

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



دانشگاه آزاد اسلامی

واحد تهران مرکز

دانشکده: علوم پایه، گروه: ریاضی

پایان نامه برای دریافت درجه کارشناسی ارشد (M.Sc)

گرایش: آنالیز عددی

عنوان:

تجزیه و تحلیل آنفولانزای (H1N1)A مدل اپیدمی با واکسیناسیون

استاد راهنما:

دکتر محمدعلی فریبرزی عراقی

استاد مشاور:

دکتر مجید امیرفخریان

پژوهشگر:

ندا پوربافرانی

زمستان ۱۳۹۱

خدایا....

اگر خواهی ما را ببخشی از روی احسان توست و اگر خواهی ما عذاب کنی از روی عدل توست پس به رسم نیکی بخشش خود را نصیب ما گردان ، با چشم پوشی ما را از عذاب برهان زیرا طاقت عدل تو را نداریم و بدون بخشش تو هیچ یک از ما رستگار نمی شویم.

پروردگارا....

بر رنج ها و مشقت ها توانایی ندارم و بر گرفتاری و بلا، بردبار و شکیبیا نیستم و در فقر و تنگدستی ناتوانم پس روزی ام را از من دریغ مدار و مرا به خلق خویش وا مگذار، بلکه خود به تنهایی خواسته ام را برآورده ساز و امورم را کفایت کن.

تقدیر و قدردانی

ابتدا خداوند منان را سپاسگزارم که به من توفیق داد که در جهت ارتقاء سطح علمی خود بکوشم.

سپس از زحمات بی دریغ استاد بزرگوار جناب آقای دکتر محمدعلی فریبرزری عراقی، که همواره مشوق من بوده اند و در کمال سعه صدر و حسن خلق از هیچ کمکی در این عرصه بر من دریغ ننموده‌اند که قطعاً بدون راهنمایی‌های ارزشمند ایشان این مجموعه به انجام نمی‌رسید قدر دانی به عمل می‌آورم.

و نیز از زحمات استاد ارجمند جناب آقای دکتر مجید امیرفخریان، که زحمت مطالعه و مشاوره این رساله را تقبل نموده و در آماده‌سازی این رساله، به نحو احسن اینجانب را مورد راهنمایی قرار دادند، سپاسگزارم.

همچنین از استاد گرامی جناب آقای دکتر حجت‌الله ادیبی، که مرا مورد لطف خود قرار داده و زحمت مطالعه و داوری این رساله را قبول نموده‌اند کمال تشکر و قدر دانی را دارم.

در اینجا لازم است از کمک‌های علمی استاد ارجمند جناب آقای دکتر اباصلت بداعی تشکر نمایم.

و بر خود فرض می‌دانم که از راهنمایی‌های آقای مهندس احسان صل‌علی نایینی سپاسگزاری لازم را بعمل آورم.

و در پایان از پدر و مادر مهربانم و همسر عزیزم که با پرتو وجودشان روشنی بخش تمام لحظات زندگی و مراحل تحصیل ام بوده‌اند سپاسگزارم.

تقدیم به:

والدین بزرگوام که دعای خیرشان مایه دلگرمی من است،
همسر عزیزم که در این راه صبورانه مرا همراهی کرده است.
فرزند دلبندم که امید بخش زندگیم است

تعهد نامه اصالت پایان نامه کارشناسی ارشد

اینجانب ندایورباقرانی دانش آموخته مقطع کارشناسی ارشد ناپیوسته به شماره دانشجویی ۸۹۱۲۴۹۷۶۴ در رشته ریاضی کاربردی با گرایش آنالیز عددی که در تاریخ ۱۳۹۱/۱۱/۲۳ از پایان نامه خود تحت عنوان : تجزیه و تحلیل آنفولانزای A (H1N1) مدل اپیدمی با واکسیناسیون با کسب نمره ۱۸ درجه بسیار خوب دفاع نموده ام بدینوسیله متعهد می شوم :

- ۱- این پایان نامه حاصل تحقیق و پژوهش انجام شده توسط اینجانب بوده و در مواردی که از دستاوردهای علمی و پژوهشی دیگران (اعم از پایان نامه ، کتاب ، مقاله و ...) استفاده نموده ام ، مطابق ضوابط و رویه های موجود ، نام منبع مورد استفاده و سایر مشخصات آن را در فهرست ذکر و درج کرده ام .
- ۲- این پایان نامه قبلاً برای دریافت هیچ مدرک تحصیلی (هم سطح ، پایین تر یا بالاتر) در سایر دانشگاهها و موسسات آموزش عالی ارائه نشده است .
- ۳- چنانچه بعد از فراغت از تحصیل ، قصد استفاده و هرگونه بهره برداری اعم از چاپ کتاب ، ثبت اختراع و ... از این پایان نامه داشته باشم ، از حوزه معاونت پژوهشی واحد مجوزهای مربوطه را اخذ نمایم .
- ۴- چنانچه در هر مقطع زمانی خلاف موارد فوق ثابت شود ، عواقب ناشی از آن را بپذیرم و واحد دانشگاهی مجاز است با اینجانب مطابق ضوابط و مقررات رفتار نموده و در صورت ابطال مدرک تحصیلی ام هیچگونه ادعایی نخواهم داشت .

نام و نام خانوادگی : ندا پورباقرانی

تاریخ و امضاء :

بسمه تعالی

در تاریخ ۱۳۹۱/۱۱/۲۳

دانشجوی کارشناسی ارشد خانم ندا پوربافرانی از پایان نامه خود دفاع نموده و بانمره ۱۸ بحروف

هجده و بادرجه بسیارخوب مورد تصویب قرار گرفت.

دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران مرکز

دانشکده: علوم پایه

(این چکیده به منظور چاپ در پژوهش نامه دانشگاه تهیه شده است)

نام واحد دانشگاهی: تهران مرکزی کد واحد: ۱۰۱	کد شناسایی پایان نامه: ۱۰۱۳۰۱۰۹۹۱۱۰۱۳
نام و نام خانوادگی دانشجو: ندا پوربافرانی شماره دانشجویی: ۸۹۱۲۴۹۷۶۴	سال و نیمسال اخذ پایان نامه: ۱۳۹۱/نیمسال اول رشته تحصیلی: ریاضی کاربردی گرایش آنالیز عددی
عنوان پایان نامه کارشناسی ارشد: تجزیه و تحلیل آنفولانزای A (H1N1) مدل اپیدمی با واکسیناسیون	
نام و نام خانوادگی استاد راهنما: جناب آقای دکتر محمد علی فریبرز عراقی نام و نام خانوادگی استاد مشاور: جناب آقای دکتر مجید امیرفخریان	
تعداد واحد پایان نامه: ۶ تاریخ صدور کد شناسایی: ۹۱/۱۰/۱۱ تاریخ دفاع از پایان نامه: ۹۱/۱۱/۲۳ تاریخ ارائه مقاله:	نمره پایان نامه دانشجو(از ۱۸ نمره) به عدد: ۱۸ به حروف: هجده نمره مقاله دانشجو(از ۲ نمره) به عدد: به حروف:
<p>چکیده پایان نامه (شامل خلاصه، اهداف، روش های اجرا و نتایج به دست آمده):</p> <p>در این پایان نامه یک مدل دیفرانسیلی غیر خطی برای آنفولانزای A (H1N1)، که یک بیماری واگیر دار است ارائه می دهیم و به بررسی نقش واکسیناسیون در جلوگیری از گسترش این بیماری می پردازیم و مدل پایداری معادلات دیفرانسیلی و شبیه سازی عددی را تجزیه و تحلیل می کنیم.</p> <p>تعداد تولید مثل واکسیناسیون را در نظر می گیریم اگر این تعداد کمتر از یک بود بیماری از بین می رود و اثر واکسن به اندازه کافی بالا است در غیر این صورت عفونت در جامعه باقی می ماند.</p> <p>ما با نرم افزار ۹.۵ MATLAB توانستیم نشان بدهیم که هر چه قدر اثر واکسن در جامعه ای زیاد شود نرخ عفونت به نسبت کاهش خواهد یافت .</p>	

نظر استاد راهنما برای چاپ در پژوهش نامه دانشگاه مناسب است
تاریخ و امضاء _____

مناسب نیست

صفحه	عنوان
1	چکیده
2	فصل 1: شناخت بیماری آنفولانزا و پیش زمینه ها
3	1-1 مقدمه
8	2-1 پیش زمینه ها
16	فصل 2: شرح مدل و مدل سازی دیفرانسیلی بیماری
17	2-1 شرح مدل
23	2-2 ویژگی های اساسی سیستم (2-3)
25	3-2 ناحیه ثابت
30	فصل 3: پایداری تعادل عاری از بیماری
31	3-1 پایداری تعادل عاری از بیماری
43	فصل 4: تعادل محلی
52	فصل 5: اثر واکسیناسیون
53	5-1 اثر واکسیناسیون
78	فصل 6: شبیه سازی عددی
79	6-1 شبیه سازی عددی
82	6-2 نتیجه گیری
83	فصل 7: پیوست ها
96	مراجع
102	واژه نامه
113	چکیده انگلیسی

فهرست شکل ها

صفحه	عنوان
۲۲	شکل ۱
۷۶	شکل ۲
۷۷	شکل ۳
۸۴	شکل ۴
۸۶	شکل ۵
۸۸	شکل ۶
۹۰	شکل ۷

چکیده

در این پایان نامه، یک مدل دیفرانسیلی غیر خطی برای آنفولانزای A(H1N1)، که یک بیماری واگیر دار است ارائه می دهیم و به بررسی نقش واکسیناسیون در جلوگیری از گسترش این بیماری می پردازیم. فرض می کنیم یک مستعد در تماس مستقیم با عامل عفونت زا و در معرض جمعیت باشد و یک شخص مستعد واکسینه شود و واکسن ۱۰۰٪ مؤثر نباشد. همچنین ما یک شرط آستانه ای و تعداد تولید مثل واکسیناسیون R_v را در نظر می گیریم اگر این تعداد کمتر از یک باشد بیماری از بین می رود و اثر واکسن به اندازه کافی بالا است در غیر این صورت عفونت در جامعه باقی می ماند. این نشان می دهد گسترش عفونت باعث افزایش بیماری و افزایش نرخ عفونت می شود.

فصل ۱

شناخت بیماری آنفولانزا

و

پیش زمینه ها

با آرزوی اینکه هیچ کسی به این بیماری مبتلا نشود.

(۱-۱-۱) بیماری آنفولانزا چیست؟

قبل از معرفی بیماری آنفولانزا جا دارد به معرفی دو اصطلاح اپیدمی و پاندمی بپردازیم.

اپیدمی (همه گیری) به وقوع بیشتر از حد انتظار طبیعی موارد یک بیماری یا یک رفتار بهداشتی خاص یا حوادث مرتبط به بهداشت در یک جامعه یا منطقه گفته می شود ولی کلمه پاندمی بیانگر یک اپیدمی است که تمام جمعیت جهان را درگیر می نماید [۲۶].

بیماری آنفولانزا یک بیماری حاد تنفسی به شدت واگیردار دستگاه تنفسی، (با درگیری دستگاه تنفسی فوقانی و تحتانی) است که به وسیله چندین نوع ویروس آنفولانزا ایجاد می شود. این ویروس ها از ذرات معلق در هوا و تماس با سطوح آلوده به ترشحات تنفسی که از طریق عطسه یا سرفه یک فرد مبتلا به این بیماری به راحتی منتقل می شود. بیماری در تمام طول سال می تواند رخ دهد اما در مناطق معتدل بیشتر در پاییز و در زمستان دیده می شود و در مناطق گرم در فصل زمستان دیده می شود. بطور کلی ویروس آنفولانزا دارای سه تیپ A, B, C می باشد که تیپ A دارای زیر گونه ای مختلفی می باشد که بر اساس دو آنتی ژن H و N که نام دو ترکیب غشاء سلولی می باشد این زیر گونه های مختلف بوجود می آیند. لذا نام گذاری بیماری آنفولانزا با این دو حرف می باشد مانند:

{H₁N₁, H₂N₂, ...}. تاکنون ۱۶ گونه H و ۹ گونه N برای تیپ A شناخته شده است [۲۶].

^۱ Neuraminidase, Haemagglutinin

تیپ A علاوه بر انسان می تواند برخی از حیوانات مانند: اسب ها، خوک ها و پرندگان را نیز مبتلا نماید. آنفولانزای تیپ A می تواند به صورت گروهی و یا انفرادی (اپیدمی) انسانی را مبتلا نماید. اما تیپ B بیشتر به صورت گروهی (اپیدمی های کوچک) ظاهر می گردد. همچنین تیپ C به صورت انسانی باعث بیماری انسانها می شود. از میان این سه تیپ، تنها تیپ A می تواند تغییر ژنی بدهد و زیر گونه های جدیدی را بوجود آورد که یکی از دلایل ایجاد این زیر گونه های جدید شاید بخاطر توانایی ایجاد این بیماری در حیوانات باشد. در این تحقیق ما به بررسی آنفولانزای A می پردازیم که شاید مفید واقع شود.

(۱-۱-۲) شرح و علایم بیماری آنفولانزا

همانطور که بیان شد با تغییرات ژنی که تیپ A انجام می دهد زیر گونه های جدیدی بوجود می آورد که با آزمایشات اولیه دریافتند که زیر گونه H1N1 از نظر ژنی مشابه آنفولانزای خوکی است. آنفولانزای خوکی، بیماری آنفولانزایی ناشی از ویروس تیپ A و زیر گونه H1N1 می باشد که این ویروس موجب بیماری در خوک ها می گردد در بسیاری از کشور ها به طور معمول خوک های خود را در مقابل آن واکسینه می کنند. اما در آزمایشات تکمیلی مشخص شد که از نظر ژنی تفاوت هایی هم با آنفولانزای که خوک ها مبتلا می شوند دارد و علاوه بر ژنهای آنفولانزای خوکی، ژن هایی از آنفولانزای پرندگان و آنفولانزای انسانی نیز در آنفولانزای جدید وجود دارد و در حقیقت از

سه، چهار ویروس آنفولانزا می باشد لذا به توصیه سازمان بهداشت جهانی^۱ در سال ۲۰۰۹ آنفولانزای خوکی، به نام آنفولانزای A (H1N1) نامیده شد. مطابق با مرکز کنترل بیماری^۲ علایم آنفولانزای خوکی در سال ۲۰۰۹ با ویروس H1N1 در کل شباهت زیادی با علایم سایر آنفولانزا ها دارد علایمی شامل تب، سرفه، گلو درد، بدن درد، سردرد، خستگی و بی حالی می باشد و درصد بالایی از مبتلایان به این ویروس جدید علایم اسهال و تهوع را نیز داشته اند با توجه به اینکه علایم ذکر شده تنها منحصر به آنفولانزای خوکی نمی باشد لذا گرفتن شرح حال کامل از بیمار ضروری می باشد. همچنین تشخیص قطعی این نوع آنفولانزا نیاز به تست های آزمایشگاهی مربوط به نمونه های تنفسی از قبیل نمونه های تهیه شده از بینی و گلو دارد.

دوره نهفتگی این بیماری بین ۱ تا ۳ روز می باشد و بیماران ۲۴ ساعت قبل از بروز علایم تا یک هفته بعد از بروز علایم می توانند بیماری را به سایر افراد منتقل نمایند. لذا اگر علایم ذکر شده ۲ تا ۳ روز در فردی ظاهر شود حتما باید به پزشک معالج مراجعه نمایند تا بتوان این بیماری را کنترل نمود زیرا نمونه گیری و تشخیص این بیماری در ۵ روز اول در جهت درمان بسیار مؤثر می باشد.

این بیماری تمام جامعه را تهدید می نماید اما افرادی که بیشتر در خطر این بیماری هستند شامل کسانی می باشند که بالای ۶۵ سال سن دارند، کودکان زیر ۵ سال و افرادی که بیماری های مزمن مانند: دیابت، آسم، ناراحتی قلبی عروقی و... افراد یاد شده بیشتر در معرض عوارض این بیماری ها می باشند که به این افراد، افراد مستعد گفته می شود.

^۱ Who
^۲ CDC

(۱-۱-۳) راههای پیشگیری و درمان بیماری آنفولانزا

برخی از راههای پیشگیری از ابتلا به بیماری آنفولانزا به شرح زیر می باشد:

دستان خود را مرتب با آب و صابون و یا محلول های ضد عفونی کننده حاوی الکل بشوییم مخصوصا زمانی که عطسه یا سرفه می کنیم و یا وقتی از بیرون به منزل باز می گردیم. همچنین از افراد بیمار حداقل ۱ تا ۲ متر فاصله بگیریم. از آنجائیکه واکسن آنفولانزا حدود ۶۰ سال است که در دسترس می باشد و تجربیات گسترده در طی این مدت ایمنی و اثر بخشی آن را بخوبی نشان داده است لذا تزریق واکسن آنفولانزا در فصل پاییز یا زمستان مخصوصا به افراد مستعد، توصیه می شود [۲۶].

همانطور که بیان شد در درمان این بیماری، تشخیص زود این بیماری، بسیار حائز اهمیت است. با وجود اینکه در اغلب موارد آنفولانزاها خود به خود بهبود می یابند اما استفاده از داروهای ضد ویروسی مانند: آمانتادین و ریمانتادین، که اگر طی ۴۸ ساعت اول این بیماری مصرف شود طول دوره بیماری را کاهش می دهد و از بروز علائم بعدی بیماری جلوگیری به عمل می آورد. [۲۴].

(۱-۱-۴) نگاهی به تاریخچه بیماری آنفولانزا AI

بیماری آنفولانزا برای اولین بار در سال ۴۱۲ قبل از میلاد مسیح توسط بقراط (پدر علم پزشکی) کشف شد [۲۸]. در زمان های قدیم که هنوز عامل این بیماری کشف نشده بود مردم تصور می کردند که ستارگان در گسترش این بیماری مؤثرند! به همین دلیل به نام **Influenza** یا **flu**، مشتق گرفته از کلمه **Influenzial** به معنی ((اثر ستارگان)) نام گذاری شده بوده است [۲۴].

اولین پاندمی همه گیری جهانی آنفولانزا در سال ۱۵۸۰ گزارش شد و از آن تاریخ تاکنون هر ۱۰ تا ۳۰ سال یک بار یک پاندمی جهانی آنفولانزا اتفاق می افتد و در قرن بیستم جان میلیونها تن را گرفت [۳۰]. آنفولانزای همه گیر اسپانیا در سالهای ۱۹۱۸-۱۹۱۹ یکی از مخرب ترین بیماری های همه گیر عفونی برای بشر بود [۱۰]. که این بیماری همه گیر به طور مستقیم باعث بیست میلیون مرگ و میر بوده که بیشتر از جنگ جهانی مرگ و میر داشته و به طور عمده بزرگسالان سالم و جوان را تحت تاثیر قرار داده بود [۷] مورد انسانی ویروس آنفولانزای A عفونت ویروس خوکی H۱N۱ اخیرا در چندین کشور شناخته شده است. این مورد جدید برای اولین بار در اواسط آوریل ۲۰۰۹ در کالیفرنیا و پس از آن بزودی در تگزاس و مکزیکو شناسایی شد [۱۵] تا اینکه ویروس آنفولانزای نوع A سرتاسر کره زمین پخش شد و در ۱۱ ژوئن ۲۰۰۹ سازمان بهداشت جهانی شیوع آنفولانزای همه گیر A را اعلام نمود این بیماری همه گیر در سراسر جهان در حال حرکت است و تعدادی از موارد ابتلای انسانی این بیماری هنوز به طور قابل ملاحظه ای در بسیاری از کشور ها در حال افزایش است حتی در کشور هایی که قبلا برای مدتی دامن گیر این بیماری بوده اند. سر انجام در ۴ اکتبر ۲۰۰۹ در سراسر جهان ۳۷۵۰۰۰ مورد تایید شده آزمایشگاهی از همه گیری آنفولانزای A و بیش از ۴۵۰۰ مرگ و میر انسانی گزارش شده است [۲۱]. از آنجاییکه جلوگیری از گسترش H۱N۱ ضروری است لذا بسیاری از کشور ها طرح های آمادگی همه گیریشان مانند: افزایش نظارت و تشخیص زودهنگام همچنین کنترل درمان در تمام مراکز سلامت را فعال کرده اند و واکسیناسیون که بهترین محافظ در برابر آنفولانزای A (خوکی) است را توصیه نمودند. [۳]

در تاریخ ۱۳ ژوئیه ۲۰۰۹ سازمان جهانی بهداشت به همه کارکنان مراقبت های بهداشت جهانی^۱ خودشان را که اولین اولویت در اجرای ایمن سازی محافظت از زیر ساخت های سلامت حیاتی بیماران را دارند، توصیه نمود که واکسن آنفولانزا را تزریق نمایند [۲۲].

۲-۱ پیش زمینه ها (مفاهیم اولیه)

تعریف ۱-۲-۱. [۲۷]

$$\frac{dS}{dx} + P(t)S = q(t)$$

جواب معادله دیفرانسیلی مرتبه اول خطی

برابر است با:

$$S(t) = \frac{1}{v(t)} \int v(t).q(t)dt$$

که در آن:

$$v(t) = \exp\left\{\int p(t)dt\right\}$$

تعریف ۱-۲-۲. [۳۲]

ماتریس مربعی 2×2 ، $A = \begin{pmatrix} a_{11} & a_{12} \\ a_{21} & a_{22} \end{pmatrix}$ را در نظر می گیریم. ماتریس معکوس A با شرط

$|a_{11}a_{22} - a_{12}a_{21}| \neq 0$ را که با A^{-1} نمایش می دهند بصورت زیر محاسبه می شود.

$$\begin{pmatrix} a_{11} & a_{12} \\ a_{21} & a_{22} \end{pmatrix}^{-1} = \frac{1}{a_{11}a_{22} - a_{12}a_{21}} \begin{pmatrix} a_{22} & -a_{12} \\ -a_{21} & a_{11} \end{pmatrix}$$

تعریف ۱-۲-۳. [۱۴]

فرض می کنیم که A یک ماتریس مربعی باشد. شعاع طیفی A عبارتند از:

$$\mathcal{P}(A) = \max |\lambda_i(A)|$$

تعریف ۱-۲-۴

ماتریس ژاکوبین: اگر $F: \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^m$ یک تابع مشتق پذیر چند بعدی باشد که مقادیر آن

$[y_1(x_1, \dots, x_n), \dots, y_n(x_1, \dots, x_n)]$ باشند. آنگاه مشتق آن در هر نقطه (x_1, \dots, x_n) یک نگاشت در

فضای \mathbb{R}^n به \mathbb{R}^m می باشد بطوریکه ماتریس این نگاشت خطی به صورت زیر نوشته می شود:

$$y_f(x_1, \dots, x_n) := \frac{\partial(y_1, \dots, y_m)}{\partial(x_1, \dots, x_n)} = \begin{pmatrix} \frac{dy_1}{dx_1} & \dots & \frac{dy_1}{dx_n} \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ \frac{dy_m}{dx_1} & \dots & \frac{dy_m}{dx_n} \end{pmatrix}$$

تعریف ۱-۲-۵. [۱۴]

ماتریس V نامنفرد است هرگاه دستگاه $VX = 0$ تنها دارای جواب $X = 0$ باشد و تمام مقادیر ویژه

ماتریس نامنفرد مخالف صفر است.

تعریف ۱-۲-۶ .

فرض کنیم که A یک ماتریس مربعی باشد در صورتی که اسکالر λ به همراه بردار مخالف صفر x چنان باشد که $Ax = \lambda x$ ، λ را مقدار ویژه و x را بردار ویژه نظیر λ برای A می‌گوییم .

تساوی $Ax = \lambda x$ را می‌توان به فرم $AX = \lambda IX$ نوشت بنابراین با فاکتور گیری از X داریم:

$$(\lambda I - A)X = 0$$

می‌دانیم که دستگاه همگن فوق زمانی دارای جواب است که دترمینان ماتریس ضرایب آن صفر باشد.

$$\det(\lambda I - A)X = 0$$

لذا

بنابراین λ یک مقدار ویژه A است اگر و تنها اگر $\det(\lambda I - A)X = 0$.

تعریف ۱-۲-۷ [۲۵]

قاعده تعیین علامت دکارت برای تعیین تعداد ریشه‌های یک چند جمله‌ای به فرم کلی زیر :

$$P(x) = a_n x^n + a_{n-1} x^{n-1} + \dots + a_0$$

بصورت زیر عمل می‌نماییم: