تحلیل پاسخ‌های پادتن (آنتی بادی) ناشی از واکسن سرخک با وجود داده‌های سانسور شده

علیرضا حاتمی: دانشجوی دکتری آمار زیستی، دانشکده پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس
انوشیروان کاظم نژاد: * استاد، گروه آمار زیستی، دانشکده پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس
ابراهیم حاجی زاده: دانشیار، گروه آمار زیستی، دانشکده پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس
فرزانه صباحی: دانشیار، گروه ویروس شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس
حمیدرضا ورمزیار: پزشک، مؤسسه تحقیقات واکسن و سرم سازی رازی

فصلنامه پایش
سال نهم شماره اول زمستان ۱۳۸۸ صص ۸۲- ۷۷
تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۸۷/۱۲/۴
[نشر الکترونیک پیش از انتشار- ۱۰ آبان ۱۳۸۸]

چکیده

تحلیل پاسخ‌های پادتن (آنتی بادی) سرمی سرخک، ابزار مهمی برای تعیین سطح ایمنی در جمعیت واکسینه شده و نیز تعیین عوامل تأثیر گذار بر ایمنی محافظت کننده است. معمولاً مقادیر غلظت‌های پادتن تولید شده به وسیله روش‌های کمی عیارگیری مانند الایزا از سمت چپ سانسور شده هستند که این سانسور شدگی ناشی از حد ردیابی روش عیارگیری و یا نقطه برشی است که در ارتباط با آستانه مصونیت در برابر بیماری بنا نهاده شده است. برای کاهش اثر داده های سانسور شده در برآورد شاخص‌ها استفاده از یک مدل رگرسیون سانسور شده پیشنهاد شده است.

نمونه مورد مطالعه در این تحقیق شامل ۲۰۰ نفر از افراد ۲۵-۵ ساله بود که سطح پادتن IgG بر ضد سرخک در آنها در دو مرحله قبل و بعد از واکسیناسیون اندازه گیری شده بود. ۱۱ درصد از کل افراد دارای تیتر پادتن پس از واکسیناسیون کمتر از حد ردیابی بودند که این رقم در مردان ۱۳/۵ و در زنان، حدود ۹ درصد بوده است. قبل از به کارگیری یک مدل رگرسیونی، میانگین تیتر آنتی بادی پس از واکسیناسیون، در زنان ، ۲۶ درصد بیشتر از مردان بود که این نسبت، پس از بکارگیری مدل رگرسیون سانسور شده به ۳۹ درصد رسیده است. هر دو نسبت نشان‌دهنده مصونیت زایی بیشتر واکسن سرخک در زنان نسبت به مردان بوده‌اند ($P<۰/۰۵$).

درصد افراد مقاوم در برابر بیماری سرخک در کودکان و نوجوانان کمتر از ۱۶ سال، ۸۳ درصد و در جوانان ۱۶تا ۲۵ ساله حدود ۸۸ درصد بوده است، ولی ارتباط معنی‌داری بین سن و مصونیت علیه سرخک دیده نشد ($P=۰/۴$).

کلیدواژه‌ها: پادتن (آنتی بادی)، سرخک، واکسیناسیون، سانسور شدگی، مدل رگرسیون سانسور شده

* نویسنده پاسخگو: تهران، تقاطع چمران و جلال آل احمد، دانشگاه تربیت مدرس، دانشکده علوم پزشکی، گروه آمار زیستی، صندوق پستی ۱۱۱-۱۴۱۱۵
تلفن: ۸۲۸۸۳۸۷۵ نمابر: ۸۲۸۸۴۵۵۵
E-mail: kazem_an@modares.ac.ir

[Downloaded from payeshjournal.ir on 2026-11-01]

[DOR: 20.1001.1.16807626.1388.9.1.9.3]

مقدمه

یکی از مهم‌ترین هدف‌های مرحله (فاز) یک و دو کارآزمایی هر واکسن جدید، تعیین میزان ایمنی زایی آن واکسن در برابر بیماری است. با توجه به این که میزان ایمنی زایی یا مصونیت ایجاد شده در برابر بیماری به طور مستقیم قابل اندازه گیری نیست، وجود غلظت قابل ردیابی (Detectable) از پادتن در سرم خون فرد واکسینه شده، معادل مصونیت آن فرد در مقابل بیماری و به عبارت دیگر، معادل توانایی واکسن در ایمنی زایی در برابر آن بیماری تلقی می‌شود [۱].

در عیار گیری‌ها گاه با افرادی روبرو می‌شویم که به رغم پاسخ دهی به واکسن، غلظت پادتن خون آنها کمتر از حد ردیابی و حتی گاه نزدیک به صفر و غیرقابل ردیابی است. طبیعتاً، در مطالعات، این افراد در زمره کسانی قرار می‌گیرند که به واکسیناسیون پاسخ مثبت نمی‌دهند؛ در حالی که ممکن است افرادی باشند که پس از تزریق واکسن، پادتن در خون آنها تولید شده باشد، اما در زمان مطالعه و خون گیری، به گونه‌ای پادتن خون خود را از دست بدهند که به راحتی قابل ردیابی نباشد، یا افرادی که، به دلایل ژنتیکی یا دلایل دیگر عکس‌العملشان در مواجه با آنتی ژن خاص، به قدری ضعیف باشد که قابل ردیابی و مشاهده نباشد. مثالی از این قبیل افراد، مداخله پادتن مادرزادی در برابر واکسن سرخک در نوزادان است[۲]. داده‌های کمتر از حد ردیابی را می‌توان داده‌های سانسور شده از چپ تلقی کرد، زیرا هر چند که ممکن است مقدار دقیق این غلظت‌ها معلوم نباشد، ولی این مقدار، کمتر از حد مشخص و معینی مانند حد پایین ردیابی (Low Detection Limit) است که مقدار آن با توجه به انتخاب شیوه عیارگیری و نیز نوع واکسن مورد بررسی، تعیین می‌گردد. در عیارگیری پادتن واکسن سرخک، عوامل مختلفی می‌توانند منجر به تولید داده‌های سانسور شده از چپ شوند که از آن جمله می‌توان به کم بودن بیش از حد حساسیت (Sensitivity) و ویژگی (Specificity) برای غلظت‌های نزدیک به صفر در برخی از روش‌های عیارگیری، مانند الایزا (ELISA) و فلورسنس (Fluorescence) و بکارگیری نقطه برش (Cut of Point) برای تمایز واکنش‌های مثبت و منفی در برابر واکسیناسیون، اشاره کرد [۲].

عموماً نتایج به دست آمده از غلظت پادتن در سرم خون افراد در حد توصیف اطلاعات و ارائه شاخص‌های مرکزی، مانند میانگین هندسی تیترهای مربوط به غلظت پادتن در گروه‌های مورد مطالعه و بدون توجه به وجود داده‌های سانسور شده گزارش شده است. عدم توجه به سانسور شدگی و تحلیل نتایج با داده‌های نزدیک به صفر موجب می‌شود پارامترها و ضرایب، کمتر از مقدار واقعی برآورد شوند[۳].

در این مقاله، علاوه بر توجه به وجود داده‌های سانسور شده، بررسی تأثیر عواملی چون سن، جنس و مقدار پادتن پیش از واکسیناسیون، بر تیتر پادتن پس از واکسیناسیون نیز مورد نظر بوده است. یک راه متداول برای رسیدن به این هدف، استفاده از مدل رگرسیون خطی معمولی و برآورد پارامترهای آن به روش حداقل مربعات معمولی است. ولی نشان داده شده است که استفاده از روش رگرسیون خطی معمولی با وجود سانسورشدگی در متغیر وابسته، علاوه بر ایجاد پیچیدگی‌هایی در محاسبات، به برآوردهای اریب (Biased) و ناسازگار (Inconsistent) از پارامترهای مدل خواهد انجامید[۴]. در مقاله حاضر، با توجه به وجود سانسور شدگی در نقطه مثبتی مانند L، از مدل رگرسیون سانسور شده (Censored regression model) استفاده شده است. این مدل تعمیمی از مدل توبیت (Tobit) است که اولین بار توسط توبین (Tobin) برای داده‌های مثبت سانسور شده در صفر به کار گرفته شده است[۵].

برآورد پارامترها در مدل پیشنهادی، با استفاده از بیشینه کردن تابع درست نمایی (Likelihood Function) انجام گرفته است که برآوردهایی نااریب (Unbiased)، سازگار (Consistant) و به طور مجانبی کارا (Asymptotically Efficient) و به طور مجانبی دارای توزیع نرمال هستند[۶].

مواد و روش کار

اطلاعات مورد استفاده در این طرح، بخشی از اطلاعات طرح «بررسی ایمنی هومورال در اثر واکسیناسون دوگانه سرخک و سرخجه» است که در سال ۱۳۸۲ در موسسه تحقیقات واکسن و سرم سازی رازی انجام شده و جزئیات آن به تفصیل در گزارش نهایی طرح آمده است[۷]. به طور خلاصه، از بین ۶۰۰ مراجعه کننده ۵ تا ۲۵ ساله که نحوه انجام طرح برای آنها تشریح گردید، ۴۰۰ نفر حاضر به همکاری در طرح و اهدای خون (با رضایت نامه کتبی از فرد یا خانواده وی) در دو نوبت، قبل از واکسیناسیون و ۴ تا ۶ هفته پس از واکسیناسیون شدند. ولی، در پایان، تنها ۲۰۰ نفر در هر دو مرحله خون گیری شرکت کردند. در پایان هر دو مرحله،

[Downloaded from payeshjournal.ir on 2026-11-01]
[DOR: 20.1001.1.16807626.1388.9.1.9.3]

سطح پادتن IgG بر ضد سرخک افراد با استفاده از روش الایزا تعیین گردید. بر اساس کیت مورد استفاده، پادتن IgG برابر ۸ واحد بین‌المللی در میلی لیتر به مثابه کمترین غلظت قابل ردیابی (LDL) در نظر گرفته شد که مقادیر کمتر از آن داده‌های سانسور شده را تشکیل می‌دهند. داده‌های غلظت پادتن عموماً دارای توزیع لگ نرمال هستند، به همین جهت معمولاً از تبدیل لگاریتمی برای تبعیت آنها از توزیع نرمال استفاده می‌کنیم[۸]. متغیر پاسخ در این مطالعه، لگاریتم طبیعی تیتر پادتن IgG ضد سرخک پس از واکسیناسیون در سرم خون افراد (بر حسب واحد بین‌المللی در میلی لیتر) بود که از سمت چپ سانسور شده است. متغیرهای مستقل نیز عبارت بودند از:

۱) جنس

۲) سن در زمان مطالعه به صورت یک متغیر پیوسته

۳) تیتر پادتن IgG ضد سرخک در سرم خون افراد پیش از واکسیناسیون بر حسب واحد بین‌المللی در میلی لیتر به صورت یک متغیر پیوسته

مطالعات شبیه سازی نشان داده‌اند که با وجود داده‌های سانسور شده از چپ، استفاده از مدل رگرسیونی سانسور شده با برآوردهای بیشینه درست نمایی روش مناسب‌تری برای تحلیل داده‌هاست[۹]. این برآوردها، نسبت به برآوردهای حاصل از روش رگرسیونی معمولی، از دقت، صحت و کارایی بیشتری برخوردارند [۹، ۱۰]. برآورد ضرایب رگرسیونی مدل برازش شده، آزمون معنی‌داری اثر هر یک از متغیرهای مستقل آماری، با استفاده از دستور CensorReg، در بسته نرم‌افزاری S Plus انجام شده است.

یافته‌ها

از ۲۰۰ نفر شرکت کننده‌ای که در هر دو مرحله خون گیری مشارکت داشتند، ۲۲ نفر (۱۱ درصد) دارای تیتر آنتی بادی پس از واکسیناسیون کمتر از حد ردیابی (تیتر کمتر یا مساوی ۸ واحد) بودند که سرونگاتیو شناخته می‌شوند. این رقم در مردان ۱۳/۵ و در زنان ، حدود ۹ درصد بوده است. ۴ نفر نیز تیتر بین ۱۲-۸ واحد داشتند که در گروه افراد مشکوک طبقه بندی شده‌اند. این افراد، در برابر بیماری سرخک، حساس شناخته می‌شوند و استعداد ابتلا به سرخک را دارند. ۸۳ درصد از کل افراد شرکت کننده، ۲۵-۱۶ سال دارند و تنها ۱۷ درصد از آنها را کودکان و نوجوانان کمتر از ۱۶ سال تشکیل داده‌اند. میانگین و انحراف معیار استاندارد سن افراد، در زمان مطالعه، به ترتیب برابر ۱۸/۸ و ۴/۸ و میانه سنی و مد آن برابر ۱۹ سال بوده‌اند. میانگین نمونه‌ای تیتر پادتن، بر اساس مشاهدات، برابر ۷۶/۳ واحد بین‌المللی در هر میلی لیتر با انحراف معیار ۴/۲ واحد بود که این ارقام، در مقیاس لگاریتم طبیعی، به ترتیب برابر ۴/۳ و ۱/۴ شده‌اند. ۸۴ درصد از مردان، دارای سطح محافظت کننده (Protective) پس از واکسیناسیون در برابر بیماری سرخک بوده‌اند، در حالی که این میزان در زنان که ۵۶ درصد از شرکت کنندگان در طرح را تشکیل داده‌اند، ۸۹/۳ درصد بوده است.

قبل از بکارگیری یک مدل رگرسیونی، میانگین تیتر آنتی بادی پس از واکسیناسیون در زنان، ۲۶ درصد بیشتر از مردان بود. این میانگین در زنان،۷ /۸۷ (با انحراف معیار ۶/۴) و در مردان ۶۱/۸ (با انحراف معیار ۴/۸) بود؛ به عبارت دیگر زنان از سطح مقاومت بالاتری نسبت به مردان برخوردار بوده‌اند. این تفاوت از نظر آماری نیز مورد تأیید بوده است ($P<0/05$). درصد افراد مقاوم در برابر بیماری سرخک در کودکان و نوجوانان ۸۳ درصد و در جوانان (۲۵-۱۶ سال) حدود ۸۸ درصد بوده است، ولی ارتباط معنی‌داری بین مقاوم بودن علیه سرخک و دو گروه سنی دیده نشد ($P=0/4$).

جدول شماره ۱، برآورد ضرایب رگرسیونی و انحراف معیار آنها را در مدل رگرسیون سانسور شده از چپ در دو مدل کامل (Full Model) و کاهش یافته (Reduced Model) نشان می‌دهد. در مدل کامل، هر سه متغیر مستقل حضور دارند، ولی به دلیل معنی‌دار نبودن تأثیر متغیر سن ($P=0/78$)، این متغیر از مدل حذف شد. آزمون نسبت درست نمایی (Likelihood Ratio Test) نشان داد مدل کاهش یافته- که در آن، متغیر سن حذف شده است- از نظر آماری، تفاوت معنی‌داری با مدل کامل ندارد ($P>0/1$) و بنابراین، مدلی که یک متغیر کمتر دارد بر مدل کامل ترجیح داده شد. مقدار برآورد شده ضریب متغیر جنس، در مدل کاهش یافته و در مقیاس لگاریتمی، برابر ۰/۳۳۴ با انحراف معیار ۰/۱۴۵ شده است و این بدان معنی است که با فرض ثابت بودن تیتر پادتن قبل از واکسیناسیون در دو جنس، مصونیت زایی واکسن سرخک در زنان، ۳۹ درصد بیشتر از مردان است.

اثر متغیر تیتر پادتن قبل از واکسیناسیون، با ضریب ۰/۰۰۶، در سطح کمتر از ۰/۰۰۱ معنی‌دار شده است، اما تأثیری کمتر از جنس در مقدار پاسخ دارد. حذف متغیر سن تقریباً هیچ اثری بر مقدار برآورد ضریب این متغیر در مدل کاهش یافته نداشته است. مقدار

[Downloaded from payeshjournal.ir on 2026-11-01]
[DOR: 20.1001.1.16807626.1388.9.1.9.3]

پادتن پس از واکسیناسیون، به ازای هر واحد افزایش در تیتر پادتن قبل از واکسیناسیون به شرط ثابت بودن اثر متغیر جنس، به طور متوسط یک واحد افزایش خواهد داشت. جدول شماره ۲ برآورد ضرایب رگرسیونی و انحراف معیار آنها را پس از حذف داده‌های سانسور شده در یک مدل رگرسیون معمولی، برای تیترهای بیشتر از حد ردیابی، نشان می‌دهد. با توجه به توزیع تقریباً نرمال داده‌های بیشتر از حد ردیابی، برآوردها در این مدل، به روش حداقل مربعات محاسبه شده‌اند. در این مدل نیز اثر سن، معنی‌دار نشده است (P=۰/۶۹). ولی، بر خلاف مدل‌های قبلی، ضریب آن مثبت شده است. اثر متغیر جنس در این مدل نیز در سطح کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار شده است، ولی ضریب این متغیر در این مدل نسبت به مدل رگرسیون سانسور شده بسیار کاهش یافته است.

جدول شماره ۱- برآورد ضرایب و انحراف معیار آنها در مدل رگرسیون سانسور شده از چپ

	مدل کامل			مدل کاهش یافته		
	برآورد ضریب	خطای معیار	P	برآورد ضریب	خطای معیار	P
مقدار ثابت	۳/۵۴۶	۰/۲۹۷	<۰/۰۰۰۱	۳/۴۷۱	۰/۱۳	<۰/۰۰۰۱
جنس	۰/۳۴۱	۰/۱۵	۰/۰۲۲	۰/۳۳۴	۰/۱۴۵	۰/۰۲۳
تیتر قبل از واکسیناسیون	۰/۰۰۶	۰/۰۰۲	۰/۰۰۰۲	۰/۰۰۶	۰/۰۰۲	۰/۰۰۰۲
سن	- ۰/۰۰۴	۰/۰۱۶	۰/۷۸	-----		

جدول شماره ۲- برآورد پارامترها و انحراف معیار آنها در مدل رگرسیون معمولی (با حذف داده‌های سانسور شده)

	برآورد ضریب	SE	P
مقدار ثابت	۳/۹۱۷	۰/۲۲	<۰/۰۰۰۱
جنس	۰/۲۳۸	۰/۱۱۱	۰/۰۳
تیتر قبل از واکسیناسیون	۰/۰۰۵	۰/۰۰۱	<۰/۰۰۰۱
سن	- ۰/۰۰۵	۰/۰۱۲	۰/۶۹

[Downloaded from payeshjournal.ir on 2026-11-01]

[DOR: 20.1001.1.16807626.1388.9.1.9.3]

بحث و نتیجه گیری

یکی از مسائل بسیار مهم که در دو دهه اخیر در مورد تحلیل داده‌های تیتر پادتن حاصل از عیارگیری‌های کمی مورد توجه قرارگرفته است، چگونگی دخالت دادن داده‌های کمتر از حد ردیابی یا غیرقابل ردیابی در تجزیه و تحلیل‌های آماری، از جمله تحلیل‌های رگرسیونی، است. این داده‌ها، بسته به نوع روش‌های عیارگیری و نوع آنتی ژن مورد بررسی، معمولاً کمتر از یک عدد ثابت و معلوم و گاه نزدیک به صفر هستند. مسئله مهم این است که آیا این داده‌های نزدیک به صفر، واقعی هستند یا به دلیل عدم تشخیص درست روش عیارگیری، صفر گزارش شده‌اند؛ به عبارت دیگر، آیا همه سرونگاتیوهای گزارش شده واقعی هستند، یا برخی از آنها سروپازیتیوهایی هستند که به دلیل حساسیت کم روش‌های عیارگیری، به اشتباه در طبقه دیگر قرار گرفته‌اند. یک راه ابتدایی برای برخورد با این مسئله، عدم توجه به واقعی یا غیرواقعی بودن این صفرها (نزدیک به صفرها) و مشارکت دادن آنها در تحلیل با همان بزرگی و مقدار ثبت شده است که در این صورت، برآوردها اریب و کمتر از مقدار واقعی خواهند بود. راه دیگر، حذف این داده‌ها و عدم مشارکت آنها در تحلیل است که مسلماً این روش نیز موجب اریبی و بیش برآوردی میانگین و کوچکی واریانس برآورد شده خواهد شد که این موضوع، در جدول شماره ۲، کاملاً دیده می‌شود. با توجه به نااریبی ضرایب برآورد شده در مدل رگرسیون سانسور شده برای کل داده‌ها و نااریب بودن تقریبی برآوردهای حداقل مربعات مدل رگرسیون معمولی، تفاوت برآورد ضرایب این دو مدل نشان می‌دهد که حذف همه داده‌های نزدیک به صفر راه حل درستی نیست و این می‌تواند به مفهوم آن باشد که همه داده‌های کمتر از حد ردیابی، صفر واقعی (سرو نگاتیو واقعی) نبوده و برخی از آنها در واقع سروپازیتیوهایی بوده‌اند که به دلیل کم بودن حساسیت عیارگیری‌های مبتنی بر روش سرولوژی مانند الایزا، سرونگاتیو تشخیص داده می‌شوند. یکی دیگر از یافته‌های مهم این تحلیل که با نتایج تحلیل‌های دیگر نیز همخوانی دارد، مؤثر بودن عامل جنسیت در ایمنی زایی واکسن سرخک است. در مطالعه حاضر، با وجود زیاد بودن فراوانی مردان دارای پادتن محافظت کننده در برابر سرخک، میانگین تیتر پادتن پس از واکسیناسیون در زنان (بدون در نظر گرفتن متغیرهای کمکی) ۲۶ درصد بیشتر از مردان بود. این نسبت، پس از بکار گیری مدل رگرسیون سانسور شده و با تعدیل نسبت به متغیر کمکی تیتر پادتن قبل از واکسیناسیون، به ۳۹ درصد رسیده است. این نسبت در مطالعه مولتون و هالسی که بر مبنای عیارگیری سرولوژیکی انجام شده [۲]، ۳۰ درصد و در مطالعه موسونگ و همکاران که اطلاعات به روش کشت جمع آوری شده‌اند، ۱۳ درصد گزارش شده است [۱۱]. متغیر سن در هیچیک از مدل‌ها تأثیر معنی‌داری را نشان نداده است که با توجه به این که خون گیری مرحله دوم تنها ۴ تا ۶ هفته پس از واکسیناسیون انجام شده، معقول است. از دیگر نکات قابل طرح در این مطالعه، بزرگ بودن شاخص‌های مرکزی، نظیر میانگین، میانه و مد متغیر سن، بود که هر سه شاخص در حدود ۱۹ سال بودند. با توجه به اجباری بودن واکسیناسیون ضد سرخک در هنگام ثبت نام در مدارس، بالا بودن این شاخص‌ها می‌تواند نشانه عدم رضایت و تمایل خانواده آنها در خون گیری پس از واکسیناسیون باشد.

سهم نویسندگان

علیرضا حاتمی: تجزیه و تحلیل داده‌ها، تهیه مقاله
انوشیروان کاظم نژاد: تجزیه و تحلیل داده‌ها
ابراهیم حاجی زاده: تصحیح آماری داده‌ها
فرزانه صباحی: تفسیر زیست شناختی داده‌ها
حمیدرضا ورمزیار: تفسیر زیست شناختی داده‌ها

تشکر و قدردانی

بدین وسیله از مدیریت محترم مؤسسه تحقیقات واکسن و سرم سازی رازی، به جهت در اختیار گذاشتن اطلاعات طرح «بررسی ایمنی هومورال در اثر واکسیناسون دوگانه سرخک و سرخجه»، تشکر و قدردانی می‌شود.

منابع

1- Pigeon JG, Bohidar NR, Zhang Z, Wiens B. Statistical models for predicting the duration of vaccine-induced protection. *Drug Information Journal* 1999; 33: 811-19

2- Moulton LH, Halsey NA. A mixture model with detection limits for regression analysis of antibody response to vaccine. *Biometrics* 1995; 51: 1570-78

3- Amemia T. Tobit models: a survey. *Journal of Econometrics* 1984; 24: 3-61

[Downloaded from payeshjournal.ir on 2026-11-01]
[DOR: 20.1001.1.16807626.1388.9.1.9.3]

4- Berk KN, Lachenbrch PA. Repeated measures with zeros. *Statistical Methods in Medical Research* 2002; 11: 303-16

5- Tobin J. Estimation of relationship for limited dependent variables. *Econometrica* 1952; 26: 24-36

6- Greene WH. *Econometrics Analysis*. 5th Edition, Upper Saddle River: Prentice Hall, 2003

۷- ورمزیار حمیدرضا. *بررسی پاسخ ایمنی هومورال در اثر واکسیناسیون دوگانه سرخک و سرخجه در طرح واکسیناسیون عمومی سرخک و سرخجه در پاییز ۱۳۸۲*. گزارش نهایی طرح، مؤسسه تحقیقات واکسن و سرم سازی رازی ۱۳۸۵

8- Baughman AL, Bisgard KM, Lynn F, Meade BD. Mixture model analysis for establishing a diagnostic cut-off- Point for pertussis antibody levels. *Statistics in Medicine* 2006; 25: 2994-3010

9- Demaris A. *Regression with Social Data: Modeling Continuous and Limited Response Variables*. John Wiley & sons Inc: New Jersey, 2004

10- Winkelmann R, Boes S. *Analysis of Microdata*. Springer Berlin Heidelberg: New York, 2006

11- Mossong J, O'Callaghana CJ, Ratnam S. Modeling antibody response to measles vaccine and subsequent waning of immunity in a low exposure population. *Vaccine* 2002; 19: 523-29

[Downloaded from payeshjournal.ir on 2026-11-01]

[DOR: 20.1001.1.16807626.1388.9.1.9.3]