اگر غلظت بالای پروتئین CSF مسؤول افزایش فشار بازشدگی CSF باشد، hyperproteinorachie یافته‌ای بسیار مهم در بیماران مبتلا به GBS است که منجر به مجموعه علائم ناتوان‌کننده‌ای می‌شود که افزایش فشار داخل جمجمه‌ای به دنبال خواهد داشت. بنابراین می‌توان این فرضیه را مطرح کرد که «GBS همراه با علائم ناشی از افزایش فشار داخل جمجمه‌ای»، ساز و کار بیماری‌زایی و ایمونولوژیک متفاوتی با «GBS بدون افزایش فشار داخل جمجمه‌ای» دارد. همچنین؛ با توجه به علائم بالینی و نتایج آزمایشگاهی خاص در بیمار مذکور، می‌توان احتمال دخیل‌بودن مکانیسم‌های تقلید مولکولی و بروز واکنش خودایمنی به دنبال تجویز واکسن‌های با حامل ویروسی را مطرح کرد که منجر به بروز GBS در داوطلب دریافت واکسن کووید-۱۹ گردیده است. از آنجایی که برخلاف اپیدمی ویروس زیکا، به نظر می‌رسد در پاندمی کووید-۱۹ افزایش قابل توجه موارد ابتلا به GBS رخ نداده است،^{۲۴} ما قادر به تعیین رابطه‌ای علیتی میان واکسیناسیون کووید-۱۹ و بروز GBS نیستیم. از سوی دیگر، با توجه به نرخ بروز سالانه GBS در سراسر دنیا که برابر با ۱ الی ۲ مورد در هر ۱۰۰۰۰۰ نفر است^{۲۲} و تعداد انسان‌های واکسینه شده در سراسر دنیا تا به این لحظه نزدیک به ۵ میلیارد نفر است، بدون در نظر گرفتن تاثیر احتمالی واکسیناسیون در بروز GBS، از لحاظ آماری بروز ۱۰ تا ۲۰ هزار مورد ابتلا به GBS هر ۱۰ هفته قابل انتظار است. بنابراین بروز پراکنده هزاران مورد GBS با ساز و کارهایی ناشناخته در جمعیت واکسینه شده محتمل است. در این مقطع زمانی و با توجه به پاندمی کووید-۱۹، سازمان بهداشت جهانی و سیستم‌های بهداشتی سراسر دنیا نباید به دلایلی ناموجه و با تفسیر غلط آماری، به بی‌اعتمادی به واکسیناسیون دامن بزنند. ما در این مرور نظام‌مند وجود رابطه‌ای علیتی بین واکسیناسیون کووید-۱۹ و بروز GBS را تأیید و یا رد نمی‌کنیم و کشف چنین ارتباطی نیازمند مطالعات بزرگ مورد شاهدهی است. اما با توجه به اهمیت سندرم گیلن‌باره و ماهیت تهدیدکننده حیات آن، لازم دیدیم تا موارد بروز این سندرم به دنبال واکسیناسیون را برجسته و موشکافی کنیم.

ملاحظات اخلاقی

کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی تبریز پروپوزال مربوط به مقاله حاضر را تصویب نموده است (IR.TBZMED.REC.1400.315).

تعارض منافع

این اثر حاصل یک پژوهش مستقل بوده و هیچگونه تضاد منافی با سازمان‌ها و اشخاص دیگری ندارد.

References

1. Fauci AS, Lane HC, Redfield RR. Covid-19-navigating the uncharted. *New England Journal of Medicine*. 2020 Mar 26;382(13):1268-9. doi: 10.1056/NEJMe2002387.
2. Ali SA, Baloch M, Ahmed N, Ali AA, Iqbal A. The outbreak of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)-An emerging global health threat. *Journal of infection and public health*. 2020 Apr 1;13(4):644-6. doi: 10.1016/j.jiph.2020.02.033.
3. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX. & Zhong, NS (2020). Clinical characteristics of coronavirus disease. 2019:1708-20. doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
4. Wang J, Peng Y, Xu H, Cui Z, Williams RO. The COVID-19 vaccine race: challenges and opportunities in vaccine formulation. *AAPS PharmSciTech*. 2020 Aug;21(6):1-2. doi: 10.1208/s12249-020-01744-7.
5. Kaur RJ, Dutta S, Bhardwaj P, Charan J, Dhingra S, Mitra P, et al. Adverse events reported from COVID-19 vaccine trials: a systematic review. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*. 2021 Oct;36(4):427-39. doi: 10.1007/s12291-021-00968-z.
6. Goss AL, Samudralwar RD, Das RR, Nath A. ANA investigates: neurological complications of COVID-19 vaccines. *Annals of neurology*. 2021 May;89(5):856. doi: 10.1002/ana.26065.
7. Yoysey M, Clemens SA, Madhi SA, Weckx LY, Folegatti PM, Aley PK. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AXD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomized controlled trials in Brazil, South Africa and the UK. *Lancet*. 2021;397:99-111. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32661-1.
8. Baden LR, El Sahly HM, Essink B. Učinkovitost in varnost cepiva mRNA-1273 SARS-CoV-2. *N Engl J Med*. 2021;384(5):403-16. doi: 10.1056/NEJMoa2035389.
9. Lu L, Xiong W, Mu J, Zhang Q, Zhang H, Zou L, et al. The potential neurological effect of the COVID-19 vaccines: a review. *Acta Neurologica Scandinavica*. 2021 Jul;144(1):3-12. doi: 10.1111/ane.13417.
10. Nobuhiro Y, Hartung HP. Guillain-Barré syndrome. *N Engl J Med*. 2012;366(24):2294-304. doi: 10.1056/NEJMra1114525.
11. Hughes RA, Swan AV, Raphaël JC, Annane D, van Koningsveld R, van Doorn PA. Immunotherapy for Guillain-Barré syndrome: a systematic review. *Brain*. 2007 Sep 1;130(9):2245-57. doi: 10.1093/brain/awm004.
12. Kwong JC, Vasa PP, Campitelli MA, Hawken S, Wilson K, Rosella LC, et al. Risk of Guillain-Barré syndrome after seasonal influenza vaccination and influenza health-care encounters: a self-controlled study. *The Lancet Infectious Diseases*. 2013 Sep 1;13(9):769-76. doi: 10.1016/S1473-3099(13)70104-X.
13. Shin MD, Shukla S, Chung YH, Beiss V, Chan SK, Ortega-Rivera OA, et al. COVID-19 vaccine development and a potential nanomaterial path forward. *Nature nanotechnology*. 2020 Aug;15(8):646-55. doi: 10.1038/s41565-020-0737-y.
14. Keddie S, Pakpoor J, Mouselle C, Pipis M, Machado PM, Foster M, et al. Epidemiological and cohort study finds no association between COVID-19 and Guillain-Barré syndrome. *Brain*. 2021 Feb;144(2):682-93. doi: 10.1093/brain/awaa433.
15. Kuwabara S, Ogawara K, Misawa S, Koga M, Mori M, Hiraga A, et al. Does *Campylobacter jejuni* infection elicit "demyelinating" Guillain-Barré syndrome?. *Neurology*. 2004 Aug 10;63(3):529-33. doi: 10.1212/01.wnl.0000133205.05169.04.
16. Rodríguez Y, Rojas M, Pacheco Y, Acosta-Ampudia Y, Ramírez-Santana C, Monsalve DM, et al. Guillain-Barré syndrome, transverse myelitis and infectious diseases. *Cellular & molecular immunology*. 2018 Jun;15(6):547-62. doi: 10.1038/cmi.2017.142.
17. Filosto M, Piccinelli SC, Gazzina S, Foresti C, Frigeni B, Servalli MC, et al. Guillain-Barré syndrome and COVID-19: an observational multicentre study from two Italian hotspot regions. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2021 Jul 1;92(7):751-6. doi: 10.1136/jnnp-2020-324837.

18. Sun XL. The role of cell surface sialic acids for SARS-CoV-2 infection. *Glycobiology*. 2021 Oct;31(10):1245-53. doi: 10.1093/glycob/cwab032.
19. Sencer DJ, Millar JD. Reflections on the 1976 swine flu vaccination program. *Emerging infectious diseases*. 2006 Jan;12(1):29. doi: 10.3201/eid1201.051007.
20. Wang T, Wang Z, Guo Z. Headache and intracranial hypertension in Guillain-Barré syndrome: a case report and literature review. *International Journal of Neuroscience*. 2019 Dec 2;129(12):1179-82. doi: 10.1080/00207454.2019.1645139
21. Loza AM, Holroyd KB, Johnson SA, Pilgrim DM, Amato AA. Guillain-Barré syndrome in the placebo and active arms of a COVID-19 vaccine clinical trial: temporal associations do not imply causality. *Neurology*. 2021 Jun 1;96(22):1052-4. doi: 10.1212/WNL.0000000000011881.
22. Leonhard SE, Mandarakas MR, Gondim FA, Bateman K, Ferreira ML, Cornblath DR, et al. Diagnosis and management of Guillain-Barré syndrome in ten steps. *Nature Reviews Neurology*. 2019 Nov;15(11):671-83. doi: 10.1038/s41582-019-0250-9.