

## ارتباط بین دریافت واکسن آنفلوانزا با بستری شدن در بیمارستان و میرایی کلی در سالمندان: مطالعه‌ی مروری نظام‌مند و متاآنالیز

نیلای رضایی توابع<sup>۱</sup>، سلیمان خیری<sup>۲</sup>، معصومه سادات موسوی<sup>۳</sup>، عبدالله محمدیان هفشجانی<sup>۳</sup>

### مقاله مروری

### چکیده

**مقدمه:** طی سالیان اخیر، مطالعات مختلفی در زمینه‌ی بررسی نقش واکسن آنفلوانزا در کاهش خطر بستری و مرگ و میر ناشی از بیماری‌های مختلف در سالمندان انجام شده است، با این وجود نتایج آن‌ها تناقضات آشکاری را نشان می‌دهد. هدف از انجام پژوهش حاضر، بررسی ارتباط بین دریافت واکسن آنفلوانزا با خطر بستری در بیمارستان و مرگ و میر کلی در سالمندان بود.

**روش‌ها:** این مطالعه به صورت مرور نظام‌مند و متاآنالیز بر روی تحقیقات کارآزمایی بالینی که در بازه‌ی زمانی سال‌های ۱۹۸۰ تا ۲۰۲۰ در پایگاه‌های اطلاعاتی Scopus، Web of Science، Embase، Google Scholar، ScienceDirect، Cochrane، PubMed منتشر شده بود، انجام گردید. داده‌ها در نرم‌افزار Stata مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.  $P < 0/05$  به عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد.

**یافته‌ها:** در جستجوی اولیه، ۲۸۳ مقاله استخراج گردید که با در نظر گرفتن معیارهای تحقیق، در نهایت ۹ مطالعه‌ی کارآزمایی بالینی وارد متاآنالیز شد. بر اساس نتایج، نسبت شانس بستری در بیمارستان برای سالمندان به طور کلی،  $P < 0/001$ ،  $OR = 0/82$  -  $0/51$ ،  $CI = 0/51 - 0/82$ ، درصد،  $OR = 0/65$  و Odds ratio (OR) = ۰/۶۵ و نسبت شانس مرگ و میر کلی،  $P < 0/001$ ،  $OR = 0/97$  -  $0/92$ ،  $CI = 0/92 - 0/97$ ، درصد،  $OR = 0/95$  بود. در بررسی ارتباط بین دریافت واکسن آنفلوانزا و بستری شدن و مرگ و میر سالمندان، تورش انتشار مشاهده نشد.

**نتیجه‌گیری:** دریافت واکسن آنفلوانزا می‌تواند منجر به کاهش ۳۵ درصدی خطر بستری در بیمارستان و کاهش ۵ درصدی خطر مرگ و میر کلی در سالمندان شود. بنابراین، ممکن است دریافت این واکسن به عنوان یک مداخله‌ی پیش‌گیرانه از مرگ و میر سالمندان و بستری شدن آن‌ها در بیمارستان، کمک امیدوارکننده‌ای باشد.

**واژگان کلیدی:** واکسن آنفلوانزا؛ بستری در بیمارستان؛ مرگ و میر؛ سالمندان؛ مرور نظام‌مند؛ متاآنالیز

**ارجاع:** رضایی توابع نیلای، خیری سلیمان، موسوی معصومه سادات، محمدیان هفشجانی عبدالله. ارتباط بین دریافت واکسن آنفلوانزا با بستری شدن در بیمارستان و میرایی کلی در سالمندان: مطالعه‌ی مروری نظام‌مند و متاآنالیز. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۴۰۰؛ ۳۹ (۶۵۲): ۹۴۳-۹۳۴.

توسط سیستم‌های بهداشتی و ایجاد خسارت‌های سنگین اقتصادی و بهداشتی ناشی از آن، در نهایت تصمیم به واکسیناسیون هدفمند علیه آنفلوانزا گرفته شد (۳). نتایج مطالعات نشان داده است که واکسیناسیون یکی از مؤثرترین راه‌ها به منظور جلوگیری از ایجاد بیماری و کاهش هزینه‌های پزشکی ناشی از آن می‌باشد (۴).

در طی سالیان اخیر و با بهبود وضعیت تغذیه و بهداشت در سطح جوامع مختلف، میانگین سنی جمعیت و به عبارت دیگر، پیر شدن جمعیت‌ها افزایش یافته است. در آینده‌ای نزدیک، سالمندان قسمت عمده‌ای از جمعیت جهان را تشکیل خواهند داد. یکی از

### مقدمه

ویروس آنفلوانزا، از جمله ویروس‌های دارای RNA با تغییرپذیری بالا می‌باشد که پرندگان و پستانداران از جمله انسان را آلوده می‌کند. از سال ۱۹۵۹ میلادی تاکنون، این عامل بیش از ۴۲ اپیدمی در سراسر جهان ایجاد کرده است (۱). ویروس‌های آنفلوانزا می‌توانند باعث بیماری خفیف تا شدید و حتی مرگ به خصوص در افراد پرخطر مانند سالمندان، افرادی که در معرض خطر ابتلا به بیماری‌های قلبی-عروقی، سکنه‌ی مغزی، بیماری‌های کلیوی، نقص سیستم ایمنی و افراد دارای بیماری‌های مزمن پزشکی شود (۲). بر این اساس، به علت ضعف در کنترل این بیماری

۱- دانشجوی کارشناسی ارشد اپیدمیولوژی، کمیته‌ی تحقیقات دانشجویی، دانشکده‌ی بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد، شهرکرد، ایران

۲- استاد، گروه اپیدمیولوژی و آمار زیستی، دانشکده‌ی بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد، شهرکرد، ایران

۳- استادیار، مرکز تحقیقات مدل‌سازی در سلامت، دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد، شهرکرد، ایران

نویسنده‌ی مسؤول: عبدالله محمدیان هفشجانی: استادیار، مرکز تحقیقات مدل‌سازی در سلامت، دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد، شهرکرد، ایران

جامع و کامل متون منتشر شده در پایگاه‌های اطلاعاتی Scopus, ScienceDirect, Google Scholar, Embase, Web of Science و Cochrane و PubMed در بازه‌ی زمانی سال‌های ۱۹۸۰ تا مارس سال ۲۰۲۰ انجام گرفت. معیارهای مورد نظر این جستجو، «دریافت واکسن آنفلوانزا» به عنوان مواجهه و «مرگ و میر کلی» و «بستری شدن در بیمارستان» نیز به عنوان پیامد در نظر گرفته شد. بر این اساس، از کلید واژه‌های Hospitalization Influenza Vaccine Mortality و Mortality مترادف‌های آن بر اساس Medical Subject Headings (MeSH) استفاده گردید. جهت انجام جستجو بین کلمات مترادف، از عبارت Or و بین سه کلید واژه‌ی اصلی، از عبارت And استفاده شد. برای جستجو در هر کدام از بانک‌های اطلاعاتی، از دستورالعمل‌ها و راهنماهای مربوط به آن استفاده شد.

جهت اطمینان از دستیابی به همه‌ی تحقیقات منتشر شده در این زمینه، فهرست منابع مقالات بازبینی شده در جستجوی الکترونیک برای دستیابی به مطالعات مرتبط بازبینی گردید. علاوه بر این، جهت دسترسی به مقالاتی که امکان دریافت تمام متن آن‌ها از طریق پایگاه‌های اطلاعاتی وجود نداشت، نسبت به برقراری تماس از طریق پست الکترونیک با نویسندگان مربوطه برای دریافت متن کامل مقالات اقدام گردید. پس از جمع‌آوری مستندات و مقالات، مشخصات و چکیده‌ی آن‌ها وارد نرم‌افزار رفرنس‌نویسی EndNote شد و موارد تکراری با استفاده از این نرم‌افزار و همچنین، بررسی مجدد عناوین، حذف گردید. در مرحله‌ی بعد، با مرور عناوین، مقالات غیر مرتبط با هدف پژوهش کنار گذاشته شد و سپس از بین مطالعات باقی‌مانده با مراجعه به چکیده و همچنین، متن کامل مقاله، از مرتبط بودن آن با هدف مطالعه اطمینان حاصل شد و موارد غیر مرتبط حذف گردید. شکل ۱ فرایند شناسایی و انتخاب تحقیقات و چگونگی بررسی آن‌ها را برای ورود به مرور نظام‌مند و متاآنالیز به صورت شماتیک نشان می‌دهد.

**معیارهای ورود و خروج مقالات:** در پژوهش حاضر، تنها مقالات حاصل از کارآزمایی بالینی که به بررسی ارتباط بین دریافت واکسن آنفلوانزا و خطر بستری و یا مرگ و میر در افراد سالمند پرداخته بودند، مورد ارزیابی قرار گرفت. همچنین، باید خطر نسبی، نسبت مخاطره و یا نسبت شانس ارتباط بین مواجهه و پیامدهای تحت بررسی با در نظر گرفتن فاصله‌ی اطمینان ۹۵ درصد در مقاله ارائه شده باشد و یا بر اساس اطلاعات موجود در مقاله، قابل محاسبه باشد. مقالاتی که داده‌های کافی جهت محاسبه‌ی اندازه‌ی اثر و یا خطای معیار برای برآورد مربوطه را فراهم نکرده بودند، از تحقیق حذف شدند. همچنین، در مطالعه‌ی حاضر، جستجوها محدود به مطالعات انجام شده بر روی انسان بود.

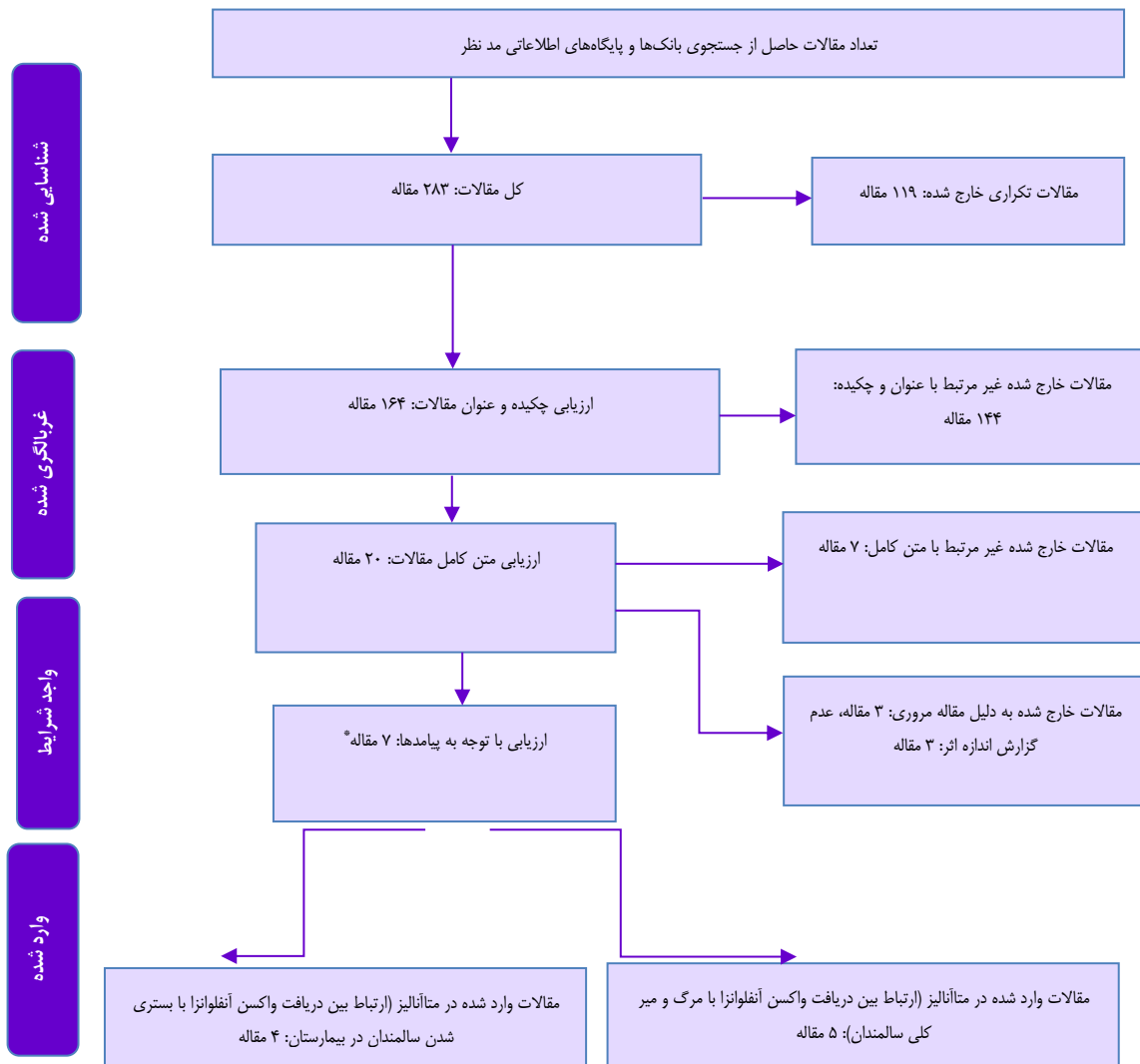
چالش‌های مهم مرتبط با پدیده‌ی سالمندی جمعیت، موضوع تأمین و اراییه‌ی خدمات سلامت برای این قشر از جمعیت می‌باشد. سالمندان با توجه به کاهش عملکرد جسمی و آسیب‌پذیری روانی‌شان، مصرف‌کننده‌ی عمده‌ی خدمات سلامت می‌باشند و افزایش جمعیت آن‌ها با افزایش تقاضا برای دریافت خدمات سلامت همراه می‌باشد (۸-۵). نتایج تحقیقات نشان می‌دهد که هزینه‌های درمانی گروه سنی بالای ۶۵ سال، بیش از پنج برابر کل هزینه‌های درمانی گروه سنی کمتر از ۶۵ سال است (۹).

در طی سالیان اخیر، پژوهش‌های مختلفی در سطح جهان در زمینه‌ی بررسی نقش واکسن آنفلوانزا در کاهش خطر بستری و مرگ و میر ناشی از بیماری‌های مختلف در سالمندان انجام شده است که در نسبت بالایی از مطالعات نشان داده شده است که واکسیناسیون آنفلوانزا، منجر به کاهش خطر بستری و یا مرگ و میر در افراد دریافت‌کننده‌ی واکسن می‌گردد (۱۰-۱۲). با این وجود، در برخی از تحقیقات مشاهده شد که دریافت واکسن آنفلوانزا، منجر به افزایش خطر بستری در بیمارستان (۱۳-۱۵) و یا مرگ و میر (۱۶، ۱۳) در دریافت‌کنندگان واکسن می‌شود؛ البته نتایج برخی از پژوهش‌ها نیز نشان داد که خطر بستری در بیمارستان و یا مرگ و میر در افراد دریافت‌کننده‌ی واکسن و افرادی که واکسن را دریافت نکرده‌اند، تفاوتی ندارد (۱۷-۱۸). بنابراین، نتایج مطالعات صورت گرفته در این زمینه تناقضات آشکاری دارند و بر اساس آن‌ها نمی‌توان به یک نتیجه‌گیری کلی در خصوص ارتباط بین دریافت واکسن آنفلوانزا با خطر بستری در بیمارستان و یا مرگ و میر در افراد سالمند دریافت‌کننده‌ی واکسن دست یافت. از آنجایی که یکی از بهترین روش‌ها برای دستیابی به یک پاسخ مشخص به یک سؤال علمی در حیطه‌ی سلامت، استفاده از تحقیقات مرور نظام‌مند و متاآنالیز با استفاده از نتایج مطالعات کارآزمایی بالینی می‌باشد، پژوهش حاضر با استفاده از نتایج مطالعات انجام شده در این زمینه به شیوه‌ی مرور نظام‌مند و متاآنالیز با هدف بررسی ارتباط بین دریافت واکسن آنفلوانزا با خطر بستری در بیمارستان و مرگ و میر کلی در سالمندان پرداخت.

## روش‌ها

**نوع مطالعه و جمعیت مورد بررسی:** این تحقیق از نوع مروری نظام‌مند و متاآنالیز بود که با استفاده از اطلاعات و داده‌های حاصل از مطالعات کارآزمایی بالینی که به بررسی ارتباط بین دریافت واکسن آنفلوانزا و خطر بستری در بیمارستان و مرگ و میر افراد سالمند طی سال‌های ۱۹۸۰ تا ۲۰۲۰ پرداخته‌اند، انجام شد.

**استراتژی و راهبردهای جستجو:** در پژوهش حاضر، جستجوی



شکل ۱. مطالعات انتخاب شده برای متآنالیز

\* دو مقاله هر دو پیامد مورد بررسی (بستری در بیمارستان و مرگ و میر کلی) را گزارش نموده‌اند.

در بسیاری از مطالعات، اثربخشی واکسن بر اساس رابطه‌ی ۱ محاسبه و ارایه شده بود (۱۹). در این موارد، بر اساس مقادیر اثربخشی ارایه شده، نسبت شانس و فاصله‌ی اطمینان مربوط به آن محاسبه گردید. در تحقیقاتی که گزارش‌های اندازه‌ی اثر برای دوره‌های زمانی و یا فصلی به صورت جداگانه محاسبه و ارایه شده بود، با استفاده از شیوه‌ی متآنالیز، از مقادیر ارایه شده، یک اندازه‌ی اثر کلی محاسبه گردید و در تجزیه و تحلیل در نظر گرفته شد. همچنین، در مطالعاتی که اندازه‌ی اثر گزارش نشده بود، اما اطلاعات مربوط به تعداد مشارکت‌کنندگان و واکسن‌های تزریق شده موجود بود، با استفاده از جدول ۲ در ۲، اندازه‌ی اثر و فاصله‌ی اطمینان مربوط به آن محاسبه گردید.

رابطه‌ی ۱:  $(1 - \text{نسبت شانس}) \times 100 = \text{Vaccine Effectiveness (VE)}$

**اطلاعات استخراج شده از مطالعات:** از مقالات نهایی وارد شده به پژوهش حاضر، اطلاعاتی همچون عنوان مطالعه، نوع مطالعه، نام نویسنده‌ی اول مقاله، سال انتشار، کشور محل انجام مطالعه، جنسیت افراد شرکت‌کننده در مطالعه، دامنه‌ی سنی افراد شرکت‌کننده در مطالعه، میانگین سنی شرکت‌کنندگان، اندازه‌ی نمونه، تعداد افراد گروه‌های مواجهه یافته و بدون مواجهه، مدت زمان پیگیری بیماران، وضعیت دریافت یا عدم دریافت واکسن آنفلوانزا در شرکت‌کنندگان، میزان بستری در بیمارستان، میزان بروز میرایی کلی، خطر نسبی و نسبت شانس به همراه فاصله‌ی اطمینان ۹۵ درصد مربوط به بستری شدن در بیمارستان و مرگ و میر کلی و عنوان متغیرهایی که با همسان‌سازی در مدل چند متغیره کنترل شدند، استخراج و جمع‌آوری گردید.

در پایگاه‌های اطلاعاتی با استفاده از کلید واژه‌های موجود در MeSH با ذکر Title/Abstract، ۲۸۳ مقاله جمع‌آوری شد. با تکرارگیری، ۱۱۹ مقاله حذف و ۱۶۴ مقاله باقی ماند. با بررسی تک‌تک عناوین مقالات، ۱۴۴ مقاله به دلیل مرتبط نبودن عنوان با هدف پژوهش، حذف شد و ۲۰ مقاله‌ی مرتبط با گروه سنی سالمندان در مطالعه باقی ماند. با بررسی مجدد، ۵ مقاله به دلیل نداشتن متن کامل و ۳ مقاله به دلیل عدم گزارش اندازه‌ی اثر و ۳ مقاله به دلیل مروری بودن، از تحقیق خارج گردید و ۹ مقاله باقی ماند. با بررسی اندازه‌ی اثر گزارش شده در تحقیقات مرتبط با هدف پژوهش، ۴ مقاله جهت بستری شدن در بیمارستان (۲۴-۲۷) و ۵ مقاله جهت مرگ و میر کلی (۲۸-۳۰، ۲۶، ۲۴) وارد متاآنالیز شد.

#### ارتباط بین دریافت واکسن آنفلوانزا و بستری شدن در بیمارستان:

به طور کلی در زمینه‌ی بررسی ارتباط بین دریافت واکسن آنفلوانزا و خطر بستری در بیمارستان، ۴ مقاله‌ی کارآزمایی بالینی بازایی شد که طی سال‌های ۱۹۹۴ تا ۲۰۱۱ در کشورهای تایلند، کره‌ی جنوبی، فنلاند و هلند در مجموع بر روی ۶۱۸۰ نفر انجام شده بود. مدت زمان پیگیری شرکت‌کنندگان در مطالعات مختلف، از ۵ تا ۲۴ ماه متفاوت بود. همچنین، هر ۴ مقاله از نظر ارزیابی کیفیت در گروه مطالعات باکیفیت خوب طبقه‌بندی شدند (جدول ۱).

متغیرهای تطبیق داده شده در بررسی ارتباط بین دریافت واکسن آنفلوانزا و خطر بستری در بیمارستان در مطالعات مختلف، در جدول ۲ ارائه شده است.

بر اساس متاآنالیز بر روی نتایج مطالعات کارآزمایی بالینی تصادفی‌سازی شده‌ی وارد شده به مطالعه (۲۷-۲۴)، نسبت شانس بستری در بیمارستان برای سالمندان به طور کلی با  $P < 0.001$  و  $95\% \text{ CI Confidence interval} = 0.51 - 0.82$  در بیمارستان برای سالمندان به طور کلی با  $P < 0.001$  و  $OR \text{ Odds ratio} = 0.65$  می‌باشد. به عبارت دیگر، نتایج متاآنالیز نشان داد که نسبت به سالمندانی که واکسن آنفلوانزا را دریافت نکرده‌اند، نسبت شانس بستری در بیمارستان در افراد دریافت‌کننده‌ی واکسن آنفلوانزا ۳۵ درصد کاهش یافته است که این اختلاف معنی‌دار می‌باشد (شکل ۲).

**ارزیابی کیفیت مقالات:** جهت ارزیابی کیفیت مقالات، از چک‌لیست Jadad scale به دلیل قابلیت امتیازدهی کمی استفاده شد (۲۱-۲۰). این چک‌لیست جهت ارزیابی کیفیت مطالعات کارآزمایی بالینی تصادفی شده مورد استفاده قرار می‌گیرد. چک‌لیست مذکور دارای سه بخش تصادفی‌سازی، کورسازی و اطلاعاتی در خصوص کل جمعیت مورد مطالعه می‌باشد. حداکثر و حداقل امتیازی که با استفاده از این چک‌لیست می‌توان به یک مقاله داد، به ترتیب ۵ و صفر است. بر اساس مقیاس Jadad امتیازات بین صفر تا ۲، ۳ تا ۴ و بیشتر از ۴ به ترتیب برای مقالات با کیفیت پایین، متوسط و بالا تعریف شده است (۲۳-۲۲).

با توجه به میزان بروز کم پیامدهای (بستری و مرگ و میر) مورد بررسی، نسبت شانس و نسبت مخاطره‌ی برآورد شده در مطالعات گوناگون، به عنوان برآوردی از خطر نسبی و معادل همدیگر در نظر گرفته شد. وجود ناهمگنی یا هرگونه عدم یکنواختی در مطالعات وارد شده در متاآنالیز، با استفاده از آزمون‌های آماری و گرافیکی بررسی گردید. همچنین، ناهمگنی آماری در شاخص‌های مورد ارزیابی در تحقیقات وارد شده به متاآنالیز با استفاده از Q-Test ( $\chi^2$ ) و یا  $I^2$  مورد ارزیابی قرار گرفت. جهت گزارش مقدار کمی ناهمگنی، از آزمون  $I^2$  و به منظور بررسی ناهمگنی به روش گرافیکی، از نمودار انباشت (Forest Plot) استفاده شد. با استفاده از آزمون  $\chi^2$ ، تفاوت مشاهده شده در نتایج مطالعات بررسی و با استفاده از نتایج این آزمون جهت تعیین نوع مدل [ثابت (Fixed) یا تصادفی (Random)] بر اساس مقادیر اندازه‌ی اثر گزارش شده مطالعات مختلف، تصمیم‌گیری شد. در مطالعه‌ی حاضر از مدل ثابت برای انجام برآوردها استفاده گردید. به منظور ارزیابی تورش انتشار، نمودار کیفی و آزمون رگرسیون نامتقارن Egger و Begg مورد استفاده قرار گرفت. تمام تجزیه و تحلیل‌ها در نرم‌افزار Stata نسخه‌ی ۱۲ (StataCorp., College Station, TX) انجام شد و سطح معنی‌داری،  $0.05$  در نظر گرفته شد.

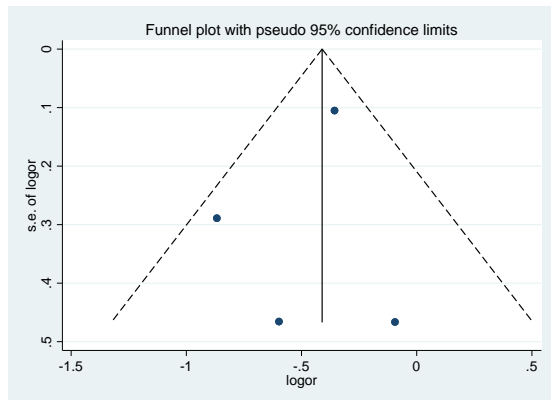
#### یافته‌ها

مقالات وارد شده به مطالعه: طبق شکل ۱، با جستجوی الکترونیکی

جدول ۱. ویژگی‌های مطالعات وارد شده در متاآنالیز جهت بررسی ارتباط بین دریافت واکسن آنفلوانزا با بستری شدن سالمندان در بیمارستان

منابع	کشور	نوع مطالعه	حجم نمونه	نسبت شانس و فاصله‌ی اطمینان ۹۵ درصد	مدت پیگیری	ارزیابی کیفیت مقالات بر اساس مقیاس Jadad
Phrommintikul و همکاران (۲۷)	تایلند	کارآزمایی بالینی تصادفی	۴۴۲	۰/۷۰ (۰/۵۷-۰/۸۶)	۲ سال	۶/۵
De Villiers و همکاران (۲۴)	کره‌ی جنوبی	کارآزمایی بالینی تصادفی	۳۲۴۲	۰/۹۱ (۰/۳۶-۲/۲۷)	۸ ماه	۴/۰
Ciszewski و همکاران (۲۶)	فنلاند	کارآزمایی بالینی تصادفی	۶۵۸	۰/۵۵ (۰/۲۲-۱/۳۷)	۱۰ ماه	۵/۰
Govaert و همکاران (۲۵)	هلند	کارآزمایی بالینی تصادفی	۱۸۳۸	۰/۴۲ (۰/۲۳-۰/۷۴)	۵ ماه	۵/۰

ارتباط بین دریافت واکسن آنفلوانزا و مرگ و میر کلی سالمندان: به طور کلی، در زمینه‌ی بررسی ارتباط بین دریافت واکسن آنفلوانزا و خطر مرگ و میر کلی در سالمندان، ۵ مقاله‌ی کارآزمایی (۲۸-۳۰، ۲۴، ۲۶) طی سال‌های ۲۰۰۴ تا ۲۰۱۹ در کشورهای تایلند، کره‌ی جنوبی، فنلاند، انگلستان و هلند در مجموع بر روی ۳۱۰۷۵ نفر انجام شده است. مدت زمان پیگیری شرکت‌کنندگان در مطالعات مختلف، از ۸ تا ۲۷۶ ماه متفاوت بود. همچنین، هر ۵ مقاله از نظر ارزیابی کیفیت در گروه مطالعات باکیفیت خوب طبقه‌بندی شدند (جدول ۳).



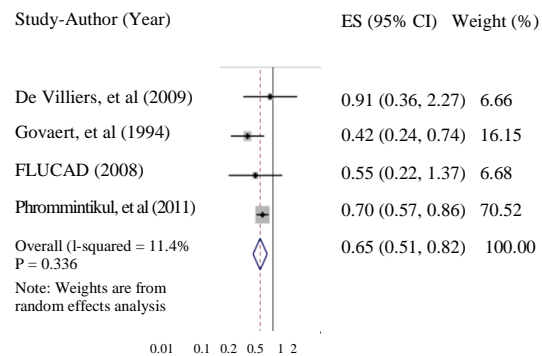
شکل ۳. ارزیابی تورش انتشار در بررسی ارتباط بین دریافت واکسن آنفلوانزا با بستری شدن در بیمارستان

ارتباط بین دریافت واکسن آنفلوانزا و مرگ و میر کلی سالمندان: به طور کلی، در زمینه‌ی بررسی ارتباط بین دریافت واکسن آنفلوانزا و خطر مرگ و میر کلی در سالمندان، ۵ مقاله‌ی کارآزمایی (۲۸-۳۰، ۲۴، ۲۶) طی سال‌های ۲۰۰۴ تا ۲۰۱۹ در کشورهای تایلند، کره‌ی جنوبی، فنلاند، انگلستان و هلند در مجموع بر روی ۳۱۰۷۵ نفر انجام شده است. مدت زمان پیگیری شرکت‌کنندگان در مطالعات مختلف، از ۸ تا ۲۷۶ ماه متفاوت بود. همچنین، هر ۵ مقاله از نظر ارزیابی کیفیت در گروه مطالعات باکیفیت خوب طبقه‌بندی شدند (جدول ۳).

جدول ۲. متغیرهای تطبیق شده جهت بررسی ارتباط تأثیر دریافت واکسن آنفلوانزا با بستری شدن سالمندان در بیمارستان

منابع	متغیرهای تطبیق داده شده
Phrommintikul و همکاران (۲۷)	سن، جنسیت، کراتینین سرم، درمان با مهارکننده‌های آنزیم مبدل آنژیوتانسین و عروق کرونر
De Villiers و همکاران (۲۴)	تب کمتر یا مساوی ۳۷ درجه‌ی سانتی‌گراد، سرفه، گلودرد، سن، جنسیت، آبریزش بینی، گرفتگی بینی، سردرد
Ciszewski و همکاران (۲۶)	سن، جنسیت مذکر، وزن، قه، زندگی در شهر
Govaert و همکاران (۲۵)	سن، جنسیت، واکسیناسیون قبلی آنفلوانزا و ...، وضعیت سهولت

سوگیری انتشار: در بررسی ارتباط واکسن آنفلوانزا با بستری شدن سالمندان در بیمارستان، با استفاده از آزمون Begg's (P = ۰/۹۸۸) و Eggers (P = ۰/۵۲۲)، سوگیری انتشار مشاهده نشد. همچنین، نمودار کیفی جهت بررسی سوگیری انتشار در بررسی ارتباط بین دریافت واکسن آنفلوانزا و بستری در بیمارستان در سالمندان در شکل ۳ ارائه شده است.

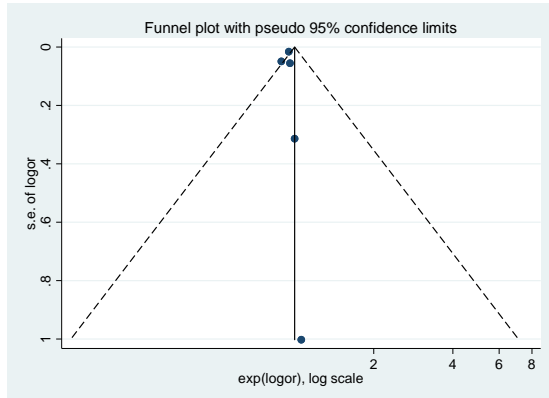


شکل ۲. ارزیابی انباشت ارتباط بین دریافت واکسن آنفلوانزا با خطر بستری شدن سالمندان در بیمارستان

جدول ۳. ویژگی‌های مطالعات وارد شده در متآنالیز جهت بررسی ارتباط بین دریافت واکسن آنفلوانزا با مرگ و میر سالمندان

منابع	کشور	نوع مطالعه	حجم نمونه	نسبت شانس و فاصله‌ی اطمینان ۹۵ درصد	مدت پیگیری	ارزیابی کیفیت مقالات بر اساس مقیاس Jadad
Fireman و همکاران (۳۰)	تایلند	کارآزمایی بالینی تصادفی	۴۴۲	۰/۹۵ (۰/۹۲-۰/۹۸)	۱۰ ماه	۵
De Villiers و همکاران (۲۴)	کره‌ی جنوبی	کارآزمایی بالینی تصادفی	۳۲۴۲	۱/۰۰ (۰/۵۴-۱/۸۵)	۸ ماه	۵
Ciszewski و همکاران (۲۶)	فنلاند	کارآزمایی بالینی تصادفی	۶۵۸	۱/۰۶ (۰/۱۵-۷/۵۶)	۱۰ ماه	۵
Armstrong و همکاران (۲۹)	انگلستان	کارآزمایی بالینی تصادفی	۲۴۵۳۵	۰/۸۹ (۰/۸۰-۰/۹۸)	۸ ماه	۵
Verhees و همکاران (۲۸)	هلند	کارآزمایی بالینی تصادفی	۲۱۹۸	۰/۹۶ (۰/۸۷-۱/۰۷)	۲۵ سال	۵

سوگیری انتشار: در بررسی ارتباط واکسن آنفلوانزا با مرگ و میر کلی سالمندان، با استفاده از آزمون Begg's ( $P = 0/327$ ) و Eggers ( $P = 0/210$ )، سوگیری انتشار مشاهده نشد. همچنین، نمودار قیفی جهت بررسی سوگیری انتشار در بررسی ارتباط بین دریافت واکسن آنفلوانزا و مرگ و میر کلی در سالمندان در شکل ۵ ارائه شده است.



شکل ۵. ارزیابی تورش انتشار در بررسی ارتباط بین دریافت واکسن آنفلوانزا با مرگ و میر در سالمندان

### بحث

هدف از انجام مرور نظام‌مند و متآنالیز حاضر، بررسی ارتباط بین دریافت واکسن آنفلوانزا در سالمندان با بستری شدن در بیمارستان و مرگ میر کلی بود. بر اساس متآنالیز بر روی نتایج مطالعات کارآزمایی بالینی تصادفی سازی شده (۲۷-۲۴)، نسبت شانس بستری در بیمارستان در افراد دریافت‌کننده واکسن آنفلوانزا نسبت به سالمندانی که واکسن آنفلوانزا دریافت نکرده‌اند، ۳۵ درصد و نسبت شانس مرگ و میر کلی ۵ درصد کاهش یافت. بنابراین، دریافت واکسن آنفلوانزا می‌تواند در کاهش بستری در بیمارستان و مرگ و میر کلی سالمندان مؤثر باشد. در تحقیق مرور نظام‌مند و متآنالیز Lee و همکاران که با هدف بررسی تأثیر دریافت واکسن آنفلوانزا بر پیشگیری از مرگ و میر ناشی از سکته مغزی انجام شد، مشخص گردید که دریافت واکسن آنفلوانزا اثرات محافظتی در برابر رخداد سکته مغزی دارد (۳) که با یافته‌های پژوهش حاضر همسو بود.

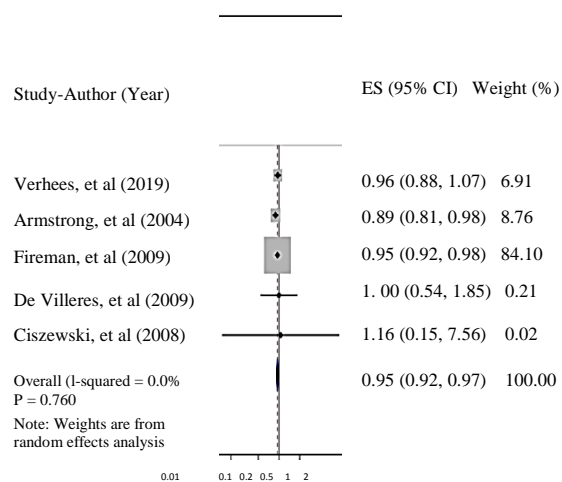
البته تأثیرات محافظت‌کنندگی واکسن آنفلوانزا در برابر شانس بستری در بیمارستان و یا مرگ و میر در مطالعات دیگر نیز به نحوی مورد ارزیابی قرار گرفته است. نتایج تحقیق Liu و همکاران که با هدف بررسی تأثیر واکسیناسیون سالانه آنفلوانزا بر مرگ و میر و بستری شدن در بیمارستان مسن مبتلا به بیماری ایسکمیک قلب در کشور تایوان انجام شد، نشان داد که واکسن آنفلوانزا دارای اثرات محافظتی در برابر بستری شدن و مرگ و میر سالمندان می‌باشد؛ به گونه‌ای که واکسیناسیون در

متغیرهای تطبیق داده شده در بررسی ارتباط بین دریافت واکسن آنفلوانزا و مرگ و میر کلی در سالمندان در جدول ۴ قابل مشاهده می‌باشد.

جدول ۴. متغیرهای تطبیق شده جهت بررسی ارتباط تأثیر دریافت واکسن آنفلوانزا با مرگ و میر کلی سالمندان

منابع	متغیرهای تطبیق داده شده
Verhees و همکاران (۲۸)	جنسیت، سن، وضعیت سیگار کشیدن، بیماری ریوی، بیماری‌های قلبی، دیابت شیرین و واکسن‌های قبلی
De Villiers و همکاران (۲۴)	تب کمتر یا مساوی ۳۷ درجه سانتی‌گراد، سرفه، گلودرد، سن، جنسیت، آبریزش بینی، سردرد، گرفتگی بینی
Fireman و همکاران (۳۰)	سن، جنسیت مذکر، وزن، قد، زندگی در شهر
Ciszewski و همکاران (۲۶)	سن، جنسیت، واکسیناسیون قبلی آنفلوانزا و...، وضعیت سهولت
Armstrong و همکاران (۲۹)	سن و جنسیت

بر اساس متآنالیز بر روی نتایج مطالعات کارآزمایی بالینی تصادفی سازی شده‌ی وارد شده به مطالعه (۲۸-۳۰، ۲۶، ۲۴)، نسبت شانس مرگ و میر کلی در سالمندان به طور کلی،  $P < 0/001$ ،  $OR = 0/95$ ،  $CI = 0/92 - 0/97$  می‌باشد. به عبارت دیگر، نتایج این متآنالیز نشان داد که نسبت شانس مرگ و میر کلی در سالمندان دریافت‌کننده واکسن آنفلوانزا نسبت به سالمندانی که واکسن آنفلوانزا دریافت نکرده‌اند، ۵ درصد کاهش یافته است که این اختلاف معنی‌دار بود (شکل ۴).



شکل ۴. ارزیابی اثبات بررسی ارتباط بین دریافت واکسن آنفلوانزا با مرگ و میر کلی سالمندان

واکسینه در مقایسه با افراد غیر واکسینه، برابر  $CI = 0/61 - 1/17$  و ۹۵ درصد  $= 0/85$  می‌باشد (۳۷). بنابراین، احتمالاً دلیل معنی‌دار نشدن ارتباط بین مواجهه و پیامد مورد بررسی در برخی از تحقیقات مشاهده‌ای (هم‌گروهی، مقطعی، مورد-شاهدی و...)، خطای تصادفی ناشی از نمونه‌گیری و یا عدم کنترل متغیرهای بالقوه‌ی مخدوش‌کننده و یا وجود مخدوش‌کننده‌ی ابقایی می‌باشد. با این وجود، به دلیل وجود مرحله‌ی تصادفی‌سازی در پژوهش‌های کارآزمایی بالینی، می‌توان در صورتی که تصادفی‌سازی به خوبی انجام شده باشد و حجم نمونه مناسب باشد، اطمینان حاصل کرد که متغیرهای مخدوش‌کننده به صورت یکنواخت در بین گروه‌های مورد بررسی توزیع شده باشند.

نتایج مطالعات انجام شده در زمینه‌ی ارتباط بین دریافت واکسن آنفلوانزا و بستری و مرگ و میر در سالمندان متناقض می‌باشد. با این وجود، نتایج تحقیق حاضر که به صورت مروری نظام‌مند و متآنالیز بر روی نتایج حاصل از پژوهش‌های کارآزمایی بالینی به عنوان استاندارد طلایی در بین انواع طرح‌های مطالعاتی انجام شد، می‌تواند در ارایه‌ی یک پاسخ مناسب در این زمینه بسیار کمک‌کننده باشد. بنابراین، به نظر می‌رسد نتایج تحقیق حاضر می‌تواند در تصمیم‌گیری افراد سالمند جهت دریافت واکسن آنفلوانزا و همچنین، ارایه‌ی توصیه‌های پیشگیرانه به متخصصان سلامت بر اساس شواهد علمی، بسیار مفید واقع گردد.

پژوهش حاضر دارای محدودیت‌هایی بود. یکی از اساسی‌ترین محدودیت‌ها، تعداد کم مطالعات کارآزمایی بالینی که به بررسی ارتباط بین دریافت واکسن و بستری شدن در بیمارستان (۴ مطالعه) و مرگ و میر کلی (۵ مطالعه) پرداخته باشند، بود. همچنین، به علت تعداد کم مطالعات صورت گرفته در این زمینه، تحقیقات یافت شده نمی‌توانند الگوی مناسبی از ارتباط بین مواجهه و پیامدهای تحت بررسی در نقاط مختلف جهان را ارایه نماید.

### نتیجه‌گیری

دریافت واکسن آنفلوانزا می‌تواند منجر به کاهش ۳۵ درصدی خطر بستری در بیمارستان و کاهش ۵ درصدی خطر مرگ و میر کلی در سالمندان شود. بنابراین، ممکن است دریافت این واکسن به عنوان یک مداخله‌ی پیشگیرانه از مرگ و میر سالمندان و بستری شدن آن‌ها در بیمارستان، کمک امیدوارکننده‌ای باشد. با این وجود، مطالعات بالینی بیشتری به منظور ارزیابی این رابطه و سهم بالقوه‌ی آن در بهبود نتایج بهداشتی برای سالمندان و مرگ و میر کلی آن‌ها باید انجام شود.

فصل آنفلوانزا، منجر به کاهش نسبت مخاطره‌ی مرگ و میر بستری شدن در بیمارستان به علت بیماری‌های قلبی-عروقی  $CI = 0/35 - 0/49$  Confidence interval (۹۵ درصد  $= 0/42$ ) و  $CI = 0/76 - 0/93$  (۹۵ درصد  $= 0/84$ ) می‌گردد. همچنین، در سایر فصول، واکسیناسیون منجر به کاهش مرگ و میر کلی در بیماران مبتلا به بیماری‌های قلبی-عروقی  $CI = 0/68 - 0/90$  (۹۵ درصد  $= 0/78$ ) می‌شود (۳۱).

در پژوهش Wang و همکاران که بر روی ۴۴۵۴ بیمار مبتلا به دیابت واکسینه شده و ۴۵۷۱ بیمار مبتلا به دیابت واکسینه نشده انجام شد، خطر ابتلا به ذات‌الریه یا آنفلوانزا، نارسایی تنفسی، نیاز به مراقبت‌های ویژه، بستری شدن در بیمارستان و مرگ و میر کلی در طی یک سال اول پس از دریافت واکسن مورد بررسی قرار گرفت و مشخص گردید که در گروه واکسینه شده، موارد کمتری از ذات‌الریه یا آنفلوانزا و نارسایی تنفسی نسبت به گروه غیر واکسینه مشاهده شد. همچنین، در گروه واکسینه شده، میزان بستری شدن در بیمارستان ۱۱ درصد کمتر از گروه غیر واکسینه (میزان رخداد  $29/6$  در مقابل  $33/1$  در هر ۱۰۰ نفر در سال) با نسبت مخاطره‌ی تطبیق شده  $CI = 0/81 - 0/96$  (۹۵ درصد  $= 0/88$ ) بود. نسبت مخاطره‌ی بستری در بخش مراقبت‌های ویژه در گروه واکسینه،  $CI = 0/19 - 0/47$  (۹۵ درصد  $= 0/30$ ) و نسبت مخاطره‌ی مرگ و میر کلی،  $CI = 0/36 - 0/54$  (۹۵ درصد  $= 0/44$ ) می‌باشد. همچنین، دریافت واکسن آنفلوانزا در افراد واکسینه در مقایسه با افراد غیر واکسینه، منجر به کاهش ۱۲۸۳ دلاری هزینه‌ی بستری در بیمارستان گردید (۳۲).

نتایج مطالعه‌ی Puig-Barbera و همکاران نشان داد که دریافت واکسن آنفلوانزا در سالمندان، منجر به کاهش نیاز به بستری در بیمارستان و همچنین، طول دوره‌ی بستری می‌شود (۳۳). در بیشتر مطالعاتی که جامعه‌ی آماری بیشتر از ۱۰ هزار نفر داشتند، نقش محافظتی واکسن آنفلوانزا در پیشگیری از بستری شدن سالمندان در بیمارستان تأیید شده است (۳۴-۳۵).

در برخی از تحقیقات، تأثیر محافظت‌کنندگی واکسن آنفلوانزا در برابر خطر بستری در بیمارستان و یا مرگ و میر کلی به اثبات نرسیده است. به عنوان مثال، در پژوهش Oura و همکاران که به صورت هم‌گروهی بر روی ۱۰۰۰ نفر در کشور ژاپن انجام شد، مشاهده گردید که نسبت مخاطره‌ی بستری در بیمارستان در افراد سالمند واکسینه شده در مقایسه با افراد غیر واکسینه،  $CI = 0/29 - 0/37$  (۹۵ درصد  $= 1/25$ ) می‌باشد (۳۶) که البته این افزایش خطر از نظر آماری معنی‌دار نبود. نتایج مطالعه‌ی Hung و همکاران که به صورت هم‌گروهی آینده‌نگر در هنگ‌کنگ بر روی ۲۷۴۶۹ نفر انجام شد، نشان داد که نسبت مخاطره‌ی بستری در بیمارستان در افراد سالمند

اپیدمیولوژی با کد IR.SKUMS.REC.1399.176 مصوب کمیته‌ی اخلاق در پژوهش دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد می‌باشد.

### تشکر و قدردانی

پژوهش حاضر برگرفته از پایان‌نامه‌ی مقطع کارشناسی ارشد رشته‌ی



### References

- Krammer F, Smith GJD, Fouchier RAM, Peiris M, Kedzierska K, Doherty PC, et al. Influenza. *Nat Rev Dis Primers* 2018; 4(1): 3.
- Kiani MA, Ghazanfarpour M, Saeidi M. Influenza: A unique disease. *Int J Pediatr*. 2019; 7(4): 9349-54.
- Lee KR, Bae JH, Hwang IC, Kim KK, Suh HS, Ko KD. Effect of influenza vaccination on risk of stroke: A systematic review and meta-analysis. *Neuroepidemiology* 2017; 48(3-4): 103-10.
- Pakzad R, Mohammadian-Hafshejani A, Khosravi B, Soltani S, Pakzad I, Mohammadian M, et al. The incidence and mortality of esophageal cancer and their relationship to development in Asia. *Ann Transl Med* 2016; 4(2): 29.
- Hazra NC, Rudisill C, Gulliford MC. Determinants of health care costs in the senior elderly: Age, comorbidity, impairment, or proximity to death? *Eur J Health Econ* 2018; 19(6): 831-42.
- Almasi Z, Mohammadian-Hafshejani A, Salehiniya H. Incidence, mortality, and epidemiological aspects of cancers in Iran; differences with the world data. *J BUON* 2016; 21(4): 994-1004.
- Razi S, Enayatrads M, Mohammadian-Hafshejani A, Salehiniya H, Fathali-Loy-Dizaji M, Soltani S. The epidemiology of skin cancer and its trend in Iran. *Int J Prev Med* 2015; 6: 64.
- Arabsalmani M, Mohammadian-Hafshejani A, Ghoncheh M, Hadadian F, Towhidi F, Vafae K, et al. Incidence and mortality of kidney cancers, and human development index in Asia; a matter of concern. *J Nephropathol* 2017; 6(1): 30-42.
- Rasel M, Ardalan A. The future of ageing and its health care costs: A warning for health system. *Salmand Iran J Ageing* 2007; 2(2): 300-5.
- Chen CM, Chen HJ, Chen WS, Lin CC, Hsu CC, Hsu YH. Clinical effectiveness of influenza vaccination in patients with rheumatoid arthritis. *Int J Rheum Dis* 2018; 21(6): 1246-53.
- Mulpuru S, Li L, Ye L, Hatchette T, Andrew MK, Ambrose A, et al. Effectiveness of influenza vaccination on hospitalizations and risk factors for severe outcomes in hospitalized patients with COPD. *Chest* 2019; 155(1): 69-78.
- Wang IK, Lin CL, Lin PC, Chang SN, Chou CY, Yen TH, et al. Seasonal influenza vaccination is associated with reduced morbidity and mortality in peritoneal dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2016; 31(2): 269-74.
- Anderson ML, Dobkin C, Gorry D. The effect of influenza vaccination for the elderly on hospitalization and mortality: an observational study with a regression discontinuity design. *Ann Intern Med* 2020; 172(7): 445-52.
- Gilca R, Skowronski DM, Douville-Fradet M, Amini R, Boulianne N, Rouleau I, et al. Mid-season estimates of influenza vaccine effectiveness against influenza a(h3n2) hospitalization in the elderly in Quebec, Canada, January 2015. *PLoS One* 2015; 10(7): e0132195.
- Kaseltz TB, Martin ET, Power LE, Cinti S. *Infectious Diseases in Clinical Practice* 2019; 27(6): 328-33.
- Yokomichi H, Kurihara S, Yokoyama T, Inoue E, Tanaka-Taya K, Kono S, et al. The pandemic influenza A (H1N1) 2009 vaccine does not increase the mortality rate of idiopathic interstitial pneumonia: a matched case-control study. *PLoS One* 2014; 9(2): e88927.
- Song JY, Noh JY, Lee JS, Wie SH, Kim YK, Lee J, et al. Effectiveness of influenza and pneumococcal polysaccharide vaccines against influenza-related outcomes including pneumonia and acute exacerbation of cardiopulmonary diseases: Analysis by dominant viral subtype and vaccine matching. *PLoS One* 2018; 13(12): e0207918.
- Zhang D, Zhang Y, Wang Q, Lock J, Pan Y, Cui S, et al. The effectiveness of influenza vaccination in preventing hospitalizations in elderly in Beijing, 2016-18. *Vaccine* 2019; 37(13): 1853-8.
- Pebody RG, Zhao H, Whitaker HJ, Ellis J, Donati M, Zambon M, et al. Effectiveness of influenza vaccine in children in preventing influenza associated hospitalisation, 2018/19, England. *Vaccine* 2020; 38(2): 158-64.
- Hendarto A, Yosia M, Sastroasmoro S. Quality analysis of randomized controlled trials reporting in the field of pediatrics by Indonesian researchers. *J Evid Based Med* 2019; 12(2): 105-12.
- Kim SY, Kim KN, Kim DW, Kang MS. Reporting quality analysis of randomized controlled trials in journal of neurosurgical anesthesia: A methodological assessment. *J Neurosurg Anesthesiol* 2021; 33(2): 154-60.
- Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996; 17(1): 1-12.
- Altman DG, Schulz KF, Moher D, Egger M, Davidoff F, Elbourne D, et al. The revised CONSORT statement for reporting randomized trials: Explanation and elaboration. *Ann Intern Med* 2001; 134(8): 663-94.
- De Villiers PJ, Steele AD, Hiemstra LA, Rappaport R, Dunning AJ, Gruber WC, et al. Efficacy and safety of a live attenuated influenza vaccine in adults 60 years of age and older. *Vaccine* 2009; 28(1): 228-34.
- Govaert TM, Thijs CT, Masurel N, Sprenger MJ, Dinant GJ, Knottnerus JA. The efficacy of influenza vaccination in elderly individuals. A randomized double-blind placebo-controlled trial. *JAMA* 1994; 272(21): 1661-5.
- Ciszewski A, Bilinska ZT, Brydak LB, Kepka C, Kruk M, Romanowska M, et al. Influenza vaccination in secondary prevention from coronary ischaemic events in coronary artery disease: FLUCAD study.



- Eur Heart J 2008; 29(11): 1350-8.
27. Phrommintikul A, Kuanprasert S, Wongcharoen W, Kanjanavanit R, Chaiwarith R, Sukonthasarn A. Influenza vaccination reduces cardiovascular events in patients with acute coronary syndrome. *Eur Heart J* 2011; 32(14): 1730-5.
  28. Verhees RAF, Thijs C, Ambergen T, Dinant GJ, Knottnerus JA. Influenza vaccination in the elderly: 25 years follow-up of a randomized controlled trial. No impact on long-term mortality. *PLoS One* 2019; 14(5): e0216983.
  29. Armstrong BG, Mangtani P, Fletcher A, Kovats S, McMichael A, Pattenden S, et al. Effect of influenza vaccination on excess deaths occurring during periods of high circulation of influenza: cohort study in elderly people. *BMJ* 2004; 329(7467): 660.
  30. Fireman B, Lee J, Lewis N, Bembom O, van der Laan M, Baxter R. Influenza vaccination and mortality: Differentiating vaccine effects from bias. *Am J Epidemiol* 2009; 170(5): 650-6.
  31. Liu IF, Huang CC, Chan WL, Huang PH, Chung CM, Lin SJ, et al. Effects of annual influenza vaccination on mortality and hospitalization in elderly patients with ischemic heart disease: A nationwide population-based study. *Prev Med* 2012; 54(6): 431-3.
  32. Wang IK, Lin CL, Chang YC, Lin PC, Liang CC, Liu YL, et al. Effectiveness of influenza vaccination in elderly diabetic patients: A retrospective cohort study. *Vaccine* 2013; 31(4): 718-24.
  33. Puig-Barbera J, Diez-Domingo J, Varea AB, Chavarri GS, Rodrigo JA, Hoyos SP, et al. Effectiveness of MF59-adjuvanted subunit influenza vaccine in preventing hospitalisations for cardiovascular disease, cerebrovascular disease and pneumonia in the elderly. *Vaccine* 2007; 25(42): 7313-21.
  34. Ortvqvist A, Granath F, Askling J, Hedlund J. Influenza vaccination and mortality: prospective cohort study of the elderly in a large geographical area. *Eur Respir J* 2007; 30(3): 414-22.
  35. Nichol KL, Nordin J, Mullooly J, Lask R, Fillbrandt K, Iwane M. Influenza vaccination and reduction in hospitalizations for cardiac disease and stroke among the elderly. *N Engl J Med* 2003; 348(14): 1322-32.
  36. Oura A, Ohnishi H, Hara M, Sakauchi F, Fushiki Y, Mori M. Effectiveness of Influenza vaccines in reducing risk of acute febrile illness among community-dwelling elderly, 2006-07 seasons: Population-based cohort study in Japan. *Sapporo Med J* 2009; 78: 31-7.
  37. Hung IF, Leung AY, Chu DW, Leung D, Cheung T, Chan CK, et al. Prevention of acute myocardial infarction and stroke among elderly persons by dual pneumococcal and influenza vaccination: A prospective cohort study. *Clin Infect Dis* 2010; 51(9): 1007-16.

## The Relationship between Influenza Vaccine and Hospitalization and Mortality in the Elderly: A Systematic Review and Meta-Analysis

Nilay Rezaei-Tavabe<sup>1</sup>, Soleiman Kheiri<sup>2</sup>, Masoumeh Sadat Mousavi<sup>3</sup>,  
Abdollah Mohammadian-Hafshejani<sup>3</sup>

### Review Article

#### Abstract

**Background:** In recent years, various studies have been conducted to investigate the role of influenza vaccine in reducing the risk of hospitalization and death in the elderly. However, the results of these studies are clearly contradictory. Accordingly, the present study aimed to investigate the relationship between receiving the flu vaccine with the risk of hospitalization and mortality in the elderly.

**Methods:** This study was a systematic review and meta-analysis of clinical trial studies published in databases (Web of science, Scopus, PubMed, Cochrane, Science Direct, Google Scholar, and Embase) between the years 1980 and 2020. All analyzes were performed by Stata14 statistical software, and the significance level in this study was considered as 0.05.

**Findings:** In the initial search, 283 articles were retrieved of which, considering the study criteria, finally 9 clinical trial studies were included in the meta-analysis. Based on the results of meta-analysis, the overall odds ratio (OR) of hospitalization for the elderly was equal to 0.65 (95% CI: 0.82 - 0.51; P <0.001); and the overall OR of death was equal to 0.95 (95% CI: 0.92 - 0.97; P <0.001). There was no publication bias in the study of the relationship between receiving the flu vaccine and hospitalization and mortality of the elderly.

**Conclusion:** Getting the flu vaccine in the elderly can reduce the risk of hospitalization by 35% and the risk of overall death by 5%. Therefore, it may be promising to receive this vaccine as a preventive intervention for elderly deaths and hospitalizations.

**Keywords:** Influenza vaccine; Hospitalization; Mortality; Elderly; Systematic review; Meta-analysis

**Citation:** Rezaei-Tavabe N, Kheiri S, Mousavi MS, Mohammadian-Hafshejani A. **The Relationship between Influenza Vaccine and Hospitalization and Mortality in the Elderly: A Systematic Review and Meta-Analysis.** J Isfahan Med Sch 2022; 39(652): 934-43.

1- MSc Student of Epidemiology, Student Research Committee, Shahrekord University of Medical Sciences, Shahrekord, Iran

2- Professor, Department of Epidemiology and Biostatistics, School of Public Health, Shahrekord University of Medical Sciences, Shahrekord, Iran

3- Assistant Professor, Modeling in Health Research Center, Shahrekord University of Medical Sciences, Shahrekord, Iran

**Corresponding Author:** Abdollah Mohammadian-Hafshejani, Assistant Professor, Modeling in Health Research Center, Shahrekord University of Medical Sciences, Shahrekord, Iran; Email: a\_mohamadii@yahoo.com