

به نام خدا



معادلات دیفرانسیل

شیوع استافیلوکوکوس اورئوس در بیمارستان‌ها

استاد: جناب آقای دکتر رکنی

نام و نام خانوادگی: مهرو حاجی مهدی

شماره دانشجویی: 610399198

بهمن 1400

مقدمه

استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی سیلی (MRSA)، که معمولاً به عنوان استاف¹ نیز شناخته می‌شود، یک باکتری است که باعث عفونت‌های جدی در انسان می‌شود و به دراز با آنتی بیوتیک متی سیلین که به طور گسترده استفاده می‌شود، مقاوم است. MRSA همیشه یک مشکل در داخل بیمارستان‌ها بوده است، جایی که بیماراز مسن یا بیماراز با سیستم ایمنی ضعیف می‌توانند به راحتی باکتری را دریافت کرده و به عفونت‌های جریاز خوز مبتلا شوند. MRSA در درصد زیادی از مرگ و میرهای بیمارستانی نقش دارد و باعث مرگ و میر بیشتر از ایدز در سال‌ها شده است. اخیراً یک سویه ژنتیکی متفاوت از MRSA

¹ Staph

در جامعه به طور گسترده یافت شده است. سویه جدید (CA-MRSA) می تواند افراد سالم و جواز را آلوده کند، در حالی که سویه قبلی (HA-MRSA) به ندرت انجام می دهد. همانطور که CA-MRSA در جامعه ظاهر می شود، در بیمارستانها نیز پخش خواهد شد. برخی از مطالعات نشان می دهد که CA-MRSA از HA-MRSA در بیمارستان پیشی می گیرد. این موضوع می تواند شدت مشکل را افزایش دهد و به احتمال زیاد باعث مرگ و میر بیشتر در سال شود.

مدل تک کلونیزاسیون فرض می کرد که یک بیمار منفرد نمی تواند به طور همزمان با سویه های متعدد MRSA کلونیزه شود. با این حال مطالعات اخیر نشان داده اند که یک بیمار می تواند با چندین سویه MRSA به طور همزمان کلونیزه شود. بنابراین، در مرحله بعد یک مدل ایجاد کردیم، مدل کولونیزاسیون که در آن بیمارانی می توانستند با CA-MRSA و HA-MRSA همکلونی شوند. با تعیین و تجزیه و تحلیل نسبت های تولید مثل تهاجم، دریافتیم که وقتی هم کلونی سازی در یک بیمار امکان پذیر باشد، حذف رقابتی وابسته به پارامتر و نادر است. در واقع، با فرض اینکه مشخصه اصلی تمایز بین سویه ها طول مدت اقامت بیمار از کلونیزه است، طرد رقابتی هرگز رخ نمی دهد. تحت همین مفروضات، شبیه سازی های عددی پیشنهاد کردند که تعادل همزیستی (که در این مورد شکل شناخته شده ای دارد) وجود دارد و در سطح جهانی پایدار است اگر و تنها در صورتی که نسبت بازتولید تهاجم سویه غالب بیشتر از یک باشد. بنابراین، هر دو سویه با گذشت زمان در بیمارستان بومی می شوند و سیستم به سمت تعادل شناخته شده همزیستی گرایش پیدا می کند. از این رو، حتی اگر CA-MRSA دارای یک نقطه ضعف رقابتی باشد، در بیمارستان باقی می ماند و باعث نرخ بالاتری از عوارض و مرگ و میر می شود.

مدلسازی

برای پیش بینی اینکه آیا CA-MRSA از HA-MRSA پیشی می گیرد یا خیر، یک مدل محفظه ای^۲ توسط ریاضیدانان با همکاری متخصصان پزشکی ایجاد شده است. این مدل تمامی بیمارانی که در بیمارستانها به سه گروه طبقه بندی می کند:

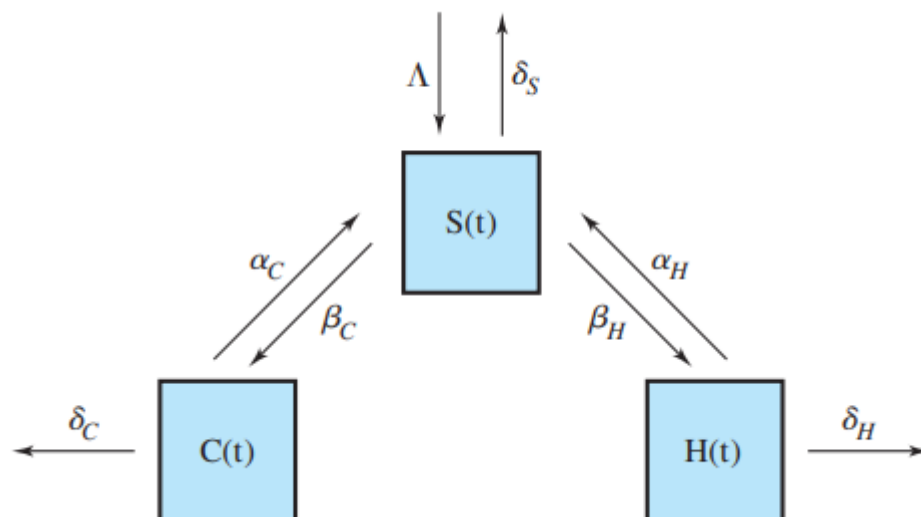
- 1- $H(t)$ = بیمارانی که با سویه سنتی بیمارستانی، HA-MRSA کلونیزه شدند.
- 2- $C(t)$ = بیمارانی که با سویه موجود در جامعه، CA-MRSA کلونیزه شدند.
- 3- $S(t)$ = بیمارانی حساس، آنهایی که با هیچ کدام از سویه ها کلونیزه نشده اند.

پارامترهای این مدل عبارتند از:

- β_C = نرخ (در روز) که در آن CA-MRSA بین بیمارانی منتقل می شود.
- β_H = نرخ (در روز) که در آن HA-MRSA بین بیمارانی منتقل می شود.
- δ_C = نرخ (در روز) که در آن بیمارانی که با CA-MRSA کلونیزه می شوند با مرگ یا ترخیص از بیمارستان خارج می شوند.
- δ_H = نرخ (در روز) که در آن بیمارانی که با HA-MRSA کلونیزه می شوند با مرگ یا ترخیص از بیمارستان خارج می شوند.
- δ_S = نرخ (در روز) که در آن بیمارانی مستعد با مرگ یا ترخیص از بیمارستان خارج می شوند.

² compartmental model

- α_C = نرخ (در روز) که در آلوده‌سازی با CA-MRSA کلونیزه شده‌اند با موفقیت تحت اقدامات کلونیزاسیون قرار می‌گیرند.
- α_H = نرخ (در روز) که در آلوده‌سازی با HA-MRSA کلونیزه شده‌اند با موفقیت تحت اقدامات کلونیزدایی قرار می‌گیرند.
- N = تعداد کل بیماران در بیمارستان
- Λ = نرخ (در روز) که بیماران با آلوده‌سازی بیمارستان می‌شوند.



شکل 1

در شکل 1 حرکت بیماران بین کامپارتمنت‌های مختلف قابل رویت است. این نوع مدل معمولاً به عنوان مدل SIS (مستعد-عفونی-مستعد³) شناخته می‌شود، که در آلوده‌سازی می‌شوند می‌توانند دوباره مستعد شوند و دوباره کلونیزه شوند (هیچ ایمنی وجود ندارد).

انتقال بین حالت‌ها توسط سیستم معادلات دیفرانسیل زیر توصیف می‌شود:

³ susceptible-infected-susceptible

$$\begin{aligned}
\frac{dS}{dt} &= \underbrace{\Lambda}_{\text{entrance rate}} - \underbrace{\frac{\beta_H S(t)H(t)}{N}}_{\text{acquire HA-MRSA}} - \underbrace{\frac{\beta_C S(t)C(t)}{N}}_{\text{acquire CA-MRSA}} \\
&\quad + \underbrace{\frac{\alpha_H H(t)}{N}}_{\text{HA-MRSA decolonized}} + \underbrace{\frac{\alpha_C C(t)}{N}}_{\text{CA-MRSA decolonized}} - \underbrace{\frac{\delta_S S(t)}{N}}_{\text{exit hospital}} \\
\frac{dH}{dt} &= \underbrace{\frac{\beta_H S(t)H(t)}{N}}_{\text{from S}} - \underbrace{\frac{\alpha_H H(t)}{N}}_{\text{decolonized}} - \underbrace{\frac{\delta_H H(t)}{N}}_{\text{exit hospital}} \\
\frac{dC}{dt} &= \underbrace{\frac{\beta_C S(t)C(t)}{N}}_{\text{from S}} - \underbrace{\frac{\alpha_C C(t)}{N}}_{\text{decolonized}} - \underbrace{\frac{\delta_C C(t)}{N}}_{\text{exit hospital}}
\end{aligned}$$

اگر فرض کنیم بیمارستان همیشه پر است، می توان سیستم را حفظ کرد اگر قرار دهیم:

$$\Lambda = \delta_S S(t) + \delta_C C(t) + \delta_H H(t)$$

در این صورت اگر با جمعیتی با اندازه N شروع کنیم، برای هر t داریم: $N = S(t) + C(t) + H(t)$

(1) با این فرض، دستگاه معادلات دیفرانسیل بالا را ساده کنید.

$$\begin{aligned}
\frac{dS}{dt} &= \delta_S S(t) + \delta_C C(t) + \delta_H H(t) - \frac{\beta_H S(t)H(t)}{S(t) + C(t) + H(t)} - \frac{\beta_C S(t)C(t)}{S(t) + C(t) + H(t)} \\
&\quad + \alpha_H H(t) + \alpha_C C(t) - \delta_S S(t) = -\frac{\beta_H S(t)H(t)}{N} + \alpha_H H(t) + \delta_H H(t) \\
&= \frac{\beta_C S(t)C(t)}{N} + \alpha_C C(t) + \delta_C C(t) = -\frac{dH}{dt} - \frac{dC}{dt} = \frac{dN}{dt} - \frac{dH}{dt} - \frac{dC}{dt} \\
&= \frac{d}{dt}(N - H - C) = \frac{dS}{dt}
\end{aligned}$$

با جایگذاری $S(t) = N - C(t) - H(t)$ در معادله دوم و سوم خواهیم داشت:

$$\frac{dH}{dt} = \frac{\beta_H (N - C - H)H}{N} - (\delta_H + \alpha_H)H$$

$$\frac{dC}{dt} = \frac{\beta_C(N - C - H)C}{N} - (\delta_C + \alpha_C)C$$

با توجه به مقادیر داده شده در جدول زیر به پرسش‌ها پاسخ دهید:

TABLE 5.4 Parameter Values for the Transmission Dynamics of Community-Acquired and Hospital-Acquired Methicillin-Resistant <i>Staphylococcus aureus</i> Colonization (CA-MRSA and HA-MRSA)		
Parameter	Symbol	Baseline Value
Total number of patients	N	400
<i>Length of stay</i>		
Susceptible	$1/\delta_S$	5 days
Colonized CA-MRSA	$1/\delta_C$	7 days
Colonized HA-MRSA	$1/\delta_H$	5 days
<i>Transmission rate per susceptible patient to</i>		
Colonized CA-MRSA per colonized CA-MRSA	β_C	0.45 per day
Colonized HA-MRSA per colonized HA-MRSA	β_H	0.4 per day
<i>Decolonization rate per colonized patient per day per length of stay</i>		
CA-MRSA	α_C	0.1 per day
HA-MRSA	α_H	0.1 per day

(2) سه نقطه تعادل (نقاط بحرانی) سیستم سوال 1 را بیابید.

$$\begin{aligned} \frac{dH}{dt} &= \frac{\beta_H(N - C - H)H}{N} - (\delta_H + \alpha_H)H = 0 \rightarrow \frac{0.4(400 - C - H)H}{400} - \left(\frac{1}{5} + 0.1\right)H \\ &= 0.1H - 0.001CH - 0.001H^2 = 0 - \end{aligned}$$

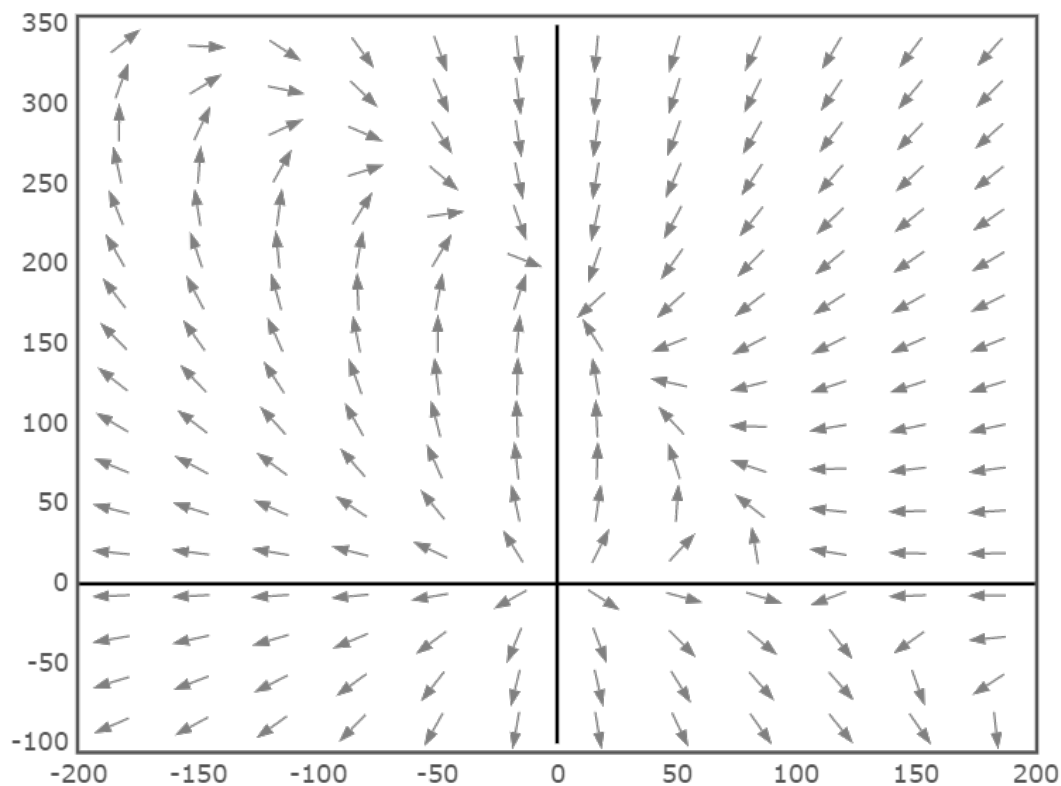
$$\begin{aligned} \frac{dC}{dt} &= \frac{\beta_C(N - C - H)C}{N} - (\delta_C + \alpha_C)C = 0 \rightarrow \frac{0.45(400 - C - H)C}{400} - \left(\frac{1}{7} + 0.1\right)C \\ &= 0.207C - 0.001125C^2 - 0.001125CH = 0 \end{aligned}$$

پاسخ دستگاه معادلات برابر است با:

$$H = 0, C = 0 \quad H = 100, C = 0 \quad H = 0, C = 184$$

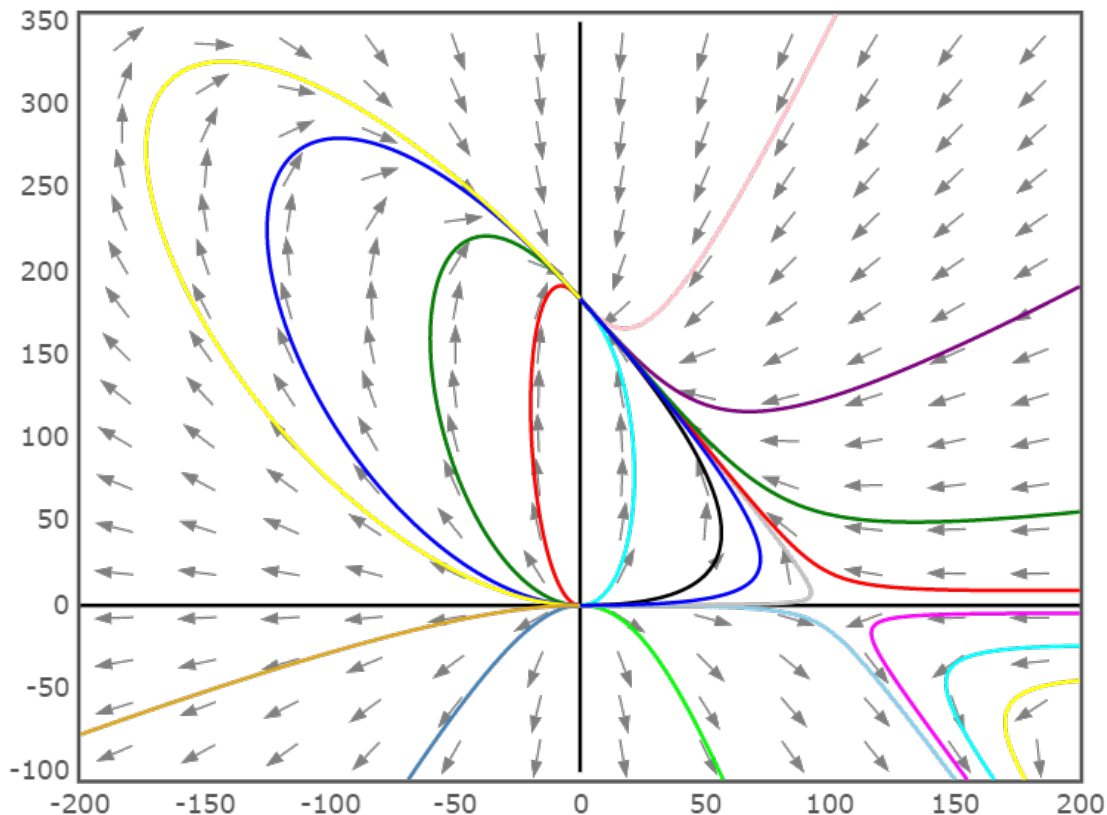
(3) میدان جهت (direction field) برای سیستم سوال 1 رسم کنید.

اگر H را در محور افقی و C را روی محور عمودی نشان دهیم داریم:

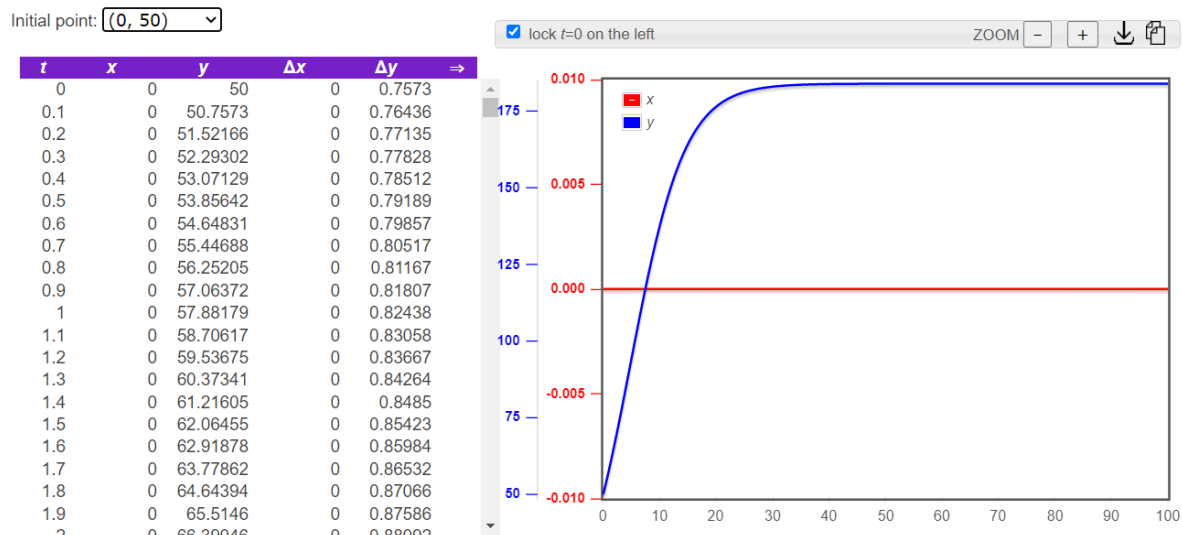


(4) کدام پیگر بندی مسیر نزدیک هر نقطه بحرانی وجود دارد؟

با توجه به خطوط trajectory شکل زیر می تواند به وضوح دید که بردارها از نقطه بحرانی $(0,0)$ دور می شوند بنابراین یک نقطه گره رانشی یا Repelling node است. بردارها به نقطه بحرانی $(0,184)$ نزدیک می شوند بنابراین یک نقطه گره ربایشی یا Attracting node است. در نهایت نقطه بحرانی $(100,0)$ یک نقطه زینی یا Saddle است.



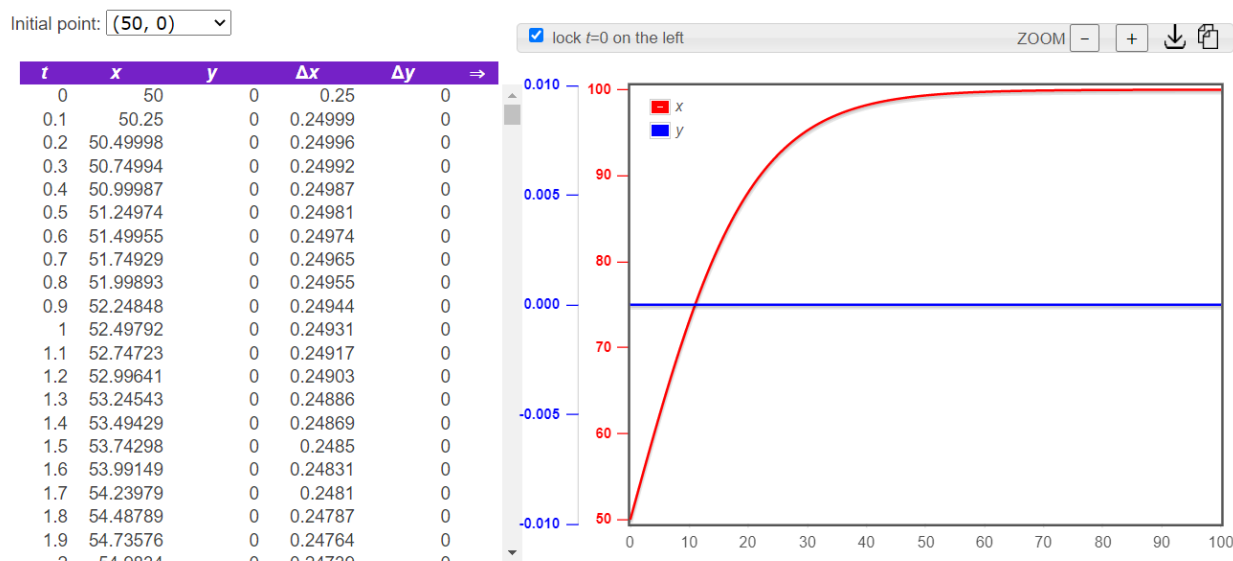
این نقاط از نظر تعداد بیمار از مستعد، کلونیزه شده با HA-MRSA، و کلونیزه با CA-MRSA در گذر زمان چه چیزی را نشان می‌دهند؟ پیش از نتیجه گیری کلی با استفاده از روش Runge-Kutta برای چند مقدار اولیه افراد داخل بیمارستان را بررسی می‌کنیم. اگر تعداد افراد کلونیزه شده با HA-MRSA برابر 0 و افراد کلونیزه شده با CA-MRSA برابر 50 نفر باشد:



مشاهده می‌کنیم که همانطور که مورد انتظار است هیچ فرد مبتلایی به سویه سنتی دیده نمی‌شود یعنی این دو سویه در ایجاد سویه دیگری تاثیری ندارند، در عوض مشاهده می‌کنیم که تعداد افراد مبتلا به سویه جدید طی زمان افزایش می‌یابد

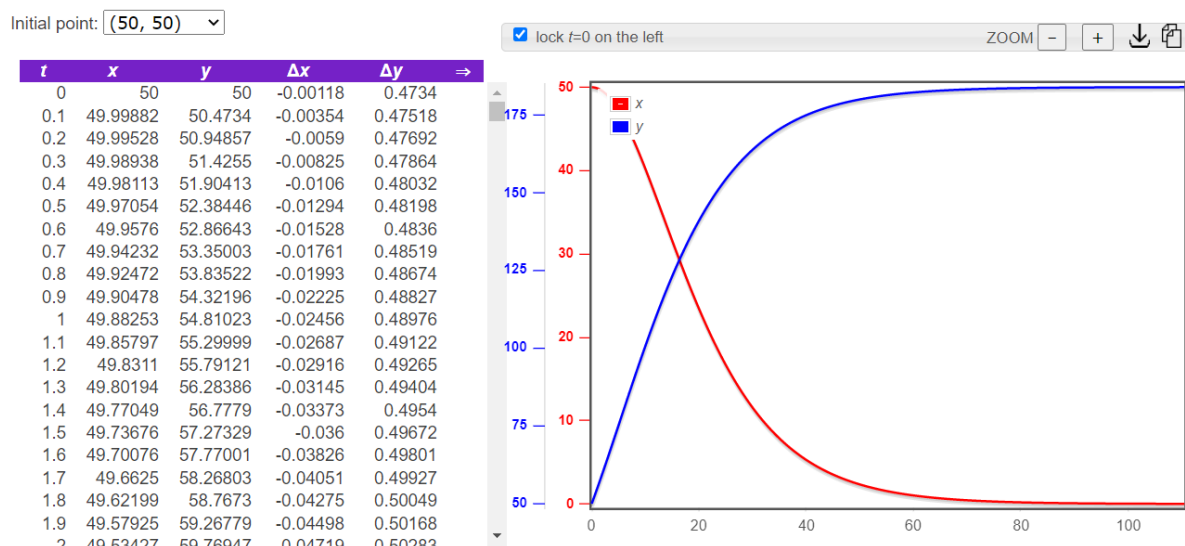
ولی به بی نهایت میل نمی کند بلکه به آستانه 184 نفر خواهد رسید و متوقف خواهد شد. این میزان مرتبط با تعداد افراد درون بیمارستان و بهداشت رعایت شده در بیمارستان است.

در مقابل اگر تعداد افراد کلونیزه شده با HA-MRSA برابر 50 و افراد کلونیزه شده با CA-MRSA برابر 0 نفر باشد:



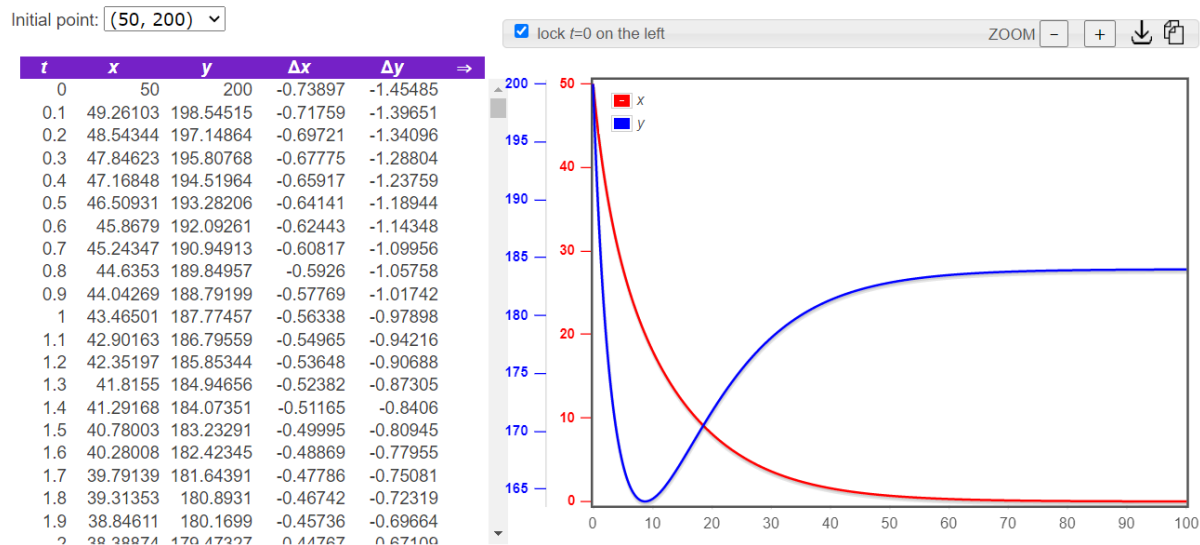
مشاهده می کنیم که همانطور که مورد انتظار است هیچ فرد مبتلایی به سویه جدید دیده نمی شود یعنی این دو سویه در ایجاد سویه دیگری تاثیری ندارند، در عوض مشاهده می کنیم که تعداد افراد مبتلا به سویه سنتی طی زمان افزایش می یابد ولی به بی نهایت میل نمی کند بلکه به آستانه 100 نفر خواهد رسید و متوقف خواهد شد. این میزان مرتبط با تعداد افراد درون بیمارستان و بهداشت رعایت شده در بیمارستان است.

حالا اگر تعداد افراد کلونیزه شده با HA-MRSA برابر 50 و افراد کلونیزه شده با CA-MRSA نیز برابر 50 نفر باشد:



مشاهده می‌کنیم که سویه جدید در گذر زمان افزایش می‌یابد تا به سرحد آستانه خود یعنی 184 نفر برسد ولی در مقابل سویه سنتی در گذر زمان کاهش می‌یابد. این بدین معناست که در تعداد برابر افراد مبتلا به این دو سویه، سویه جدید غالب است. این موضوع می‌تواند به علت رقابت بین این دو سویه یا واگیرداری بیشتر سویه جدید باشد، مشاهده می‌کنیم شیب افزایش سویه جدید از شیب کاهش سویه سنتی مقداری بیشتر است این نشان‌دهنده قدرت بیشتر این سویه است. حالا اگر مقدار برابری از این دو بیمار نداشته باشیم چطور؟ با امتحان کردن مقادیر مختلف با این روش و رسم نمودار، به سادگی می‌بینیم که در صورتی که هر دو سویه وجود داشته باشند، به شرطی که تعداد بیمار از آستانه هر دو کمتر باشد (100 برای سویه سنتی و 184 برای سویه جدید)، نمودار مشابه نمودار بالاست بنابراین نتیجه بالا حاصل می‌شود که با این تعداد از مبتلایان احتمالاً در گذر زمان افراد مبتلا به سویه جدید غالب خواهند بود.

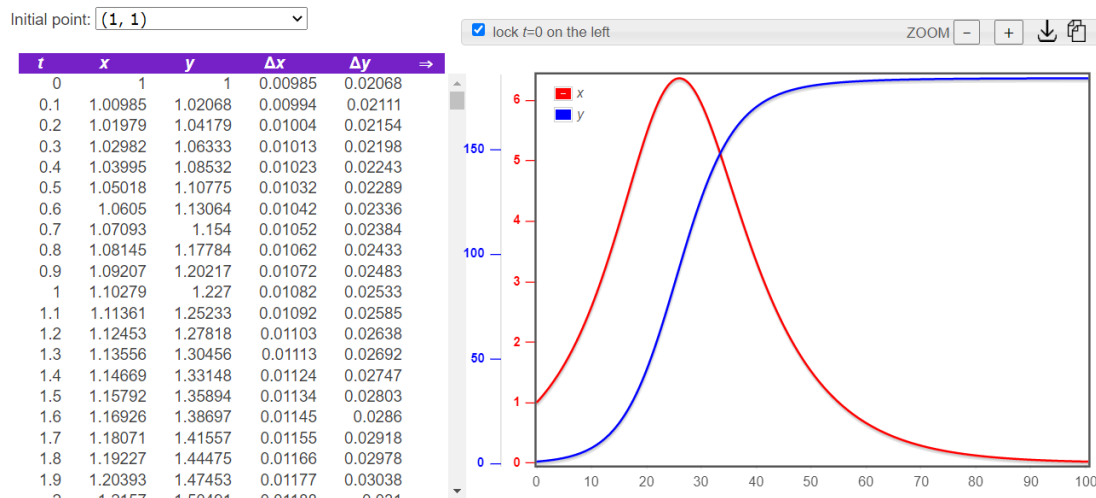
حالا مقدار اولیه را فرای آستانه سویه سنتی (100) می‌بریم و نمودار افراد مبتلا دو سویه را مشاهده می‌کنیم، برای مثال فرض کنید افراد مبتلا به سویه جدید 200 نفر و افراد مبتلا به سویه سنتی 50 نفر باشد:



مشاهده می‌شود که مانند ثبل سویه سنتی به صفر میل می‌کند ولی رفتار جالبی در سویه جدید دیده می‌شود؛ به نظر می‌رسد افراد مبتلا کاهش می‌یابد تا به حدود 165 برسد و از آن‌به بعد دوباره افزایش تا آستانه سویه را شاهد هستیم. یک اطلاعات کلی بدست آمد، بنظر می‌رسد در اکثر مواقع سویه سنتی رو به کاهش و در سویه جدید نزول و صعود مشاهده می‌کنیم. با توجه به میدان‌برداری هم این موضوع ثابلاً برداشت هست؛ می‌بینیم که در سویه سنتی بیش از 100 قطعاً شاهد کاهش این افراد هستیم در حالی که در تعداد سویه جدید کمتر از 184 نفر سویه جدید در حال افزایش است و بالای آستانه کاهش به آستانه را شاهد هستیم.

نتیجه

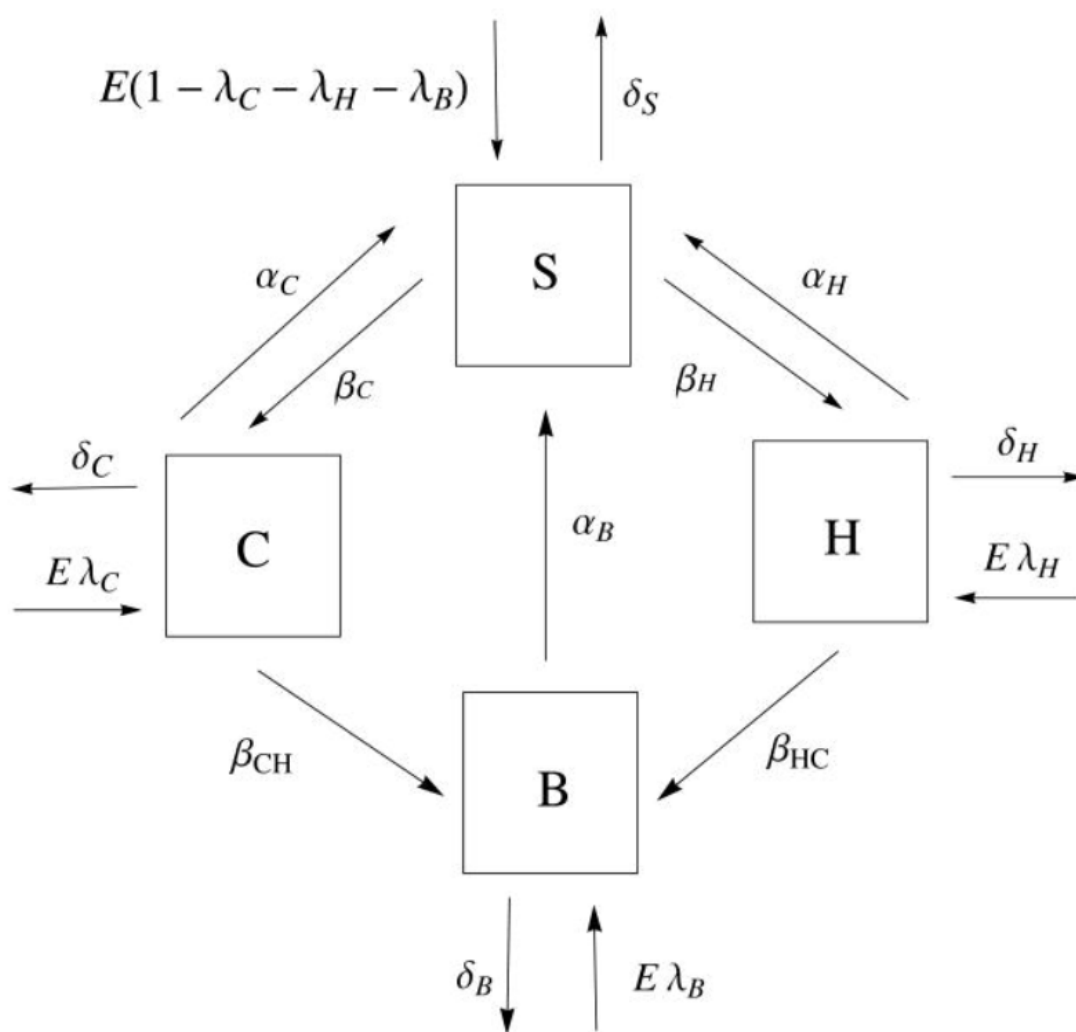
به نمودار زیر دقت کنید:



این نمودار حالتی را نشان می‌دهد که 2 نفر مبتلا به هر یک از این دو سویه وارد بیمارستان شوند، در واقع این نمودار خلاصه ای از تمام حالت‌های بالا را نشان می‌دهد. به وضوح مشخص است که در گذر زمان تعداد افراد مبتلا به سویه سنتی کاهش و تعداد افراد مبتلا به سویه جدید افزایش می‌یابد. این یعنی به طور کلی سویه جدید غالب است. اما این به این معنا نیست که سویه سنتی رشد ندارد، همانطور که مشاهده می‌کنید سویه سنتی تا آستانه حدوداً 6 نفر افزایش می‌یابد و پس از آن شاید کاهش رو به 0 هستیم. در حالی که سویه جدید دائماً و با شیب تندی افزایش می‌یابد. در رابطه با افراد حساس می‌توان نتیجه کلی گرفت؛ کل افراد بیمارستان ثابت است و 400 نفر است. در هر حالت هر تعداد افرادی که مبتلا نیست، حساس است. برای مثال در مورد بالا اگر 180 نفر مبتلا به سویه جدید باشند و 0 نفر سویه سنتی، 220 نفر مبتلا نیستند و از بیمارستان خارج می‌شوند، این یعنی از 398 نفر افراد حساس حدود 45٪ به سویه دوم مبتلا می‌شوند، این نمایانگر واگیرداری این بیماری خواهد بود. نتیجه واضح است؛ سویه جدید مقاوم در نهایت غالب خواهد بود و خطر ابتلا افراد حساس به سویه جدید همانند بیرون از بیمارستان بیشتر از سویه سنتی است.

در ادامه می‌توان مدل خود را گسترش داد. مدل را برای بررسی اثر هم‌کلونی‌سازی بر طرد رقابتی گسترش می‌دهیم و به بیمارانه اجازه می‌دهیم با CA-MRSA و HA-MRSA به طور هم‌زمان کلونیزه شوند. ما یک محفظه B اضافه می‌کنیم - هر دو، که شامل بیمارانی است که با HA-MRSA و CA-MRSA کلونیزه شده‌اند. بیمارانی پس از اولین بار کلونیزه شدن با HA-MRSA یا CA-MRSA می‌توانند هم‌کلونیزه شوند و از طریق اقدامات کلونی‌زدایی، می‌توانند به کلاس حساس برگردند و مدل SIS را از نوع مدل می‌سازند.

اگرچه مدل نسبتاً ساده است، اما دینامیک پیچیده آشکار می‌شود. زمانی که نرخ انتقال برابر فرض شود و تفاوت در نسبت‌های پایه تولید مثل صرفاً به دلیل طول مدت اقامت بیمارانه مستعمره با HA-MRSA در مقابل کلونیزه شده با CA-MRSA باشد، طرد رقابتی هرگز رخ نمی‌دهد و هر دو سویه در بیمارستان بومی می‌شوند. در حالت کلی‌تر، جایی که نرخ‌های انتقال سویه‌ها مستقل هستند، حذف رقابتی نه تنها به نسبت‌های پایه تولید مثل برای CA-MRSA و HA-MRSA بستگی دارد، بلکه به نرخ‌هایی که بیمارانه هم‌کلونیزه می‌شوند، و همچنین به اثربخشی کلونی‌زدایی و رعایت شستن دست علاوه بر این، متوجه می‌شویم که به دلیل هم‌کلونی‌سازی، یک سویه ممکن است در بیمارستان بومی شود حتی زمانی که نسبت تولید مثل اولیه آن کمتر از یک باشد. اینجا به جزئیات مدل‌های پردازی و شیماتیک کلی آن به صورت زیر است:



نمودار مدل کلونیزاسیون - یک نمودار محفظه ای که دینامیک انتقال CA-MRSA و HA-MRSA را در یک بیمارستان 400 تختخوابی، زمانی که امکان کلونیزه همزمان وجود دارد، توصیف می کند. B محفظه بیمارانی است که کلونیزه شده اند، λ_B 100 درصد بیمارانی بستری شده از قبل به صورت هم کلونیزه، δ_B نرخ خروج از B است. نرخ هم کلونیزاسیون از C به محفظه همکلونیزه β_{CH} و از H تا B است و α_B میزان کلونیزاسیون بیمار از همکلونیزه است. برای حفظ جمعیت داریم:

$$.E = \delta_S S + \delta_H H + \delta_C C + \delta_B B$$

منابع:

[1] Nagle, R., Saff, E., & Snider, A. (2017). *Fundamentals of Differential Equations* (9th ed.). Pearson.

[2] <https://homepages.bluffton.edu/~nesterd/apps/slopefields.html>

[3] D'Agata, E. M. C., Webb, G. F., Pressley, J. 2010. *Rapid emergence of co-colonization with community-acquired and hospital-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus strains in the hospital setting. Mathematical Modelling of Natural Phenomena*