

مدل سازی انتشار بیماری‌های عفونی: ریاضیات و جمعیت

محمود پارسامانesh^۱، مجید عرفانیان^۲، عباس اکرمی^۳

چکیده

مقدمه: مدل‌های ریاضی و شبیه‌سازی کامپیوتری با کمک به فهم مشخصه‌های انتقال بیماری‌های عفونی، تعیین روند آنها و پیشگویی‌های کلی، امکان مطالعه رفتار یک جامعه را فراهم می‌کنند. هدف از این مطالعه بررسی تلاش‌های انجام شده در جهت مدل‌سازی اپیدمی، به ویژه مدل‌های چندقسمتی و نیز چگونگی بررسی واکسیناسیون در مدل‌ها بود.

روش بررسی: این مقاله مروری با استفاده از جستجو در پایگاه‌های اطلاعاتی بین‌المللی نظیر پایبند، گوگل اسکالر و ساینس دایرکت و با کلمات کلیدی اپیدمیولوژی، واکسیناسیون، عدد مولد عمومی و کووید-۱۹ انجام گردید.

یافته‌ها: یک مدل مقدماتی بدون زاد و مرگ و همچنین یک مدل شامل موارد حیاتی مرگ طبیعی، مرگ در اثر بیماری، تولد و حتی مهاجرت، همراه با یک برنامه واکسیناسیون مطالعه می‌شوند. به علاوه، با توجه به جنبه‌های شناخته شده از رفتار کرونا ویروس جدید یک مدل پیشرفته ریاضی برای پاندمی کووید-۱۹ مورد بررسی قرار می‌گیرد.

بحث و نتیجه‌گیری: عدد مولد عمومی برای چنین مدل‌هایی معرفی گردید و ملاحظه شد که رفتار جامعه توسط این مقدار آستانه‌ای کاملاً مشخص می‌شود. اگر برای مقادیر پارامتری یک مدل این کمیت کمتر از یک باشد بیماری از بین می‌رود و اگر این کمیت بیشتر از یک باشد بیماری در جامعه باقی می‌ماند. به علاوه، با شبیه‌سازی محاسباتی و با کمک تحلیل حساسیت، می‌توان پارامترهای حساس مدل که تأثیر بیشتری در انتشار بیماری دارند را مشخص نمود. با کنترل این پارامترها می‌توان به طور قابل ملاحظه‌ای باعث کاهش افراد عفونی و در نتیجه مهار بیماری شد.

کلمات کلیدی: اپیدمیولوژی، واکسیناسیون، عدد مولد عمومی، کووید-۱۹

مقدمه

بیماری‌ها همواره نقش مهمی در تاریخ بشر ایفا کرده‌اند. بیماری‌های عفونی تأثیر چشمگیری در رشد جمعیت، پیروزی در جنگ‌ها، و اقتصاد کشورها داشته‌اند. یک مثال معروف از تأثیری که ممکن است بیماری بر جوامع داشته باشد طاعون قرن چهاردهم است که به مرگ سیاه شهرت دارد. این بیماری که به طاعون خیارکی نیز معروف است حدود سال ۱۳۴۶ میلادی در اروپا آغاز شد. تخمین زده شده است که از آن زمان تا سال ۱۳۵۰ حدود ۲۵٪ از جمعیت ۸۵ میلیونی در اثر این طاعون جان خود را از دست دادند [۱]. مانند بسیاری از بیماری‌ها، مرگ سیاه به طور تناوبی مناطق مختلفی را طی ۳۰۰ سال بعد مورد حمله قرار داد. در ۱۶۶۵ طاعون دوباره در لندن ظاهر شد و تصور می‌شود بیش از ۶۸ هزار نفر را به کام مرگ فرستاد [۲].

نمونه مهم دیگر شیوع آبله بین سال‌های ۱۵۰۷ تا ۱۹۰۰ در آمریکا است. یک شیوع ناگهانی این بیماری در سال ۱۵۱۷ شروع شد و حدود یک سوم از جمعیت بومی جزیره هیسپانیولا را کشت [۳]. در ۱۵۲۰ بیماری به مکزیک رسید و تصور می‌رود که نیمی از جمعیت مکزیک کشته شد. تا سال ۱۷۹۸ که واکسن آبله توسط ادوارد جنر ساخته شد هزاران نفر جان خود را در اثر این بیماری از دست دادند [۲].

در حال حاضر ویروس نقص ایمنی انسان (HIV) که عامل ایجاد سندروم نقص ایمنی اکتسابی در انسان (ایدز) است، به شدت بر الگوی مرگ و میر در کشورهای توسعه یافته و در حال توسعه تأثیرگذار است. صحرای بزرگ آفریقا که در آن تا پایان سال ۲۰۰۴ حدود ۲۳/۶ میلیون فرد مبتلا به HIV وجود داشته است بیشترین تأثیر را از این بیماری گرفته است [۴]. همچنین سندروم تنفسی حاد شدید (سارس) در نوامبر ۲۰۰۲ در چین شروع شد و از فوریه ۲۰۰۳ تا اگوست ۲۰۰۳ که تحت کنترل قرار گرفت باعث ۶۲۳ مرگ در ۳۰ کشور شد [۵]. در حال حاضر کرونا ویروس جدید یا اصطلاحاً کووید-۱۹ به تهدیدی جدی برای جوامع تبدیل شده است. این ویروس در

دسامبر ۲۰۱۹ در شهر ووهان در استان هیوبی در چین شناسایی گردید و تا ۳۰ جولای ۲۰۲۰ تعداد موارد تأیید شده و مرگ ناشی از این ویروس در سراسر جهان به ترتیب ۱۷۲۴۱۳۱۹ و ۶۷۱۲۳۹ مورد بوده است. مطابق اعلام وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی، بر اساس معیارهای قطعی تشخیصی تا این تاریخ در ایران ۳۰۱۵۳۰ مورد مبتلا شده‌اند و مجموع جان باختگان این بیماری ۱۶۵۶۹ مورد است [۶].

موارد بیان شده به خوبی تأثیری که بیماری بر جمعیت یک جامعه می‌تواند داشته باشد را نشان می‌دهد و نیاز به مطالعه چگونگی انتشار بیماری به عنوان شاخه‌ای از علم که اپیدمیولوژی خوانده می‌شود را پر رنگ‌تر می‌کند. در واقع، اپیدمیولوژی علم مطالعه انتشار بیماری‌ها با هدف پی بردن به عوامل دخیل در وقوع آنها است.

علی‌رغم وجود اقدامات پیشگیرانه و درمانی وسیعی همچون ارتقاء سطح بهداشت عمومی، آنتی‌بیوتیک‌ها و واکسیناسیون، بیماری‌های عفونی همچنان مهمترین عامل مرگ و میر ناشی از بیماری هستند. عمل انتقال و چگونگی شیوع بیماری یکی از مهمترین جنبه‌های مطالعه تأثیر آن است و توسط عوامل مختلفی ممکن است رخ دهد. یک بیماری منتقل شده توسط عامل ویروس، مانند آنفلونزا یا سرخک، عموماً ایمنی در مقابل ابتلای مجدد به بیماری را در پی دارد در حالی که یک بیماری منتقل شده توسط عامل باکتری، مانند سل یا سوزاک، اینچنین ایمنی را در پی ندارد. نوع دیگر انتقال توسط حامل‌ها انجام می‌گیرد به این صورت که این عوامل خود توسط فردی مبتلا شده و بیماری را به فرد دیگری منتقل می‌کنند. یک مثال متداول از حامل‌ها پشه است که مالاریا و فیلاریازیس را انتقال می‌دهند. دیگر عوامل انتقال بیماری شامل تک‌یاخته، کرم روده، و پرپتون‌های کشف شده اخیر هستند که تصور می‌رود عامل بیماری‌هایی نظیر بیماری جنون گاوی باشند. عوامل بیماری‌زای عفونی گاهی چنان با شرایط جدید سازگار می‌شوند و حتی جهش می‌کنند که باعث ظهور مجدد و پدید آمدن عفونت‌های جدید می‌شوند. هپاتیت C،

مقادیر و تخمین مقادیر پارامترهای کلیدی با استفاده از داده‌های موجود، امکان مطالعه رفتار یک جامعه را فراهم می‌کنند. این مدل‌ها نشان می‌دهند که آیا بیماری به طور سریع و گسترده پخش می‌شود (و در نتیجه یک اپیدمی رخ می‌دهد)، منقرض می‌شود یا در منطقه مورد مطالعه باقی می‌ماند. فهم مشخصه‌های انتقال بیماری‌های عفونی به راهکارهای مناسب‌تر در جهت کاهش انتقال این بیماری‌ها منجر می‌شود. مدل‌های اپیدمیولوژی همچنین در طراحی و آنالیز ارزیابی اپیدمیولوژیک، حدس داده‌های مهم مورد نیاز، تعیین روندها، پیشگویی‌های کلی، و برآورد عدم قطعیت پیشگویی‌ها مورد استفاده قرار می‌گیرند [۱۰، ۱۱].

در مراحل اولیه، تلاش‌ها بر روی مدل‌سازی انتشار بیماری‌های خاصی متمرکز بود. به عنوان مثال، در ۱۷۶۰ تأثیر آبله‌کوبی بر افراد سالم توسط برنولی فرمول‌بندی و مطالعه گردید و نشان داده شد که مایه‌کوبی علیه آبله امید به زندگی را افزایش می‌دهد [۱۲]. با وجود کارهای انکو^۲ مابین سال‌های ۱۸۷۳ تا ۱۸۹۴، به نظر می‌رسد مدل‌سازی اپیدمیولوژی مدرن در قرن بیستم آغاز شده است. هامر در ۱۹۰۶ یک مدل زمان گسسته برای عود بیماری سرخک فرمول‌بندی و آنالیز کرد [۱۳]. راس^۳ مدل‌های معادله دیفرانسیلی برای مالاریا را در ۱۹۱۱ ساخت [۱۴]. همچنین سایر مدل‌های این چنینی برای اپیدمیولوژی در مقالات راس، راس و هادسون^۴، مارتینی، و لوتکا ساخته شدند [۱، ۱۵، ۱۶]. کرمک و مک‌کندریک^۵ در ۱۹۲۶ شروع به انتشار مقاله‌هایی در مدل‌های اپیدمی کردند و آستانه‌ای برای رخداد اپیدمی به دست آوردند [۱، ۱۷، ۱۸]. این مقدار آستانه‌ای که در ادامه بیشتر به آن خواهیم پرداخت یکی از مهم‌ترین مشخصه‌های یک بیماری است که از پارامترهای مدل مربوط به بیماری به دست می‌آید و مشخص می‌کند چه هنگام بیماری از بین می‌رود یا بر عکس در جامعه باقی خواهد

هیاتیت E، ایدز که به مهم‌ترین بیماری مقاربتی تبدیل شده است، همچنین بیماری‌های تکامل یافته سل مقاوم در برابر آنتی‌بیوتیک، ذات‌الریه و سوزاک، از جمله عفونت‌های تازه ظاهر شده هستند. مالاریا، تب‌دنگ، و تب‌زرد دوباره ظاهر شده و با تغییرات اقلیمی در مناطق جدیدی گسترش می‌یابند. همچنین بیماری‌های چون طاعون، وبا و تب‌های خونریزی دهنده از جمله ابولا هر از چند گاهی به شیوع ناگهانی و گسترده خود ادامه می‌دهند [۷، ۸]. تهاجمات انسانی و حیوانی، گرم شدن جهانی، فرسایش محیط زیست، افزایش سفرهای بین‌المللی و تغییرات الگوهای اقتصادی باعث بروز بیماری‌های عفونی موجود و به علاوه جدید می‌شوند [۹]. به همین جهت گسترش بیماری‌های عفونی و چگونگی کنترل آنها در سال‌های اخیر مسئله‌ای حائز توجه بوده است و مدل‌های ریاضی ابزاری مهم جهت بررسی این موضوع هستند.

روش بررسی

این مقاله مروری با استفاده از جستجو در پایگاه‌های اطلاعاتی بین‌المللی نظیر پایمد، گوگل اسکالر و ساینس دایرکت و با کلمات کلیدی اپیدمیولوژی، واکسیناسیون، عدد مولد عمومی و کووید-۱۹ انجام گردید.

یافته‌ها

مدل‌سازی اپیدمی

فرضیه‌ها، متغیرها و پارامترها در فرایند مدل‌سازی مشخص می‌شوند و به علاوه ممکن است با استفاده از این مدل‌ها بتوان اطلاعاتی از قبیل عدد مولد^۱ به عنوان آستانه‌ای برای وضعیت‌های بیماری، طول مدت اپیدمی، اندازه نهایی اپیدمی و غیره را به دست آورد. مدل‌های ریاضی و شبیه‌سازی کامپیوتری با ساخت و آزمودن تئوری‌ها، دسترسی به تخمین‌های کمی، تعیین حساسیت پارامترها به تغییرات در

2. En'ko

3. Ross

4. Hudson

5. Kermack and McKendrick

1. Reproduction number

مدل‌های چند قسمتی^۱

با شیوع و پیشرفت یک بیماری در یک جمعیت، افراد بسته به وضعیتشان در قابلیت انتقال بیماری به دیگران، ممکن است به گروه‌های مختلفی تقسیم شوند. افراد مستعد بیماری آنهایی هستند که بیماری ندارند ولی می‌توانند بیمار شوند. افراد در معرض بیماری یا در دوران نهفته‌گی^۲ افرادی هستند که مانند میزبان عامل انتقال بیماری عمل می‌کنند ولی هنوز قادر به انتقال بیماری نیستند. افراد عفونی که دارای بیماری هستند و می‌توانند آن را به افراد سالم نیز منتقل کنند. افراد بهبود یافته افرادی هستند که از بیماری بهبود یافته‌اند. معمولاً این گروه‌های جمعیتی را به ترتیب با نمادهای S ^۳، E ^۴، I ^۵ و R ^۶ نمایش می‌دهند. برای بیماری‌هایی که افراد دارای دوره نهفتگی بیماری نیستند و افراد بهبود یافته دارای مصونیت پس از بهبود در برابر بیماری نیستند و ممکن است بلافاصله مبتلا شوند، گفته می‌شود بیماری از الگوی SIS ^۷ پیروی می‌کند. در این مدل، فرد پس از ابتلا به بیماری در اثر تماس موفق بلافاصله عفونی شده و برای یک دوره زمانی که به آن دوره عفونت گویند در این وضعیت می‌ماند. پس از اتمام دوره عفونت افراد بدون کسب مصونیت در مقابل ابتلای مجدد، به گروه افراد مستعد بیماری باز می‌گردند. این مدل برای بیماری‌هایی چون سل، مننژیت و سوزاک مناسب است. البته اگر بیماری درمانی نداشته باشد الگوی بیماری به صورت SI خواهد بود. اگر فرد با نوعی مصونیت (دائمی یا موقت) در برابر بیماری بهبود یابد، قابلیت ابتلای به بیماری بلافاصله پس از بهبود را نداشته و در گروه افراد بهبود یافته باقی می‌ماند. از آنجا که افراد قرار گرفته در این گروه نقشی در اپیدمی ندارند به این گروه، گروه افراد حذف شده^۸ نیز گفته می‌شود. در این حالت

مانند اپیدمیولوژی ریاضی در اواسط قرن بیستم به صورت نمایی رشد داشته است و مدل‌های متنوعی ساخته و آنالیز شده‌اند و بر روی بیماری‌های عفونی به کار گرفته شده‌اند [۲، ۱۹-۲۲].

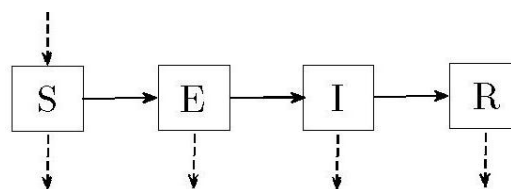
همانطور که بیان شد اپیدمیولوژی ریاضی به طور خاص به مدل‌سازی شیوع بیماری‌های عفونی می‌پردازد. در اینجا فرمول‌بندی مدل، به گونه‌ای که دینامیک جمعیتی که به بیماری مبتلا شده را توضیح دهد و بتوان آن را از نقطه نظر مهار و حذف عامل بیماری‌زا تحلیل کرد، مورد توجه است. فرمول‌بندی یک مدل فرایندی است که شامل بیان مفروضات مناسب، رابطه بین متغیرها، همچنین پارامترها، و روابط حاکم بر آنها می‌شود. البته انتخاب عواملی که در مدل شرکت داده می‌شوند تا حد زیادی به بیماری مورد مطالعه و همچنین هدفی که به دنبال آن هستیم برمی‌گردد. یک مدل ساده همانطور که از اسمش برمی‌آید با تحمیل مفروضات زیاد به مدل، حالت ساده‌تری را فراهم می‌کند که حل آن نیز به راحتی امکان‌پذیر است و در عین حال هنوز رفتار کیفی را تا یک حد منطقی توصیف می‌کند در حالی که یک مدل با جزئیات بیشتر قابلیت پیش‌بینی کمی را نیز دارد ولی معمولاً حل تحلیلی چنین مدلی ممکن نیست [۲۳]. به طور کلی در مدل‌سازی یک سیستم جمعیتی سه مرحله اساسی وجود دارد. این مراحل عبارتند از: (۱) فرمول‌بندی مدل به گونه‌ای که به طور دقیق فرایند یا سیستم مورد مطالعه را بیان کند؛ (۲) به کارگیری ابزارهای ریاضی برای تحلیل رفتار سیستم؛ و (۳) تفسیر نتایج به دست آمده از مدل و تعیین معناداری آنها.

مدل‌های ریاضی شیوع بیماری‌ها که معمولاً مدل‌های اپیدمی گفته می‌شوند اغلب بر حسب معادلات تفاضلی، معادلات دیفرانسیل معمولی، و همچنین معادلات دیفرانسیل جزئی بیان می‌شوند. در واقع، این فرایندها یک فرایند دینامیکی است چرا که نسبت به زمان، فضا و یا مرحله پیشرفت بیماری تغییر می‌کند.

1. Compartmental models
2. Latent
3. Susceptible
4. Exposed
5. Infectious
6. Recovered
7. Susceptible-Infected-Susceptible
8. Removed

بیماری از الگوی SIR پیروی می کند. حال اگر بیماری دارای دوره نهفتگی نیز باشد، افراد مبتلا پس از طی یک دوره زمانی، عفونی شده و قادر به انتقال بیماری خواهند بود. لذا الگوی بیماری به صورت $SEIR$ است. آنفلونزا، سرخچه، آبله مرغان و اوربون از نمونه بیماری هایی هستند که دارای دینامیک SIR هستند در حالیکه به عنوان نمونه سرخک و ایدز دارای دوره نهفتگی هستند. چگونگی شیوع بیماری و انتقال افراد بین گروه های جمعیتی در طی پیشرفت بیماری در شکل ۱ نشان داده شده است. پیکان های پر رنگ انتقال بین گروه ها را نشان می دهند و پیکان های خط چین معرف زاد و مرگ در هر گروه جمعیتی است.

مفهوم وابسته بودن نرخ انتقال به تعداد افراد مستعد و عفونی برای بار اول توسط هامر در ۱۹۰۶ فرمول بندی شد [۱۳]. ولی این کرمک و مک کندریک بودند که ایده هامر را برای اولین بار در مدل سازی اپیدمی به کار بردند. آنها یک مدل ساده به این مفهوم که فاقد هرگونه ویژگی های جمعیت شناختی از قبیل زاد و مرگ و مهاجرت بود، ارائه دادند که به طور گسترده در مدل سازی بیماری های مشخص مورد استفاده قرار گرفت [۱۷، ۲۶، ۲۷]. کرمک و مک کندریک با استفاده از دستگاه معادلات دیفرانسیل معمولی یک مدل دینامیکی SIR را توصیف کردند. با مطالعه یک مدل ساده SIR نتیجه معروفشان در مورد مقدار آستانه ای را اثبات کردند که بیان می کرد که برای وقوع یک اپیدمی باید تعداد افراد مستعد اولیه از یک مقدار بحرانی بیشتر شود. یک اپیدمی شیوع ناگهانی و گسترده بیماری است که کسر قابل توجهی از یک جامعه را مبتلا می کند. چنین رخدادی ممکن است در یک منطقه خاص باشد یا جهانی باشد که در این حالت پاندمی نامیده می شود. به عنوان نمونه، شیوع ناگهانی آنفلونزا که به وسیله عامل $H1N1$ اتفاق افتاد به عنوان یک پاندمی در نظر گرفته می شود. این بیماری در اوایل ۲۰۰۹ در مکزیک و ایالات متحده تشخیص داده شد و تا ماه می همان سال به ۳۰ کشور گسترش یافت و ۱۸۸۲ مورد تأیید شده گزارش گردید [۲۸]. همچنین کووید-۱۹



شکل ۱- نمودار کلی انتقال ها در مدل SEIR

شیوع بیماری در یک جامعه با انتقال بیماری از افراد عفونی به افراد مستعد صورت می پذیرد. تعداد کل افراد جدیدی که در هر واحد زمان به بیماری مبتلا می شوند برابر است با $\beta(N)SI/N$. در این عبارت S ، I و N به ترتیب تعداد افراد مستعد، عفونی شده، و کل جمعیت را نشان می دهند که برای اختصار معمولاً به جای $S(t)$ ، $I(t)$ و $N(t)$ به کار می روند. $\beta(N)$ متوسط تعداد تماس های بسنده یعنی تماسی که برای انتقال بیماری کافی است، برای هر فرد در واحد زمان است و نرخ تماس نیز نامیده می شود. لذا متوسط تعداد تماس های بسنده که افراد عفونی در واحد زمان با یک فرد مستعد دارند عبارت $\lambda = \beta(N)I/N$ است. عبارت λ نیروی ابتلا^۱ نامیده می شود. در نتیجه با تعداد S فرد مستعد تعداد کل تماس های بسنده ناشی از I فرد عفونی در هر واحد زمان برابر با $\lambda S = \beta(N)IS/N$ خواهد بود که به آن میزان انتقال یا نرخ بروز بیماری می گویند. معمولاً دو نوع نرخ بروز بیشتر متداول است. هنگامی که

2. Standard incidence
3. Mass-action incidence

1. Force of infection

یا می‌توانیم بنویسیم:

$$I' = (\beta - \gamma)I \left(1 - \frac{\beta}{(\beta - \gamma)N} I \right)$$

دینامیک این مدل شناخته شده است [۲۴] و توسط عدد مولد عمومی تعیین می‌گردد. این شاخص اغلب با نماد R_0 نشان داده می‌شود و در واقع تعداد ابتلاهای ثانویه است که توسط یک فرد عفونی در یک جامعه کاملاً مستعد انجام می‌پذیرد [۲، ۲۱]. برای مدل (۱) عدد مولد عمومی عبارت است از $R_0 = \beta/\gamma$

رفتار مجانبی این مدل در قضیه زیر بیان شده است:

قضیه ۱. فرض کنیم $S(t)$ و $I(t)$ جواب‌های مدل (۱) باشند.

(الف) اگر $R_0 \leq 1$ ، آنگاه بیماری از بین می‌رود و جواب‌ها به یک نقطه بدون بیماری میل می‌کنند؛ یعنی

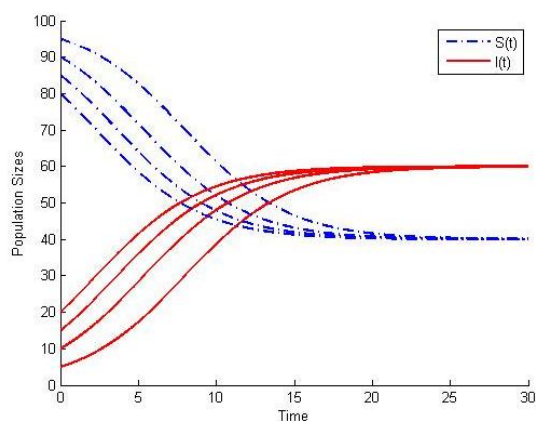
$$\lim_{t \rightarrow \infty} (S(t), I(t)) = (N, 0).$$

(ب) اگر $R_0 > 1$ ، آنگاه بیماری همواره به صورت اندمیک

در جمعیت باقی می‌ماند؛ یعنی

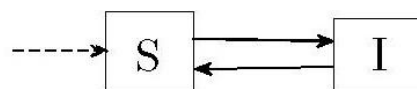
$$\lim_{t \rightarrow \infty} (S(t), I(t)) = \left(\frac{N}{R_0}, N \left(1 - \frac{1}{R_0} \right) \right).$$

مثال ۱. مدل (۱) با مقادیر پارامتری $\beta = 0.5$ و $\gamma = 0.2$ را در نظر می‌گیریم. برای این مقادیر مقدار آستانه‌ای $R_0 = 2.5$ مطابق قضیه ۱ بیماری در جمعیت باقی می‌ماند. جواب‌های این مدل به ازای چند مقدار اولیه متفاوت که اندازه جمعیت کل در آنها یکسان و برابر ۱۰۰ است، در شکل ۳ نشان داده شده است.



شکل ۳ - نمودار مدل ساده SIS برای مقادیر پارامتری داده شده در مثال ۱ به ازای مقادیر اولیه متفاوت

با عامل کرونا ویروس جدید توسط سازمان بهداشت جهانی به عنوان یک پاندمی معرفی گردیده است. در صورتی که یک بیماری به طور دائمی در یک منطقه وجود داشته باشد آن را اندمیک گویند. مانند بیماری سل که در برخی از کشورهای آفریقایی اندمیک است. مدل ساده SIR برای مدل‌سازی بیماری‌های اندمیک مناسب نیست در صورتی که مدل SIS این قابلیت را دارد.



شکل ۲ - دیاگرام تأثیرات متقابل دو گروه جمعیتی در مدل SIS

مدل SIS ساده

فرض کنیم $S(t)$ و $I(t)$ به ترتیب تعداد افراد مستعد و عفونی (بیمار) در زمان t را نشان می‌دهند. شکل ۲ بیانگر دینامیک مدل SIS است. پیکان‌های بدون خط چین، ابتلا (از S به I) و ریکاوری (از I به S) را مشخص می‌کنند و پیکان‌های خط چین بیانگر زاد و مرگ هستند. فرض می‌کنیم مرگ در اثر بیماری نداریم و همچنین هر مرگ با یک زاد همراه می‌شود و در نتیجه اندازه جمعیت همواره ثابت و برابر $N(t) = S(t) + I(t) = N$ است. با چشم پوشی از زاد و مرگ با مدل ساده SIS مواجه هستیم که در واقع تعمیم مدل SI است که توسط بیلی [۱] مطالعه شده است و به وسیله دستگاه معادلات دیفرانسیل (۱) بیان می‌گردد.

$$\begin{aligned} S' &= -\beta SI/N + \gamma I, \\ I' &= \beta SI/N - \gamma I. \end{aligned} \quad (1)$$

در این مدل نرخ بروز بیماری، استاندارد فرض شده است و ریکاوری با نرخ γI انجام می‌پذیرد. شرایط اولیه $S(0) = S_0 > 0$ و $I(0) = I_0 > 0$ در $S(0) + I(0) = N$ صدق می‌کنند. با توجه به معادلات می‌بینیم که:

$$N' = S' + I' = 0$$

و لذا اندازه جمعیت جامعه ثابت است. بنابراین با جایگزینی

$S(t) = N - I(t)$ مدل ساده SIS توسط معادله زیر بیان می‌گردد:

$$I' = \beta I(N - I)/N - \gamma I$$

واکسیناسیون

به طور کلی دو نوع عمده استراتژی برای کاستن شیوع بیماری‌های عفونی در دسترس هستند که شامل مداخله‌های دارویی مانند استفاده از واکسیناسیون و دارو، و مداخله‌های غیردارویی از قبیل ایجاد فاصله در افراد جامعه و قرنطینه و جداسازی می‌شوند. اگر واکسیناسیون در دسترس باشد یک استراتژی بسیار مؤثر در کنترل و مهار بیماری است. به فرایند وارد کردن عوامل بیماری‌زای ضعیف شده یا مرده به بدن یک فرد مستعد به قصد ایمنی بخشی در مقابله با یک عامل بیماری‌زا به عنوان هدف، واکسیناسیون گفته می‌شود. در واقع واکسیناسیون به عنوان یک مکانیسم کنترل تلاش می‌کند تا درجه مستعد بودن افراد سالم در یک جامعه را نسبت به عامل بیماری‌زای خاص کاهش دهد.

پس از ورود آبله به اروپا و آمریکا در قرن ۱۸، ادوارد جنر در سال ۱۷۹۶ شروع به واکسیناسیون مردم توسط آبله گاوی در مقابل آبله کرد. چراکه وی دریافته بود که زنان شیردوش که به آبله گاوی مبتلا شده‌اند دیگر آبله نمی‌گیرند [۸]. این اولین واکسن جهان بود و در اوایل دهه ۱۸۰۰ به طور گسترده قابل دسترس بود. زمانی که سازمان بهداشت جهانی در سال ۱۹۶۷ برنامه جهانی ریشه‌کن کردن آبله را شروع کرد حدود ۱۵ میلیون مورد مبتلا در سال وجود داشت که دو میلیون از آنها جان دادند و میلیون‌ها نفر آبله‌رو یا نابینا شدند [۳]. آبله به تدریج از بسیاری از کشورها حذف شد و با آخرین مورد آن که در ۱۹۷۷ در سومالی بود، این بیماری از جهان ریشه‌کن شد [۳، ۸]. در حال حاضر ویروس آبله در آزمایشگاه‌های ایالات متحده و روسیه نگهداری می‌شود. طبق تخمین سازمان بهداشت جهانی ریشه‌کنی آبله که همواره به عنوان یکی از چشمگیرترین موفقیت‌های واکسیناسیون به آن نگریسته می‌شود، از هدر رفت سالانه دو بلیون دلار جلوگیری کرد.

جوناس سالک^۱ در سال ۱۹۵۵ یک واکسن تزریقی از

ویروس غیرفعال شده برای فلج اطفال ابداع نمود. در ۱۹۶۱ آلبرت سابین^۲ یک واکسن خوراکی از ویروس ضعیف شده ساخت. در سال ۱۹۸۸ سازمان جهانی با هدف ریشه‌کنی فلج اطفال تا سال ۲۰۰۰ برنامه‌ای را شروع کرد [۲۹]. در حال حاضر این ویروس تنها در شمال هندوستان، شمال نیجریه و دو کشور همسایه ما افغانستان و پاکستان یافت می‌شود.

قبل از ثبت اولین واکسن سرخک در ۱۹۶۳ در ایالات متحده، تمامی بچه‌ها دارای سرخک بودند چرا که این ویروس به راحتی پخش می‌شود. افرادی که یک بار به سرخک مبتلا شده باشند در مقابل این عفونت ایمن می‌شوند و بچه‌هایی که بین ۱۲ تا ۱۵ ماهگی واکسینه می‌شوند تا ۹۸٪ ایمن می‌گردند. البته نوزادان تا قبل از واکسینه شدن دارای یک ایمنی اکتسابی از مادر هستند. در برخی از کشورها برای ایجاد ایمنی بیشتر، این واکسیناسیون در یک مرحله دیگر قبل از به مدرسه رفتن بچه‌ها نیز انجام می‌شود.

همچنین واکسن سرخچه در ۱۹۶۹ ثبت شد. هرچند سرخچه دارای علائم خفیف‌تری نسبت به سرخک است ولی ابتلا به آن در سه ماهه اول بارداری ممکن است به سقط جنین، مرده‌زائی و یا تولد بچه مبتلا به سندروم سرخچه مادرزادی منجر شود [۳۰].

با به وجود آمدن واکسن آبله و موفقیت آن در مهار و ریشه‌کن کردن بیماری که توسط سازمان بهداشت جهانی مدیریت شد، تلاش برای تولید واکسن دیگر بیماری‌ها و مهار و حذف آنها ادامه یافت. از آنجا که نقش مردم در اقدام در جهت چنین برنامه‌هایی بسیار مهم است، آگاه‌سازی و ترغیب آنها به مشارکت در اجرای واکسیناسیون از طریق تبلیغات و فرهنگ‌سازی می‌تواند بسیار مؤثر واقع گردد.

همان طور که قبلاً نیز اشاره شد شیوع بیماری‌های عفونی را می‌توان به وسیله مدل‌های چند قسمتی نظیر SIS ، SIR ، $SIRS$ ، $SEIR$ و... توصیف نمود که هر یک از حروف در

2. Albert Sabin

1. Jonas Salk

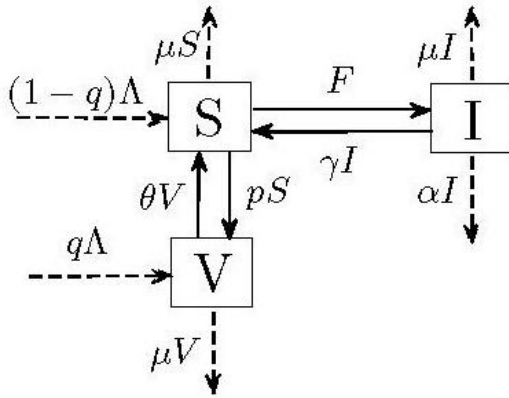
این مدل‌ها بیانگر یک قسمت از جامعه است که افراد بسته به وضعیتشان نسبت به توانایی در انتقال بیماری می‌توانند در یکی از آنها جای بگیرند. بنابراین واکسیناسیون هم به عنوان یک قسمت برای برخی از بیماری‌ها به مدل‌های اپیدمی افزوده می‌گردد. معمولاً در مدل‌های اپیدمی فرض می‌شود افراد مستعد کسب بیماری پس از واکسیناسیون بلافاصله همانند افراد بهبود یافته از بیماری، در مقابل بیماری ایمن می‌شوند. ایمنی اکتسابی در اثر واکسیناسیون نیز برای مدت طولانی پا برجا خواهد ماند. اگر این مد نظر باشد که ایمنی حاصل از بهبود و ایمنی پس از واکسیناسیون متمایز شوند، در مدل فرض می‌شود که افراد پس از واکسیناسیون به قسمت (گروه) افراد واکسینه شده که معمولاً با نماد V نشان داده می‌شود، منتقل می‌شوند.

واکسیناسیون ممکن است انواع مختلفی داشته باشد و مدل‌هایی که شامل واکسیناسیون هستند بنا به نوع واکسیناسیون متفاوت هستند. واکسیناسیون ممکن است باعث ایمنی دائمی شود یا فقط یک ایمنی موقت را به همراه داشته باشد. اگر واکسیناسیون عالی باشد دارای کارایی ۱۰۰٪ است در غیر این صورت ممکن است افراد واکسینه شده نیز بیمار شوند. همچنین گاهی واکسیناسیون تمامی افراد جامعه را شامل می‌شود و گاهی کسری از افراد جامعه را در بر می‌گیرد. علاوه بر این ممکن است از استراتژی واکسیناسیون پالسی استفاده نمود چرا که ممکن است فرایند واکسیناسیون فصلی باشد [۳۶-۳۱]. این واکسیناسیون به دلیل موفقیت چشمگیر در کنترل فلج اطفال و سرخک در سراسر آمریکای شمالی و مرکزی مشهور شد [۳۷، ۳۸]. یک نمونه دیگر از کاربرد آن، به نوامبر ۱۹۹۴ در بریتانیا برمی‌گردد که در آن بچه‌های ۵ تا ۱۶ ساله یک واکسیناسیون در فرم ترکیبی سرخک و سرخجه دریافت کردند.

یکی از قدیمی‌ترین مدل‌های ریاضی اپیدمیولوژی به تأثیر واکسیناسیون مربوط می‌شود. برنولی، ریاضیدان سوئیسی در سال ۱۷۶۰ مطالعه‌ای در مورد پیش‌بینی تأثیر ایمن‌سازی با آبله

گاو بر امید به زندگی جمعیت ایمن شده منتشر کرد [۱۲]. پس از رواج یافتن مدل‌های چند قسمتی که با کارهای کرمک و مک کندریک آغاز شد [۱۷]، هتکوت یک مدل سیاه سرفه را بررسی کرد و نشان داد که واکسیناسیون می‌تواند باعث شود که بیماری دستخوش نوسان گردد [۳۹]. همچنین کریس-زالتا و ولاسکو-هرناندز با افزودن قسمت V به یک مدل SIS واکسیناسیون بیماری‌هایی چون سیاه سرفه و سل را مورد مطالعه قرار دادند [۴۰]. کریس-زالتا و مارچوا بعدها مدل SIS را از دو بُعدی به چهار بُعدی و دو جمعیت همزمان با نرخ‌های واکسیناسیون متفاوت تعمیم دادند [۴۱]. مدل [۴۰] توسط آرینو تعمیم داده شد که در آن افراد بهبود یافته اجازه می‌یافتند به جای اینکه مستقیماً به افراد مستعد بیماری افزوده شوند، به یک کلاس ایمنی موقت بروند [۴۲]. برآور نیز انشعاب پسر در یک مدل ساده دو بُعدی SIS با واکسیناسیون را بررسی کرد [۴۳]. در برخی مطالعات از مدل $SVIR$ برای مطالعه دینامیک انتقال آنفلونزا با واکسیناسیون استفاده شده است [۴۴، ۴۵]. گومل و همکاران اثر یک واکسن ضد سارس با اثر غیر عالی را بررسی کردند [۴۶]. در مطالعه‌ای، یک خانواده از مدل‌ها برای رفتار بر اساس داده‌ها ارائه شده است [۴۷]. بونومو یک مدل کلاسیک SIR با واکسیناسیون ۱۰۰٪ مؤثر را مورد مطالعه قرار داد [۴۸]. برخی از مدل‌های اپیدمی دیگری که واکسیناسیون در آنها به کار گرفته شده است در مطالعات بیان شده‌اند [۵۳-۴۹]. بسیاری از مدل‌ها جمعیت جامعه را ثابت فرض می‌کنند [۴۰، ۴۲، ۴۴، ۵۰]. چنین فرضی زمانی نسبتاً ممکن است که بیماری دارای طول زمانی کوتاهی باشد (مانند آنفلونزا و سارس) و دارای نرخ مرگ و میر قابل اغماض باشد (مانند ویروس نیل غربی^۱). برای بیماری‌های اندمیک (مانند مالاریا) یا بیماری‌های با نرخ مرگ و میر بالا (مانند ایدز در کشورهای فقیر) تغییرات جمعیتی غیر قابل اغماضند. جمعیت جامعه با زاد و مرگ طبیعی، مرگ در اثر بیماری، و یا حتی مهاجرت تغییر می‌کند به

1. West Nile Virus



شکل ۴. نمودار انتقالها در مدل SIS با واکسیناسیون

افراد با نرخ θ ایمنی در برابر بیماری را از دست می دهند و دوباره مستعد ابتلا می شوند. میزان ابتلای افراد مستعد را با F نشان می دهیم که یکی از دو نرخ بروز استاندارد $\beta SI/N$ یا نرخ اثر چگالی βSI در نظر گرفته می شود. شکل ۵ روابط بین گروه های جمعیتی S, I, V و افراد تازه وارد را توصیف می کند. این مدل که با در نظر گرفتن واکسیناسیون در مدل SIS به دست آمد را مدل $SVIS$ می نامیم و توسط دستگاه معادلات معمولی (۲) بیان می شود. واضح است که تمامی پارامترهای مدل نامنفی است و به علاوه Λ و μ مثبت در نظر گرفته می شوند. نمادها و پارامترهای مدل به طور خلاصه در جدول ۱ آورده شده اند.

$$\begin{aligned} (2) \quad S' &= (1-q)\Lambda - F - (\mu+p)S + \gamma I + \theta V, \\ I' &= F - (\mu + \gamma + \alpha)I, \\ V' &= q\Lambda + pS - (\mu + \theta)V. \end{aligned}$$

جدول ۱- نمادها و پارامترها در مدل (۲) و شرح آنها

پارامتر	شرح
S	تعداد افراد مستعد در زمان t
I	تعداد افراد عفونی در زمان t
V	تعداد افراد واکسینه شده در زمان t
N	تعداد کل افراد جامعه در زمان
Λ	تعداد افراد جدیدی که در هر واحد زمانی به جامعه افزوده می شوند
q	کسری از افراد تازه وارد که واکسینه می شوند
p	کسری از افراد مستعد بیماری که واکسینه می شوند
F	میزان ابتلا به بیماری در واحد زمان (نرخ بروز بیماری)
β	نرخ تماس
μ	نرخ مرگ طبیعی جامعه
α	نرخ مرگ در اثر بیماری
γ	نرخ بهبود از بیماری
θ	نرخ از دست دادن ایمنی واکسیناسیون

طوری که ممکن است جمعیت ورودی و خروجی معادل نباشد و در نتیجه اندازه جمعیت نسبت به زمان متغیر باشد. برخی از مدل های با جمعیت متغیر در مطالعات بیان شده اند [۵۴-۵۷].

یک مدل اپیدمی SIS شامل واکسیناسیون

بار دیگر به مدل ساده SIS که توسط دستگاه (۱) معرفی شد بازمی گردیم. همانطور که بیان شد این مدل از دو قسمت یا گروه جمعیتی S (افراد مستعد بیماری) و I (افراد عفونی) تشکیل شده است. این مدل فاقد هرگونه فرایند زاد و مرگ طبیعی و مرگ در اثر بیماری فرض شده است. ابتلای به بیماری همزمان با عفونی شدن در نظر گرفته شده است. به این معنی که افراد با مبتلا شدن به بیماری قادر به انتقال آن هستند. افراد با نرخ بروز استاندارد $\beta SI/N$ به بیماری مبتلا شده و با نرخ γ بهبود می یابند (شکل ۴).

فرض کنید نرخ مرگ طبیعی در جامعه برابر μ باشد. یعنی مرگ طبیعی در تمامی قسمت ها (گروه های جمعیتی) با این نرخ اتفاق می افتد. همچنین نرخ مرگ در اثر بیماری α در نظر گرفته می شود. فرض کنیم در هر واحد زمانی Λ عضو جدید به جامعه افزوده شود. این تعداد شامل افراد تازه متولد شده و حتی افراد مهاجر است. بنابراین اندازه جمعیت جامعه در حالت کلی ثابت نیست و ممکن است متغیر باشد. به منظور محافظت از افراد در مقابل بیماری یک برنامه واکسیناسیون در نظر گرفته شده است. لذا یک قسمت (گروه جمعیتی) از جمعیت را گروه افراد واکسینه شده در نظر می گیریم و آن را با V نشان می دهیم. افراد پس از واکسینه شدن در این قسمت جای می گیرند. برنامه واکسیناسیون شامل افراد مستعد بیماری و افراد تازه وارد می شود. فرض کنیم در هر واحد زمانی افراد مستعد بیماری و افراد تازه وارد به ترتیب با نسبت های p و q واکسینه می شوند و مابقی در قسمت S باقی می ماند و یا به آن افزوده می شوند. واکسیناسیون به صورت عالی (با کارایی ۱۰۰٪) در نظر گرفته می شود و لذا افراد واکسینه شده دچار بیماری نمی گردند. هرچند این واکسیناسیون موقتی است و

در آن

$$S^* = \frac{\Lambda(\mu + \gamma + \alpha)}{\beta\mu} \left(1 - \frac{\alpha(R_0 - 1)}{\mu\tilde{R}_0 + \alpha(\tilde{R}_0 - 1)} \right),$$

$$I^* = \frac{\Lambda(R_0 - 1)}{\mu\tilde{R}_0 + \alpha(\tilde{R}_0 - 1)},$$

$$V^* = \frac{q\Lambda}{\mu + \theta} \left(1 + \frac{p(\mu + \alpha q + \theta)}{\mu\tilde{R}_0 + \alpha(\tilde{R}_0 - 1)} \right).$$

در اینجا نیز R_0 بیانگر عدد مولد عمومی برای مدل (۲) است:

$$R_0 = \frac{\beta(\mu(1-q) + \theta)}{(\mu + \gamma + \alpha)(\mu + \theta + p)},$$

و عبارت \tilde{R}_0 جهت اختصار به صورت زیر فرض شده است:

$$\tilde{R}_0 = \frac{\beta(\mu + \theta)}{(\mu + \gamma + \alpha)(\mu + \theta + p)}.$$

نشان داده شده است که وقتی $R_0 \leq 1$ ، تنها نقطه تعادل بدون بیماری P^0 وجود دارد و پایدار است. لذا در این حالت بیماری در جامعه از بین می‌رود. در حالیکه اگر $R_0 > 1$ ، آنگاه P^0 ناپایدار است و نقطه تعادل شامل بیماری P^* پایدار خواهد بود. پس در این حالت بیماری در جامعه باقی خواهد ماند.

همچنین به تأثیر تمامی پارامترهای مدل بر شیوع بیماری پرداخته شده است و در مورد راهکارهایی جهت کنترل بیماری بحث شده است. به علاوه حداقل نسبتی از افراد تازه وارد به جامعه و افراد در معرض ابتلا که بایستی واکسینه شوند تا بیماری از بین برود، به دست آورده شده است.

مثال ۲. مدل (۲) را با مقادیر پارامتری $\beta=0.6$ ، $\Lambda=0.2$ ، $\mu=0.1$ ، $p=0.2$ ، $\alpha=0.2$ ، $\gamma=0.3$ ، $\theta=0.2$ و $q \in (0, 1)$ در نظر بگیرید. همچنین فرض کنید واحد جمعیت میلیون نفر باشد و تعداد افراد اولیه در هر یک از گروه‌ها عبارتند از $S(0)=0.8$ ، $I(0)=0.4$ و $V(0)=0.5$ حال اگر نسبتی از افراد تازه وارد به جامعه که واکسینه می‌شوند برابر $q=0.2$ و $q=0.8$ فرض شود، زمانیکه نرخ بروز جمعیت به صورت $F=\beta SI$ فرض شود، به ترتیب خواهیم داشت $R_0=1.12$ و $R_0=0.88$ در مورد اول ملاحظه می‌شود که $R_0=1.12 > 1$

ابتدا فرض کنیم در مدل (۲) شیوع بیماری از نرخ اثر چگالی یعنی $F=\beta SI$ ، که به آن نرخ شیوع بیماری دو خطی^۱ نیز گفته می‌شود، پیروی کند. این مدل در مطالعات قبلی [۵۸، ۵۹] آورده شده و نشان داده شده است که مدل دارای دو نقطه تعادل^۲ است. (۱) نقطه تعادل بدون بیماری^۳ که در آن $I=0$ و در نهایت بیماری از بین می‌رود:

$$E^0 = (S^0, I^0, V^0) = \left(\frac{\Lambda(\mu(1-q) + \theta)}{\mu(\mu + \theta + p)}, 0, \frac{\Lambda(\mu q + p)}{\mu(\mu + \theta + p)} \right)$$

و (۲) نقطه تعادل شامل بیماری که در آن $I \neq 0$ که به آن نقطه تعادل اندمیک^۴ نیز گفته می‌شود:

$$E^* = (S^*, I^*, V^*) = \left(\frac{\mu + \gamma + \alpha}{\beta}, \frac{\beta\Lambda((1-q)\mu + \theta) - \mu(\mu + \gamma + \alpha)(\mu + \theta + p)}{\beta(\mu + \alpha)(\mu + \theta)}, \frac{q\Lambda + p(\mu + \gamma + \alpha)/\beta}{\mu + \theta} \right)$$

عدد مولد عمومی برای این مدل به صورت زیر به دست می‌آید:

$$R_0 = \frac{\beta\Lambda((1-q)\mu + \theta)}{\mu(\mu + \gamma + \alpha)(\mu + \theta + p)}$$

و نشان داده شده است که زمانی که $R_0 \leq 1$ ، نقطه تعادل بدون بیماری E^0 پایدار است و در نتیجه بیماری در نهایت منقرض^۵ می‌شود، در صورتی که اگر $R_0 > 1$ ، نقطه تعادل E^* پایدار خواهد بود و بیماری در یک سطح مثبت در جامعه باقی می‌ماند.^۶

در حالتی که نرخ بروز بیماری به صورت استاندارد در نظر گرفته شود، یعنی $F=\beta SI/N$ ، مدل (۲) در مطالعات قبلی مورد بررسی قرار گرفته است [۶۲-۶۰]. در این حالت نیز مدل دارای دو نقطه تعادل است. نقطه تعادل بدون بیماری به صورت

$$P^0 = (S^0, I^0, V^0) = \left(\frac{\Lambda(\mu(1-q) + \theta)}{\mu(\mu + \theta + p)}, 0, \frac{\Lambda(\mu q + p)}{\mu(\mu + \theta + p)} \right)$$

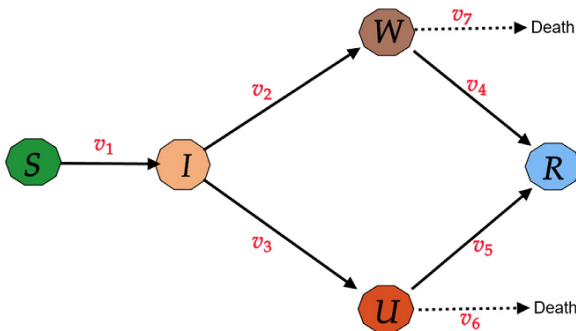
و نقطه تعادل شامل بیماری به شکل $P^* = (S^*, I^*, V^*)$

1. Bilinear incidence
2. Equilibrium point
3. Disease free equilibrium
4. Endemic equilibrium
5. Extinction
6. Persistence

تشکیل شده است؛ ۲) گروه I^2 ، که افراد مبتلا در مراحل اولیه عفونت را نشان می دهد. این افراد هیچ گونه علامتی ندارند و از طریق ذرات و تماس مستقیم افراد سالم را مبتلا می کنند؛ ۳) گروه U^3 ، از افرادی تشکیل شده است که به عفونت مبتلا شده اند و دارای علائم متوسط بیماری هستند ولی توسط دولت شناسایی نشده اند؛ ۴) گروه W^4 ، افرادی را نشان می دهد که براساس معیارهای قطعی تشخیصی به کووید-۱۹ مبتلا هستند و شناسایی شده اند؛ و ۵) گروه R^5 ، افراد بهبود یافته از بیماری را نشان می دهد که دارای ایمنی موقت در مقابل ابتلای بیماری هستند. شکل ۶ دیاگرام برهم کنش افراد جامعه برای این بیماری را نشان می دهد. نرخ های جابجایی بین گروه های جمعیتی به صورت زیر در نظر گرفته شده اند:

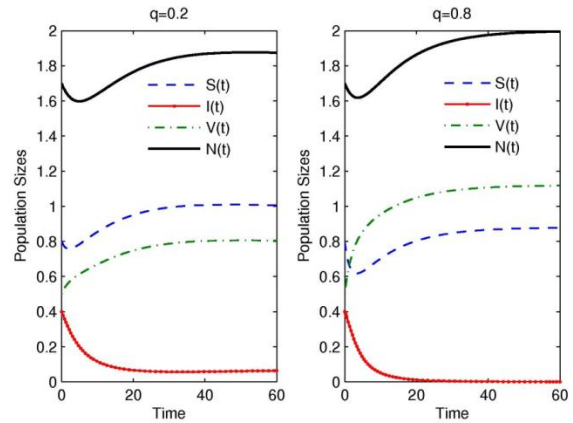
$$v_3 = \delta I \quad v_2 = \gamma I \quad v_1 = \beta S (I + U)$$

$$v_7 = \alpha_2 W \quad v_6 = \alpha_1 U \quad v_5 = \eta U \quad v_4 = \eta W$$



شکل ۶- دیاگرام جابجایی بین گروه های جمعیتی و نرخ های جابجایی برای بیماری کووید-۱۹

با توجه به جابجایی های فرض شده برای این مدل در شکل ۶ و نرخ های تعیین شده، این مدل توسط دستگاه معادلات دیفرانسیل زیر قابل بیان است:



شکل ۵- جوابهای مدل (۲) با مقادیر داده شده در مثال ۲

بنابراین وقتی $q=0.2$ بیماری پایان نمی یابد و در جامعه استمرار خواهد داشت و جوابها به نقطه تعادل $E^* = (I, 0.0667, 0.8)$ خواهند رسید. ولی هنگامی که میزان افراد واکسینه شده افزایش می یابد و $q=0.8$ ، می بینیم که $R_0 = 0.88 < 1$ و در نتیجه بیماری از بین خواهد رفت. در این حالت جوابها با گذشت زمان به $E^0 = (0.88, 0, 1.12)$ نزدیک می شوند. شکل ۵ جوابهای مدل (۲) را به ازای مقادیر پارامتری و تعداد افراد اولیه گروه های جمعیتی داده شده، نشان می دهد.

یک مدل ریاضی برای پاندمی کووید-۱۹

با انتشار کرونا ویروس جدید و تهدیدی که جهان را به چالش کشید، تلاش برای ساخت و ارائه مدل های ریاضی به همراه شبیه سازی های محاسباتی به منظور تحلیل رفتار این بیماری و ارائه راهکارهایی در جهت مقابله با آن آغاز گردید [۶۳-۶۶]. در یک مقاله مدلی به روز شده برای کووید-۱۹ ارائه گردیده است و آنالیز حساسیت مدل نسبت به هر یک از پارامترهای مدل، بر اساس سه دسته از داده های واقعی مربوط به موارد ابتلا و مرگ ناشی از بیماری در چین، انجام شده است [۶۳].

در این مدل فرض شده است که جمعیت مورد مطالعه به ۵ گروه مختلف افراز شده باشد: ۱) گروه S^1 ، که از افراد سالم

2. Asymptomatic
3. Unreported Symptomatic
4. Reported Symptomatic
5. Recovered

1. Susceptible

بحث و نتیجه گیری

مدل‌های اپیدمی به منظور آشنایی با مدل‌سازی بیماری‌های عفونی به طور مختصر مرور شد. به طور ویژه مدل‌های شامل واکسیناسیون مورد بررسی قرار گرفت. توضیح داده شد که چگونه در مدل‌های چند قسمتی افراد با توجه به وضعیتشان نسبت به بیماری در یک گروه جمعیتی (یک قسمت) قرار می‌گیرند و تغییرات در هر گروه جمعیتی و جابجایی‌ها بین آنها در قالب معادلات دیفرانسیل بیان می‌گردند. عدد مولد عمومی برای چنین مدل‌هایی معرفی گردید و ملاحظه شد که رفتار جامعه توسط این مقدار آستانه‌ای کاملاً مشخص می‌شود؛ اگر برای مقادیر پارامتری یک مدل این کمیت کمتر از یک باشد بیماری از بین می‌رود و اگر این کمیت بیشتر از یک باشد بیماری در جامعه باقی می‌ماند. یک مدل اپیدمی *SIS* بدون زاد و مرگ و همچنین یک مدل *SIS* شامل واکسیناسیون با در نظر گرفتن عوامل حیاتی مطالعه شد و جواب‌های مدل که با حل معادلات دیفرانسیل مربوطه به دست می‌آیند، به ازای مقادیر پارامتری مختلف توسط شکل‌هایی توصیف گردید. به علاوه، یک مدل ریاضی برای پاندمی کرونا مورد بررسی قرار گرفت که در آن با توجه به جنبه‌های شناخته شده کنونی این بیماری ابتدا جمعیت نسبت به پیشرفت بیماری به پنج گروه تقسیم شد و سپس مدل تشریح شده توسط یک دستگاه از معادلات دیفرانسیل بیان گردید. با شبیه‌سازی محاسباتی و با کمک تحلیل حساسیت، پارامترهای حساس مدل که تأثیر بیشتری در انتشار بیماری دارند مشخص گردید. با کنترل این پارامترها می‌توان به طور قابل ملاحظه‌ای باعث کاهش تعداد افراد عفونی و در نتیجه مهار بیماری شد.

$$S' = -\beta S (I + U),$$

$$I' = \beta S (I + U) - (\gamma + \delta) I,$$

$$U' = \delta I - (\eta + \alpha_1) U,$$

$$W' = \gamma I - (\eta + \alpha_2) W,$$

$$R' = \eta W + \eta U.$$

از آنجا که تعداد معادلات در این مدل نسبتاً زیاد است و آنالیز دینامیکی تحلیلی آن بسیار دشوار است، با استفاده از شبیه‌سازی‌های محاسباتی برخی از پارامترهای بحرانی مدل که نقش بسزایی در انتشار ویروس در میان گروه‌های جمعیتی دارند، مشخص گردیده است. همچنین ایده حساسیت موضعی برای محاسبه حساسیت هر یک از پارامترهای مدل به کار برده شده است. سه تکنیک مختلف مورد بررسی قرار گرفته شده است که عبارتند از بدون نرمال‌سازی، نیم نرمال‌سازی، و نرمال‌سازی کامل. با به کارگیری تحلیل حساسیت مشخص گردید که تقریباً تمامی وضعیت‌های (گروه‌های) مدل نسبت به پارامترهای γ ، δ و η حساس هستند. در نتیجه با کنترل نرخ جابجایی بین افراد عفونی بدون علامت و افراد عفونی دارای علامت شناسایی شده، جابجایی بین افراد عفونی بدون علامت و افراد عفونی دارای علامت گزارش نشده، و همچنین جابجایی بین افراد عفونی دارای علامت و افراد بهبود یافته، از طریق اقدامات بهداشت عمومی از قبیل ایزوله کردن، قرنطینه کردن، فاصله‌گذاری اجتماعی، تعطیلی‌های عمومی به طور قابل ملاحظه‌ای بیماری را کنترل نمود و اندازه نهایی اپیدمی را کاهش داد و باعث شد که نقطه بازگشت از قله اپیدمی بسیار زودتر از حالتی باشد که بدون این اقدامات اتفاق می‌افتد. برای غنی کردن هرچه بیشتر این مدل می‌توان انتقال بین افراد گروه‌های U و W (برای مواردی که افراد عفونی دارای علامت شناسایی نشده، گزارش یا شناسایی می‌شوند)، و همین‌طور بین افراد عفونی بدون علامت و افراد بهبود یافته را نیز پیشنهاد نمود تا مدل واقعی‌تری مورد بررسی قرار گیرد.

References

1. Bailey NTJ. The mathematical theory of infectious diseases and its applications. 2nd ed. Scotland: Richard Griffin and Company; 1975.
2. Anderson RM, May RM. Infectious diseases of humans: dynamics and control. Oxford University Press; 1992.
3. Fenner F, Henderson D, Arita I, Jezek Z, Ladnyi I. Smallpox vaccine and vaccination in the intensified smallpox eradication programme. In: Fenner F, Henderson D, Arita I, Jezek Z, Ladnyi I, eds. Smallpox and its eradication. Geneva: World Health Organization; 1988:539-592.
4. AIDS epidemic update: December 2006. [Accessed 2006 December 15]; Available from: <https://www.who.int/hiv/pub/epidemiology/epiupdate2006/en/>.
5. Peiris JS, Yuen KY, Osterhaus AD, Stöhr K. The severe acute respiratory syndrome. The New England Journal of Medicine. 2003;349(25):2431-2441. doi:10.1056/NEJMra032498
6. COVID-19 coronavirus pandemic. [Accessed 2020 December 28]; Available from: <https://www.worldometers.info/coronavirus/>.
7. Levins R, Awerbuch T, Brinkmann U, Eckardt I, Epstein P, Makhoul N, et al. The emergence of new diseases. American Scientist. 1994;82(1):52-60.
8. Oldstone MBA. Viruses, plagues, and history: past, present, and future. Oxford, England: Oxford University Press; 2020.
9. Martens P. How will climate change affect human health? The question poses a huge challenge to scientists. Yet the consequences of global warming of public health remain largely unexplored. American scientist. 1999;87(6):534-541.
10. Hethcote HW. Three basic epidemiological models. Berlin, Heidelberg: Springer; 1989. doi:10.1007/978-3-642-61317-3_5
11. Hethcote HW, Van Ark JW. Modeling HIV transmission and AIDS in the United States. Iowa, USA: Springer Science & Business Media; 2013.
12. Bernoulli D. Essai d'une nouvelle analyse de la mortalité causée par la petite vérole, et des avantages de l'inoculation pour la prévenir. Histoire de l'Acad., Roy. Sci.(Paris) avec Mem. 1760:1-45.
13. Hamer WH. The milroy lectures on epidemic diseases in England: the evidence of variability and of persistency of type. London: Bedford Press; 1906. doi:10.1016/S0140-6736(01)80187-2
14. Ross R. The prevention of malaria. London: John Murray; 1911.
15. Dietz K. Epidemics and rumours: a survey. Journal of the Royal Statistical Society: Series A (General). 1967;130(4):505-528. doi:10.2307/2982521
16. Dietz K. The first epidemic model: a historical note on PD En'ko. Australian journal of statistics. 1988;30(1):56-65. doi:10.1111/j.1467-842X.1988.tb00464.x
17. Kermack WO, McKendrick AG. Contributions to the mathematical theory of epidemics—I. Bulletin of mathematical biology. 1991;53(1,2):33-55. doi:10.1007/BF02464423
18. M'Kendrick A. Applications of mathematics to medical problems. Proceedings of the Edinburgh Mathematical Society. 1925;44:98-130. doi:10.1017/S0013091500034428
19. Dietz K, Schenzle D. Mathematical models for infectious disease statistics. In: Atkinson AC, Fienberg SE, eds. A celebration of statistics: the ISI Centenary Volume A Volume to Celebrate the Founding of the International Statistical Institute in 1885. New York: Springer; 1985:167-204.
20. Hethcote HW. A thousand and one epidemic models. In: Levin SA, ed. Frontiers in mathematical biology: Springer; 1994:504-515.
21. Hethcote HW. The mathematics of infectious diseases. SIAM Review. 2000;42(4):599-653. doi:10.1137/S0036144500371907
22. Murray JD. Mathematical biology: I. An introduction. Springer science & business media. New York, NY: Springer-Verlag; 2007.
23. Diekmann O, Heesterbeek J. Mathematical epidemiology of infectious diseases: model building, analysis, and interpretation. New York, NY: John Wiley and Sons; 2000.
24. Hethcote HW. Qualitative analyses of communicable disease models. Mathematical biosciences 1976;28(3-4):335-356. doi:10.1016/0025-5564(76)90132-2
25. Mena-Lorca J, Hethcote HW. Dynamic models of infectious diseases as regulators of population sizes. Journal of mathematical biology. 1992;30(7):693-716. doi:10.1007/bf00173264

26. Kermack WO, McKendrick AG. Contributions to the mathematical theory of epidemics. II. —The problem of endemicity. *Proceedings of the Royal Society of London*. 1932;138(834):55-83. doi:10.1098/rspa.1932.0171
27. Kermack WO, McKendrick AG. Contributions to the mathematical theory of epidemics—III. Further studies of the problem of endemicity. 1933. *The bulletin of mathematical biology*. 1991;53(1-2):89-118. doi:10.1007/bf02464425
28. Smith GJ, Vijaykrishna D, Bahl J, Lycett SJ, Worobey M, Pybus OG, et al. Origins and evolutionary genomics of the 2009 swine-origin H1N1 influenza A epidemic. *Nature*. 2009;459(7250):1122-1125. doi:10.1038/nature08182
29. Schlein L. *Hunting down the last of the poliovirus*. Geneva: American Association for the Advancement of Science; 1998. doi:10.1126/science.279.5348.168
30. Benenson AS. *Control of communicable diseases in man*. Washington, DC: American Public Health Association; 1981.
31. d’Onofrio A. Vaccination policies and nonlinear force of infection: generalization of an observation by Alexander and Moghadas (2004). *Applied mathematics and computation*. 2005;168(1):613-622. doi:10.1016/j.amc.2004.09.013
32. d’Onofrio A. On pulse vaccination strategy in the SIR epidemic model with vertical transmission. *Applied mathematics letters*. 2005;18(7):729-732. doi:10.1016/j.aml.2004.05.012
33. Gakkhar S, Negi K. Pulse vaccination in SIRS epidemic model with non-monotonic incidence rate. *Chaos, solitons & fractals*. 2008;35(3):626-638. doi:10.1016/j.chaos.2006.05.054
34. Gao S, Chen L, Nieto JJ, Torres A. Analysis of a delayed epidemic model with pulse vaccination and saturation incidence. *Vaccine*. 2006;24(35-36):6037-6045. doi:10.1016/j.vaccine.2006.05.018
35. Shulgin B, Stone L, Agur Z. Pulse vaccination strategy in the SIR epidemic model. *Bulletin of mathematical biology*. 1998;60(6):1123-1148. doi:10.1006/s0092-8240(98)90005-2
36. Zeng GZ, Chen LS, Sun LH. Complexity of an SIR epidemic dynamics model with impulsive vaccination control. *Chaos, solitons & fractals*. 2005;26(2):495-505. doi:10.1016/j.chaos.2005.01.021
37. De Quadros CA, Andrus JK, Olivé JM, Da Silveira CM, Eikhof RM, Carrasco P, et al. Eradication of poliomyelitis: progress in the Americas. *The pediatric infectious disease journal*. 1991;10(3):222-229. doi:10.1097/00006454-199103000-00011
38. Sabin AB. Measles, killer of millions in developing countries: strategy for rapid elimination and continuing control. *Eur J Epidemiol*. 1991;7(1):1-22. doi:10.1007/bf00221337
39. Hethcote HW. Oscillations in an endemic model for pertussis. *Canadian Applied Mathematics Quarterly*. 1998;6(1):61-88.
40. Kribs-Zaleta CM, Velasco-Hernández JX. A simple vaccination model with multiple endemic states. *Math Biosci*. 2000;164(2):183-201. doi:10.1016/s0025-5564(00)00003-1
41. Kribs-Zaleta CM, Martcheva M. Vaccination strategies and backward bifurcation in an age-since-infection structured model. *Math Biosci*. 2002;177-178:317-332. doi:10.1016/s0025-5564(01)00099-2
42. Arino J, McCluskey CC, van den Driessche P. Global results for an epidemic model with vaccination that exhibits backward bifurcation. *SIAM Journal on Applied Mathematics*. 2003;64(1):260-276. doi:10.1137/S0036139902413829
43. Brauer F. Backward bifurcations in simple vaccination models. *Journal of mathematical analysis and applications*. 2004;298(2):418-431. doi:10.1016/j.jmaa.2004.05.045
44. Alexander ME, Bowman C, Moghadas SM, Summers R, Gumel AB, Sahai BM. A vaccination model for transmission dynamics of influenza. *SIAM Journal on Applied Dynamical Systems*. 2004;3(4):503-524. doi:10.1137/030600370
45. Shim E. A note on epidemic models with infective immigrants and vaccination. *Mathematical biosciences and engineering*. 2006;3(3):557-566. doi:10.3934/mbe.2006.3.557
46. Gumel AB, McCluskey CC, Watmough J. An s-e-i-r model for assessing potential impact of an imperfect anti-sars vaccine. *Mathematical biosciences and engineering*. 2006;3(3):485-512. doi:10.3934/mbe.2006.3.485
47. d’Onofrio A, Manfredi P, Salinelli E. Vaccinating behaviour, information, and the dynamics of SIR vaccine preventable diseases. *Theoretical population biology*. 2007;71(3):301-317. doi:10.1016/j.tpb.2007.01.001
48. Buonomo B, D’Onofrio A, Lacitignola D. Global stability of an SIR epidemic model with information dependent vaccination. *Mathematical biosciences*. 2008;216(1):9-16. doi:10.1016/j.mbs.2008.07.011
49. Khan MA, Khan Y, Badshah Q, Islam S. Global stability of SEIVR epidemic model with generalized incidence and preventive vaccination. *International journal of biomathematics*. 2015;8(06):1-20. doi:10.1142/S1793524515500825
50. Liu X, Takeuchi Y, Iwami S. SVIR epidemic models with vaccination strategies. *Journal of theoretical biology*. 2008;253(1):1-11. doi:10.1016/j.jtbi.2007.10.014

51. Safan M, Rihan FA. Mathematical analysis of an SIS model with imperfect vaccination and backward bifurcation. *Mathematics and computers in simulation*. 2014;96:195-206. doi:10.1016/j.matcom.2011.07.007
52. Sun C, Hsieh Y-H. Global analysis of an SEIR model with varying population size and vaccination. *Applied mathematical modelling*. 2010;34(10):2685-2697. doi:10.1016/j.apm.2009.12.005
53. Zhou X, Cui J. Modeling and stability analysis for a cholera model with vaccination. *Mathematical methods in the applied sciences*. 2011;34(14):1711-1724. doi:10.1002/mma.1477
54. Busenberg S, van den Driessche P. Analysis of a disease transmission model in a population with varying size. *J Math Biol*. 1990;28(3):257-270. doi:10.1007/bf00178776
55. Jianquan L, Zhien M. Global analysis of SIS epidemic models with variable total population size. *Mathematical and computer modelling*. 2004;39(11-12):1231-1242. doi:10.1016/j.mcm.2004.06.004
56. Li J, Ma Z. Qualitative analyses of SIS epidemic model with vaccination and varying total population size. *Mathematical and computer modelling*. 2002;35(11-12):1235-1243. doi:10.1016/S0895-7177(02)00082-1
57. Li MY, Graef JR, Wang L, Karsai J. Global dynamics of a SEIR model with varying total population size. *Math Biosci*. 1999;160(2):191-213. doi:10.1016/s0025-5564(99)00030-9
58. Farnoosh R, Parsamanesh M. Disease extinction and persistence in a discrete-time SIS epidemic model with vaccination and varying population size. *Filomat*. 2017;31(15):4735-4747. doi:10.2298/FIL1715735F
59. Parsamanesh M. Global dynamics of an SIVS epidemic model with bilinear incidence rate. *Italian Journal of Pure and Applied Mathematics*. 2018;40:544-557.
60. Parsamanesh M, Erfanian M. Global dynamics of an epidemic model with standard incidence rate and vaccination strategy. *Chaos, solitons & fractals*. 2018;117:192-199. doi:10.1016/j.chaos.2018.10.022
61. Parsamanesh M, Farnoosh R. On the global stability of the endemic state in an epidemic model with vaccination. *Mathematical sciences*. 2018;12(4):313-320. doi:10.1007/s40096-018-0271-3
62. Parsamanesh M. The role of vaccination in controlling the outbreak of infectious diseases: a mathematical approach. *Vaccine research*. 2018;5(1):32-40. doi:10.29252/vacres.5.1.32
63. Khoshnaw SHA, Shahzad M, Ali M, Sultan F. A quantitative and qualitative analysis of the COVID-19 pandemic model. *Chaos solitons fractals*. 2020;138:1-10. doi:10.1016/j.chaos.2020.109932
64. Arino J, Portet S. A simple model for COVID-19. *Infectious disease modelling*. 2020;5:309-315. doi:10.1016/j.idm.2020.04.002
65. Fanelli D, Piazza F. Analysis and forecast of COVID-19 spreading in China, Italy and France. *Chaos Solitons Fractals*. 2020;134:109761. doi:10.1016/j.chaos.2020.109761
66. Liu Z, Magal P, Seydi O, Webb G. Understanding unreported cases in the COVID-19 epidemic outbreak in Wuhan, China, and the importance of major public health interventions. *Biology (Basel)*. 2020;9(3):1-12. doi:10.3390/biology9030050