



### مقاله های پژوهشی

- ۶۸۶.....۱۳۹۷ سال در اصفهان (س) اصفهان در سال ۱۳۹۷.....  
 بررسی کارایی واکسن آنفلوانزا و عوامل مؤثر در پذیرش تزریق واکسن در کارکنان بیمارستان الزهراء (س) اصفهان در سال ۱۳۹۷.....  
 آناهیتا بابک، محمدرضا عبدالزاده، منیژه شمس، علیرضا صفائیان
- ۶۹۴.....  
 بهینه سازی بیان پروتئین اینترلوکین-۵ در باکتری Escherichia Coli سویه BL۲۱ .....  
 مینا جمالوندی، حسین خان احمد، شیوا ایرانی، صیاد بسطامی نژاد
- ۷۰۱.....  
 پی گیری روند شدت بیماری آرتریت روماتوئید و عوامل مؤثر بر آن با استفاده از معادلات برآوردگر تعمیم یافته.....  
 حمیدرضا خلخالی، معصومه اخلاقی کله رودی، سعیده داور

### Original Articles

- Evaluation of Influenza Vaccine Effectiveness and Effective Factors of Accepting Vaccine Injection among Health Care Workers in Alzahra Hospital, Isfahan, Iran, 2018.....693  
 Anahita Babak, Mohamad Reza Abdollahzadeh, Manizhe Shams, Alireza Safaeian
- Optimization of Interleukin-5 Protein Expression in BL21 Strain of Escherichia Coli.....700  
 Mina Jamalvandi, Hossein Khanahmad, Shiva Irani, Sayad Bastaminezhad
- Determining the Disease Severity in Patients with Rheumatoid Arthritis and its Related Factors Using Generalized Estimator Equations Model.....706  
 Hamidreza Khalkhali, Masumeh Akhlagi-Kolahroodi, Saeideh Davar



# مجله دانشکده پزشکی اصفهان

سال سی و ششم، شماره (۵۹۲)، هفته چهارم آبان ماه ۱۳۹۹

صاحب امتیاز:

دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی استان اصفهان

سر دبیر افتخاری: دکتر رویا کلیشادی

مدیر مسؤول: دکتر سید مرتضی حیدری

سر دبیر: دکتر رضا خدیوی

ناشر:

انتشارات وسنا (فرزندگان راندیش)  
Email: farapublications@gmail.com  
http://farapub.com

تلفن: ۰۳۱-۳۲۲۲۴۳۳۵

دورنگار: ۰۳۱-۳۲۲۲۴۳۸۲

تیراژ: ۵۰۰ نسخه

صاحب امتیاز:

دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

نشانی: اصفهان، خیابان هزار جریب، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

Email: publications@mui.ac.ir

دفتر مجله: دانشکده پزشکی صندوق پستی: ۸۱۷۴۴/۱۷۶

مدیر اجرایی: علی مرادی مسؤول دفتر: گلناز رجبی

دورنگار: ۰۳۱-۳۷۹۲۲۹۱ تلفن: ۰۳۱-۳۶۶۹۴۷۳۷

Email: jims@med.mui.ac.ir

http://jims.mui.ac.ir

وب سایت مجله:

این مجله در نمایه‌های بین‌المللی زیر در دسترس قرار دارد.

- Scopus
- Chemical Abstracts
- Islamic World Science Citation Center (ISC)
- Academic Search Complete EBSCO Publishing databases
- WHO/EMRO/Index Medicus
- Google Scholar
- Index Copernicus
- Directory of Open Access Journal (DOAJ)
- Index Academicus
- Scientific Information Database (www.sid.ir)
- www.iranmedex.com

کپی‌رایت: چاپ مطالب مندرج در این مجله به شرط ذکر منبع مجله بلامانع است.

تصاویر رنگی مقالات و کلیپ‌های ویدئویی بر روی وب سایت مجله قابل دسترسی می‌باشند

## اعضای شورای نویسندگان مجله دانشکده پزشکی اصفهان (به ترتیب حروف الفبا)

نام و نام خانوادگی	مرتبه علمی
۱- دکتر محمد رضا اخلاقی	دانشیار، متخصص چشم، فلوشیپ ویتره و رتین، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲- دکتر علی اخوان	استادیار، متخصص پرتودرمانی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۳- دکتر ابراهیم اسفندیاری	استاد، دکترای تخصصی علوم تشریحی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۴- دکتر فرامرز اسماعیل بیگی	استاد، فوق تخصص غدد، بیمارستان‌های دانشگاهی مرکز پزشکی کیولند، آمریکا
۵- دکتر احمد اسماعیل زاده	استاد، دکترای تخصصی تغذیه، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
۶- دکتر افسون امامی نائینی	دانشیار، فوق تخصص نفرولوژی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۷- دکتر شاهین امامی	گروه بیوشیمی، بیمارستان سن آنتونیو، پاریس، فرانسه
۸- دکتر بابک امرا	استاد، فوق تخصص ریه، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۹- دکتر رضا امین	استاد، متخصص بیماری‌های کودکان، فوق تخصص بیماری‌های ایمونولوژی و آلرژی کودکان، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران
۱۰- دکتر فریبا ایرجی	استاد، متخصص بیماری‌های پوست، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۱۱- دکتر کن باست	استاد، متخصص ابتکارات درمانی، دانشگاه بریتیش کلمبیا، کانادا
۱۲- دکتر رضا باقریان سرارودی	دانشیار، دکترای تخصصی روانشناسی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۱۳- دکتر مجید برکتین	استاد، متخصص روانپزشکی، فلوشیپ نوروسایکیاتری، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۱۴- دکتر فرزین پور فرزاد	دکترای تخصصی زیست شناسی سلولی و ژنتیک، دانشگاه اراسموس، روتردام، هلند
۱۵- دکتر مسعود پورمقدس	استاد، متخصص قلب و عروق، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۱۶- دکتر احمد چیت‌ساز	استاد، متخصص مغز و اعصاب، فلوشیپ بیماری‌های حرکتی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۱۷- دکتر علی حکمت نیا	استاد، متخصص رادیولوژی، فلوشیپ رادیولوژی مغز و اعصاب و کودکان، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۱۸- دکتر سید مرتضی حیدری	استاد، متخصص بیهوشی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۱۹- دکتر مجید خیراللهی	دانشیار، دکترای تخصصی ژنتیک و بیولوژی مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲۰- دکتر بهناز خانی	دانشیار، متخصص زنان و زایمان، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲۱- دکتر مریم راداحمدی	دانشیار، دکترای تخصصی فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲۲- دکتر حسن رزمجو	استاد، متخصص چشم، فلوشیپ ویتره و رتین، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲۳- دکتر رضا روزبهانی	استادیار، متخصص پزشکی اجتماعی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲۴- دکتر مسعود سهیلیان	استاد، متخصص چشم، فلوشیپ ویتره و رتین، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران
۲۵- دکتر محمدرضا شریفی	استاد، دکترای تخصصی فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲۶- دکتر منصور شعله‌ور	استاد، متخصص قلب و عروق، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲۷- دکتر رسول صالحی	استادیار، دکترای تخصصی ژنتیک، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲۸- دکتر مسیح صبوری	استاد، متخصص جراحی مغز و اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲۹- دکتر محمدرضا صفوی	دانشیار، متخصص بیهوشی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۳۰- دکتر خسرو عادل‌لی	استاد، متخصص بیوشیمی بالینی، دانشگاه تورنتو، تورنتو، کانادا
۳۱- دکتر سعید عندلیب جورتانی	استاد، متخصص پاتولوژی، دانشگاه لوئیس ویل، آمریکا
۳۲- دکتر زیبا فرج‌زادگان	استاد، متخصص پزشکی اجتماعی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۳۳- دکتر رویا کلیشادی	استاد، متخصص بیماری‌های کودکان، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۳۴- دکتر جعفر گلشاهی	دانشیار، متخصص قلب و عروق، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۳۵- دکتر عزیر گه‌ری	استاد، متخصص جراحی پلاستیک، دانشگاه بریتیش کلمبیا، کانادا
۳۶- دکتر پروین محزون‌ی	استاد، متخصص آسیب شناسی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۳۷- دکتر سید مهدی مدرس‌زاده	استاد، متخصص چشم، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
۳۸- دکتر محمد مردانی	استاد، دکترای تخصصی علوم تشریحی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۳۹- دکتر عطیه مغیثی	دانشیار، فوق تخصص غدد داخلی، مرکز تحقیقات دیابت و غدد داخلی مارینا، آمریکا
۴۰- دکتر مرجان منصوریان	استادیار، دکترای تخصصی اپیدمیولوژی و آمار زیستی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۴۱- دکتر محمدرضا نوربخش	استاد، متخصص فیزیوتراپی، دانشگاه جورجیا، شمالی، آمریکا
۴۲- دکتر مصطفی هاشمی	دانشیار، متخصص گوش و حلق و بینی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران



## راهنمای نگارش و ارسال مقاله علمی - پژوهشی

مجله علمی - پژوهشی دانشکده پزشکی اصفهان، در Scopus نمایه شده و به صورت ماهنامه، تحت حمایت دانشگاه علوم پزشکی اصفهان منتشر می‌گردد. این مجله اقدام به انتشار مقالات علمی در زمینه پژوهش‌های علوم پزشکی (پایه و بالینی) و رشته‌های وابسته به آن می‌نماید. مقالاتی در این مجله پذیرفته می‌شوند که علمی - پژوهشی بوده و پیش از این در جای دیگری منتشر نشده و یا حتی به طور همزمان به مجلات دیگر ارسال نگردیده باشند. این مجله مقالات به زبان فارسی شامل انواع پژوهشی اصیل، مروری، گزارش موردی، مقالات کوتاه، مقالات دارای امتیاز بازآموزی و نامه به سردبیر را منتشر می‌نماید و بر روی وب سایت مجله به آدرس <http://jims.mui.ac.ir> قرار می‌دهد. مقالات ارسالی باید در فرمت پیشنهادی مجله ارسال گردند و به دست نوشته‌هایی که در خارج از فرمت ذکر شده در راهنمای نویسندگان ارسال گردند ترتیب اثر داده نخواهد شد.

هیأت تحریریه پس از دریافت مقالات اقدام به بررسی مقاله از لحاظ ساختاری و موضوعی می‌نماید و چنانچه مقاله در بررسی اولیه مورد تأیید باشد، برای داوری ارسال می‌شود. زمان فرایند داوری (از دریافت تا پذیرش نهایی آن) ۳ ماه کاری (بجز روزهای پنج‌شنبه و تعطیلات رسمی) می‌باشد. لازم به ذکر است داوری و انتشار مقاله در این هفته نامه مستلزم پرداخت هزینه است. لذا پس از انجام مراحل داوری و پذیرش مقاله و قبل از صدور نامه پذیرش، لازم است نویسندگان محترم فرایند مالی را تکمیل نمایند.

نحوه ارسال دست نوشته‌ها در سامانه

نویسندگان محترم پس از آماده سازی دست نوشته مطابق راهنمای نویسندگان، از طریق ثبت نام (Registration) در سامانه الکترونیک مجله دانشکده پزشکی اصفهان به آدرس <http://jims.mui.ac.ir>، می‌توانند وارد صفحه شخصی خود شده و تمامی بخش‌ها را تکمیل و دست نوشته را ارسال نمایند.

توجه به نکات زیر در ارسال مقاله ضروری است:

- ارسال مقاله منحصراً از طریق ثبت نام در سامانه الکترونیک مجله دانشکده پزشکی انجام می‌شود. لازم است فقط نویسنده مسؤول اقدام به سابمیت مقاله نماید و مقالاتی که توسط سایر نویسندگان یا اشخاص دیگر سابمیت شوند مورد بررسی قرار نخواهند گرفت.
- نویسنده‌ای که برای بار دوم اقدام به ارسال مقاله اصلاح شده خود می‌نماید، حتماً باید از طریق صفحه شخصی قبلی خود اقدام نموده و به هیچ عنوان دوباره به عنوان کاربر جدید و با ایمیل جدید در سامانه ثبت نام نکند.
- وارد کردن اسامی تمامی نویسندگان در سامانه و در محل مربوط به وارد کردن اسامی نویسندگان مقاله به همراه کد ORCID، الزامی است.
- پس از ارسال مقاله، تغییر اسامی نویسندگان امکان پذیر نمی‌باشد.
- فایل‌هایی که نویسنده در مرحله اولیه ارسال می‌کنند شامل: (۱) فایل Word دست نوشته (۲) فایل Word صفحه عنوان (۳) فرم تعهدنامه، (۴) فرم مشخصات کامل نویسندگان (Cover letter) است که به ترتیب بایستی آپلود گردند.
- نویسندگان در قسمت ارسال فایل‌ها، با ارسال یک فایل تعهد نامه که به امضای همه نویسندگان رسیده است، حق انتشار مقاله را به مجله دانشکده پزشکی اصفهان واگذار می‌نمایند. در غیر این صورت مقاله در روند داوری قرار نخواهد گرفت.
- مقالات ارسالی باید دارای فایل مجزا (Cover letter) شامل یک نامه خطاب به سردبیر حاوی عنوان مقاله، اسم، آدرس و ایمیل نویسنده مسؤول، اسامی و ایمیل سایر نویسندگان باشد. در این نامه بایستی به صراحت اعلام گردد که دست نوشته در مجلات دیگر چاپ نشده است یا همزمان در حال بررسی نمی‌باشد.
- در مرحله دوم بعد از این که دست نوشته از نظر همراستایی و فرمت مجله مورد ارزیابی اولیه قرار گرفت و تأییدیه دفتر مجله در خصوص قابل ارجاع بودن آن دست نوشته برای شروع فرایند داوری ارسال گردید، ضروری است ۵۰ درصد کل هزینه به منظور شروع فرآیند داوری به عنوان (Processing fee) بر اساس موارد ذکر شده در بخش هزینه انتشار راهنمای نویسندگان پرداخت گردد. این هزینه غیر قابل برگشت می‌باشد. سپس فایل مربوط به تصویر اسکن شده فیش پرداختی فقط با نام نویسنده مسؤول از طریق سایت به دفتر مجله ارسال گردد. لازم به ذکر است تنظیم دست نوشته بر اساس فرمت مجله، و پرداخت وجه اولیه فقط جهت ارسال به داوران بوده و دال بر پذیرش آن نمی‌باشد.

از مؤلفان گرامی تقاضا می‌شود، در ارسال مقالات به نکات زیر توجه فرمایند:

- ارسال مقاله فقط از طریق سایت پذیرفته می‌شود.
  - زبان رسمی مجله، فارسی است و مقالات فقط به زبان فارسی همراه با چکیده انگلیسی قابل پذیرش هستند.
  - دست‌نوشته‌های به زبان‌های غیر از فارسی و ترجمه شده در این مجله منتشر نمی‌شود.
  - مقالات باید پژوهشی و حاصل تحقیق نویسنده یا نویسندگان در زمینه علوم پزشکی (پایه و بالینی) و رشته‌های مرتبط بوده که پیش از این به انگلیسی یا فارسی در سایر مجلات منتشر نشده باشد و یا به طور همزمان به مجلات دیگر نیز ارسال نگردیده باشد.
  - این مجله مقالات شامل انواع اصلی و پژوهشی، مروری، مقالات کوتاه، مقالات دارای امتیاز بازآموزی و نامه به سردبیر را در منتشر می‌نماید.
  - فیلم‌های آموزشی تهیه شده توسط محققین نیز توسط این مجله انتشار می‌یابد.
  - مقالات قابل انتشار در مجله علمی- پژوهشی دانشکده پزشکی اصفهان شامل موارد زیر می‌باشند.
    - الف- مقالات پژوهشی اصیل: مقالات علمی- پژوهشی با حداکثر حجم ۲۵۰۰ کلمه؛ سقف مجموع جداول و تصاویر ۴، سقف منابع و مآخذ ۳۰ عدد می‌باشد.
    - ب- مقالات کوتاه پژوهشی: مقالات علمی کوتاه پژوهشی با حداکثر ۱۰۰۰ کلمه؛ سقف مجموع جداول و تصاویر ۲، سقف منابع و مآخذ ۱۵ عدد می‌باشد.
    - ج- مقالات مروری - مقالات مروری (Review Article) از نویسندگان مجرب و صاحب مقالات پژوهشی در زمینه مورد بحث پذیرفته خواهد شد. اصول کلی نگارش مشابه سایر مقاله‌های پژوهشی است. این نوع مقالات با حداکثر ۷۰۰۰ کلمه می‌باشند. در فهرست منابع حداقل ۶ مرجع مورد استفاده می‌بایستی متعلق به نویسنده باشد (با حداقل چهار مقاله از شش مقاله به عنوان نویسنده اول و یا نویسنده مسؤول). برای ارسال مقالات مروری ضروری است که حتماً از قبل با سردبیر مجله هماهنگی لازم صورت گرفته و سپس اقدام به ارسال دست‌نوشته نمایند در غیر اینصورت مجله از بررسی آن معذور است.
    - د- نامه به سردبیر- نامه به سردبیر می‌تواند به صورت ارایه مشاهدات علمی یا نقد یکی از مقالات چاپ شده در این مجله باشد و با بحثی کوتاه، همراه با درج فهرست منابع نگاشته شود. نامه به سردبیر با حداکثر ۱۰۰۰ کلمه؛ سقف مجموع جداول و تصاویر ۲، سقف منابع و مآخذ ۵ عدد می‌باشد. نقد مقاله برای نویسنده مسؤول مقاله مورد نقد، ارسال خواهد شد و همراه با پاسخ وی، در صورت تصویب شورای نویسندگان به چاپ خواهد رسید.
    - ه- تحقیقات کیفی- تحقیقات کیفی با حداکثر ۳۰۰۰ کلمه؛ سقف مجموع جداول و تصاویر ۴، سقف منابع و مآخذ ۳۰ عدد می‌باشد.
    - ز- گزارش مورد- گزارش‌های موردی شامل گزارش موارد نادر یا جالب است و باید شامل چکیده، مقدمه، گزارش مورد، بحث، نتیجه‌گیری، سپاس‌گزاری و منابع باشد. گزارش مورد با حداکثر ۱۰۰۰ کلمه؛ سقف مجموع جداول و تصاویر ۵، سقف منابع و مآخذ ۱۵ عدد می‌باشد.
- تبصره ۱- مقالات ترجمه پذیرفته نمی‌شود.
- تبصره ۲- ارسال دست‌نوشته یا مدارک با فرمت PDF به هیچ عنوان پذیرفته نیست.
- تبصره ۳- مقاله‌های کارآزمایی بالینی پیش از ارسال برای انتشار، بایستی در یکی از مراکز ثبت کارآزمایی‌های بالینی مانند مرکز ثبت کارآزمایی بالینی ایران IRCT به آدرس زیر ثبت شده و کد ثبت آنها به همراه مقاله ارسال شود: <http://www.irct.ir>
- مقالات ارسالی باید دارای بخش‌های ذیل باشند و به دست‌نوشته‌هایی که خارج از فرمت ذکر شده ارسال گردند ترتیب اثر داده نخواهد شد.
  - دست‌نوشته باید توسط نرم‌افزار MS Word در سایز A4 و فاقد هرگونه صفحه‌آرایی، فاصله خطوط ۱ برابر (Single) با حاشیه‌های ۲/۵ سانتی‌متری، به صورت یک ستونی، قلم B Zar و سایز ۱۱، قلم عنوان B Zar سایز ۱۱ Bold تهیه شوند. برای تایپ متن خلاصه انگلیسی و رفرنس‌ها از قلم Time New Roman سایز ۱۰ و جهت قلم عنوان لاتین نیز از قلم Time New Roman سایز ۱۰ Bold استفاده شود.
  - معادلات باید به صورت خوانا با حروف و علائم مناسب با استفاده از Microsoft Word Equation تهیه شوند. واحدها بر حسب واحد بین‌المللی (SI) و معادلات به ترتیب شماره‌گذاری شوند.
  - دست‌نوشته باید شامل دو فایل: (۱) فایل Word صفحه عنوان (۲) فایل Word دست‌نوشته (به ترتیب دارای چکیده، مقدمه، روش‌ها، یافته‌ها، بحث، تقدیر و تشکر و منابع) باشد. تأکید می‌گردد از ارسال فایل‌های متعدد حاوی جداول، تصاویر و غیره خودداری شود.
  - صفحه عنوان: این صفحه باید شامل عنوان کامل، عنوان مکرری، اسامی نویسنده یا نویسندگان بالاترین مدرک تحصیلی، گروه یا بخش یا مؤسسه محل فعالیت ایشان و همچنین آدرس، تلفن، فاکس و پست الکترونیکی نویسنده مسؤول و تقدیر و تشکر (شامل تشکر از افراد، شماره طرح پژوهشی و یا پایان نامه، ذکر منابع مالی و اعتباری طرح پژوهشی) باشد. ضروری است که علاوه بر ذکر تقدیر و تشکر در صفحه عنوان، در پایان دست‌نوشته نیز بخش تقدیر و تشکر مجدد تکرار گردد.
  - ذکر اسامی نویسنده یا نویسندگان بالاترین مدرک تحصیلی، گروه یا بخش یا مؤسسه محل فعالیت ایشان به انگلیسی نیز در صفحه عنوان الزامی است.
- تبصره ۱- عنوان مقاله معرف محتوای مقاله باشد و از ۲۰ واژه تجاوز نکند.
- تبصره ۲- با توجه به سیستم الکترونیک مجله، مقاله مستقیماً برای داور ارسال می‌گردد، لذا توجه شود که در فایل ورد پس از صفحه عنوان، مقاله فاقد اسامی نویسندگان باشد. در غیر این صورت تا اصلاح شدن فایل، ارسال مقاله برای داور متوقف می‌شود.
- چکیده: تمام مقالات اصلی باید دارای چکیده مقاله به دو زبان فارسی و انگلیسی با حداکثر ۲۵۰ کلمه باشد. چکیده باید شامل بخش‌های مقدمه، روش‌ها، یافته‌ها، بحث و واژگان کلیدی باشد. در پایان چکیده مقاله سه الی پنج کلمه کلیدی قرار می‌گیرد که بایستی تنها با استفاده از راهنمای MeSH از آدرس (<http://nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html>) استخراج گردند. چکیده انگلیسی بایستی دقیقاً معادل چکیده فارسی باشد و شامل بخش‌های Keywords, Conclusion, Findings, Methods, Background باشد.
  - مقدمه و معرفی: در این بخش اهداف و علل انجام مطالعه آورده می‌شود؛ بنابراین نیازی به ارائه گسترده مطالب موجود در متون علمی نیست. در این بخش باید از ارائه اطلاعات، یافته‌های و نتایج مطالعه خودداری گردد.

- روش‌ها: این بخش شامل ارائه دقیق مشاهدات، مداخلات و روش‌های مورد استفاده در مطالعه است. اگر روش مورد استفاده شناخته شده است فقط منبع آن ذکر گردد اما اگر روشی نوین است، باید به صورتی توضیح داده شود که برای سایر محققان قابل درک و به طور عینی قابل انجام و تکرار باشد. در صورت استفاده از دستگاه و تجهیزات خاص باید نام، نام کارخانه سازنده و آدرس آن در پرانتز ذکر گردد. اگر از دارو در مطالعه استفاده شده است باید نام ژنریک، دوز و روش مصرف آن آورده شود. در مورد افراد و بیماران تحت مطالعه باید جنس و سن (همراه انحراف معیار) آورده شود. در مورد نرم‌افزارها و سیستم‌های کامپیوتری باید سال و ویرایش آن در پرانتز و پس از نام آن ذکر گردد.

در صورتی که مطالعه دارای پرسش‌نامه یا چک لیست است، ضمیمه کردن آن لازم است؛ شیوه تأمین روایی مشخص شود و توصیف دقیق فرآیند اجرایی برای روسازی آن توضیح داده شود. چگونگی تعیین روش‌های مورد استفاده برای تأمین پایایی پرسش‌نامه و گزارش نتایج آزمون‌های آماری به کار گرفته شده جهت تأمین پایایی توضیح داده شود. در مورد پرسش‌نامه‌های استاندارد ذکر نام و مرجع آن کافی است.

- یافته‌ها: این بخش به صورت متن همراه با جدول‌ها، شکل‌ها و نمودارها ارائه می‌گردد. در این بخش فقط یافته‌ها ارائه می‌شود و باید از ذکر دلایل و استدلال‌های مرتبط با آن خودداری گردد. محتوای جداول نباید به صورت کامل در متن ارائه شوند، بلکه کافی است با ذکر شماره جدول، شکل و یا نمودار به آنها در میان متن اشاره شود. جدول‌ها، نمودارها و شکل‌ها هر کدام باید در یک صفحه جداگانه و پس از منابع، در پایان دست‌نوشته به ترتیب آورده شوند. همچنین باید جداول و نمودارها در فایل اصلی دست‌نوشته، علاوه بر ارجاع در متن، محل قرارگیری آن‌ها نیز جانمایی شده باشند.

- بحث: در این بخش در ابتدا به یافته‌های مهم اساسی مطالعه و سپس تشابه و تفاوت‌های آن با یافته‌های سایر پژوهشگران در مطالعات مشابه اشاره می‌گردد. ذکر جزئیات کامل یافته‌ها در این بخش لازم نیست. تأکید بر یافته‌های جدید و با اهمیت مطالعه حاضر و دستاوردهای آن در این قسمت ضروری است. ذکر این که فرضیه ارائه شده در مطالعه صحیح یا نادرست بوده، یا این که دلایل کافی برای رد یا قبول آن به دست نیامده است، ضروری می‌باشد. هدف این بخش، ذکر دلیل اصلی انجام تحقیق، تحلیل و تفسیر یافته‌ها و همچنین نتیجه‌گیری کلی (Conclusion) است.

- جدول‌ها: جداول بدون حاشیه خارجی ارسال گردد. تعداد محدود جدول با توجه به حجم مطالعه و مقاله، همراه با ذکر عنوان آن در بالای جدول مورد قبول خواهد بود. ارسال جداول فقط تحت نرم‌افزار MSWord مورد قبول است. توضیحات اضافی در خصوص محتوای جداول باید به صورت پی‌نوشته و در پایین جدول باشد. جدول‌ها باید در صفحات جداگانه و در پایان دست‌نوشته (پس از منابع) قرار داده شوند. جدول‌ها باید دارای زمینه سفید و بدون سایه و ترام باشد. جداول باید توسط نرم‌افزار MS Word و فاقد هرگونه صفحه آرای، فاصله خطوط ۱ برابر (Single)، قلم B Zar و سایز ۱۰ و قلم متغیرهای هر ستون B Zar و سایز ۱۰ Bold تهیه شوند. برای تایپ کلمات لاتین در جدول از قلم Time New Roman سایز ۹ استفاده شود.

- تصویر و نمودار: تصویر یا نمودار همراه ذکر عنوان آن در زیر و با فرمت JPG قابل قبول است. لازم است هر تصویر با کیفیت ۲۰۰ نقطه در اینچ و محدودیت حجم حداکثر ۵۰۰ کیلو بایت در نظر گرفته شود.

تبصره ۱- اگر شکل یا جدولی از مرجع دیگری اخذ شده است، شماره مرجع در آخر عنوان جدول یا شکل نوشته شود و مشخصات مأخذ در بخش مراجع درج شود. -تقدیر و تشکر: در این بخش تمام افرادی که به نحوی در انجام مطالعه نقش داشته ولی جزء نویسندگان نبوده‌اند مورد تقدیر قرار گیرند؛ از جمله کسانی که کمک‌های فنی، نوشتاری و مالی داده و همچنین سرپرستان و مدیران بخش‌های محل انجام مطالعه که در امر پشتیبانی‌های عمومی در اجرای تحقیق فعالیت داشته‌اند. همچنین ذکر نام سازمان(های) حمایت‌کننده یا تأمین‌کننده مالی پژوهش در این بخش ضروری است.

- در صورتی که دست‌نوشته حاصل از پایان‌نامه دانشجویی باشد حتماً بایستی در قسمت تقدیر و تشکر شماره پایان‌نامه مصوب دانشگاه و نیز نام دانشگاه ذکر گردد.

- تبصره ۱- ضروری است که علاوه بر ذکر تقدیر و تشکر در صفحه عنوان، در پایان دست‌نوشته نیز بخش تقدیر و تشکر مجدد تکرار گردد.

- منابع: نویسنده باید از صحت اشاره منابع ذکر شده به مطالب مورد استناد مطمئن باشد. ساختار منابع در این مجله بر اساس معاهده ونکوور (Vancouver) می‌باشد. تمامی منابع باید به زبان انگلیسی باشد، ترجمه متن منابع فارسی به عهده نویسنده است و در پایان آن عبارت [In Persian] خواهد آمد. موارد ذیل برای نمونه ذکر می‌گردد:

- اگر منبع مورد نظر مقاله است:

نام خانوادگی (فاصله) حرف اول نام کوچک نویسنده (.) عنوان مقاله (.) مخفف نام مجله (بر اساس Medline) (فاصله) سال انتشار (؛) شماره‌ی انتشار (شماره‌ی مجله) (:) شماره‌ی صفحات. مثال:

نمونه انگلیسی:

Inser N. Treatment of calcific aortic stenosis. Am J Cordial 1987; 59(6): 314-7

نمونه فارسی:

Zini F, Basiri Jahromi Sh. Study of fungal infections in patients with leukemia. Iran J Public Health 1994; 23(1-4): 89-103. [In Persian].

(نام نویسندگان با علامت کاما از هم جدا شود. ذکر اسامی نویسندگان تا نفر ششم الزامی است. اگر تعداد نویسندگان بیش از شش نفر باشد، پس از نام نفر ششم، از عبارت "et al." استفاده شود.)

- اگر منبع مورد نظر کتاب است:

نام خانوادگی (فاصله) حرف اول نام کوچک نویسنده (.) عنوان کتاب (.) نوبت چاپ (.) محل نشر (:) ناشر (:) سال انتشار (.) p (.) شماره صفحات (.) مثال:

نمونه انگلیسی:

Romenes GJ. Cunningham's manual. 15<sup>th</sup> ed. New York, NY: Oxford Univ Press; 1987.

نمونه فارسی:

Azizi F, Janghorbani M, Hatami H. Epidemiology and control of common disorders in Iran. 2<sup>nd</sup> ed. Tehran, Iran: Eshtiagh Publication; 2000. p. 558. [In Persian].

- اگر منبع مورد نظر فصلی از کتاب است:

نام خانوادگی (فاصله) حرف اول نام کوچک نویسنده آن فصل. عنوان فصل مورد نظر. در: نام خانوادگی (فاصله) حرف اول نام کوچک تدوین کننده‌ی کتاب. عنوان کتاب. نوبت چاپ. محل نشر: نام ناشر؛ سال انتشار. P. صفحات. مثال:

Bodly L, Bailey Jr. Urinary tract infection. In: Tailor R, editor. Family medicine. 6<sup>th</sup> ed. New York, NY: Springer; 2003. p. 807-13.

- منابع به صورت پایان‌نامه

نام خانوادگی نویسنده (فاصله) حرف اول نام کوچک نویسنده (.) عنوان پایان‌نامه (فاصله) [مقطع پایان‌نامه] (.) نام شهر، کشور (:) نام دانشکده (.) نام دانشگاه (:) سال انتشار

- منابع به صورت الکترونیکی - مجله الکترونیکی روی اینترنت

نام خانوادگی (فاصله) حرف اول نام کوچک نویسنده (.) عنوان مقاله (.) نام اختصاری مجله الکترونیکی (فاصله) [online] (سال نشر (و ماه نشر در صورت لزوم) دوره (شماره) (:) [شماره صفحات یا قاب‌ها] (.) [روز، ماه و سال دسترسی] [cited] (:) Available from (:) آدرس اینترنتی دسترسی مثال:

Mosharraf R, Hajian F. Occlusal morphology of the mandibular first and second premolars in Iranian adolescents. Inter J Dental Anthropol [Online] 2004; 5: [3 Screens] [cited 2006 Nov 13]; Available from: <http://www.jida.syllabapress.com/abstractsijda5.shtml>

منابع به صورت صفحه وب

نام خانوادگی (فاصله) حرف اول نام کوچک نویسنده [یا شرح پدیدآور] (.) عنوان (.) سال نشر در صورت دسترسی (:) [شماره صفحات یا قاب‌ها] (روز، ماه و سال دسترسی] [cited] (:) Available from (:) آدرس اینترنتی دسترسی مثال:

Dentsply Co. BioPure (MTAD) Cleanser. [2 screens] [cited 2006 Nov 26]. Available from: [www.store.tulsadental.com/catalog/biopure.html](http://www.store.tulsadental.com/catalog/biopure.html)

- نمونه خوانی (**Proofreading**): یک نسخه از مقاله پیش از چاپ جهت انجام اصلاحات ضروری و بر طرف کردن اشکالات احتمالی برای نویسنده مسؤؤل

ارسال می‌گردد که لازم است در کوتاه‌ترین زمان تغییرات مورد نظر مجله انجام داده، از طریق وبسایت مجله ارسال نماید.

- اختصارات و نشانه‌ها: تنها از اختصارات و نشانه‌های استاندارد استفاده شود و از ذکر عبارات‌های مخفف در عنوان و خلاصه مقاله خودداری گردد.

- توضیح کامل در مورد هر کدام از عبارات‌های اختصاری برای اولین بار در متن آورده شود، مگر این که مربوط به مقیاس‌ها و مقادیر استاندارد شناخته شده باشد.

- پس از انتشار، نسخه‌ای برای نویسنده مسؤؤل ارسال نخواهد شد و شماره‌های مجله از طریق سایت برای نویسندگان و خوانندگان قابل دسترسی می‌باشد.

- ملاحظات اخلاقی: این ملاحظات باید در بخش روش‌ها اشاره گردند. اخذ رضایت‌نامه از کلیه‌ی افراد بالغ شرکت کننده در مطالعه ضروری است و در مورد کودکان و افراد تحت تکفل باید از ولی قانونی آنها اخذ شود. ذکر منبع تأیید کننده‌ی ملاحظات اخلاقی مطالعه لازم است. هنگام استفاده از حیوانات آزمایشگاهی ذکر رعایت و مقررات استاندارد مربوط لازم است.

- تداخل منافع (Conflict of Interest): نویسنده یا نویسندگان باید هر گونه ارتباط مالی مانند دریافت هزینه، حق‌الزحمه، مواد و تجهیزات از دانشگاه‌ها، سازمان‌ها، نهادها، شرکت‌ها و سایر منابع که انتشار یافته‌های مطالعه می‌تواند به آنها سود یا زیان برساند را اعلام نمایند.





## فهرست مطالب

### مقاله‌های پژوهشی

- ۶۸۶.....۱۳۹۷.....اصفهان در سال (س) الزهراى بیمارستان الزهراى (س) اصفهان در سال ۱۳۹۷.....۶۸۶  
آناهیتا بابک، محمدرضا عبداله‌زاده، منیژه شمس، علیرضا صفائیان
- ۶۹۴.....**Escherichia Coli** سویه ی **BL21**.....۶۹۴  
مینا جمالوندی، حسین خان‌احمد، شیوا ایرانی، صیاد بسطامی‌نژاد
- ۷۰۱.....پی‌گیری روند شدت بیماری آرتریت روماتوئید و عوامل مؤثر بر آن با استفاده از معادلات برآوردگر تعمیم یافته.....۷۰۱  
حمیدرضا خلخالی، معصومه اخلاقی کلهرودی، سعیده داور

## بررسی کارایی واکسن آنفلوانزا و عوامل مؤثر در پذیرش تزریق واکسن در کارکنان بیمارستان الزهراء (س) اصفهان در سال ۱۳۹۷

آناهیتا بابک<sup>۱</sup>، محمدرضا عبدالله‌زاده<sup>۲</sup>، منیژه شمس<sup>۳</sup>، علیرضا صفائیان<sup>۱</sup>

### مقاله پژوهشی

### چکیده

**مقدمه:** با توجه به اهمیت روزافزون آنفلوانزا، به ویژه در افراد در معرض خطر، ای مطالعه، با هدف بررسی اثربخشی و عوامل مؤثر در پذیرش واکسن آنفلوانزا در کارکنان بیمارستان الزهراء (س) اصفهان انجام شد.

**روش‌ها:** این مطالعه، از نوع هم‌گروهی بود که از شهریور سال ۱۳۹۷ تا اردیبهشت سال ۱۳۹۸ به مدت ۹ ماه در بیمارستان الزهراء (س) اصفهان اجرا شد. کارکنان رده‌های شغلی مختلف که برای واکسیناسیون آنفلوانزا مراجعه کردند، به صورت سرشماری به عنوان گروه مورد و به تعداد مساوی از کارکنانی که در واکسیناسیون شرکت نکردند، به عنوان گروه شاهد انتخاب شدند. اطلاعات دموگرافیک، شغلی، آگاهی و نگرش و عوامل مؤثر در پذیرش یا عدم پذیرش واکسن و میزان ابتلا به آنفلوانزا در طول مطالعه در دو گروه، مورد بررسی قرار گرفت.

**یافته‌ها:** در طول مطالعه، یک نفر از گروه مورد و ۳ مورد از گروه شاهد به آنفلوانزا مبتلا شدند و بین دو گروه، اختلاف معنی‌داری از این نظر وجود نداشت ( $P = 0/130$ ). خطر نسبی ابتلا به آنفلوانزا ۰/۳۳ بود. بین دو گروه، اختلاف معنی‌داری بر اساس میزان دریافت واکسن سالیان قبل وجود داشت ( $P = 0/001$ ). همچنین، آگاهی و نگرش نسبت به آنفلوانزا و واکسیناسیون آن در گروه مورد، بیشتر از گروه شاهد بود ( $P < 0/050$ ).

**نتیجه‌گیری:** بالا رفتن آگاهی و نگرش نسبت به بیماری آنفلوانزا و واکسیناسیون آن و در دسترس بودن واکسن در زمان مناسب، می‌تواند در تمایل به تزریق واکسن آنفلوانزا در کارکنان بهداشتی مؤثر باشد.

**واژگان کلیدی:** واکسیناسیون؛ آنفلوانزا؛ پرسنل بهداشتی

**ارجاع:** بابک آناهیتا، عبدالله‌زاده محمدرضا، شمس منیژه، صفائیان علیرضا. بررسی کارایی واکسن آنفلوانزا و عوامل مؤثر در پذیرش تزریق واکسن در کارکنان بیمارستان الزهراء (س) اصفهان در سال ۱۳۹۷. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۹؛ ۳۸ (۵۹۲): ۶۹۳-۶۸۶.

### مقدمه

با توجه به اهمیت بیماری آنفلوانزا از نظر عوارض و مرگ و میر، به ویژه در افراد در معرض خطر، نظیر بیماران مبتلا به بیماری‌های مزمن بستری در بیمارستان و کارکنان بهداشتی- درمانی و ناکافی بودن میزان استقبال از واکسیناسیون آنفلوانزا در بین کارکنان مراکز بهداشتی- درمانی، باید واکسیناسیون آنفلوانزا را در این گروه جدی گرفت و میزان پذیرش و اثربخشی آن را سنجید و در صورت پاسخ نامناسب، اقدامات اصلاحی لازم را مورد توجه قرار داد (۱-۲).

واکسیناسیون کارکنان مراکز بهداشتی، از دو جنبه اهمیت حیاتی دارد. اولین جنبه، حفاظت از خود کارکنان بهداشتی- درمانی در برابر بیماری‌هایی است که به آنفلوانزا مبتلا هستند. جنبه‌ی دوم، حفاظت پیش‌گیرانه از بیماران بستری در بیمارستان به ویژه بیماران مبتلا به بیماری‌های مزمن نظیر بیماران تنفسی، قلبی، کلیوی، دیابت، سرطان و نقص ایمنی است که ممکن است به هر طریقی با کارکنان مبتلا به آنفلوانزا در تماس قرار گیرند (۳). همه ساله، وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی، با توجه به

- ۱- استادیار. گروه پزشکی اجتماعی و خانواده، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
  - ۲- دستیار، گروه پزشکی اجتماعی و خانواده، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
  - ۳- بخش مبارزه با بیماری‌ها، بیمارستان الزهراء (س)، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
- نویسنده‌ی مسؤول: علیرضا صفائیان؛ استادیار، گروه پزشکی اجتماعی و خانواده، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

Email: ar.safaeian@med.mui.ac.ir

بروز علائم تب بالا، سرفه، بدن درد، سردرد و تنگی نفس (در گروه مورد بعد از گذشت دو هفته از تزریق واکسن) که شدیدتر از یک سرماخوردگی عادی باشد، به مسؤول کنترل عفونت بیمارستان اطلاع دهند. هر دو گروه به مدت نه ماه تحت نظر بودند. در طول مطالعه، در صورت بروز علائم در هر یک از شرکت کنندگان، توسط متخصص بیماری‌های عفونی ویزیت شدند. در این مطالعه، افرادی که پس از ویزیت با تشخیص آنفلوانزا تحت درمان با داروی ضد ویروس تامی‌فلو قرار گرفتند، به عنوان بیمار مبتلا به آنفلوانزا در نظر گرفته شدند. در پایان مطالعه، فراوانی موارد ابتلا و عدم ابتلا به بیماری آنفلوانزا در دو گروه مورد و شاهد با یکدیگر مقایسه شد. واکسن آنفلوانزای مورد استفاده، واکسن چهار ظرفیتی ساخت فرانسه بود. همچنین، علل مراجعه یا عدم مراجعه برای تزریق واکسن، در افراد دو گروه مورد بررسی قرار گرفت و علاوه بر این، مشوق افراد گروه واکسینه شده جهت تزریق واکسن نیز بررسی شد.

اطلاعات به دست آمده در نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۴ (version 24, IBM Corporation, Armonk, NY) وارد شد و با آزمون‌های  $t$  Independent و Mann-Whitney و آکاوای گردید. خطر نسبی (Related risk) و (NNT) Number needed to treat نیز محاسبه شد.

### یافته‌ها

در این مطالعه، شرکت کنندگان به دو گروه مورد (۱۸۱ نفر شامل ۱۰۵ مرد و ۷۶ زن) و گروه شاهد (۱۸۳ نفر شامل ۷۹ مرد و ۱۰۴ زن) تقسیم شدند. میانگین سنی گروه مورد ۴۱/۱۲ و گروه شاهد ۳۸/۸۹ و سابقه‌ی کاری در گروه مورد ۱۶/۳۶ و در گروه شاهد ۱۴/۶۴ بود. بین دو گروه، اختلاف معنی‌داری بر اساس سن و جنس، حضور بالغ بالای ۶۰ سال در منزل، محل خدمت و سابقه‌ی کاری وجود داشت ( $P < ۰/۰۵۰$ )، اما اختلاف معنی‌داری بر اساس وضعیت تأهل، تعداد فرزند، باردار بودن، حضور فرزند کمتر از ۵ سال در منزل، وجود نداشت ( $P > ۰/۰۵۰$ ) (جدول ۱).

بین دو گروه، اختلاف معنی‌داری بر اساس سابقه‌ی بیماری قبلی، سابقه‌ی قبلی ابتلا به آنفلوانزا، سابقه‌ی دریافت داروی ضد ویروس وجود نداشت ( $P > ۰/۰۵۰$ )، اما تفاوت معنی‌داری بین دو گروه بر اساس دریافت واکسن سالانه‌ی قبلی وجود داشت ( $P = ۰/۰۰۱$ ) (جدول ۲). در طول مطالعه، یک نفر از گروه مورد و ۳ نفر از گروه شاهد به آنفلوانزا مبتلا شدند و داروی تامی‌فلو دریافت کردند و بین دو گروه اختلاف معنی‌داری از این نظر وجود نداشت ( $P = ۰/۱۳۰$ ). با در نظر گرفتن فاصله‌ی اطمینان ۹۵ درصد، خطر نسبی ابتلا به آنفلوانزا ۰/۳۳ و موارد نیاز به درمان (NNT) ۹۲ مورد بود.

توصیه‌های جهانی در زمینه‌ی مراقبت و کنترل بیماری آنفلوانزا، نسبت به واکسیناسیون پرسنل مراکز درمانی در شروع فصل سرما با ارجحیت مراکز و افراد پرخطر نظیر کارکنان بخش‌های مراقبت‌های ویژه، عفونی و اورژانس، طبق دستورالعمل کشوری اقدام می‌کند (۴). با در نظر داشتن اهمیت روزافزون آنفلوانزا به ویژه در بیماران در معرض خطر، این مطالعه با هدف بررسی اثربخشی و عوامل مؤثر در پذیرش واکسن آنفلوانزا در یکی از گروه‌های پرخطر، یعنی کارکنان بیمارستان الزهرا (س) اصفهان انجام شد.

### روش‌ها

این مطالعه، از نوع هم‌گروهی بود که از شهریور سال ۱۳۹۷ تا اردیبهشت سال ۱۳۹۸ به مدت ۹ ماه (برای بررسی همه‌ی دوره‌های حملات آنفلوانزا) در بیمارستان الزهرا (س) اصفهان با کد اخلاق IR.MUI.MED.REC.1397.216 اجرا شد.

جامعه‌ی آماری رده‌های شغلی مختلف بیمارستان بود. معیارهای ورود به مطالعه شامل نداشتن منع مصرف واکسن آنفلوانزا و رضایت آگاهانه برای ورود به مطالعه بود. در صورت عدم تکمیل بیش از ۲۰ درصد چک لیست عوامل مؤثر در پذیرش واکسن، موارد منع مصرف واکسن و یا فوت فرد به دلایل دیگر، نمونه از مطالعه خارج می‌شد.

کارکنانی که برای واکسیناسیون آنفلوانزا از اواسط شهریورماه تا اوایل مهرماه سال ۱۳۹۷ مراجعه کردند، به صورت سرشماری به عنوان گروه مورد (واکسن زده) در نظر گرفته شدند و به تعداد مساوی از کارکنان همان رده‌های شغلی که در واکسیناسیون شرکت نکردند، به عنوان گروه شاهد (واکسن نزده) انتخاب شدند. یکسان‌سازی در دو گروه مورد و شاهد بر اساس رده‌های شغلی انجام شد. شرکت در این مطالعه، داوطلبانه و اختیاری بود.

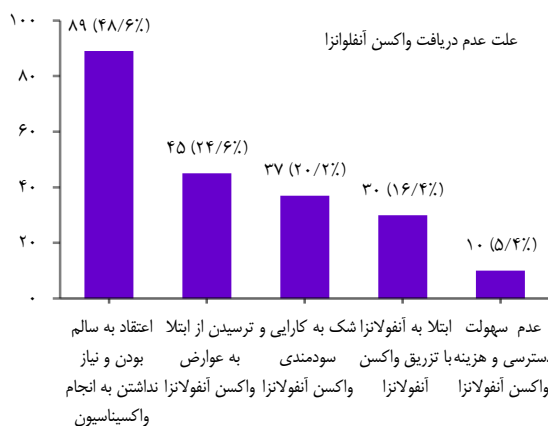
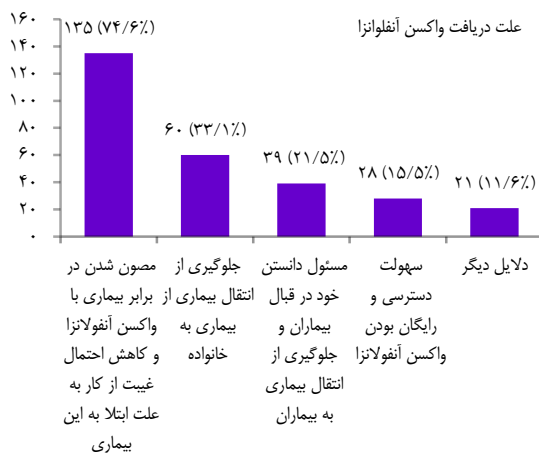
از تمام داوطلبان چک لیستی برای دریافت اطلاعات دموگرافیک و شغلی، سابقه‌ی ابتلا به بیماری آنفلوانزا، دریافت واکسن آنفلوانزا و سابقه‌ی ابتلا به بیماری‌های مزمن دریافت شد. علاوه بر این، آگاهی و نگرش و دلایل پذیرش و عدم پذیرش فرد نسبت به تزریق واکسن آنفلوانزا با بررسی پاسخ افراد شرکت کننده به سؤالات مطرح شده در این چک لیست سنجیده شد. آگاهی و نگرش و دلایل پذیرش و عدم پذیرش افراد نسبت به واکسن آنفلوانزا، با پرسش‌نامه مورد ارزیابی قرار گرفت. روایی این پرسش‌نامه، طبق دستورالعمل‌های جهانی و کشوری مقابله با آنفلوانزا و نظرسنجی از متخصص عفونی و پایایی آن از طریق مقایسه‌ی آن با پرسش‌نامه‌های به کار رفته در مطالعات خارجی، در حد مطلوب تأمین شده است (۵-۷). این اطلاعات به صورت محرمانه بررسی شد.

از همه‌ی شرکت کنندگان در مطالعه خواسته شد در صورت

جدول ۱. متغیرهای دموگرافیک و شغلی افراد وارد شده به مطالعه در دو گروه مورد و شاهد

متغیر	گروه مورد	گروه شاهد	مقدار P
جنس	مرد	۱۰۵ (۵۸/۰)	۰/۰۰۳
	زن	۷۶ (۴۲/۰)	
وضعیت تأهل	مجرد	۲۸ (۱۵/۴)	۰/۹۹۹ <
	متأهل	۱۵۴ (۸۴/۶)	
تعداد فرزند	بدون فرزند و تک فرزند	۴۲ (۳۲/۶)	۰/۷۱۰
	دو	۶۱ (۴۸/۸)	
بارداری زنان	سه و بیشتر	۲۱ (۱۶/۸)	۰/۴۰۰
	بله	۴ (۳/۹)	
حضور فرزند کمتر از ۵ سال در منزل	خیر	۱۰۰ (۹۶/۱)	۰/۲۳۰
	حضور بالغ بالای ۶۵ سال در منزل	۳۸ (۲۰/۷)	
شغل	کارشناس پرستاری	۶۲ (۳۳/۹)	۰/۰۴۰
	کارمند منشی	۲۸ (۱۵/۲)	
شغل	خدمات	۳۷ (۲۰/۲)	۰/۹۸۰
	کارشناس اتاق عمل	۱۱ (۶/۰)	
	سایر مشاغل	۴۵ (۲۴/۶)	

داده‌ها به صورت تعداد (درصد) آمده است.



شکل ۱. علت دریافت واکسن در گروه مورد و عدم دریافت واکسن در گروه شاهد

جدول ۲. اطلاعات بالینی بیماران بر اساس گروه مورد مطالعه

متغیر	گروه مورد	گروه شاهد	مقدار *P
ریوی	۹ (۴/۹)	۸ (۴/۳)	۰/۵۰۰
دیابت	۷ (۳/۸)	۳۴ (۱/۶)	۰/۱۷۰
سابقه‌ی قلبی-عروقی	۸ (۴/۳)	۱۵ (۸/۲)	۰/۰۹۰
کلیوی	۵ (۲/۷)	۸ (۴/۳)	۰/۲۸۰
ابتلا به آنفلوانزا در طول مطالعه	۱ (۰/۵)	۳ (۱/۶)	۰/۳۰۰
سابقه‌ی قلبی ابتلا به آنفلوانزا	۲۹ (۱۹/۱)	۲۳ (۱۳/۹)	۰/۱۳۰
دریافت قبلی داورى ضد ویروس	۱۵ (۵۱/۷۲)	۸ (۳۴/۷)	۰/۴۶۰
دریافت یک نوبت	۳۷ (۳۸/۵)	۳۱ (۷۰/۵)	
واکسن دو نوبت	۳۱ (۳۲/۳)	۹ (۲۰/۵)	۰/۰۰۱
سالیانه سه نوبت و قبلی بیشتر	۲۸ (۲۹/۲)	۴ (۹/۱)	

داده‌ها به صورت تعداد (درصد) آمده است.

بیشترین علت دریافت واکسن در گروه مورد مربوط به علت «واکسن آنفلوانزا مرا در برابر این بیماری مصون نموده و احتمال غیبت از کار به علت ابتلا به این بیماری را کاهش می‌دهد» بود و بیشترین علت عدم دریافت آن به دلیل «من سالم هستم و به ندرت دچار آنفلوانزا می‌شوم؛ از این رو نیازی به واکسیناسیون آنفلوانزا در خود نمی‌بینم» بود (شکل ۱).

## بحث

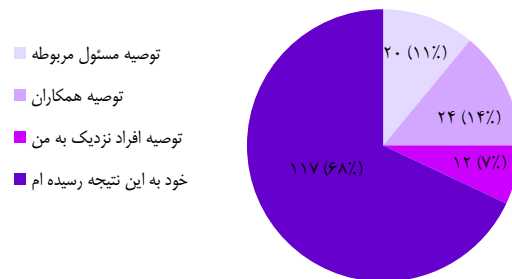
در این مطالعه، بین دو گروه مورد و گروه شاهد، اختلاف معنی دار آماری از نظر ابتلا به آنفلوانزا دیده نشد. خطر نسبی ابتلا به آنفلوانزا ۰/۳۳ بود که کمتر از یک و به معنای اثر محافظتی واکسن در گروه مورد است. همچنین، با توجه به  $NNT = 92$ ، با تزریق واکسن آنفلوانزا به ۹۲ نفر از یک مورد ابتلا به آنفلوانزا در جمعیت مورد نظر پیش گیری شد. در طول مطالعه، بروز اپیدمی آنفلوانزا با شیوع و شدت بالا دیده نشد؛ در حالی که ابتلا به آنفلوانزا در سال قبل، از شیوع و شدت بالاتری برخوردار بود. بین دو گروه، اختلاف معنی داری بر اساس میزان دریافت واکسن سالیان قبل وجود داشت؛ به صورتی که افرادی که واکسن زده بودند، در سال‌های قبل نیز واکسن‌های بیشتری نسبت به گروه دیگر دریافت کرده بودند.

همچنین، در این مطالعه چنین نتیجه گیری شد که افراد گروه مورد، آگاهی و نگرش بالاتری در مورد واکسن آنفلوانزا، نسبت به افراد گروه شاهد داشتند و این افزایش آگاهی و نگرش، می‌تواند نقش مؤثری در تمایل به تزریق واکسن آنفلوانزا در کارکنان بهداشتی داشته باشد.

در مطالعات مختلفی میزان اثربخشی واکسن آنفلوانزا و عوامل مؤثر در پذیرش آن بررسی شده است. در مطالعه‌ی جامع و متاآنالیزی که توسط Osterholm و همکاران انجام شد، آن‌ها به بررسی تأثیر واکسن آنفلوانزا در مطالعات قبلی پرداختند و با بررسی ۳۱ مطالعه، به این نتیجه دست یافتند که این واکسن، می‌تواند علیه ویروس آنفلوانزا محافظت خوبی داشته باشد؛ اگر چه در بعضی از جمعیت‌ها و در بعضی از فصول سال، این محافظت کاهش می‌یابد (۸).

هنرور و همکاران نیز در سال ۱۳۹۰ با طرح پرسش‌نامه‌ای، عوامل مؤثر در پذیرش یا عدم پذیرش واکسن آنفلوانزا و میانگین آگاهی پرسنل بیمارستان‌های شیراز در مورد آنفلوانزا را بررسی کردند. نتایج این مطالعه نشان داد میزان آگاهی در خصوص ابعاد مختلف آنفلوانزا بین دو گروه پرسنل واکسن زده و واکسن نزده اختلاف معنی داری نداشت، اما برخی به دلایلی مثل احساس مسؤلیت شغلی در قبال بیماران و کاهش احتمال انتقال آنفلوانزا از خود به بیماران، تزریق واکسن را انتخاب نمودند و برخی دیگر با دلایلی همچون شک به کارایی و سودمندی و ترس از ابتلا به عوارض واکسن آنفلوانزا، از تزریق آن خودداری کردند (۵). بر خلاف مطالعه‌ی پیش‌گفته، در مطالعه‌ی حاضر بین دو گروه مورد و شاهد اختلاف معنی داری از نظر آگاهی و نگرش نسبت به آنفلوانزا و واکسیناسیون آن وجود داشت (جدول ۴).

قابل ذکر است که بیماران می‌توانستند بیش از یک علت جهت دریافت کردن یا نکردن واکسن آنفلوانزا را انتخاب کنند. بیشتر بیماران به علت این که «خود به این نتیجه رسیده بودند»، واکسن آنفلوانزا را تزریق کرده بودند (شکل ۲).



شکل ۲. مشوق دریافت واکسن آنفلوانزا در گروه مورد

تمایل به واکسن زدن به سه علت دریافت واکسن در زمان مناسب، دادن واکسن در بخش محل کار و دریافت یک یادآوری برای واکسینه شدن تقسیم شد که تفاوت معنی داری بین دو گروه بر اساس «دریافت واکسن در زمان مناسب» وجود داشت ( $P < 0/001$ ) (جدول ۳).

جدول ۳. تمایل به واکسن زدن در دو گروه مورد و شاهد

تمایل به واکسن زدن	گروه مورد	گروه شاهد	مقدار P
دریافت واکسن در زمان مناسب	۸۹ (۴۸/۱)	۵۳ (۲۸/۸)	$< 0/001$
دادن واکسن در بخش محل کار	۶۷ (۳۶/۲)	۵۱ (۲۷/۷)	۰/۰۵۰
دریافت یک یادآوری برای واکسینه شدن	۱۸ (۹/۷)	۱۵ (۸/۲)	۰/۳۶۰

داده‌ها به صورت تعداد (درصد) آمده است.

بر اساس پرسش‌نامه‌ی آگاهی و نگرش، تفاوت معنی داری بین دو گروه بر اساس ۸ مورد از ۱۴ سؤال وجود داشت، اما اختلاف معنی داری بر اساس سایر سؤالات وجود نداشت ( $P > 0/050$ ) (جدول ۴). بر این اساس، با توجه به این که تفاوت بین دو گروه در بیش از نیمی از سؤالات پرسش‌نامه بوده است، می‌توان به این نتیجه رسید که افراد گروه‌های مورد و شاهد، در آگاهی و نگرش، تفاوت داشته‌اند؛ به طوری که آگاهی و نگرش در گروه مورد بیشتر از گروه شاهد بود.

جدول ۴. سؤالات پرسش‌نامه‌ی آگاهی و نگرش افراد مورد مطالعه در دو گروه مورد و شاهد

مقدار P	گروه شاهد	گروه مورد	سؤال پرسش‌نامه‌ی آگاهی و نگرش
۰/۳۵۰	۸۴ (۴۵/۷)	۸۰ (۴۳/۲)	بله آنفلوانزا می‌تواند شدید و کشنده باشد.
	۱۰۰ (۵۴/۳)	۱۰۵ (۵۶/۸)	خیر
< ۰/۰۰۱	۵۸ (۳۱/۵)	۹۳ (۵۰/۳)	بله واکسیناسیون علیه آنفلوانزا در پرسنل بیمارستان‌ها در کاهش احتمال انتقال آنفلوانزا از آن‌ها به بیماران مؤثر است.
	۱۲۶ (۶۵/۵)	۸۲ (۴۹/۷)	خیر
۰/۰۰۲	۴۶ (۲۵/۱)	۷۴ (۴۰/۰)	بله انجام واکسیناسیون علیه آنفلوانزا در پرسنل بیمارستان‌ها لازم بوده و احتمال عفونت‌های بیمارستانی مربوط را کاهش می‌دهد.
	۱۳۷ (۷۴/۹)	۱۱۱ (۶۰/۰)	خیر
۰/۱۳۰	۱۰۶ (۵۷/۶)	۱۱۸ (۶۳/۸)	بله بهترین زمان تزریق واکسن آنفلوانزا اوایل پاییز است.
	۷۸ (۴۲/۴)	۶۷ (۳۶/۲)	خیر
۰/۰۰۱	۶۸ (۳۷/۰)	۱۰۰ (۵۴/۱)	بله واکسن آنفلوانزا را باید سالیانه تزریق نمود.
	۱۱۶ (۶۳/۰)	۸۵ (۴۵/۹)	خیر
۰/۰۲۰	۴۷ (۲۵/۵)	۶۵ (۳۵/۱)	بله احتمال مواجهه‌ی خود با بیمار دچار آنفلوانزا در بیمارستان را متوسط رو به زیاد می‌دانم.
	۱۳۷ (۷۴/۵)	۱۲۰ (۶۴/۹)	خیر
۰/۲۲۰	۳۲ (۱۷/۴)	۳۹ (۲۱/۱)	بله احتمال ابتلا به آنفلوانزا را در خود هیچ یا اندک می‌دانم.
	۱۵۲ (۸۲/۶)	۱۴۶ (۷۸/۹)	خیر
۰/۲۷۰	۵۷ (۳۱/۰)	۵۱ (۲۷/۶)	بله احتمال انتقال آنفلوانزا از من به بیماران مراجعه کننده و یا بستری شده در بیمارستان از اهمیت زیادی برای من برخوردار است.
	۱۲۷ (۶۹/۰)	۱۳۴ (۷۲/۴)	خیر
۰/۰۲۰	۴۳ (۲۳/۴)	۶۱ (۳۳/۰)	بله با واکسیناسیون آنفلوانزا، احتمال انتقال این بیماری را از خود به بیماران و همکاران بیمارستانی و خانوادگی خود کاهش می‌دهم.
	۱۴۱ (۷۶/۶)	۱۲۴ (۶۷/۰)	خیر
۰/۰۰۱	۳۳ (۱۷/۹)	۶۰ (۳۲/۴)	بله خود را تا حد زیادی مقید به انجام واکسیناسیون سالیانه‌ی آنفلوانزا می‌دانم.
	۱۵۱ (۸۲/۱)	۱۲۵ (۶۷/۶)	خیر
۰/۰۲۰	۵۲ (۲۸/۳)	۷۲ (۳۸/۹)	بله انجام واکسیناسیون سالیانه‌ی آنفلوانزا برای پرسنل بیمارستان‌ها باید الزامی گردد.
	۱۳۲ (۷۱/۷)	۱۱۳ (۶۱/۱)	خیر
۰/۳۱۰	۲۵ (۱۳/۶)	۲۱ (۱۱/۴)	بله من از نمونه‌گیری‌های تشخیصی از بیماران مشکوک به آنفلوانزا که به بیمارستان مراجعه کرده‌اند، به علت احتمال ابتلا به این بیماری تا حدود زیادی می‌ترسم.
	۱۵۹ (۸۶/۴)	۱۶۴ (۸۶/۶)	خیر
< ۰/۰۰۱	۱۱۶ (۶۳/۰)	۵۹ (۳۱/۹)	بله پرسنل بیمارستان آزادند که تصمیم بگیرند که آیا علیه آنفلوانزا واکسینه شوند یا خیر.
	۶۸ (۳۷/۰)	۱۲۶ (۶۸/۱)	خیر
۰/۴۹۰	۲۶ (۱۴/۱)	۲۵ (۱۳/۵)	بله فقط پرسنل واکسینه شده علیه آنفلوانزا اجازه دارند طی اپیدمی‌های آنفلوانزا کار کنند.
	۱۵۸ (۸۹/۹)	۱۶۰ (۸۶/۵)	خیر

داده‌ها به صورت تعداد (درصد) آمده است.

(۹). در مطالعه‌ی حاضر نیز در گروه مورد که در طول مطالعه واکسن دریافت کرده بودند، در سال‌های قبل هم تعداد واکسن بیشتری نسبت به گروه شاهد، دریافت کرده بودند (جدول ۲).

مطالعه‌ی Mullooly و همکاران برای برآورد هزینه- اثربخشی واکسیناسیون سالیانه‌ی آنفلوانزا در افراد مسن در یک سازمان حفظ سلامت (HMO) در آمریکا، نشان داد که هزینه- اثربخشی واکسیناسیون آنفلوانزا در افراد مسن با عوامل خطر بالا، نسبت به افراد

با توجه به ناکافی بودن میزان استقبال از واکسیناسیون آنفلوانزا در مراکز مراقبت حاد کشور کانادا، نتایج یک مطالعه‌ی هم‌گروهی برای بررسی عوامل مرتبط با واکسیناسیون آنفلوانزا در سال ۲۰۱۸، در کارکنان درمانی این کشور، نشان دهنده‌ی تمایل متفاوت آنان، بر اساس شغل، نژاد و سابقه‌ی قبلی واکسیناسیون، برای تزریق واکسن آنفلوانزا بود و افرادی که در سال‌های قبل تعداد واکسن بیشتری دریافت کرده بودند، در سال‌های بعد، تمایل بیشتری برای دریافت واکسن نشان داده بودند

سال‌هایی شود که واکسن و سوش‌های در گردش مشابه باشند، اما ممکن است در بیشتر سال‌ها، فواید کلی اقتصادی در این گروه سنی نداشته باشد (۱۵). از طرفی، Rolfes و همکاران در پژوهش خود، اثربخشی واکسیناسیون آنفلوانزا را حدود ۳۸ درصد به دست آوردند و با بیان منافع واکسیناسیون آنفلوانزا، از جمله کاهش بار بیماری آنفلوانزا، بر نیاز به افزایش پوشش واکسیناسیون آنفلوانزا به خصوص در افراد پر خطر تأکید کردند (۱۶).

در مطالعه‌ی حاضر، بین دو گروه مورد و شاهد اختلاف معنی‌دار آماری از نظر ابتلا به آنفلوانزا دیده نشد و می‌توان دو عامل را در این زمینه مؤثر دانست. عامل اول، معیار ورود به مطالعه است که با توجه به هم‌پوشانی داشتن موارد خفیف آنفلوانزا با سرماخوردگی ساده از نظر علائم و عدم امکان بررسی آزمایشگاهی برای تشخیص قطعی همه‌ی موارد آنفلوانزا، فقط مواردی که از شدت بیشتری برخوردار بودند و توسط متخصص عفونی تحت درمان اختصاصی با تامی‌فلو قرار گرفتند، به عنوان بیمار آنفلوانزا وارد مطالعه شدند. عامل دوم، نداشتن اپیدمی آنفلوانزا با شدت و شیوع بالا در طول مطالعه بود که مجموعه‌ی این عوامل، باعث کاهش موارد بیماری و نتیجه‌ی آماری مربوط شد.

### نتیجه‌گیری

به طور کلی، از این مطالعه می‌توان به این نتیجه دست یافت که میزان استقبال از واکسیناسیون آنفلوانزا در بین کارکنان مراکز بهداشتی-درمانی کافی نیست و بالا رفتن آگاهی و نگرش کارکنان بهداشتی-درمانی، از بیماری آنفلوانزا و واکسیناسیون آن و در دسترس بودن واکسن در زمان مناسب، می‌تواند در افزایش تمایل به تزریق واکسن آنفلوانزا در آن‌ها مؤثر باشد. با این حال، مطالعات بیشتر بر روی جمعیت‌های مطالعاتی بزرگ‌تر مورد نیاز است.

محدودیت‌های این مطالعه، شامل عدم امکان بررسی آزمایشگاهی موارد بیماری آنفلوانزا و عدم امکان بررسی پرسنل سایر بیمارستان‌های آموزشی بود.

### تشکر و قدردانی

این مقاله، برگرفته از پایان‌نامه با شماره‌ی طرح تحقیقاتی ۳۹۷۵۸۷ از معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان می‌باشد. بدین وسیله، از زحمات این معاونت و پرسنل محترم واحد بهداشت و مدیریت بیمارستان الزهراء (س) اصفهان که ما را در اجرای این مطالعه همراهی کردند، سپاسگزاری می‌گردد.

مسئ بدون عوامل خطر، بالاتر است (۱۰). مطالعه‌ی Hofmann و همکاران در آمریکا، پوشش واکسیناسیون آنفلوانزا در بین کارکنان بهداشتی را -با وجود تأکید مقام‌های بهداشتی- ناکافی دانست و موانع اصلی در این زمینه را سوء برداشت پرسنل بهداشتی از واکسن آنفلوانزا، نقش پرسنل بهداشتی در انتقال بیماری آنفلوانزا به بیماران و عدم دسترسی آسان به واکسن ذکر کرد (۱۱). در مطالعه‌ی حاضر نیز تصورات نادرست از واکسن آنفلوانزا در در گروه شاهد را می‌توان در عدم استقبال از واکسیناسیون آنفلوانزا مؤثر دانست (شکل ۱). کاهش بار بیماری آنفلوانزا به دنبال افزایش کارایی و پوشش واکسیناسیون آنفلوانزا، موضوعی است که در مطالعه‌ی Hughes و همکاران بررسی شد. آن‌ها در بررسی سه دوره‌ی فصلی آنفلوانزا طی سال‌های ۲۰۱۱-۱۸ در آمریکا به این نتیجه رسیدند که افزایش کارایی و پوشش واکسیناسیون آنفلوانزا، می‌تواند باعث کاهش تعداد مبتلایان در رده‌ی سنی ۱۸-۴۹ سال و کاهش میزان بستری در افراد بالای ۶۵ سال و در کل، کاهش بار بیماری آنفلوانزا شود (۱۲).

در مطالعه‌ی Babcock و همکاران واکسیناسیون اجباری کارکنان بهداشتی، در یک سازمان بزرگ مراقبت بهداشتی با ۲۶۰۰۰ کارمند مورد بررسی قرار گرفت. شرط ادامه‌ی کار در سازمان مربوط، انجام واکسیناسیون آنفلوانزا، به جز در موارد منع پزشکی و خاص بود. در نهایت، با این تدبیر، پوشش واکسیناسیون آنفلوانزا در کارکنان بهداشتی آن مجموعه به ۹۸/۴ درصد رسید (۱۳). در مطالعه‌ی جامع دیگری، ۲۵ مطالعه در مورد دلایل رد یا پذیرش واکسیناسیون آنفلوانزا در کارکنان بهداشتی-درمانی، بررسی شد و با ذکر کم بودن درصد واکسیناسیون آنفلوانزا در پرسنل بهداشتی-درمانی در سطح جهانی، دو دلیل عمده‌ی عدم پذیرش واکسن، طیف گسترده‌ی از تصورات غلط یا عدم آگاهی در مورد بیماری آنفلوانزا و عدم دسترسی آسان به واکسن ذکر شد و مهم‌ترین دلیل پذیرش واکسن، «حفاظت از خود در برابر بیماری» عنوان گردید (۱۴).

در مطالعه‌ی حاضر نیز برداشت‌های نادرست از واکسیناسیون آنفلوانزا در گروه شاهد وجود داشت و دسترسی به واکسن در زمان مناسب در تمایل به تزریق واکسن تأثیر مثبت داشت و در کل، نتایج این مطالعه با یافته‌های مطالعه‌ی حاضر هم‌خوانی دارد (جدول ۳).



Bridges و همکاران، در یک مطالعه‌ی کارآزمایی بالینی دو سوکور، طی دو دوره‌ی فصلی آنفلوانزا، برای بررسی اثر واکسن در جلوگیری از بیماری و کاهش هزینه‌های اجتماعی-اقتصادی آن در افراد بزرگسال سالم کمتر از ۶۵ سال، نشان دادند که واکسیناسیون آنفلوانزا، می‌تواند باعث کاهش موارد بیماری، غیبت از کار و مراجعات پزشکی، طی

## References

- Boey L, Bral C, Roelants M, De SA, Godderis L, Hoppenbrouwers K, et al. Attitudes, believes, determinants and organisational barriers behind the low seasonal influenza vaccination uptake in healthcare workers - A cross-sectional survey. *Vaccine* 2018; 36(23): 3351-8.
- Darvishi M, Hajiparvaneh R, Mohammadi M, Akhlaghdoust M. Barriers and motivators factors effecting influenza vaccination uptake among healthcare workers. *Med Sci J Islamic Azad Univ Tehran Med Branch* 2017; 27(3): 217-21. [In Persian].
- Lehmann BA, Ruitter RAC, van Dam D, Wicker S, Kok G. Sociocognitive predictors of the intention of healthcare workers to receive the influenza vaccine in Belgian, Dutch and German hospital settings. *J Hosp Infect* 2015; 89(3): 202-9.
- World Health Organization. WHO Global Epidemiological Surveillance Standards for Influenza [Online]. [cited 2014 Jan]; Available from: URL: [https://www.who.int/influenza/resources/documents/influenza\\_surveillance\\_manual/en/](https://www.who.int/influenza/resources/documents/influenza_surveillance_manual/en/)
- Honarvar B, Alighanbari S, Tavani Balyani K. Immunization status of general hospitals' staff against Influenza, Shiraz , Southern of Iran. *Iran Occup Health* 2012; 9(1): 37-44. [In Persian].
- Sullivan P. Influenza Vaccination in Healthcare Workers: Should it be Mandatory? *OJIN: The Online Journal of Issues in Nursing* 2009; 15(1) [Online]. [cited 2009 Nov 2]; Available from: URL: <http://ojin.nursingworld.org/MainMenuCategories/ANAMarketplace/ANAPeriodicals/OJIN/TableofContents/Vol152010/No1Jan2010/Articles-Previous-Topic/Mandatory-Influenza-Vaccination-in-Healthcare-Workers.html>
- Clark SJ, Cowan AE, Wortley PM. Influenza vaccination attitudes and practices among US registered nurses. *Am J Infect Control* 2009; 37(7): 551-6.
- Osterholm MT, Kelley NS, Sommer A, Belongia EA. Efficacy and effectiveness of influenza vaccines: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2012; 12(1): 36-44.
- Hussain H, McGeer A, McNeil S, Katz K, Loeb M, Simor A, et al. Factors associated with influenza vaccination among healthcare workers in acute care hospitals in Canada. *Influenza Other Respir Viruses* 2018; 12(3): 319-25.
- Mullooly JP, Bennett MD, Hornbrook MC, Barker WH, Williams WW, Patriarca PA, et al. Influenza vaccination programs for elderly persons: Cost-effectiveness in a health maintenance organization. *Ann Intern Med* 1994; 121(12): 947-52.
- Hofmann F, Ferracin C, Marsh G, Dumas R. Influenza vaccination of healthcare workers: A literature review of attitudes and beliefs. *Infection* 2006; 34(3): 142-7.
- Hughes MM, Reed C, Flannery B, Garg S, Singleton JA, Fry AM, et al. Projected population benefit of increased effectiveness and coverage of influenza vaccination on influenza burden in the united states. *Clin Infect Dis* 2020; 70(12): 2496-502.
- Babcock HM, Gemeinhart N, Jones M, Dunagan WC, Woeltje KF. Mandatory influenza vaccination of health care workers: translating policy to practice. *Clin Infect Dis* 2010; 50(4): 459-64.
- Hollmeyer HG, Hayden F, Poland G, Buchholz U. Influenza vaccination of health care workers in hospitals--a review of studies on attitudes and predictors. *Vaccine* 2009; 27(30): 3935-44.
- Bridges CB, Thompson WW, Meltzer MI, Reeve GR, Talamonti WJ, Cox NJ, et al. Effectiveness and cost-benefit of influenza vaccination of healthy working adults: A randomized controlled trial. *JAMA* 2000; 284(13): 1655-63.
- Rolfes MA, Flannery B, Chung JR, O'Halloran A, Garg S, Belongia EA, et al. Effects of influenza vaccination in the united states during the 2017-2018 influenza season. *Clin Infect Dis* 2019; 69(11): 1845-53.



## Evaluation of Influenza Vaccine Effectiveness and Effective Factors of Accepting Vaccine Injection among Health Care Workers in Alzahra Hospital, Isfahan, Iran, 2018

Anahita Babak<sup>1</sup>, Mohamad Reza Abdollahzadeh<sup>2</sup>, Manizhe Shams<sup>3</sup>, Alireza Safaeian<sup>4</sup>

### Original Article

#### Abstract

**Background:** Regarding the increasing importance of influenza, especially in those at risk, this study aimed to explore the effectiveness and the effective factors of influenza vaccination acceptance among the staff of Alzahra hospital, Isfahan, Iran

**Methods:** This cohort study was performed in Alzahra hospital for 9 months from September 2018 to May 2019. The staffs of different occupations who received influenza vaccination considered as treatment (vaccinated) group, and equal numbers of staffs who did not receive vaccination were selected as the control (unvaccinated) group. In both groups, a questionnaire of knowledge and attitude to vaccination and a checklist of demographic and occupational variables, vaccination acceptance or rejection factors, and influenza infection rate were completed in the study.

**Findings:** During the study, one case in exposed group, and 3 cases in control group got the influenza, and there was no significant difference between two groups ( $P = 0.130$ ). The relative risk of influenza was 0.33. There was a significant difference between the two groups based on vaccination in previous years ( $P = 0.001$ ). Moreover, the knowledge and attitude in the vaccinated group was higher than the non-vaccinated group ( $P < 0.050$ ).

**Conclusion:** Increasing awareness and attitude to influenza and its vaccination, as well as the availability of vaccination at the right time, can be effective in health care workers' tendency for influenza vaccine.

**Keywords:** Vaccination; Influenza; Health personnel

**Citation:** Babak A, Abdollahzadeh MR, Shams M, Safaeian A. Evaluation of Influenza Vaccine Effectiveness and Effective Factors of Accepting Vaccine Injection among Health Care Workers in Alzahra Hospital, Isfahan, Iran, 2018. J Isfahan Med Sch 2020; 38(592): 686-93.

1- Assistant Professor, Department of Community and Family Medicine, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

2- Resident, Department of Community and Family Medicine, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

3- Disease Control Ward, Al-Zahra Hospital, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

**Corresponding Author:** Alireza Safaeian, Assistant Professor, Department of Community and Family Medicine, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; Email: ar.safaeian@med.mui.ac.ir

## بهینه‌سازی بیان پروتئین اینترلوکین-۵ در باکتری Escherichia Coli سویه BL21

مینا جمالوندی<sup>۱</sup>، حسین خان‌احمد<sup>۲</sup>، شیوا ایرانی<sup>۳</sup>، صیاد بسطامی‌نژاد<sup>۴</sup>

### مقاله پژوهشی

### چکیده

**مقدمه:** در آسم، رابطه‌ی بین تعداد ائوزینوفیل‌ها و شدت بیماری، این فرضیه را تقویت می‌کند که ائوزینوفیل، سلول مؤثر اصلی در التهاب راه‌های هوایی است. تکامل ائوزینوفیل به طور عمده با اینترلوکین-۵ تنظیم می‌شود. بنابراین، با ممانعت از عملکرد اینترلوکین-۵ (IL-5)، می‌توان حداقل یکی از دلایل ایجاد آسم را سرکوب کرد. برای تولید آنتاگونیست‌هایی مثل آپتامر ضد اینترلوکین-۵ لازم است این پروتئین به مقدار زیاد و با خلوص بالا بیان گردد. مطالعه‌ی حاضر با هدف تهیه‌ی آپتامر ضد IL-5 به جای آنتی‌بادی جهت استفاده در درمان بیماری‌های ائوزینوفیلیک و بیان این پروتئین در یک سیستم پروکاریوتی انجام شد.

**روش‌ها:** ابتدا سازه‌ی حاوی (cDNA) complementary DNA ژن پروتئین اینترلوکین-۵ طراحی و سفارش ساخت در وکتور pET28a داده شد. وکتور بیانی به باکتری‌های مستعد شده‌ی Escherichia coli BL21 (DE3) تبدیل شد. سپس، بیان پروتئین با تغییر شرایط دما و زمان انکوباسیون و میزان IPTG Isopropyl  $\beta$ -d-1-thiogalactopyranoside (IPTG) بهینه گردید. ارزیابی بیان پروتئین با به کارگیری روش‌های Western blot و Sodium dodecyl sulfate polyacrylamide gel electrophoresis (SDS-PAGE) و در مراحل مختلف صورت گرفت.

**یافته‌ها:** شرایط بهینه برای بیان پروتئین اینترلوکین-۵- غلظتی از باکتری که در طول موج ۶۰۰ نانومتر جذب بین ۰/۶-۰/۸ داشت، غلظت نهایی ۱ میلی‌مولار برای IPTG، ۱۸ ساعت انکوباسیون در دمای ۲۹ درجه‌ی سانتی‌گراد و شتاب ۱۵۰ دور/دقیقه بود. باند ۱۳ کیلودالتونی روی ژل پلی‌آکریل‌آمید در SDS-PAGE و غشای نیتروسولوزی در روش Western blot تأیید کننده‌ی بیان پروتئین اینترلوکین-۵ بود.

**نتیجه‌گیری:** از این پروتئین، در فرایندهایی چون تهیه‌ی آپتامر بر علیه IL-5 و کیت‌های Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)ی مخصوص اندازه‌گیری IL-5 می‌توان استفاده نمود. در این فرایندها، به آنتی‌ژن با فولدینگ بسیار صحیح نیاز نمی‌باشد. بنابراین، بیان در سیستم پروکاریوتی به علت بازده بالا انجام شد.

**واژگان کلیدی:** سیستم بیانی؛ اینترلوکین-۵؛ سیستم پروکاریوتی؛ Escherichia coli

**ارجاع:** جمالوندی مینا، خان‌احمد حسین، ایرانی شیوا، بسطامی‌نژاد صیاد. بهینه‌سازی بیان پروتئین اینترلوکین-۵ در باکتری Escherichia Coli سویه BL21. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۹؛ ۲۸ (۵۹۲): ۶۹۴-۷۰۰.

### مقدمه

درمان‌های معمول کمتر پاسخ می‌دهد (۲). ائوزینوفیل‌ها، به شدت با علائم سطوح بالاتر آسم، به ویژه در تنگی نفس و خس‌خس سینه، همراهی نشان می‌دهند (۳). ائوزینوفیل‌های فعال شده، پروتئین‌های پایه‌ای غشایی ترشح می‌کنند که به اپی‌تلیوم نایزهای و میانجی‌گرهای لیپیدی مشتق شده از غشا، آسیب می‌زنند؛ ماهیچه‌ی صاف را منقبض می‌کنند، ترشح موکوس را افزایش می‌دهند و باعث اتساع عروق می‌شوند. رابطه‌ی بین تعداد ائوزینوفیل‌ها و

آسم، یک بیماری التهابی مزمن پیچیده در درخت نایزهای است. افراد مبتلا به آسم، علائم مختلفی نظیر سرفه، تنگی نفس و خس‌خس سینه دارند. این علائم، ممکن است تشدید و به طور مداوم وخیم‌تر شوند که کنترل و درمان این بیماری را مشکل‌تر می‌سازند (۱). حالت بسیار شدید این بیماری که Exacerbation نام دارد، یک مشکل بزرگ در زیرگروه بیماران با التهاب راه‌های هوایی ائوزینوفیلیک است که به

۱- دکتری ژنتیک، گروه زیست‌شناسی، دانشکده‌ی علوم پایه، واحد علوم و تحقیقات تهران، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

۲- دانشیار، گروه ژنتیک و بیولوژی مولکولی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۳- دانشیار، گروه زیست‌شناسی، دانشکده‌ی علوم پایه، واحد علوم و تحقیقات تهران، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

۴- دانشیار، گروه ژنتیک، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایلام، ایلام، ایران

نویسنده‌ی مسؤول: حسین خان‌احمد؛ دانشیار، گروه ژنتیک و بیولوژی مولکولی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

Email: h\_khanahmad@med.mui.ac.ir

شدت بیماری، این فرضیه را تقویت می‌کند که ائوزینوفیل، مؤثرترین سلول در التهاب راه‌های هوایی آسم است (۴).

بر اساس موارد پیش گفته، ائوزینوفیل یک هدف ایده‌آل برای پیش‌گیری انتخابی از آسیب رسیدن به بافت‌هایی است که با بیماری‌های آلرژیک همراه هستند. داروهایی که ائوزینوفیل‌ها را هدف قرار می‌دهند، دارای عوارض ناشی از سرکوب سیستم ایمنی با استفاده از داروهایی نظیر استروئیدها نمی‌باشند (۲).

تکامل ائوزینوفیل از پیش‌سازهای سلول‌های خونی، به طور عمده با کمک اینترلوکین-۵ (IL-5) تنظیم می‌شود که نقش انتخابی در بلوغ، تمایز، حرکت، فعال شدن و زنده ماندن این سلول‌ها دارد (۵).

برای بلوغ ائوزینوفیل‌ها در مغز استخوان و آزادسازی در خون، IL-5 ضروری است. در انسان‌ها، IL-5 فقط بر ائوزینوفیل‌ها و بازوفیل‌ها که دارای گیرنده‌ی IL-5 می‌باشند، عمل می‌نماید و باعث بلوغ، رشد، فعال شدن و زنده ماندن آن‌ها می‌گردد (۲). غیر فعال کردن IL-5 با مونوکلونال آنتی‌بادی در حیوان و انسان، می‌تواند ائوزینوفیل‌های خون و ریه را که با مشکلات آلرژیک یا بیماری‌های مزمن ایجاد شده‌اند، کاهش دهد. بنابراین، با ممانعت از عملکرد IL-5 می‌توان حداقل یکی از دلایل ایجاد آسم را سرکوب کرد (۲).

اولین عامل بیولوژیکی ضد IL-5، Mepolizumab است که اثر آن روی آسم و سایر بیماری‌های ائوزینوفیلیک بررسی شده است (۶). در نوامبر ۲۰۱۵، Mepolizumab با نام تجاری Nucala برای درمان آسم ائوزینوفیلیک شدید، از Food and Drug Administration (FDA) تأیید گرفت. در نهایت، در دسامبر همان سال، European Medicines Agency (EMA) مجوز معتبر فروش در سراسر اتحادیه‌ی اروپا را تحت عنوان «داروی تحت بررسی بیشتر» تأیید کرد (۶)، اما با وجود اثرات قابل توجه آن، آنتی‌ادی ضد IL-5، همانند سایر آنتی‌بادی‌ها معایبی همچون ایمونونویسیته و وزن مولکولی بالا و پایداری دمایی پایین دارد. به همین منظور، تحقیقات زیادی برای غلبه بر این مشکل انجام شده است (۷). در دو دهه‌ی اخیر، اپتامرها به عنوان جایگزین مناسبی برای آنتی‌بادی‌ها معرفی شده‌اند. اپتامرها، الیگونوکلوئوتیدهای تک رشته‌ای هستند که به طور اختصاصی به هدف از پیش تعیین شده متصل و عملکرد آن را مختل می‌سازند (۸).

یکی از روش‌های تولید اپتامرها، روش Systematic evolution of ligands by exponential enrichment (SELEX) می‌باشد که انواع مختلفی دارد. انجام SELEX با استفاده از بدهای مغناطیسی یکی از آن‌ها است که برای انجام آن پروتئین خالص مورد نیاز است. بنابراین، مطالعه‌ی حاضر با هدف تهیه‌ی اپتامر ضد IL-5 به جای آنتی‌بادی جهت استفاده در درمان بیماری‌های ائوزینوفیلیک و بیان این پروتئین در یک سیستم پروکاریوتی انجام

## روش‌ها

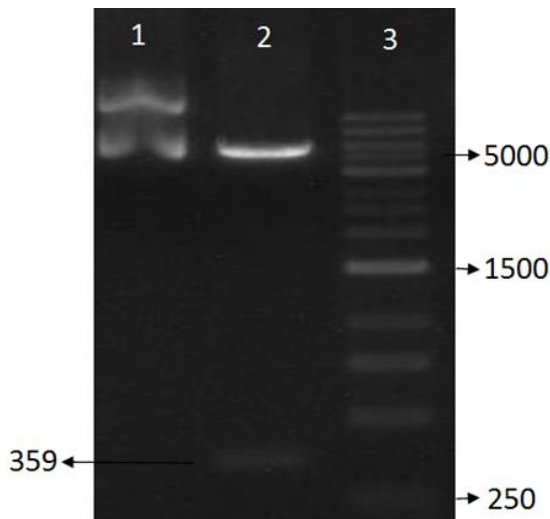
**تهیه‌ی سلول‌های بیان کننده‌ی IL-5:** جهت تهیه‌ی وکتور بیانی، سازه‌ی ۳۵۹ نوکلئوتیدی حاوی توالی complementary DNA (cDNA) مربوط به IL-5 طراحی و سفارش ساخت و کلون نمودن آن در جایگاه NcoI و XhoI در وکتور pET28a به شرکت Gene cust داده شد.

باکتری Escherichia coli سویه‌ی BL21 با روش کلسیم کلراید و شوک حرارتی، مستعد دریافت وکتور مورد نظر شد (۹). سپس، ۱۰۰ میکرولیتر از باکتری مستعد شده BL21 با ۳ میکرولیتر (۱۰۰ نانوگرم/میکرولیتر) از وکتور بیانی تبدیل شد و باکتری‌های تغییر شکل یافته، روی پلیت‌های LB آگار حاوی ۲۵ میکروگرم/میلی لیتر کانامایسین پخش شد. سپس، جهت تأیید تغییر شکل و مشخص کردن کلون‌های مثبت، کلونی Polymerase chain reaction (PCR) (F: 5-TAATACGACTCACTATAGGG-3) T7 با پرایمر رفت (R: 5-GCTAGTTATTGCTCAGCGG-3) روی تک و برگشت کلون‌های حاصل با برنامه‌ی ای شامل ۴ دقیقه انکوباسیون با دمای ۹۵ درجه‌ی سانتی‌گراد و بعد از آن ۳۰ چرخه شامل دمای ۹۵ درجه‌ی سانتی‌گراد به مدت ۳۰ ثانیه و ۷۲ درجه‌ی سانتی‌گراد به مدت ۵۰ ثانیه و در تکمیل چرخه‌ها به مدت ۱۰ دقیقه دمای ۷۲ درجه‌ی سانتی‌گراد انجام شد. پس از آن، با استفاده از کیت استخراج پلاسمید Solgent، پلاسمید دو تا از کلون‌های مثبت استخراج گردید و یک هضم دو تایی با دو آنزیم NcoI و XhoI بر روی آن انجام گردید و محصول هضم روی ژل آگارز ۱ درصد برده شد.

**بیان پروتئین نوترکیب IL-5:** ابتدا یکی از کلون‌های مثبت در محیط کشت LB broth کشت داده شد. سپس، باکتری در شرایط مختلف از نظر غلظت باکتری هنگام القا، زمان القا، دما و دور انکوباتور و غلظت القا کننده کشت داده شد تا شرایط بهینه برای بیان پروتئین IL-5 مشخص گردد و در نهایت، باکتری در شرایط بهینه برای بیان پروتئین کشت داده شد.

رسوب باکتری‌ها تهیه و جهت تأیید بیان پروتئین، ابتدا لیزیت باکتری پس از آماده‌سازی نمونه‌ها به مدت ۵ دقیقه در دمای ۱۰۰ درجه‌ی سانتی‌گراد قرار داده شد و ۲۰ میکرولیتر از نمونه روی ژل Sodium dodecyl sulfate polyacrylamide gel electrophoresis (SDS-PAGE) ۱۲ درصد بارگذاری و الکتروفورز شد. در پایان، ژل با کوماسی بلو G250 رنگ‌آمیزی شد. همچنین، برای تأیید نهایی بیان پروتئین

(IPTG) Isopropyl β- d-1-thiogalactopyranoside به مدت ۱۸ ساعت در انکوباتور شیکردار با شتاب ۱۵۰ دور/دقیقه در دمای ۲۹ درجه ی سانتی‌گراد مشخص شد. داده‌های حاصل از بهینه‌سازی با توجه به متغیرها شامل غلظت باکتری هنگام القا، مدت زمان پس از القا، دور انکوباتور پس از القا و غلظت القا کننده در جدول ۱ آمده است.



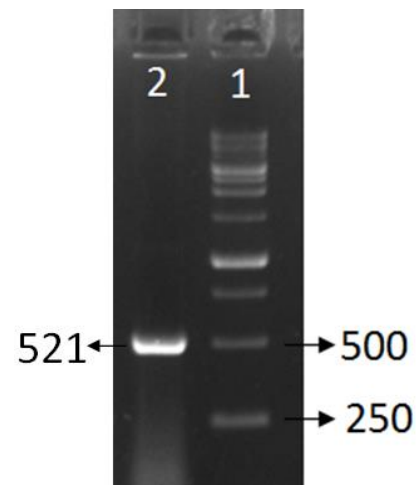
شکل ۲. محصول هضم دوتایی پلاسمید حاصل از یکی از کلون‌های مثبت بر روی ژل آگارز. چاهک اول حاوی پلاسمید هضم نشده و چاهک دوم حاوی محصول هضم دوتایی همان پلاسمید با آنزیم‌های XhoI و NcoI می باشد که دو قطعه‌ی ۳۵۹ و ۵۲۳۷ نوکلئوتیدی حاصل شده است.

بعد از شکستن سلول‌های رسوب حاصل از باکتری‌های بدون پلاسمید و دو کلون مثبت کشت داده شده قبل و بعد از القا با IPTG با محلول اوره ی ۸ مولار، بیان پروتئین IL-5 با انجام SDS-PAGE روی ژل جدا کننده‌ی ۱۲ درصد بررسی شد (شکل ۳). همان‌طور که در این شکل مشاهده می‌شود، در باکتری‌های بدون پلاسمید و نیز القا نشده، باندی در ۱۳ کیلودالتون مشاهده نمی‌شود، اما در نمونه‌های بعد از القا با IPTG، وجود یک باند مشخص ۱۳ کیلودالتونی، نشان دهنده‌ی بیان پروتئین مورد نظر می‌باشد.

Western blot IL-5 با آنتی‌بادی Horseradish peroxidase (HRP) کتزوگه‌ی ضد His-tag انجام شد و پروتئین Zinc-finger nucleases (ZFN) به عنوان شاهد مثبت مورد استفاده قرار گرفت.

**یافته‌ها**

تأیید باکتری‌های تغییر شکل یافته ی حاوی پلاسمید pET28a-IL5 همان‌گونه که در شکل ۱ دیده می‌شود، پس از انجام کلونی PCR، کلونی‌های مثبت (باند ۵۲۱ جفت‌بازی) مشخص شد.



شکل ۱. تأیید کلونی‌های مثبت با روش کلونی PCR reaction (PCR). چاهک شماره‌ی ۱، DNA Ladder ۱ کیلوبایت شرکت Fermentas، چاهک ۲ کلنی PCR روی یکی از کلنی‌های باکتری BL21 تغییر شکل یافته با پلاسمید. مشاهده‌ی باند ۵۲۱ جفت بازی نشان دهنده‌ی تغییر شکل باکتری توسط سازی مورد نظر می‌باشد.

محصول هضم دوتایی پلاسمید یکی از کلون‌های مثبت بر روی ژل آگارز شامل دو قطعه‌ی ۳۵۹ و ۵۰۱۰ نوکلئوتیدی بود (شکل ۲). بیان پروتئین نوترکیب IL-5: شرایط بهینه برای بیان پروتئین نوترکیب IL-5، غلظتی از باکتری که در طول موج ۶۰۰ نانومتر جذب بین ۰/۶-۰/۸ داشت، غلظت نهایی ۱ میلی‌مولار برای

جدول ۱. انتخاب شرایط بهینه برای بیان پروتئین مورد نظر با تغییر عوامل مختلف

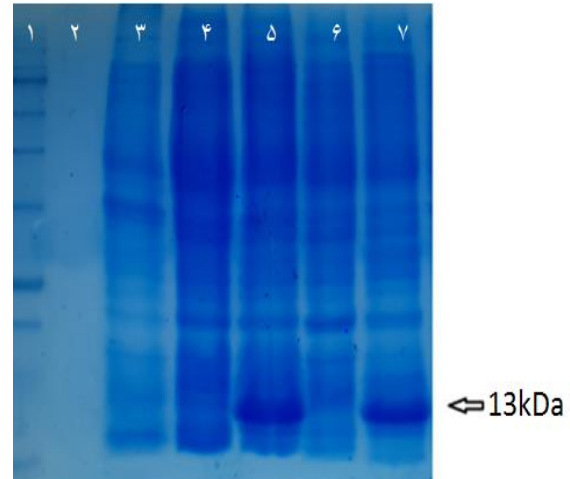
متغیر	مقادیر	شرایط بهینه
غلظت باکتری هنگام القا (جذب نوری ۶۰۰ نانومتر)	۰/۴-۰/۵، ۰/۶-۰/۸، ۱-۱/۲	تنها در ۰/۶-۰/۸ بیان مناسب وجود داشت.
مدت زمان پس از القا (ساعت)	۵، ۱۰، ۱۸، ۲۴	تنها در زمان ۱۸ ساعت بیان مناسب وجود داشت.
دما (درجه‌ی سانتی‌گراد)	۲۶، ۲۹، ۳۷	تنها در دمای ۲۹ درجه‌ی سانتی‌گراد بیان مناسب وجود داشت.
شتاب انکوباتور پس از القا (دور/دقیقه)	۱۵۰، ۲۰۰، ۲۵۰	تنها در شتاب ۱۵۰ دور/دقیقه بیان مناسب وجود داشت.
غلظت القا کننده (میلی‌مولار)	۰/۵، ۱ و ۲	تنها در غلظت ۱ میلی‌مولار بیان مناسب وجود داشت.

### بحث

پروتئین‌های نو ترکیب کاربردهای زیادی در زمینه‌های زیست مولکولی، صنایع غذایی و شرکت‌های دارویی دارند (۱۰). اولین داروهای تولید شده با روش‌های زیست‌فن‌آوری شامل انسولین، هورمون رشد و اینترفرون‌ها در *Escherichia coli* تولید شدند. هزاران پروتئین دیگر هم در این باکتری با اهداف درمانی یا تحقیقاتی تولید شدند (۱۱). نقش IL-5 در پاتوژن‌زایی بعضی بیماری‌های آلرژیک مانند آسم، اثبات شده است. به همین دلیل، هم بلوکه کردن این پروتئین می‌تواند به عنوان درمانی برای چنین بیماری‌هایی در نظر گرفته شود (۲). از این رو، برای یافتن مولکولی برای بلوکه کردن آن در گام اول آنتی‌ژن خالص مورد نیاز است. در این تحقیق، پروتئین IL-5 در باکتری *Escherichia coli* سویه‌ی Origami (DE3) BL21 با غلظت نهایی ۱ میلی مولار برای IPTG و انکوباسیون به مدت ۱۸ ساعت در دمای ۲۹ درجه‌ی سانتی‌گراد و شستاب ۱۵۰ دور/دقیقه بیان شد و با روش‌های SDS-PAGE و Western blot تأیید گردید.

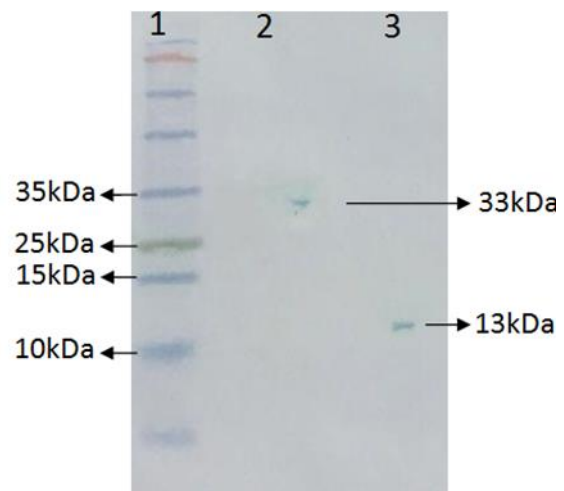
همان‌گونه که ذکر شد، این پروتئین یوکاریوتی در یک سیستم پروکاریوتی بیان شده است. اغلب لازم است پروتئین‌های یوکاریوتی در سیستم‌های مشابه بیان شود. یکی از محاسن بیان در سیستم‌های یوکاریوتی، ایجاد تغییرات پس از ترجمه نظیر گلیکوزیلاسیون و تولید پروتئین با فولدینگ و ساختار فضایی مناسب می‌باشد، اما از جمله اشکالات این سیستم‌ها، میزان بیان پایین و هزینه‌ی بالا می‌باشد (۱۲). به طوری که اگر امکان بیان در سیستم‌های پروکاریوتی وجود داشته باشد، بیان پروتئین در سیستم پروکاریوتیک به علت بازده بالا و هزینه‌ی بسیار پایین‌تر ارجح می‌باشد. در بین میزبان‌های مختلفی که برای بیان پروتئین قابل استفاده می‌باشند، *Escherichia coli* سویه‌ی BL21 (DE3) رایج‌ترین سویه می‌باشد؛ چرا که این سویه، مزایای زیادی نظیر دست‌ورزی آسان، سرعت بالای تکثیر و نیز بیان زیاد پروتئین و هزینه‌ی پایین دارد. برای بیان زیاد پروتئین در چنین سیستم‌هایی، باید از وکتورهای استفاده شود که دارای پروموتور T7 باشند؛ چرا که RNA Polymerase T7 - که در باکتری میزبان تولید می‌شود، رونویسی از ژن هدف را در وکتور بیانی انجام می‌دهد (۱۲).

وکتورهای pET برای بیان پروتئین در سیستم‌های پروکاریوتی، به خصوص باکتری *Escherichia coli* سویه‌ی BL21 (DE3)، از مناسب‌ترین وکتورها هستند؛ چرا که ژن‌هایی که قرار است با این وکتورها بیان شوند، تحت پروموتور T7 قرار می‌گیرند که از قوی‌ترین پروموتورها می‌باشد و باعث می‌شود پروتئین مورد نظر به میزان فراوانی در باکتری بیان شوند. به علاوه، تعداد پلاسمیدهای pET، بین ۲۰-۲۵ عدد در هر باکتری است و به همین جهت، مشکلات سایر



شکل ۳. تأیید بیان IL-5 در Sodium dodecyl sulfate polyacrylamide gel electrophoresis (SDS-PAGE). چاهک ۱ نشانگر SMOBio PM2700، چاهک ۲ خالی، چاهک ۳ BL21 بدون پلاسمید، چاهک ۴ کلون ۱ القا نشده، چاهک ۵ کلون ۱ القا شده، چاهک ۶ کلون ۲ القا نشده، چاهک ۷ کلون ۲ القا شده

همچنین، برای تأیید نهایی بیان پروتئین IL-5، Western blot انجام شد. همان‌طور که در شکل ۴ مشخص است، یک باند ۱۳ کیلوالتونی، نمایانگر بیان این پروتئین می‌باشد. در این بررسی، از پروتئین ZNF که حدود ۳۳ کیلوالتون است، به عنوان شاهد استفاده شد.



شکل ۴. تأیید بیان پروتئین اینترلوکین ۵ توسط Western blot. چاهک اول نشانگر پروتئین، چاهک دوم پروتئین شاهد Zinc-finger nucleases (ZFN) با وزن مولکولی ۳۳ کیلوالتون به عنوان شاهد مثبت و چاهک سوم پروتئین IL-5 با وزن مولکولی ۱۳ کیلوالتون

(SUMO) به عنوان یک تگ فیوژن برای MCP1 میزان عملکرد پروتئین بیان شده را افزایش می‌دهد (۱۹).

البته گونه‌های باکتری‌های دیگری هم می‌توانند به عنوان میزبان برای بیان پروتئین کاربرد داشته باشند، مثل *Pseudomonas* که می‌تواند مزایایی هم داشته باشد و نیازمند مطالعه‌ی بیشتر است (۲۰).

### نتیجه‌گیری

بنابراین، در این مطالعه، پروتئین IL-5 را در سیستم *pET28a/Escherichia coli* و در شرایط بهینه بیان شد. این پروتئین در تحقیقات آتی برای ایمن‌سازی خرگوش، موش و شتر جهت تهیه‌ی آنتی‌بادی پلی‌کلونال خرگوشی و هیبریدومای ترشح کننده‌ی آنتی‌بادی منوکلونال موشی و نانوبادی ضد IL-5 استفاده خواهد شد. همچنین، در فرایند SELEX برای انتخاب آبتامر ضد IL-5 کاربرد دارد. با توجه به این که گروه تحقیقاتی ما در زمینه‌های پیش‌گفته طرح تحقیقاتی دارد، بیان این پروتئین، سبب کاهش هزینه‌های تحقیق می‌گردد. نکته‌ی مهم در استفاده از پروتئین در موارد ایمن‌سازی یا SELEX برای تهیه‌ی آنتی‌بادی یا آبتامر ضد یک آنتی‌ژن این است که فولدینگ مناسب پروتئین در بسیاری از موارد مهم نیست و هدف‌گیری اپی‌توپ‌های خطی، می‌تواند سبب ایجاد آنتی‌بادی و آبتامرهای کارآمد برای تشخیص یا مهار آنتی‌ژن گردد. از این رو، بیان پروتئین در سیستم پروکاریوتیک در این موارد بسیار مناسب و مقرون به صرفه است.

### تشکر و قدردانی

این مقاله، برگرفته از نتایج پایان‌نامه‌ی دکتری با کد ۹۸۶۳۰ با عنوان «انتخاب و تولید آبتامر ssDNA ضد اینترلوکین-۵ با کاربرد آتی در بیماری‌های آلرژیک مانند آسم» می‌باشد که در دانشگاه علوم و تحقیقات تهران تصویب شده است. از تمامی دست‌اندرکاران اجرای پایان‌نامه به خصوص خانم دکتر مریم بشتام کمال تشکر را داریم. لازم به ذکر است که تمام هزینه‌ی این پایان‌نامه توسط دانشجو پرداخت شده است.

پلاسمیدها با نسخه‌های کمتر یا بیشتر در باکتری (نظیر بیان کم پروتئین به دلیل کم بودن تعداد نسخه‌های پلاسمید یا مسمومیت باکتری به دلیل تعداد نسخه‌های زیاد پلاسمید) را ندارد (۱۳). از این رو، در مطالعه‌ی حاضر، از وکتور pET 28a استفاده شد. دلیل استفاده از سویه‌ی *Origami* محلول شدن پروتئین در سیتوپلاسم و کمتر شدن احتمال ایجاد انکلوژن بادی می‌باشد. به این طریق پروتئین‌های محلول بیشتری تولید می‌شود و ساختار فضایی و فولدینگ پروتئین بیشتر حفظ می‌گردد.

تاکنون پروتئین‌های یوکاریوتی زیادی با این سیستم بیان شده‌اند. از جمله پروتئین MCP-1 خرگوشی که در شرایط بهینه‌ی ۱ میلی‌مولار القاکننده‌ی IPTG در دمای ۲۶ درجه‌ی سانتی‌گراد، شتاب ۱۸۰ دور/دقیقه و به مدت ۲۴ ساعت به میزان بالایی در سیستم پروکاریوتی بسیار مشابه این تحقیق بیان شد (۱۴). چندین پروتئین هترولوگوس درمانی با موفقیت در *Escherichia coli* بیان شدند که اولین آن‌ها، انسولین انسانی بود که در سال ۱۹۸۲ برای استفاده‌ی انسانی تأیید گردید (۱۵).

در مطالعه‌ی Zarei Jalani و همکاران، بالاترین بیان فیل آنلین آمونیا لیا با ۰/۵ میلی‌مولار القاکننده‌ی IPTG در محیط کشت TB در ۲۵ درجه‌ی سانتی‌گراد، شتاب ۱۵۰ دور/دقیقه و به مدت ۱۸ ساعت در سیستم pET/BL21 به دست آمد (۱۶). در مطالعه‌ی Hu و همکاران، بیشترین میزان پروتئین محلول *Phosphatase and tensin homologue (PTEN)* در سیستم pGEX-6p-1/BL21 با مبدأ همانندسازی pBR322، ۰/۱ میلی‌مولار IPTG به مدت ۸ ساعت در دمای ۲۰ درجه‌ی سانتی‌گراد، به دست آمد (۱۷). در یک مطالعه‌ی دیگر نیز گزارش شده است که بالاترین میزان *chSPA6* محلول با ۱۰ میکرومولار محلول IPTG در دمای ۳۷ درجه‌ی سانتی‌گراد، به مدت ۳ ساعت، به دست آمد (۱۸). Lee و همکاران، توانستند *Monocyte chemoattractant protein 1* (MCP1) انسانی نوترکیب را با استفاده از وکتور pET SUMO در BL21 بیان کنند. در این سیستم،

### References

- Haldar P, Brightling CE, Hargadon B, Gupta S, Monteiro W, Sousa A, et al. Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2009; 360(10): 973-84.
- Greenfeder S, Umland SP, Cuss FM, Chapman RW, Egan RW. Th2 cytokines and asthma. The role of interleukin-5 in allergic eosinophilic disease. *Respir Res* 2001; 2(2): 71-9.
- Miranda C, Busacker A, Balzar S, Trudeau J, Wenzel SE. Distinguishing severe asthma phenotypes: role of age at onset and eosinophilic inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113(1): 101-8.
- Flood-Page PT, Menzies-Gow AN, Kay AB, Robinson DS. Eosinophil's role remains uncertain as anti-interleukin-5 only partially depletes numbers in asthmatic airway. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167(2): 199-204.
- Rothenberg ME, Klion AD, Roufosse FE, Kahn JE, Weller PF, Simon HU, et al. Treatment of patients with the hypereosinophilic syndrome with mepolizumab. *N Engl J Med* 2008; 358(12): 1215-28.
- Menzella F, Lusuardi M, Galeone C, Taddei S,

- Facciolongo N, Zucchi L. Mepolizumab for severe refractory eosinophilic asthma: evidence to date and clinical potential. *Ther Adv Chronic Dis* 2016; 7(6): 260-77.
7. Song KM, Lee S, Ban C. Aptamers and their biological applications. *Sensors (Basel)* 2012; 12(1): 612-31.
  8. Ruigrok VJ, Levisson M, Hekelaar J, Smidt H, Dijkstra BW, van der Oost J. Characterization of aptamer-protein complexes by X-ray crystallography and alternative approaches. *Int J Mol Sci* 2012; 13(8): 10537-52.
  9. Sambrook J, Russell DW. Gel retardation assays for dna-binding proteins. *Cold Spring Harb Protoc* 2006; 2006(1): prot3948.
  10. Sadeghian-Rizi T, Ebrahimi A, Moazzen F, Yousefian H, Jahanian-Najafabadi A. Improvement of solubility and yield of recombinant protein expression in *E. coli* using a two-step system. *Res Pharm Sci* 2019; 14(5): 400-7.
  11. Baeshen MN, Al-Hejin AM, Bora RS, Ahmed MM, Ramadan HA, Saini KS, et al. Production of biopharmaceuticals in *E. coli*: Current scenario and future perspectives. *J Microbiol Biotechnol* 2015; 25(7): 953-62.
  12. Dower WJ, Miller JF, Ragsdale CW. High efficiency transformation of *E. coli* by high voltage electroporation. *Nucleic Acids Res* 1988; 16(13): 6127-45.
  13. Sheykhi S, Amininasab M, Saffari B, Abdi S. DNA Cloning and expression of alpha-Synuclein Protein in *E. coli*. *Modares Journal of Biotechnology* 2018; 9(1): 145-52. [In Persian].
  14. Boshtam M, Khanahmad SH, Feizollahzadeh S, Rahimmanesh I, Asgary S. Expression and purification of biologically active recombinant rabbit monocyte chemoattractant protein1 in *Escherichia coli*. *FEMS Microbiol Lett* 2018; 365(9): fny070.
  15. Crowl R, Seamans C, Lomedico P, McAndrew S. Versatile expression vectors for high-level synthesis of cloned gene products in *Escherichia coli*. *Gene* 1985; 38(1-3): 31-8.
  16. Zarei Jaliani H, Farajnia S, Safdari Y, Mohammadi SA, Barzegar A, Talebi S. Optimized condition for enhanced soluble-expression of recombinant mutant *anabaena variabilis* phenylalanine ammonia lyase. *Adv Pharm Bull* 2014; 4(3): 261-6.
  17. Hu Y, An Y, Fang N, Li Y, Jin H, Nazarali A, et al. The Optimization of Soluble PTEN Expression in *Escherichia coli*. *Open Biochem J* 2015; 9: 42-8.
  18. Malik A, Alsenaidy AM, Elrobh M, Khan W, Alanazi MS, Bazzi MD. Optimization of expression and purification of HSPA6 protein from *Camelus dromedarius* in *E. coli*. *Saudi J Biol Sci* 2016; 23(3): 410-9.
  19. Lee SE, Kwon SH, Huh JW. Soluble expression and purification of human monocyte chemoattractant protein-1 in *Escherichia coli* via fusion with a small ubiquitin-like modifier. *Int J Recent Sci* 2015; 6(7): 4999-5003.
  20. Hutchison CA, III, Chuang RY, Noskov VN, Assad-Garcia N, Deerinck TJ, Ellisman MH, et al. Design and synthesis of a minimal bacterial genome. *Science* 2016; 351(6280): aad6253.

## Optimization of Interleukin-5 Protein Expression in BL21 Strain of Escherichia Coli

Mina Jamalvandi<sup>1</sup>, Hossein Khanahmad<sup>2</sup>, Shiva Irani<sup>3</sup>, Sayad Bastaminezhad<sup>4</sup>

### Original Article

#### Abstract

**Background:** In asthma, the relationship between number of eosinophils and severity of this disease supports the hypothesis that eosinophil is the major effector cell in inflammation of airway. Evolution of eosinophils is regulated by interleukin-5 (IL-5). Therefore, by blocking IL-5, at least one major reason of asthma would be prevented. To produce antagonists against IL-5 (like aptamer), it is necessary to have this protein in large scale and high purity. This study aimed to optimize IL-5 protein expression of BL21 strain of Escherichia coli (E. coli) to be used instead of antibody.

**Methods:** At first, complementary DNA (cDNA) construct encoding IL-5 was designed, and was ordered to be produced in pET28a vector. Expression vector was transformed into competent E. coli BL21 (DE3) origami. Then, protein expression was optimized by altering temperature, incubation time, and the amount of isopropyl β-d-1-thiogalactopyranoside (IPTG). Protein expression was assessed using sodium dodecyl sulfate-polyacrylamide gel electrophoresis (SDS-PAGE) and western blot in different levels of the test.

**Findings:** The optimum conditions for protein expression were gained when the density of bacteria at the OD600 reached to 0.6 to 0.8, and culturing was done at 29 °C for 18 hours and 150 rpm, and induction with 1mM IPTG. There was a 13-kDa protein band on SDS-PAGE and western blot that confirmed the expression of IL-5 protein.

**Conclusion:** This protein can be used for producing aptamers against IL-5 and enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kit for measuring IL-5. In all these process, there is no need to perfect folding of the protein. Therefore, the expression can be done in prokaryotic system, as it has high efficiency.

**Key words:** Gene expression; Interleukin-5; Prokaryotic cells; Escherichia coli

**Citation:** Jamalvandi M, Khanahmad H, Irani S, Bastaminezhad S. **Optimization of Interleukin-5 Protein Expression in BL21 Strain of Escherichia Coli.** J Isfahan Med Sch 2020; 38(592): 694-700.

1- PhD in Genetics, Department of Biology, School of Basic Sciences, Science and Research Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran

2- Associate Professor, Department of Genetics and Molecular Biology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

3- Associate Professor, Department of Biology, School of Basic Sciences, Science and Research Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran

4- Associate Professor, Department of Genetics, School of Medicine, Ilam University of Medical Sciences, Ilam, Iran

**Corresponding Author:** Hossein Khanahmad, Associate Professor, Department of Genetics and Molecular Biology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; Email: h\_khanahmad@med.mui.ac.ir



## پی‌گیری روند شدت بیماری آرتريت روماتوئيد و عوامل مؤثر بر آن با استفاده از معادلات برآوردگر تعميم يافته

حمیدرضا خلخالی<sup>۱</sup>، معصومه اخلاقی کلهرودی<sup>۲</sup>، سعیده داور<sup>۳</sup>

## مقاله پژوهشی

## چکیده

**مقدمه:** شدت بیماری مجموع فعالیت بیماری و آسیبی است که در اثر بیماری ایجاد می‌شود و ممکن است شدت درگیری یک ارگان با گذشت زمان تغییر کند. هدف از انجام این مطالعه، بررسی روند شدت بیماری آرتريت روماتوئيد در دوره‌ی مراقبت پس از تشخیص با استفاده از معادلات برآوردگر تعميم يافته است.

**روش‌ها:** در این مطالعه‌ی هم‌گروهی گذشته‌نگر، اطلاعات ۱۰۷ بیمار مبتلا به آرتريت روماتوئيد که در بیمارستان شریعتی تهران به مدت سه سال (۹۷-۱۳۹۵) تحت مراقبت مداوم بودند، جمع‌آوری شد. شدت بیماری با استفاده از شاخص (DAS-28) Disease activity score-28 که یک معیار مهم بالینی با کاربرد گسترده می‌باشد، محاسبه و به عنوان متغیر پاسخ رتبه‌ای معرفی شد.

**یافته‌ها:** میانگین سن بیماران شرکت کننده در مطالعه در ابتدای پی‌گیری ۱۳/۱۲ ± ۵۳/۶ سال بود. در این مطالعه، ۸۴ نفر (۷۸/۵ درصد) زن و ۱۷ نفر (۱۵/۹ درصد) بیماران با سابقه‌ی مصرف سیگار بودند. تنها ۳۲ نفر (۱۰/۳) از بیماران تحصیلات بالاتر از دیپلم داشتند. میانگین سطح سرمی ویتامین D در بیماران ۳۳/۳ ± ۴۶/۷ نانوگرم/میلی‌لیتر بود. در این مطالعه، شدت بیماری در طی زمان رو به کاهش بوده است. اگر چه روند آن خیلی کم‌رنگ و ضعیف است. طول مدت مراقبت (P = ۰/۰۰۴) و مرد بودن (P = ۰/۰۳۸) از عوامل مرتبط معنی‌دار با کاهش «شدت بیماری» تشخیص داده شد.

**نتیجه‌گیری:** با توجه به نتایج، کنترل شدت بیماری در طول دوره‌ی مراقبت وضعیت مطلوبی را نشان نمی‌دهد. علاوه بر مراقبت مداوم، اعمال سخت‌گیری بیشتر روی بیماران توصیه می‌شود.

**واژگان کلیدی:** آرتريت روماتوئيد؛ کیفیت مراقبت‌های سلامت؛ معیار؛ مدت بیماری؛ تخمین

**ارجاع:** خلخالی حمیدرضا، اخلاقی کلهرودی معصومه، داور سعیده. پی‌گیری روند شدت بیماری آرتريت روماتوئيد و عوامل مؤثر بر آن با استفاده از معادلات برآوردگر تعميم يافته. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۹؛ ۳۸ (۵۹۲): ۷۰۶-۷۰۱.

## مقدمه

آرتريت روماتوئيد (RA)، شایع‌ترین بیماری التهابی مفاصل است و جزء بیماری‌های خودایمنی مزمن و پیش‌رونده محسوب می‌شود (۱). این بیماری، در ۷۰ درصد موارد، شروعی پنهانی و تدریجی دارد و باعث کوتاهی عمر و کاهش کیفیت زندگی بیماران می‌شود (۱-۲). سیر این بیماری متغیر است و ۲۰-۱۵ درصد از بیماران دارای بیماری متناوب و با دوره‌های تشدید و تخفیف با یک سیر به نسبت خوب می‌باشند (۱). با گرفتاری غضروف مفصلی، در صورتی که التهاب آن کنترل نشود، باعث بروز خشکی صبحگاهی، تورم مفاصل مبتلا و در نهایت، زمینه‌ی تخریب مفصل و بدشکلی آن را فراهم می‌سازد که سبب درجات مختلفی از شدت بیماری آرتريت روماتوئيد می‌گردد

(۳-۵). همچنین، این بیماری می‌تواند باعث تظاهرات خارج مفصلی مانند خستگی، ندول‌های زیر جلدی، درگیری ریه، نوروپاتی محیطی، اختلالات خونی، تب، کاهش وزن و افسردگی شود (۶، ۱). این بیماری، گاهی خودبه‌خود رو به خاموشی می‌رود، اما در بیشتر مواقع، در صورت عدم درمان مناسب و به موقع، این بیماری با عوارض شدید و ناتوان کننده همراه می‌باشد (۷). ناتوانی در این بیماری، شایع و قابل توجه است؛ به گونه‌ای که در یک مطالعه در آمریکا، ۳۵ درصد افراد مبتلا به RA بعد از ۱۰ سال دچار ناتوانی در انجام کار شده بودند (۸). یافته‌های آزمایشگاهی برای تشخیص بیماری آرتريت روماتوئيد، غیر اختصاصی است و هیچ روش آزمایشگاهی و یافته‌های رادیولوژیکی وجود ندارد که به تنهایی بیماری آرتريت روماتوئيد را

- ۱- مرکز تحقیقات ایمنی بیمار، گروه آمار زیستی و اپیدمیولوژی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ارومیه، ایران
  - ۲- فوق تخصص روماتولوژی، مرکز تحقیقات روماتولوژی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
  - ۳- گروه آمار زیستی و اپیدمیولوژی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ارومیه، ایران
- نویسنده‌ی مسؤول: سعیده داور؛ گروه آمار زیستی و اپیدمیولوژی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ارومیه، ایران

Email: davarsaeide@gmail.com

نمود، در این مطالعه شدت بیماری با استفاده از شاخص DAS-28 که یک معیار مهم بالینی با کاربرد گسترده می‌باشد، ارزیابی و محاسبه گردید. این ابزار، شامل چندین معیار متفاوت برای محاسبه‌ی شدت بیماری است که شامل SJC, TCJ, ESR و VAS می‌باشد. فرمول محاسبه‌ی شدت بیماری به شکل زیر است:

$$\text{DAS 28} = [0.56 \sqrt{\text{Tender JC}}] + [0.28 \sqrt{\text{Swallowed JC}}] + [0.7 \text{LN (ESR)}] + [0.014 \text{ (VAS)}]$$

متغیر DAS-28 محاسبه شده بر اساس نقاط برش (Cut points) انجمن روماتولوژی آمریکا (American Rheumatism Association) یا ARA، به چهار رسته‌ی خفیف ( $\text{DAS-28} < 2.6$ )، کم ( $2.6 \leq \text{DAS-28} < 3.2$ )، متوسط ( $3.2 \leq \text{DAS-28} < 5.1$ ) و شدید ( $\text{DAS-28} < 5.1$ ) تقسیم می‌شود.

شدت بیماری به عنوان متغیر پاسخ رتبه‌ای معرفی شده است. متغیرهای دیگری که از پرونده جمع‌آوری و در مدل به عنوان متغیر مستقل تعریف شدند، شامل سن، جنسیت، میزان تحصیلات (بی‌سواد، زیر دیپلم، دیپلم، بالاتر از دیپلم)، محل سکونت (شهر، روستا)، مصرف سیگار (دارد، ندارد)، میزان ویتامین D و مدت زمان پی‌گیری است. اندازه‌گیری مکرر شدت بیماری در طول زمان، موجب به وجود آمدن پاسخ‌های هم‌بسته می‌شود. از این رو، تحلیل این داده‌ها، نیازمند روش‌هایی است که همبستگی را در مدل لحاظ نمایند (۱۴). بدین منظور، برای تعیین اثر هم‌زمان متغیرها بر روی پاسخ رتبه‌ای و به دست آوردن برآوردهای کارا با در نظر گرفتن ساختار همبستگی بین مشاهدات، از معادلات برآوردگر تعمیم یافته استفاده شد. در این پژوهش، برای آماده‌سازی داده‌ها شامل ویرایش و کدبندی از نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۱۶ (version 16, SPSS Inc., Chicago, IL) و برای تحلیل داده‌ها، از نرم‌افزار R نسخه‌ی ۳٫۶٫۲ استفاده شد.  $P < 0.05$  به عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد.

### یافته‌ها

این مطالعه، بر روی پرونده‌ی ۱۰۷ نفر از بیماران مبتلا به RA که در طول مدت پی‌گیری ۵ نوبت پی‌گیری (۴ ماه یک بار) شده بودند، انجام گردید. میانگین سن بیماران شرکت کننده در مطالعه، در ابتدای پی‌گیری ۱۳/۱۲ ± ۵۳/۶۰ سال بود. در این مطالعه، ۸۴ نفر (۷۸/۵ درصد) زن و ۱۷ نفر (۱۵/۹ درصد) بیماران با سابقه‌ی مصرف سیگار بودند. تنها ۳۲ نفر (۱۰/۳ درصد) از بیماران تحصیلات بالاتر از دیپلم داشتند. میانگین سطح سرمی ویتامین D در بیماران  $23.3 \pm 46.7$  نانوگرم/میلی‌لیتر بود (جدول ۱). تقسیم‌بندی بیماران بر اساس متغیر شدت بیماری (DAS-28) نشان داد در شروع مطالعه، شدت بیماری در ۵۹/۶ درصد بیماران شدید و در ۲/۱ درصد خفیف بود. در انتهای پی‌گیری، شدت بیماری در ۳۸/۳ درصد

تشخیص دهد (۹، ۶، ۱). تشخیص بر مبنای علائم و نشانه‌های بالینی و روش‌های ایمونولوژیکی از جمله سرعت رسوب گلبول قرمز (Erythrocyte sedimentation rate یا ESR)، پروتئین واکنشی C (C-reactive protein یا CRP) تعداد مفاصل دارای تورم (Swollen joint count یا SJC)، تعداد مفاصل دارای حساسیت موضعی (Tender joint count یا TJC)، عامل روماتوئید (Rheumatoid factor یا RF) سرمی و آنتی‌بادی ضد سیتروکلین (Anti-cyclic citrullinated peptide یا Anti-CCP) و ارزیابی بیمار از وضعیت بهبودی خود (Visual analogue scale یا VAS) صورت می‌گیرد (۱۱-۱۰، ۶).

بیماران RA بر اساس علائم بالینی و آزمایشگاهی دسته‌بندی شدند و مورد مطالعه قرار گرفتند و بر اساس شدت بیماری در چهار رده‌ی خفیف، کم، متوسط و شدید بررسی می‌شوند (۱۲، ۴-۵). منظور از شدت بیماری، مجموع فعالیت بیماری و آسیبی است که در اثر بیماری ایجاد می‌شود. بنابراین، در مطالعات طولی ممکن است که شدت درگیری یک ارگان با گذشت زمان تغییر کند. شدت بیماری که بر اساس بروز علائم مختلف بالینی تعیین می‌شود، یک پاسخ رتبه‌ای و یک متغیر نهفته است که به صورت مستقیم قابل اندازه‌گیری نبود و باید از طریق یک ابزار اندازه‌گیری مناسب مورد ارزیابی قرار گیرد. یکی از کامل‌ترین ابزارهای اندازه‌گیری شدت بیماری RA، شاخص Disease activity score-28 (یا DAS-28) است که شامل چندین معیار متفاوت برای اندازه‌گیری شدت فعالیت بیماری است (۱۳).

### روش‌ها

این پژوهش، از نوع مطالعات طولی گذشته‌نگر است. جامعه‌ی آماری پژوهش، پرونده بیماران مبتلا به RA بود که در سال‌های ۹۸-۱۳۹۵ به مدت سه سال به بیمارستان شریعتی تهران مراجعه کرده بودند. معیارهای ورود به این مطالعه، تشخیص ابتلا به بیماری RA و مراجعه‌ی منظم به این بیمارستان و کامل بودن پرونده‌ی بیماران بود. به علت وجود اعداد گمشده‌ی زیاد در پرونده‌ی بیماران، از داده‌های ۱۰۷ نفر که در طول مدت پی‌گیری پنج نوبت ویزیت شده بودند، استفاده شد.

داده‌ها با استفاده از فرم‌های استاندارد مورد تأیید کارشناسان مرکز تحقیقات روماتولوژی جمع‌آوری گردید. در هر بار مراجعه، از بیماران نمونه‌ی خون برای اندازه‌گیری شاخص‌های ESR و سطح سرمی ویتامین D گرفته شد و به همراه سایر معاینات شامل اندازه‌گیری SJC, TCJ, ESR، TJC و VAS در پرونده‌ی بالینی بیمار ثبت شده بود. از داخل پرونده‌ی بیماران، داده‌های مربوط به شاخص‌های ESR، SJC، TCJ و VAS، استخراج گردید.

با توجه به این که شدت بیماری RA به طور مستقیم قابل اندازه‌گیری

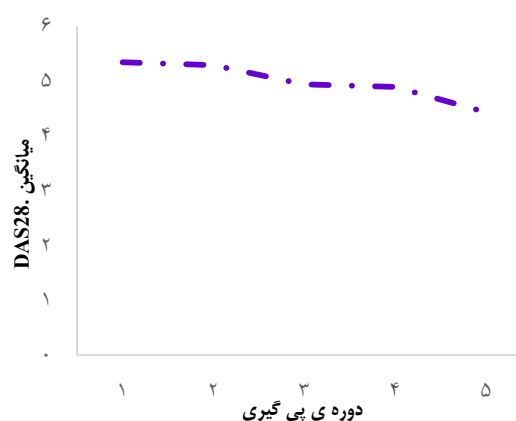
جدول ۱. مشخصات بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید در زمان شروع

دوره‌ی مراقبت		
متغیر	رده	تعداد (درصد)
جنسیت	زن	۸۴ (۷۸/۵)
استعمال سیگار	بله	۱۷ (۱۵/۹)
میزان تحصیلات	بی سواد	۷۰ (۶۵/۴)
محل سکونت	شهر	۳۶۱ (۶۰/۲)
میانگین $\pm$ انحراف معیار		
سن (سال)		۵۳/۶ $\pm$ ۱۳/۱۲
ویتامین D (نانوگرم/میلی لیتر)		۴۶/۷ $\pm$ ۲۳/۳

جدول ۲. نتیجه‌ی برازش معادلات برآوردگر تعمیم یافته

متغیرهای مستقل	رده	ضریب	SE	آماره‌ی z	مقدار P
عرض از مبدأ	-	-۴/۱۷۴	۰/۴۴۰	-۹/۴۱۵	۰/۰۰۱
مدت مراقبت (ماه)	-	-۰/۰۶۵	۰/۰۲۲	۲/۸۶۹	۰/۰۰۴
جنسیت	مرد	-۱/۳۳۱	۰/۶۴۰	-۲/۰۷۹	۰/۰۳۸
	زن			رده‌ی مرجع	
سطح ویتامین D		۰/۱۴۴	۰/۱۵۵	۰/۹۲۹	۰/۳۵۲
استعمال سیگار	بله	-۰/۷۹۳	۰/۷۹۳	۰/۹۹۹	۰/۳۱۷
	خیر			رده‌ی مرجع	

بیماران شدید و در ۸/۵ درصد بیماران خفیف بود که حاکی از روند کاهشی کم‌رنگ و ضعیف شدت بیماری در طول دوره‌ی پی‌گیری است. شکل ۱، نمودار روند میانگین شدت بیماری در طول دوره‌ی پی‌گیری را بر اساس مقادیر متغیر DAS-28 نشان می‌دهد.



شکل ۱. نمودار روند میانگین شدت بیماری در طول دوره‌ی پی‌گیری (۴ ماه یک بار) بر اساس مقادیر متغیر Disease activity score-28 (DAS-28)

نتیجه‌ی مدل نشان داد مدت زمانی که بیمار تحت مراقبت است، اثر معنی‌دار و معکوس ( $P = ۰/۰۰۴$ ) بر «شدت بیماری RA» دارد؛ به این معنی که با افزایش مدت مراقبت از بیمار (بر حسب ماه)، شدت بیماری هم کمتر می‌شود که حاکی از اثربخشی مراقبت از بیماران است. اثر جنسیت بر روی شدت بیماری معنی‌دار ( $P = ۰/۰۳۸$ ) بود که نشان می‌دهد «شدت بیماری RA» در مردان با ثابت نگه داشتن اثر سایر متغیرها ۱/۳۳ کمتر از زنان بود.

### بحث

هدف از انجام این پژوهش، تعیین وضعیت شدت بیماری RA و عوامل مرتبط با آن با استفاده از روش معادلات برآوردگر تعمیم یافته است. در این مطالعه، شدت بیماری در طی زمان رو به کاهش بوده است؛ اگر چه روند آن خیلی کم‌رنگ و ضعیف است. بعد از گذشت سه سال در ۳۸/۳ درصد بیماران، شدت بیماری شدید بود که ۲۱ درصد کاهش داشت و تنها در ۸/۵ درصد بیماران، شدت بیماری خفیف بود که ۶/۴ درصد افزایش داشت. با تمام کوشش‌ها در برخی از بیماران تحت مراقبت، باز هم عدم موفقیت در کنترل شدت بیماری و در کل، کاهش چشم‌گیر و قابل ملاحظه‌ای در درمان بیماران رخ نداده است. شدت بیماری بر اساس شاخص DAS-28، در انگلیس در یک دوره‌ی ۲۰ ساله (۱۵) و در هلند در دوره‌ی ۵ ساله (۱۶) کاهش چشم‌گیر در شدت بیماری گزارش شده است. روند مشابهی در مطالعه‌ای در نروژ گزارش شد. در این مطالعه، درصد بیماران با شدت پایین بیماری، در یک دوره‌ی مراقبت یک ساله از ۲۱ درصد به ۵۵/۵ درصد افزایش یافته است. با بررسی و مقایسه‌ی نتایج مطالعات در کشورهای دیگر ملاحظه می‌شود کنترل خیلی به سختی و کند در گروه مورد بررسی این مطالعه صورت گرفته است.

در فرایند مدل‌بندی داده‌ها، غربالگری متغیرهای وارد شده در مدل نهایی با استفاده از مدل حاشیه‌ای تک متغیره در نرم‌افزار R با مقدار احتمال کمتر از ۰/۲ انجام شده است. سپس، متغیرهای انتخاب شده با استفاده از معادلات برآوردگر تعمیم یافته برای بررسی شدت بیماری RA در طول دوره‌ی پی‌گیری برازش داده شده است. نتایج برازش معادلات برآوردگر تعمیم یافته در جدول ۲ آمده است.

نتایج مطالعه نشان داد مدت زمانی که بیمار تحت مراقبت است، اثر معنی‌داری بر شدت بیماری دارد. در مطالعه‌ی طولی Ibn Yacoub و

مدت مراقبت ( $P < ۰/۰۵۰$ ) و جنسیت ( $P < ۰/۰۵۰$ ) رابطه‌ی معنی‌داری با شدت بیماری داشتند. متغیرهای میزان سطح ویتامین D و مصرف سیگار، اثر معنی‌داری بر شدت بیماری نداشتند ( $P > ۰/۰۵۰$ ).

وجود نداشت (۲۶). در مطالعه‌ای توسط مقیمی و همکاران بر روی ارتباط شاخص‌های پلاکمی و شدت بیماری RA، بین متغیر سن و شدت بیماری ارتباط وجود داشت (۷).

همچنین، در یک کارآزمایی بالینی دو سو کور توسط موبدی و همکاران بر روی تأثیر ژل رویال خوراکی بر فعالیت بیماری RA، در هر دو گروه مورد و شاهد، متغیرهای سن و محل سکونت، اثر معنی‌داری روی شدت بیماری نداشتند (۲۷).

در این مطالعه، ارتباط معنی‌داری بین شدت بیماری و سیگار کشیدن مشاهده نشد، اما در مدل تک متغیره بین شدت بیماری و مصرف سیگار، رابطه‌ی مستقیم و معنی‌داری مشاهده شد. شواهدی وجود دارد که نشان می‌دهد سیگار به طور بالقوه خطر ابتلا به بیماری‌های التهابی و خودایمنی را افزایش می‌دهد (۲۸). Hussain و Tripathi، بیان نمودند که دود سیگار می‌تواند بیماری التهابی و خودایمنی را ایجاد کند؛ بدین صورت که دود سیگار، به عنوان عامل محرک محیطی منجر به افزایش استرس، کاهش اکسیژن و تولید رادیکال‌های آزاد می‌شود که اثرات متفاوتی شامل تولید عناصر التهابی و آنتی‌بادی‌ها توسط سلول‌ها و کاهش فعالیت سلولی می‌شود. بر این اساس، سیگار کشیدن ممکن است به عنوان عامل خطر محیطی برای بیماری‌های التهابی و خودایمنی نظیر RA مؤثر باشد.

Uhlig و همکاران، در مطالعه‌ی مورد-شاهدی روی ۳۶۱ بیمار در سنین ۷۹-۲۰ سال که دارای بیماری RA بودند، به منظور شناسایی عوامل خطر بیماری RA دریافتند که سیگار کشیدن در مردان به عنوان یک عامل خطر مستقل در تشدید بیماری مؤثر است (۲۹).

پیشنهاد می‌شود که مطالعات طولی مشابه اما به صورت آینده‌نگر با مدت مراقبت بالاتر، جمع‌آوری دقیق‌تر اطلاعات بیماران تحت پوشش، بررسی داروهای مصرفی بیماران، وضعیت پیروی از دستورهای پزشک و نحوه‌ی آموزش به بیماران تحت درمان بررسی گردد.

### نتیجه‌گیری

با توجه به نتایج، کنترل شدت بیماری در طول دوره‌ی مراقبت وضعیت مطلوبی را نشان نمی‌دهد. علاوه بر مراقبت مداوم، اعمال سخت‌گیری بیشتر روی بیماران توصیه می‌شود.

### تشکر و قدردانی

این طرح، با شماره‌ی ۲۷۲۹ در دانشگاه علوم پزشکی ارومیه تصویب و با حمایت مالی آن مرکز انجام شد. همچنین، از زحمات و همکاری کلیه‌ی کارکنان و بیماران کلینیک روماتولوژی بیمارستان شریعتی دانشگاه علوم پزشکی تهران جهت انجام پژوهش حاضر، نهایت تقدیر و تشکر به عمل می‌آید.

همکاران گزارش شد، مدت زمان ابتلا و پی‌گیری ارتباط معکوس معنی‌داری با شدت بیماری RA و ارگان‌های درگیر دارد (۱۷). همچنین، در مطالعه‌ی طولی دیگر توسط Welsing و همکاران در خصوص ارتباط فعالیت بیماری با پیشرفت رادیولوژیک بیماری RA، دریافتند ارتباط بین شدت بیماری و زمان در مدل‌های مختلف معنی‌دار بود. در طول زمان، سرعت پیشرفت آسیب مفاصل کاهش یافته بود (۱۸). هر چند در پژوهش Prevo و همکاران روی ۲۲۷ بیمار در کلینیک روماتولوژی گرونیگن هلند که به منظور اصلاح نمره‌ی فعالیت بیماری بر اساس تعداد مفاصل انجام شد، طول مدت زمان روی نمره‌ی شدت بیماری مؤثر نبود (۱۹).

در این مطالعه، ارتباط معنی‌داری بین سطح ویتامین D و شدت بیماری مشاهده نشد. مطالعات متعددی به رابطه‌ی ویتامین D و بیماری RA پرداخته‌اند. در مطالعه‌ی Gopal و همکاران، گزارش شده است ویتامین D با شدت بیماری RA ارتباط معنی‌داری ندارد، اما می‌تواند باعث ناتوانی در عملکرد بیماران شود (۲۰) که با نتایج این مطالعه همسو است. در مطالعه‌ی Chandrashekhara و Patted، گزارش شده است مصرف مکمل ویتامین D باعث بهبود فعالیت بیمار و بهبود شدت بیماری شده است (۲۱). در مطالعه‌ی Ranganathan و همکاران، ارتباط معنی‌دار و معکوسی بین فعالیت شدیدتر بیماری، سطح ویتامین D کمتری دارند. آن‌ها گزارش دادند سطح ویتامین D مناسب، از اختلال عملکرد عروق در بیماران مبتلا جلوگیری می‌کند (۲۲). همچنین، در مطالعه‌ی Craig و همکاران بر رابطه‌ی بین فعالیت بیماری آرتریت روماتوئید و سطح سرمی ویتامین D تأکید شده است و دلیل آن، کاهش تراکم استخوانی در بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید در طی مراحل شدید شدن بیماری بیان شده است (۲۳).

نتایج مطالعه نشان داد ارتباط مستقیم و معنی‌داری بین شدت بیماری و جنسیت وجود دارد. شدت بیماری RA در زنان، شدیدتر از مردان بود. West و همکاران در یک مطالعه‌ی طولی که بر روی بیماران سوئدی انجام داده بودند، گزارش کردند تفاوت معنی‌داری در شدت بیماری RA در بین زنان و مردان وجود دارد و شدت بیماری در زنان بیشتر از مردان است (۲۴). Hallert و همکاران در یک مطالعه‌ی طولی نشان دادند شدت بیماری RA در زنان و مردان در سال اول پی‌گیری مشابه است، اما از سال دوم، تفاوت معنی‌داری بین شدت بیماری در زنان و مردان وجود دارد (۲۵).

در مطالعه‌ی حاضر، ارتباط معنی‌داری بین شدت بیماری و سطح تحصیلات، منطقه‌ی سکونت و سن مشاهده نشد. در یک مطالعه‌ی طولی آینده‌نگر دیگر که توسط Wolfe و همکاران روی ۱۶۰۰ بیمار به منظور شناسایی و پیش‌بینی عوامل مؤثر بر بیماری RA در یک دوره‌ی زمانی ۲۳ ساله انجام شد، ارتباط معنی‌داری بین سن و سطح تحصیلات

## References

- Chaleshgar Kordasiabi M, Akhlaghi M, Askarishahi M, Sabzmakan L, Abbasi shavazi M. Quality of life and Related Factors in Rheumatoid Arthritis Patients. *J Health Res Commun* 2016; 2(3): 1-11. [In Persian].
- Imboden J, Hellmann DB, Stone JH. Current diagnosis and treatment in rheumatology. 2<sup>nd</sup> ed. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2006.
- Lowe B, Willand L, Eich W, Zipfel S, Ho AD, Herzog W, et al. Psychiatric comorbidity and work disability in patients with inflammatory rheumatic diseases. *Psychosom Med* 2004; 66(3): 395-402.
- Kasper DL, Harrison TR, Fauci AS, Braunwald E, Fauci A, Longo D, et al. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 16<sup>th</sup> ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2005.
- Becker MA, Jolly M: Clinical gout and pathogenesis of hyperuricemia. In: Koopman WJ, Moreland LW, editors. *Arthritis and allied conditions: A textbook of rheumatology*. 15<sup>th</sup> ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins; 2005: 2303-40.
- Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J. *Harrison's principles of internal medicine*. 19<sup>th</sup> ed. New York, NY: McGraw Hill Education; 2019.
- Moghimi N, Rahimi E, Ghaderi B, Saeedi A, Mohajerpour R. Relationship between platelet indices and severity of rheumatoid arthritis according to DAS28 criteria. *Sci J Kurdistan Univ Med Sci* 2014; 19(2): 1-8. [In Persian].
- Davatchi F. Pattern of rheumatic diseases in Asia-pacific and the tropics. *Proceedings of the Annual Scientific Meeting of American College of Rheumatology*; 2005 Nov 13-14; San Diego, California, USA.
- Behzadi Z, Rahmati S. Prevalence of obsessive beliefs in rheumatoid arthritis patients and compared with healthy peoples. *Journal of Research in Psychological Health* 2016; 10(1): 43-51. [In Persian].
- Behzadi Z, Rahmati S. A comparison of the prevalence of obsessive beliefs in people with rheumatoid arthritis and in healthy people. *Research in Psychological Health* 2016; 10(1): 44-51. [In Persian].
- Saadat SH, Ramezani A, Ahmadi K. Sexual self-concept and general health in rheumatoid arthritis patients. *Iran Red Crescent Med J* 2015; 17(10): e19005.
- Burezq H, Polyhronopoulos GN, Beaulieu S, Brown HC, Williams B. The value of radial collateral ligament reconstruction and abductor digiti minimi release in metacarpophalangeal joint arthroplasty. *Ann Plast Surg* 2005; 54(4): 397-401.
- Bejia I, Ben SK, Touzi M, Bergaoui N. The clinical rheumatoid arthritis articular damage score in Tunisian patients. *Arthritis Rheum* 2005; 53(4): 625-6.
- Fitzmaurice GM, Ware GMFN, Laird NM, Ware JH. *Applied Longitudinal Analysis*. Hoboken, NJ: Wiley; 2004.
- Diffin JG, Lunt M, Marshall T, Chipping JR, Symmons DP, Verstappen SM. Has the severity of rheumatoid arthritis at presentation diminished over time? *J Rheumatol* 2014; 41(8): 1590-9.
- Welsing PM, Fransen J, van Riel PL. Is the disease course of rheumatoid arthritis becoming milder? Time trends since 1985 in an inception cohort of early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2005; 52(9): 2616-24.
- Ibn Yacoub Y, Amine B, Laatiris A, Hajjaj-Hassouni N. Health-related quality of life in Moroccan patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2012; 31(10): 1471-7.
- Welsing PM, Landewe RB, van Riel PL, Boers M, van Gestel AM, van der Linden S, et al. The relationship between disease activity and radiologic progression in patients with rheumatoid arthritis: a longitudinal analysis. *Arthritis Rheum* 2004; 50(7): 2082-93.
- Prevo ML, van 't Hof MA, Kuper HH, van Leeuwen MA, van de Putte LB, van Riel PL. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995; 38(1): 44-8.
- Gopal K, Thevarajah M, Ng CM, Raja J. Effects of vitamin D on disease activity and serum interleukin-6 in rheumatoid arthritis. *Int J Rheum Dis* 2019; 22(5): 834-41.
- Chandrashekar S, Patted A. Role of vitamin D supplementation in improving disease activity in rheumatoid arthritis: An exploratory study. *Int J Rheum Dis* 2017; 20(7): 825-31.
- Ranganathan P, Khalatbari S, Yalavarthi S, Marder W, Brook R, Kaplan MJ. Vitamin D deficiency, interleukin 17, and vascular function in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2013; 40(9): 1529-34.
- Craig SM, Yu F, Curtis JR, Alarcon GS, Conn DL, Jonas B, et al. Vitamin D status and its associations with disease activity and severity in African Americans with recent-onset rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2010; 37(2): 275-81.
- West E, Wallberg-Jonsson S. Health-related quality of life in Swedish men and women with early rheumatoid arthritis. *Gend Med* 2009; 6(4): 544-54.
- Hallert E, Bjork M, Dahlstrom O, Skogh T, Thyberg I. Disease activity and disability in women and men with early rheumatoid arthritis (RA): an 8-year followup of a Swedish early RA project. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012; 64(8): 1101-7.
- Wolfe F, Hawley DJ. The longterm outcomes of rheumatoid arthritis: Work disability: A prospective 18 year study of 823 patients. *J Rheumatol* 1998; 25(11): 2108-17.
- Mobedi Z, Soleimani F, Rafieian M, Parvin N, Taheri E. The effect of oral royal jelly on clinical disease activity index (CDAI) and morning stiffness in patients with rheumatoid arthritis (RA): A randomized double-blind, placebo-controlled trial. *J Isfahan Med Sch* 2013; 31(252): 1428-34. [In Persian].
- Hussain MS, Tripathi V. Smoking under hypoxic conditions: a potent environmental risk factor for inflammatory and autoimmune diseases. *Mil Med Res* 2018; 5(1): 11.
- Uhlig T, Hagen KB, Kvien TK. Current tobacco smoking, formal education, and the risk of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1999; 26(1): 47-54.

## Determining the Disease Severity in Patients with Rheumatoid Arthritis and its Related Factors Using Generalized Estimator Equations Model

Hamidreza Khalkhali<sup>1</sup>, Masumeh Akhlagi-Kolahroodi<sup>2</sup>, Saeideh Davar<sup>3</sup>

### Original Article

#### Abstract

**Background:** The severity of the disease is the sum of the disease activity and the damage caused by the disease, and the severity of an organ involvement may change over time. The present study aimed to determine the severity of rheumatoid arthritis and its related factors in the post-diagnosis care period using generalized estimator equations (GEE) model.

**Methods:** In this retrospective cohort study, data were collected from 107 patients with arthritis rheumatoid who were under intensive care in Shariati Hospital, Tehran, Iran, for three years (2015-2017). The severity of the disease was calculated using the Disease Activity Score-28 (DAS28) index, as an important clinical criterion, and was introduced as an ordinal response variable.

**Findings:** The mean age of the patients was  $53.6 \pm 13.12$  years. 84 patients (78.5%) were women and 17 patients (15.9%) had a history of smoking. The severity of the disease had a very slow downward trend over three years, although this process was very weak. The duration of care ( $P = 0.004$ ) and being men ( $P = 0.038$ ) were identified as significant related factors with decreased severity of the disease.

**Conclusion:** According to our findings, controlling the severity of the disease during the care period does not show the desired condition. In addition to continuous care, it is recommended to apply more supervision on patients.

**Keywords:** Rheumatoid arthritis; Quality of health care; Criteria; Duration of treatment; Estimation technics

**Citation:** Khalkhali H, Akhlagi-Kolahroodi M, Davar S. **Determining the Disease Severity in Patients with Rheumatoid Arthritis and its Related Factors Using Generalized Estimator Equations Model.** J Isfahan Med Sch 2020; 38(592): 701-6.

1- Patient Safety Research Center, Department of Biostatistics and Epidemiology, School of Medicine, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran

2- Rheumatologist, Rheumatology Research Center, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

3- Department of Epidemiology and Biostatistics, School of Medicine, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran

**Corresponding Author:** Saeideh Davar, Department of Epidemiology and Biostatistics, School of Medicine, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran; Email: davarsaeide@gmail.com

## *Editorial Board (In alphabetical order)*

1. **Khosrow Adeli** PhD, Professor of Clinical Biochemistry, University of Toronto, Toronto, Canada; khosrow.adeli@sickkids.ca
2. **Ali Akhavan** MD, Assistant Professor of Radiation Oncology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran  
ali52akhavan@yahoo.com
3. **Mohammadreza Akhlaghi** MD, Associate Professor of Otolaryngology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran;  
akhlaghi@med.mui.ac.ir
4. **Reza Amin** MD, Professor of Pediatrics, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran; aminr@sums.ac.ir
5. **Babak Amra** MD, Professor of Pulmonology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran amra@med.mui.ac.ir
6. **Saeed A. Jortani** PhD, Professor of Pathology, University of Louisville, Louisville, KY, USA; sajort01@louisville.edu
7. **Reza Bagherian-Sararoudi** PhD, Associate Professor of Psychiatry, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran;  
bagherian@med.mui.ac.ir
8. **Majid Barekatin** MD, Professor of Psychiatry, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran barekatin@med.mui.ac.ir
9. **Ken Bassett** MD, PhD, Professor of Therapeutics Initiative, University of British Columbia, Vancouver, BC, Canada;  
bassett@chspr.ubc.ca
10. **Ahmad Chitsaz** MD, Professor of Neurology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; chitsaz@med.mui.ac.ir
11. **Afsoon Emami-Naini** MD, Associate Professor of Nephrology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran;  
af\_emami@med.mui.ac.ir
12. **Shahin Emami** Department of Biochemistry, Saint Antoine Hospital, Paris, France; shahin.emami@cgc.edu
13. **Ebrahim Esfandiary** MD, PhD, Professor of Medical Anatomy, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran;  
esfandiari@med.mui.ac.ir
14. **Ahmad Esmailzadeh** PhD, Professor of Nutrition, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran;  
esmaillzadeh@hlth.mui.ac.ir
15. **Ziba Farajzadegan** MD, Professor of Community Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran;  
farajzadegan@med.mui.ac.ir
16. **Aziz Gahari** MD, Professor Plastic Surgery, University of British Columbia, Vancouver, BC, Canada; aziz.ghahary@ubc.ca
17. **Jafar Golshahi** MD, Associate Professor of Cardiology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran;  
golshahi@med.mui.ac.ir
18. **Mostafa Hashemi** MD, Associate Professor of Otolaryngology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran;  
mostafahashemi60@gmail.com
19. **Saied Morteza Heidari** MD, Professor of Anesthesiology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran;  
m\_heidari@med.mui.ac.ir
20. **Ali Hekmatnia** MD, Professor of Radiology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; hekmatnia@med.mui.ac.ir
21. **Fariba Iraj** MD, Professor of Dermatology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; iraji@med.mui.ac.ir
22. **Faramarz Ismail-Beigi** MD, PhD, Professor of Endocrinology, University Hospitals Cleveland Medical Center, Cleveland, OH, USA; faramarz.ismail-beigi@case.edu
23. **Roya Kelishadi** MD, Professor of Pediatrics, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; kelishadi@med.mui.ac.ir
24. **Behnaz Khani** MD, Associate Professor of Obstetrics and Gynecology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran;  
khani@med.mui.ac.ir
25. **Majid Kheirollahi** PhD, Associate Professor of Genetics and Molecular Biology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran;  
mkheirollahi@med.mui.ac.ir
26. **Parvin Mahzouni** MD, Professor of Pathology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; mahzouni@med.mui.ac.ir
27. **Marjan Mansourian** PhD, Assistant Professor of Epidemiology and Biostatistics, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran;  
j\_mansourian@hlth.mui.ac.ir
28. **Mohammad Mardani** MD, Professor of Medical Anatomy, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; mardani@med.mui.ac.ir
29. **Mehdi Modarres-Zadeh** MD, Professor of Ophthalmology, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran;  
mmodarres51@yahoo.com
30. **Etie Moghisi** MD, Associate Professor of Endocrinology, Marina Diabetes and Endocrinology Center, Marina del Rey, CA, USA;  
emoghissi@gmail.com
31. **Mohammadreza Nourbakhsh** PhD, Professor of Physiotherapy, North Georgia College, Dahlonega, GA, USA;  
reza.nourbakhsh@ung.edu
32. **Farzin Pourfarzad** PhD, Department of Cell Biology and Genetics, Erasmus University MC Rotterdam, The Netherlands;  
f.pourfarzad@erasmusmc.nl
33. **Masoud Pourmoghaddas** MD, Professor of Cardiology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran;  
m\_pourmoghadas@med.mui.ac.ir
34. **Maryam Radahmadi** PhD, Associate Professor of Physiology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran;  
m\_radahmadi@med.mui.ac.ir
35. **Hassan Razmj** MD, Professor of Ophthalmology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; razmj@med.mui.ac.ir
36. **Reza Rouzbahani** MD, Assistant Professor of Community Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran;  
rouzbahani@med.mui.ac.ir
37. **Masih Saboori** MD, Professor of Neurosurgery, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; saboori@edc.mui.ac.ir
38. **Mohammad Reza Safavi** MD, Associate Professor of Anesthesiology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran;  
safavi@med.mui.ac.ir
39. **Rasoul Salehi** PhD, Assistant Professor of Genetics, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; r\_salehi@med.mui.ac.ir
40. **Mansour Sholevar** MD, Professor of Cardiology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; sholevar@med.mui.ac.ir
41. **Mohammadreza Sharifi** MD, PhD, Professor of Physiology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran;  
sharifi@med.mui.ac.ir
42. **Masoud Soheilian** MD, Professor of Ophthalmology, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran;  
masoud\_soheilian@yahoo.com



## JOURNAL OF ISFAHAN MEDICAL SCHOOL

Vol. 38, No. 592, 4<sup>th</sup> Week November 2020

Isfahan University of Medical Sciences

Chairman: **Saied Morteza Heidari MD**

Emerita Editor-in-Chief: **Roya Kelishadi MD**

Editor-in-Chief: **Reza Khadivi MD**

---

**Owner:**

Isfahan University of Medical Sciences  
Email: [publications@mui.ac.ir](mailto:publications@mui.ac.ir)

**Office:**

P.O. Box 81744-176, Isfahan, Iran  
Tel/fax: +98 31 37922291  
Email: [jims@med.mui.ac.ir](mailto:jims@med.mui.ac.ir)  
Website: <http://jims.mui.ac.ir>

Executive Manager: Ali Moradi, Office Secretary: Golnaz Rajabi

**Publisher:**

Vesnu Publications

Email: [farapublications@gmail.com](mailto:farapublications@gmail.com)  
<http://farapub.com>

Tel/fax: +98 31 32224382  
Circulation: 500

---

**This journal is indexed in the following international indexers**

- Scopus
- Chemical Abstracts
- Islamic World Science Citation Center (ISC)
- Academic Search Complete EBSCO Publishing databases
- WHO/EMRO/Index Medicus
- Google Scholar
- Index Copernicus
- Directory of Open Access Journal (DOAJ)
- Index Academicus
- Scientific Information Database ([www.sid.ir](http://www.sid.ir))
- [www.iranmedex.com](http://www.iranmedex.com)

---

The online version is available in; IUMS website ([www.journals.mui.ac.ir/jims](http://www.journals.mui.ac.ir/jims)), Iran Publications database ([www.magiran.com](http://www.magiran.com)), Scientific Information Database website ([www.sid.ir](http://www.sid.ir)) and in Health Researchers website ([www.iranmedex.com](http://www.iranmedex.com)).

Copyright: All rights reserved, no part may be reproduced without the prior permission of the publisher.