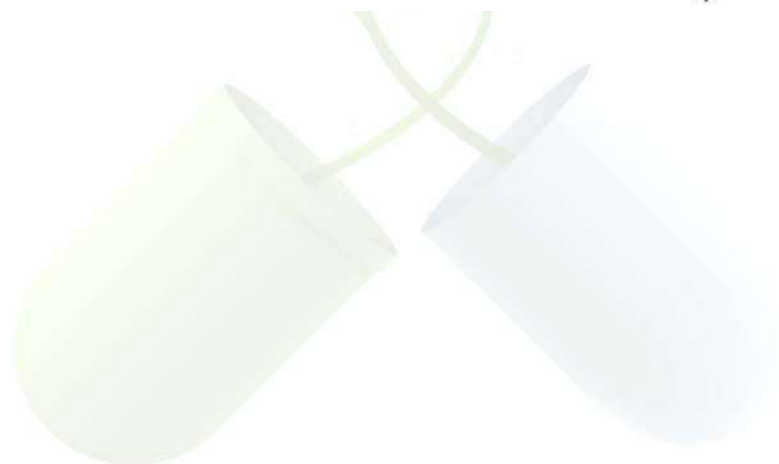


PDF Compressor Free Version



بنام خداوند جان و خرد



PDF Compressor Free Version



PDF Compressor Free Version



مقاله‌های

نخستین همایش بین المللی و

سومین همایش ملی

ریاضیات زیستی

**Proceedings
of the 1st International
and 3rd National
Conference on
Biomathematics**

PDF Compressor Free Version



PDF Compressor Free Version



Network on Research and Postgraduate Education in Biophysics, Biotechnology and Environmental Health

جلد دوم

مقالات ارائه شده در همایش

سخنرانی‌ها و پوسترها

Vol. 2 Lectures & Posters

فهرست مقاله‌های انگلیسی از صفحه XV آغاز می‌شود.

The list of articles in English begins on page XV.

PDF Compressor Free Version



حامیان و برگزارکنندگان

Organizer and Sponsors



Network on Research and Postgraduate
Education in Biophysics,
Biotechnology and Environmental Health



PDF Compressor Free Version



۱- حامیان مالی

1- Sponsors that financially supported the Conference

 دانشگاه دامغان Damghan University	
 مرکز مطالعات و همکاری های علمی بین المللی وزارت علوم، تحقیقات و فناوری مرکز مطالعات و همکاری های علمی بین المللی وزارت علوم، تحقیقات و فناوری Center for International Scientific Studies and Collaboration (CISSC)	 بنیاد علمی اکو ECO Science Foundation (ECOSF)

۲- حامی معنوی بین المللی

2- International Sponsor of the Conference

 یونسکو United Nations Educational, Scientific and Cultural Organization	 شبکه یونیتوین Network on Research and Postgraduate Education in Biophysics, Biotechnology and Environmental Health

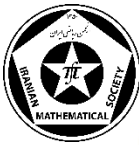


PDF Compressor Free Version



۲- حامیان معنوی

2- The Conference Sponsors

 دانشگاه تهران University of Tehran (UT)	 فرهنگستان علوم جمهوری اسلامی ایران The Academy of Sciences Islamic Republic of Iran	 پایگاه استنادی علوم جهان اسلام Islamic World Science Citation Center (ISC)
 انجمن زیست‌شناسی ایران Iranian Biology Society (IBS)	 انجمن ریاضی ایران Iranian Mathematical Society (IMS)	 دانشگاه شهید بهشتی Shahid Beheshti University (SBU)
 انجمن علمی آموزش محیط زیست و توسعه پایدار Scientific Association of Environmental Education and Sustainable Development (EESD)	 انجمن فیزیک پزشکی ایران Iranian Association of Medical Physicists (IAMP)	 انجمن بیوانفورماتیک ایران Iranian Bioinformatics Society (IBIS)
 مرکز نوآوری پسته دامغان Damghan Pistachio Innovation Center (DPIC)	 انجمن آمار ایران Iranian Statistical Society (ISS)	



PDF Compressor Free Version



۳- مجلات همکار

3- Supporter Journals

 مجله ایرانی آنالیز عددی و بهینه سازی Iranian Journal of Numerical Analysis and Optimization (IJNAO)	 مجله کنترل و بهینه سازی در ریاضیات کاربردی Control and Optimization in Applied Mathematics (COAM)
 Mathematical Biosciences & Engineering (AIMS)	 مجله مدلسازی پیشرفته ریاضی دانشگاه شهید چمران اهواز Journal of Advanced Mathematical Modeling (JAMM)



فهرست

۱ پیام خوشامدگویی - Chairman's Welcome Message

مقاله‌های فارسی

مدل سازی ریاضی در علوم زیستی و پزشکی

سخنرانی‌ها

۷ شیدا انصاری‌نسب، فاطمه پرستش، فهیمه نظری‌مهر، فرناز قاسمی، سجاد جعفری
اندازه‌گیری هم‌آوایی فاز در شبکه‌های مغزی کودکان دارای اختلال نقص توجه-بیش‌فعالی حین مشاهده‌ی هیجانات چهره

۱۴ آرتا امیرجمشیدی، غلامرضا رکنی لموکی
شناسایی چرخه حدی تیروئید در داده‌های واقعی

۲۰ آرتا امیرجمشیدی، سیدمهدی مظلوم
کنترل همه‌گیری ویروس کرونا با استفاده از نظریه بازی‌ها

۲۶ شیدا کاظمی، یوسف جمالی
بررسی دینامیک و هم‌زمانی مدل توده‌ای جانسون و ریت

۳۲ مهسا ملک‌پور شهرکی، سجاد رحمانی
تحلیل و پیش‌بینی بیماری کووید-۱۹ با استفاده از الگوریتم‌های رگرسیون یادگیری ماشین

۳۸ مرضیه مهری، علاءالدین ملک
مدل سازی و بهینه‌سازی رهایش دارو از دستگاه‌های ماتریس پلیمری چندلایه

پوسترها

۴۵ راضیه استکی، سید هاشم طبسی، امین علیدوست جهزدانی
مروری بر بخش‌بندی تصاویر CT ریه بیماران کووید-۱۹ با استفاده از الگوریتم FCM

۵۱ فرزاد اسکندری، محمد خراسانی
تاثیر عوامل ورودی بر احتمال‌های پاسخ از مرتبه‌ی p

۵۷ رضا اکبری، لیدر نوایی، آیتاله یاری
کاربرد معادلات دیفرانسیل کسری در شیوع بیماری‌های عفونی

PDF Compressor Free Version



Network on Research and Postgraduate Education in Biophysics, Biotechnology and Environmental Health

- محمدحسین روزبهانی
- ۶۲ مروری بر پیچیدگی‌های فیزیکی مدل‌سازی ریاضیاتی دینامیک و نشست آبروسل‌ها در ریه انسان
- مهدی سروش، مسعود خسرو تاش، صدرا قربانعلی‌نژاد، مژگان صالحی
- ۶۸ حذف نویز سیگنال ECG و تشخیص بیماری قلبی با استفاده از تبدیل موجک
- نرگس شایق کارگر، عقیده حیدری
- ۷۴ بررسی یک مدل SIS و تحلیل پایداری نقاط تعادل آن
- زهره کریمی، روح اله رمضانی
- ۸۳ یک سیستم خبره بر اساس سیستم استنتاج عصبی-فازی تطبیقی جهت تشخیص بیماری دیابت با انتخاب ویژگی مبتنی بر انجنا
- مریم میرزایی، تابان باغفلکی، منیره معنوی
- ۹۱ تحلیل خوشه‌ای توزیع امکانات بهداشتی و درمانی استان‌های ایران

معادلات دیفرانسیل و سیستم‌های دینامیکی

سخنرانی‌ها

- اله‌بخش یزدانی چراتی، زهره عظیمی
- ۹۹ تاثیر کسر حجمی، عدد رینولدز و نرخ اتساع دیواره نفوذپذیر بر جریان انتقال حرارت نانوسیال طلا-مس خون با استفاده از روش عددی تجزیه آدومیان

ریاضیات زیستی

سخنرانی‌ها

- غلامرضا رکنی لموکی
- ۱۰۷ درآمدی بر ریاضیات زیستی

پوسترها

- مریم صمدی بروجنی، رضا خوش‌سیر قاضیانی، زهره اسکندری شهرکی
- ۱۱۱ دینامیک‌ها و انشعاب‌های یک مدل اپیدمیک زمان گسسته SIR
- فرهاد کمندی، محمدرضا عمادزاده، مجتبی رنجبر، سید امیرحسین محمدزاده حسینی مقری
- ۱۱۷ بررسی miRNAهای کلیدی در سرطان مبتنی بر سرور آنالین miRcancer
- آزاده نیرومند، طیبه کوچک‌پور
- ۱۲۳ کاربرد ریاضیات در علوم زیستی

PDF Compressor Free Version



آمار زیستی

سخنرانی ها

- ریحانه صادقی، حبیب الله اسماعیلی، سعیده حاجبی خانیکی، سودابه شهید ثالث، وحید قوامی
تحلیل بقاء بلندمدت بیماران سرطان کولورکتال با استفاده از مدل شفایافته غیر آمیخته
۱۳۱
- ساجده مرادنیاء، موسی گلعلی زاده
خوشه بندی راهنماییده مجموعه داده های ژنی
۱۳۷

پوسترها

- شیدا انصاری نسب، فرناز قاسمی، زهرا تابان فر
مطالعه ی طولی میزان نقص توجه-بیش فعالی بر اساس پرسش نامه ی کانرز در دانشجویان دانشگاه صنعتی
امیرکبیر
۱۴۳
- ایمان سربیشه، لیلی تاپاک، علیرضا فلاحتی، جواد فردمال، مجید صادقی فر، محمد رضا ناظم زاده، جعفر
مهوری حبیب آبادی
بررسی اثر سن بر روی ضخامت کورتکس مغز در افراد سالم بر اساس تصاویر MRI
۱۵۰
- جمشید جمالی، فاطمه عسکریان، وحید قوامی، سعید اخلاقی
اعتبار سنجی نسخه فارسی پرسش نامه اعتیاد به اینترنت: مقایسه ی مدل MIMIC با MG-MIMIC در
دانشجویان
۱۵۷
- مریم رستگار، محمد تقی شاکری، وحید فکور
برآورد عدد مولد پایه بیماری کووید-۱۹ با استفاده از فرایند شاخه ای با مهاجرت در داده های ایران
۱۶۳
- نگارسنگ سفیدی، تکتم اکبری خلیج، وحید فکور، جمشید جمالی، وحید قوامی
پیش بینی تعداد اعزام های حوادث ترافیکی اورژانس پیش بیمارستانی درون شهری مشهد
۱۷۱
- زینب لطیفی
اثر ویتامین دی بر افسردگی زنان یائسه: متاآنالیز
۱۷۹
- صدیقه نورانی پیلهرود، موسی گلعلی زاده
کشف و دسته بندی ژن های موثر بر اساس روش تصویر تصادفی
۱۸۶

فیزیک زیستی

سخنرانی ها

برزو نظری

- مدلی ریاضی برای رشد تومور به همراه رگزایی
۱۹۴

PDF Compressor Free Version



Network on Research and Postgraduate Education in Biophysics, Biotechnology and Environmental Health

کاربردهای ریاضیات در فیزیک پزشکی

سخنرانی‌ها

- فاطمه عزیزی فروتنه، رجبعلی کامیابی گل، زهرا امیری هفشجانی
ارائه رویکردی مبتنی بر تبدیل قیچک برای پردازش تصاویر پزشکی
۲۰۳

پوسترها

- محمدرضا جنانی، محمود نظرپور
همجوشی تصاویر MRI و PET با استفاده از تبدیل موجک و IHS برای درک بهتر تصاویر پزشکی
۲۰۹

بیوانفورماتیک

سخنرانی‌ها

زهرا کریمی

- عقیده کاوی نظرات مرتبط با دارو با استفاده از یادگیری چندنمونه‌ای مبتنی بر ماشین‌های بردار پشتیبان
۲۱۸

پوسترها

- نگین برزویی مقدم، عرفان گودینی، زرین مینوچهر، شهلا محمد گنجی
معرفی microRNAهای کلیدی در بافت سرطان کولورکتال
۲۲۶

- فاطمه شعاع‌اردبیلی، امین جانقربانی‌پوده، احمدفرهاد طالبی
پیش‌بینی میل اتصال آپتامر به ویروس آنفلانزا با استفاده از شبکه عصبی
۲۳۴

- زهرا کریمی، زهرا نریمانی
بهبود کارایی تکمیل داده‌های مفقود شده در مطالعه‌ی هم‌خوانی سراسر ژنوم
۲۴۱

- سجاد عبدالهی، زینب رئوفی
پیش‌بینی ساختار دوم و سوم پروتئین بالقوه غشای خارجی موثر در جذب کوبالامین در باکتری
۲۴۶
Acinetobacter baumannii

بهینه‌سازی و کنترل بهینه در علوم زیستی

سخنرانی‌ها

- زهرا آقاشریعتمداری، حدیث گل محمدیان، زینب شریعتمداری
رگرسیون بردار پشتیبان و کارایی آن در برآورد غلظت کلروفیل اکوسیستم‌های آبی با تاکید بر نقش
متغیرهای هواشناسی
۲۵۴

- زینب جورسرا، سید محمد حسینی
عملکرد داروهای سیتوتوکسیک در دو حالت بنگ بنگ و پیوسته
۲۶۰

PDF Compressor Free Version



Network on Research and Postgraduate Education in Biophysics, Biotechnology and Environmental Health

- زهره دیهیم، امید سلیمانی فرد
مطالعه پایداری و شرایط لازم برای کنترل بهینه یک سیستم دینامیکی بیماری کووید-۱۹
۲۶۶
- منیره معنوی، مهدی روزبه، مریم میرزایی
تحلیل داده‌های بافت چشم با روش رگرسیون بردار پشتیبان و روش کمترین توان‌های دوم پیراسته تنک
۲۷۰
- پوسترها
- فاطمه بهرام یزدروودی، علاءالدین ملک
کنترل بهینه فاکتور رشد بتا در تشکیل بافت فیبروزی ریه
۲۷۸
- فرزاد راهپیمایی، لیلا بحری
یک روش گرادینان مزدوج ترکیبی برای حل معادلات غیرخطی یکنوا و کاربرد آن در تصویر برداری پزشکی
۲۸۴
- علاءالدین ملک، حسن عباسزاده
رویکرد کنترل بهینه برای مقابله با آفت در کشاورزی
۲۸۹
- روش‌های محاسباتی در مدل‌های علوم زیستی
- سخنرانی‌ها
- محمود دادخواه، نازلی بشارتی
بررسی یک مدل ریاضی کسری SEIR برای کنترل بیماری کووید-۱۹
۲۹۷
- ایمان زندگی، محمودرضا دلاور، لیلا شاهمرادی، محمدجواد عالمزاده انصاری
تشخیص هوشمند بیماری سندرم کرونری حاد بوسیله سیستم استنتاج عصبی-فازی تطبیقی بر مبنای تلفیق اطلاعات بالینی و داده‌های آلودگی هوا
۳۰۲
- آمنه طالعی، اعظم جعفری
شبیه‌سازی عددی سریع یک مدل ریاضی کسری بیماری کووید-۱۹
۳۰۹
- آمنه طالعی، راضیه حسن‌پور، اسماعیل حسام‌الدینی
شبیه‌سازی عددی زیست‌حسگر چندلایه با استفاده از روش تفاضل متناهی فشرده
۳۱۴
- محیط زیست
- سخنرانی‌ها
- مسعود گودرزی، رحیم کاظمی، اباذر مصطفائی
تاثیر خشکسالی بر کیفیت آب‌های سطحی حوضه کشکان
۳۲۲

PDF Compressor Free Version



Network on Research and Postgraduate Education in Biophysics, Biotechnology and Environmental Health

پوسترها

پارسا احمدی دهرشید

شهر هوشمند؛ حافظ محیط زیست در عصر توسعه شتابان شهری

۳۳۲

علیرضا رهی، فرشته عزیزی

کاربرد آمار زیستی در تعیین بهترین مقدار کود هیومیک در گونه *Br. tomentellus*

۳۳۸

مهدی سلمان پور

مروری اجمالی بر برخی روش‌های تعیین حجم جمعیت گونه‌های جانوری

۳۴۲

رحیم کاظمی، مسعود گودرزی

بررسی و تحلیل برهم‌کنش خشکسالی و آب‌های سطحی در حوزه آبخیز کاکارضا

۳۵۱

مسعود گودرزی، سعید علمی، سیدعلی خلخالی

ارزیابی مدل ریاضی همبستگی بین تصاویر ماهواره TRMM و داده‌های ایستگاه‌های زمینی

۳۵۸

جلال ولی الهی

مقایسه زیست‌سنجی آماری دو گروه از ماهیان گونه *Barbus capito* با استفاده از تحلیل مولفه‌های اصلی (PCA)

۳۶۴

Contents

Articles in English

Mathematical Modeling in Biological and Medical Sciences

Lectures

Maryam Ghobadi1, Arash Azimzadeh Irani, Reza Pourghol

3D Visualization of medical images

375

Posters

Mahdieh Azizian

Application of Fuzzy Mathematical Models in Medicine

383

Nasrin Eghbali, Masoumeh Pourabd, Hossein Taheri

SIRU mathematical model for pandemic Covid-19 in Iran

387

R. Fallah-Moghaddam

Pathogens Population and Riccati equation

394

PDF Compressor Free Version



Saede Foadian, Azam Sadat Ghadami, Hasti Badamchi Zadeh, Reza Pourgholi	
Applications of the Natural-Adomian decomposition method to estimate the parameters of HIV infection model of CD4+ T-cells	395
Azadeh Ghasemifard	
A Review of Mathematical Modeling in the Pandemic Age	400
Mohammad Jahanshahi, Reza Danaei	
New fractional model of Chagas disease	406
S. Karimi, F. H. Ghane	
Analysis of Two-Species Competition Model	413
Meghdad Mirebrahimi, Mohsen Alimohammadi	
Survey of kernels in Hilbert space and applied purpose in machine learning	416
Marzieh Moradi Daleni	
Using Data Envelopment Analysis for Environment Assessment	417
Borzoo Nazar	
Ellipsoidal model of vascular tumor growth	426
Marzieh Raei	
A Meshless Method for Solving the Space Fractional Schnakenberg Model Used to Biological Pattern Formation	427
Ruhollah Rouhani	
Application of mathematics in medical progress and diagnosis, treatment of diseases	433
Shima Yavari, Parham Geramifar, Maryam Fallahpoor, Mehrshad Abbasi	
Evaluation of lithium effect on radioiodine uptake in rabbit thyroid tissue Using Monte Carlo GATE code; a simulation toolkit	434

Differential Equations and Dynamical Systems

Lectures

Mehrdad Anvari, Hamidreza Marasi, Hossein Kheiri	
How a Reach Personalized Therapeutic Regimens be Reached in Oncology	438
Maryam Asghari, Hossein Kheiri	
The mathematical dynamic of a COVID-19 pandemic model	443
Mehdi Jafari, Amirhesam Zaeim, Somayeh alsadat Mahdoun	
Application of Lie symmetries to construct new conservation laws of Hunter-Saxton equation	448
Tohid Kasbi Gharahasanlou, Vahid Roomi	
Global Stability of HIV Dynamical Model with Crowley-Martin Functional Response	453
Mehran Namjoo, Mehran Aminian, Mohammad Javad Mohammad Taghizadeh3, Mahdi Karami	
New nonstandard finite difference scheme for COVID-19 model	457

PDF Compressor Free Version



S. Shakeri

Existence of solutions for an Ecological Model involving nonlocal operators 461

Posters

Safieh Bagheri, M. H. Akrami, G. B. Loghmani

An eco-epidemiological model with diffusion and convex incidence rate 465

Saede Foadian, Marzieh Khalili, Hasti Badamchi Zadeh, Reza Pourgholi

Numerical Solution of Newell-Whitehead-Segel Equation 469

Mehdi Jafari, Mohammad hadi Moslehi, Razie Darvazeban Zade

Approximate symmetry of the perturbed nonlinear Boussinesq equation 473

Roya Montazeri

Numerical solution for prey and predator problem by OHAM and MOHAM 479

Nastaran Navid Moghadam, Fahimeh Nazarimehr, Sajad jafari

Investigating bifurcation points in the dynamical network with the propagation of variations 489

Biomathematics

Lectures

Fatemeh Asadi-Mehregan, Pouria Assari

Solution of delay logistic equation via the local radial basis functions 490

Atena Ghasemabadi

Investigation of the effect of vaccination on Covid 19 494

Azizeh Jabbari, Hossein Kheiri

A mathematical model for the transmission dynamics of drug-resistant tuberculosis 498

M.H. Rahmanidoust, A. Farahmandfard, A. Ghasemabadi

The Stability Analysis for Predator-Prey Model having Infection Diseases 504

M. H. Rahmanidoust, A. Ghasemabadi, A. Farahmandfard

The Study on stability and basic reproduction number for SEIR epidemic model covid-19 510

Rahmani Doust Mohammad Hossein, Modoodi Mohammad Nasser, Mowdoudi Arash

Mathematical modeling of roads' wildlife losses considering the (agricultural/ non-agricultural) surrounding habitats 515

Santosh S. Pati

Internet of Things: Environment Perspective 520

Abdolbaghi Soltani Joujehi, Hamidreza Maras

Advantages of using fractional Caputo-Hadamard derivative in epidemic model 521

Mohsen Yousefnezhad

Effective diffusion in the brain extracellular space computed by homogenization method 522



PDF Compressor Free Version



Posters

- Zohreh Eskandari, Reza Khoshsiar Ghaziani, Zakieh Avazzadeh**
Complex dynamics of a discrete time SIR model 527
- Mahboubeh Molavi-Arabshahi, Zahra Khorshidi**
Reconstruction of ECG signal using multiquadric and gaussian radial basis functions 533
- F. Iranzad, K. Ghanbari, H. Mirzaei**
Mathematical modeling and analysis of COVID-19 539
- Mahboubeh Molavi-Arabshahi, Mobina Majouni**
Reconstruction of EEG signal using the thin plate and linear spline radial basis functions 543

Biostatistics

Lectures

- A. Khosravi Tanak**
A distribution for remission time of bladder cancer patients 552
- A. Khosravi Tanak**
Modeling survival times of the COVID-19 patients with a new distribution 559
- Mahtab Mehrabbeik, Farnaz Ghassem**
Factor Analysis and Reliability Evaluation of the Iranian Version of GHQ-12 Questionnaire 565

Posters

- Arabi Maryam**
Survival analysis of Ovarian Cancer patients in Yazd of Iran from 1999-2018 574
- Habibollah Esmaili, Majid Khadem Rezaeian, Maryam Saberi Kariman, Amin Mansouri, Majid Ghayour Mobarhan**
COVID-19 in Mashhad: Years of life lost and Mortality 583
- Taherzade Chenani Khalil**
Guideline for selecting types of reliability and suitable Intra-class correlation coefficients in clinical research 584
- Soraya Moamer, Javad Faradmal, Khadije Ezzati Rastegar**
Evaluation of the Association between Air Pollutants with cardiovascular and respiratory hospital admissions in Hamadan, Iran, 2014 588
- Davood Tanbakouchi, Vahid Ghavami, Majid Ghayour Mobarhan, Habibollah Esmaeili**
Assessing the accuracy of machine learning algorithms and their application in determining the factors related to the survival of coronary heart disease in Mashhad 589



Network on Research and Postgraduate Education in Biophysics, Biotechnology and Environmental Health

PDF Compressor Free Version



Biophysics

Lectures

Arifa Baghirova, Khayala Mammadova

The research of integral conductivity and single ion channels in cell and bilayer lipid membranes at the presence of macrocycle compounds

592

R. I. Khalilov, I. S. Ahmadov, A. N. Nasibova

Identification the two type of proton pumps in plasmamembran of water plants

593

Faramarz Mehrnejad

Structure, Dynamics, and Bilayers Perturbing Potency of antimicrobial Peptides into the Different Membranes: A Molecular Dynamics Simulation Study

594

Posters

Pouya Ghaleb, Mahmoud Reza Aghamaali, Fatemeh Moradi

Calculation of toxicity of aqueous and organic extracts of *Gracilaria gracilis* red algae

596

Zainab Amini M.sc, M. Shourian Ph.D., S. M Asghari Ph.D.

FTIR analysis of antiangiogenesis peptide binding to human serum albumin

598

Tayyebbeh Ebrahimi, Hossein Ghafouri

Evaluation of SLN nanoparticle containing sulfonamide derivative as an inducer of apoptosis

599

Zohreh Efati, Mahmoud Reza Aghamaali, Seyed Isaac Hashemy, Seyedeh Shirin Shahangian, Majid Darroudi

Green chemistry approach for the synthesis of ZnO nanoparticles and their cytotoxic effects

600

Amir jafarpour, Mostafa shourian, Havva Rezaee

Evaluation of synthesized gold nanoparticles with reducing sugars as a drug carrier for therapeutic purposes

602

Marziye mirzazad, Mostafa shourian, Havva Rezaee

Evaluation of albumin binding to Lapatinib by fluorescence spectroscopy

603

Shabnam Pedarpour Vajargah, Hossien Ghafouri

Synergistic effect of Doxorubicin and Sulfonamide derivative on induction of apoptosis

604

Marziyeh Ramzanpoor M.sc, S.M Asghari Ph.D, M. Shourian, Ph.D.

Investigation of binding lapatinib to albumin nanoparticles by FTIR

605

Applications of Mathematics in Medical Physics

Lectures

Zahra Ahmadi Ganjeh, Mohammad Amin Mosleh-Shirazi

Variations in relative biological effectiveness of protons estimated using two computational models

608

Azam Janati

A Computational Model of Hepatocellular Carcinoma-Immune System Interactions for In Silico Assessment of Radiotherapy plus Anti-PD-1

609



PDF Compressor Free Version



Davood Khezerloo, Yunus Soleymani

Radiomics as a data mining from ultrasound images to differentiate various objects 611

Seyed Masoud Rezaei, Shabnam Jafarpour Nesheli, Mehdi Fatan Serj, Mansour Zabihzadeh, Nahid Chegeni

Fully automated segmentation of prostate zones on DW-MR images using the U-Net model 618

Zaker Salehi, Zahra Pakkhah

Development a mathematical algorithm to calculate the absorbed dose in bone marrow ray-energy X-during low 619

Posters

Zeinab Sedaghat, Mansour Zabihzadeh

Properties of electron beam scattering foil free in small fields using mcnp 621

Arefeh Sheikholeslami, Elahe Fathipour, Mansour Ansari, Mohammad Mohammadianpanah, Sareh Karbasi, Seyed Hassan Hamed, Nozhat Khanjani, Mohammad Reza Sasani, Peyman Jafari, Reza Fardid, Mohammad Amin Mosleh-Shirazi

Influence of dose calculation accuracy on model predictions of radiotherapy-induced esophagitis 622

Mansour Zabihzadeh, Zeinab Sedaghat

Comparison the lead nano-shield with the common lead shield for 6 MeV electron beam 623

Bioinformatics

Lectures

Amin Alidoost Jehezdani, Seyed Hashem Tabasi

A CNN model for the detection of Covid-19 using lung X-ray images 627

Maryam Azimzadeh Irani, Hossein Askari

Molecular Mechanism of Cellulose Nanofibers Arrangement 634

Mahsa Saadat, Armin Behjati, Fatemeh Zare-Mirakabad, Sajjad Gharaghani

Drug-Target Binding Affinity Prediction Using Transformers 635

Mansoure Sabour, Omid S. Fard, Maryam Sahebari, Morteza Mohammadi

Predicting neuropsychiatric lupus in systemic lupus erythematosus patients by analyzing clinical records using neural network 646

Posters

Mahsa Aghaei

Investigation of plant natural molecules interaction with ACE2 protein 650

Mahmood-ur-Rahman Ansari

Applications of Bioinformatics in Plant genome and proteome analysis 651

Mohammad Darvish Khadem, Saeed Pirmoradi, Ali Shahriari

Design of a new inhibitory tripeptide to affect the ACE enzyme in Covid-19 patients by bioinformatics software 652



Network on Research and Postgraduate Education in Biophysics, Biotechnology and Environmental Health

PDF Compressor Free Version



Farzaneh Eshghi, Leila Karami, Elham Rezaee

In-silico investigation of new triazole derivatives as inhibitors of DPP4 enzyme

660

Mahdi Gheisar, Abolfazl Barzegar

Virtual screening of clinical trial compounds for COVID-19 against the SARS-CoV-2 main protease

661

Malihe Hosseinpour

Bioinformatics Evaluation of TypeI Interferon Pathways in SARS-CoV-2-infected Individuals Based on Microarray Data

662

Leila Karami

Trageting SARS-CoV-2 variants of COVID-19 with some fluoroquinolones: An in-silico study

663

Leila Karami

Behavior evaluation of neutral and protonated Tamoxifen in DPPC lipid bilayer by MD simulation

670

Zohreh Moeini Azghadi

Molecular Docking Study of Boswellic acid inhibitory effect on SARS-COV-2 RNA Polymerase

677

Hossein Samiei Abianeh, Shahram Nazarian

Bioinformatics study and design of a candidate for multi-epitope vaccine against SARS-CoV-2

678

Nahal Tarhandeh

Molecular docking study of Flavonoids against SARS-CoV-2 main protease (Mpro, 3CLpro)

679

Amir Teymourpour, Mohammad Ali Sheikh Beyg Goharrizi

Multi-lead ECG heartbeat classification of heart disease based on HOG local feature descriptor

680

Optimization and Optimal Control in Life Sciences

Lectures

Amin Mansoori, Nasrin Talkhi, Habibollah Esmaily, Somayeh Ghiasi Hafezi, Majid Ghayour-Mobarhan

Assiciation between biofactors, hematological factors and COVID-19 in MASHAD cohort: A machine learning technique

683

Computational Methods in Life Sciences Models

Lectures

Afshin Babaei, Seddigheh Banihashemi

An effective numerical technique to solve a stochastic delayed HIV infection model

688

Ali Fathi1, Mohammad Rashid, Shayan Ranjbarzadeh, Mojtaba Tefagh

Multi-Feasibility Variable Selection

693

Vahid Mohammadi, Mehdi Dehghan

Simulation of a local prostate tumor growth model in two-dimensional tissues

703



PDF Compressor Free Version



Niusha Narimani, Mehdi Dehghan

Predicting the tumor-induced angiogenesis process via a weak form meshless technique

708

Sayed Mahmood Zabetzadeh

A meshless computational technique to deal with a generalized anomalous electrodiffusion of ions in spiny dendrites

713

Posters

Afshin Babaei, Seddigheh Banihashemi

A stochastic model for spread of Covid-19 based on the impact of different safety protocols

719

Zohreh Ghiasi, Davood Ajloo

Evaluation and design of anticancer drugs from the tinib family using docking and QSAR studies

724

Nematollah Heidarloo, Seyed Mahmoud Reza Aghamiri, Parham Alaei, Somayeh Saghmanesh, Zohreh Azma

A modified model-based algorithm for computing dose of kV x-ray beams

725

Negar Karimi Ghahfarokhi, Hojjatollah Saeidi

Modeling molecular phylogenetic inferences using distance methods

726

Environment

Lectures

Jalal Valiallahi, Saideh Khaffaf Roudy

Multivariate statistic for surface water quality assessment: case study of Zohreh river, Hendijan, Iran

729

Posters

Leila Darzian Rostami, Behnam Rasekh, Fahimeh Nemati Mansour, Alireza Nazaralizadeh Zidesarayi

Bioinformatics Analysis of Bacillus thuringiensis biopesticide effect as an alternative of chemicals

740

Fatemeh Nategh, Mostafa Shourian

Green Synthesis of gold nanoparticles using the hydroalcoholic extract of Eryngium caeruleum

741



PDF Compressor Free Version



Network on Research and Postgraduate Education in Biophysics, Biotechnology and Environmental Health

پیام خوشامدگویی

Chairman' s Welcome Message



PDF Compressor Free Version



Dr. Abdolali Basiri
Chairman of the Conference

دکتر عبدالعلی بصیری
رئیس همایش



Network on Research and Postgraduate Education in Biophysics, Biotechnology and Environmental Health

Greetings!

به نام آفریدگار یکتا

Ladies and gentlemen,

As Chairman of the Conference, I take great pride in welcoming all the attendees of the first International and third National Conference on Biomathematics. Specially I take great pride in welcoming Prof. Dr. Manzoor Hussain Soomro, President of ECO Science Foundation and Professor Hossein Salar Amoli, Acting Minister for International Scientific Cooperation.

I hope that this annual conference can provide a good opportunity for exchanging knowledge and experience in this field. We are looking forward to an excellent meeting with great scientists from different countries around the world and sharing new and exciting findings in this conference. I add my best wishes for a successful and fruitful conference and my thanks to all organizers, Scientific, executive and Arbitration, Committee' members, especially Professor Mahdi Behzad for his scientific advice, Dr. Arezou Rezaei, Secretary of the Scientific Committee, for her hard work in holding this conference.

I am also looking forward to seeing you in coming meetings and seminars, here and there, to share our new experience and knowledge with each other!

Thank you

فرهیختگان، بزرگان و بزرگواران سلام. خداوند دانا و رهنمای را سپاس که لطف و فرصتی فرمود تا به توفیق حضرتش برگزاری سومین همایش ملی و اولین همایش بین المللی ریاضیات زیستی را در دانشگاه دامغان آغاز بنماییم. همچنین درود و خوشامد فراوان نثار شما مهمانان گرامی که هرچند به صورت برخط اما با همت بالایتان قدم بردیدگان ما نهاده و خانواده بزرگ دانشگاه دامغان را به افتخار میزبانی خود مفتخر ساختید. بی شک جد و جهد عالمانه شما عزیزان که در قالب مقاله و سخنرانی تجلی پیدا کرده است، موجبات سنگینی در بنای علمی همایش را فراهم خواهد آورد. وظیفه خود می دانم که از همکاری و حسن نظارت انجمن های علمی ریاضی، آمار، بیوانفورماتیک و فیزیک پزشکی در برگزاری همایش در دانشگاه دامغان و حمایت های موسسه بین المللی اکو، مرکز مطالعات و همکاری بین المللی وزارت علوم، فرهنگستان علوم، دانشگاه های تهران و شهید بهشتی تشکر نمایم. مراتب قدردانی و سپاس خود را از دکتر منظور حسین سومرو، رئیس اکو، دکتر حسین سalar آملی، قائم مقام وزیر علوم در امور بین الملل اعلام می دارم. همچنین، لازم است از تلاش اعضای محترم کمیته های علمی اجرایی و داوری همایش به ویژه همکار محترم سرکار خانم دکتر رضایی، دبیر کمیته علمی و استاد بزرگوار جناب آقای دکتر مهدی بهزاد سپاسگزاری نمایم. امیدوارم آنچه در این سه روز می گذرد ثابت کند که ما به حق شایسته میزبانی بوده ایم و به زودی با برطرف شدن همه گیری منحوس

PDF Compressor Free Version



کرونا، شما عزیزان گرمی را در شهر کهن و کویری
دامغان زیارت کنیم. شهری که گرچه قدیمی است اما
چشم به روزگاری روشن و نو دارد. باشد که برگزاری
این همایش و مجالسی از این دست ما را به این روزگار
روشن و نو نزدیک کند. مقدمتان گلباران و توفیق رفیق
راhtan.

Link of the Lecture:

لینک سخنرانی:

<https://drive.google.com/file/d/1cR37wcNX4eOWftBHRCEzCj8-PahWBkH/view?usp=sharing>



Network on Research and Postgraduate
Education in Biophysics,
Biotechnology and Environmental Health



PDF Compressor Free Version



سخنرانی‌ها و پوسترهای نخستین همایش بین المللی و

سومین همایش ملی ریاضیات زیستی

۲۹ دی تا ۱ بهمن ۱۴۰۰

دانشگاه دامغان

Accepted Lectures and Posters at the 1st International and
3rd National Conference on Biomathematics

19-21 January

Damghan University

PDF Compressor Free Version



Network on Research and Postgraduate Education in Biophysics, Biotechnology and Environmental Health

مقاله‌های فارسی

Articles in Persian

PDF Compressor Free Version



مدل سازی ریاضی در علوم زیستی و پزشکی

Mathematical Modeling in Biological and Medical Sciences

PDF Compressor Free Version



سخنرانی‌ها

Lectures

PDF Compressor Free Version

اندازه گیری هم آوایی فاز در شبکه های مغزی کودکان دارای اختلال نقص توجه - بیش - فعالیتی حین مشاهده هیجانات چهره

*شیدا انصاری نسب^۱، فاطمه پرستش^۲، فهیمه نظری مهر^۳، فرناز قاسمی^۴ و سجاد جعفری^۵

^۱ دانشکده مهندسی پزشکی، دانشگاه صنعتی امیرکبیر، تهران، ایران

^۲ دانشکده مهندسی پزشکی، دانشگاه صنعتی امیرکبیر، تهران، ایران

^۳ دانشکده مهندسی پزشکی، دانشگاه صنعتی امیرکبیر، تهران، ایران

^۴ دانشکده مهندسی پزشکی، دانشگاه صنعتی امیرکبیر، تهران، ایران

^۵ دانشکده مهندسی پزشکی، دانشگاه صنعتی امیرکبیر، تهران، ایران

*sh.ansarinasab@aut.ac.ir



Network on Research and Postgraduate Education in Biophysics, Biotechnology and Environmental Health

چکیده: اختلال نقص توجه- بیش فعالی (ADHD) یکی از اختلال های روانشناسی شایع در میان کودکان است که علاوه بر عدم توجه بیش از حد، بیش فعالی و حرکات تکانشی این کودکان را با مشکلات عمده ای در پردازش درست هیجانات چهره دیگران و در نتیجه برقراری روابط اجتماعی مناسب با آن ها مواجه کرده است. در این پژوهش برای اولین بار با استفاده از روش غیرخطی همبستگی بین بردارهای احتمال برگشت های سیگنال ها در فضای فاز به اندازه گیری هم آوایی فاز شبکه های مغزی ۲۲ کودک ADHD و ۲۲ کودک سالم حین مشاهده چهار نوع تحریک هیجانی- بینایی پرداخته شده است. پس از تشکیل شبکه های مغزی افراد و استخراج ویژگی های توپولوژیکی گراف همچون ضریب خوشه بندی و کوتاه ترین طول مسیر، آزمون های آماری مناسب برای بررسی تفاوت های معنی دار (سطح معنی داری ۰/۰۵) بین گروه های مختلف اعمال شده است. نتایج این پژوهش حاکی از میانگین بیشتر هم آوایی فاز و ضریب خوشه بندی و میانگین کمتر کوتاه ترین طول مسیر (۰/۰۵ < مقدار P) در زیر شبکه های متشکل از ارتباطات مغزی قدامی- قدامی، پس سری- قدامی و پس سری- پس سری گروه ADHD نسبت به گروه سالم است. لوب قدامی و پس سری مغز به ترتیب مرکز پردازش هیجانات و بینایی انسان هستند. یافته های این پژوهش می تواند بیان گر نقص در کارکرد این لوب ها در پردازش محرک های هیجانی- بینایی در شبکه های مغزی گروه ADHD باشد.

کلید واژه ها: اختلال نقص توجه- بیش فعالی، هم آوایی فاز، هیجانات چهره، روش غیرخطی، ویژگی های توپولوژیکی گراف.

- مقدمه

امروزه استفاده از سیگنال های الکتروانسفالوگرام^۱ (EEG) افراد به منظور تشخیص اختلال های مغزی به علت مزایایی همچون تفکیک زمانی بالا، هزینه ی ثبت پایین و غیرتهاجمی بودن بیش از پیش مورد توجه محققان قرار گرفته است [۱، ۲]. اختلال نقص توجه- بیش فعالی (ADHD) یکی از شایع ترین اختلال های روانشناسی در میان کودکان به خصوص جنس مذکر است. کودکان دارای این اختلال علاوه بر مشخصه هایی همچون بی توجهی بیش از حد، بیش فعالی و حرکات تکانشی، در بازشناسی درست هیجانات چهره و در نتیجه برقراری روابط اجتماعی سالم با دیگران با مشکلات زیادی مواجه هستند [۳]. تعداد زیادی از پژوهش ها نقص در کارکرد شبکه های مغزی افراد دارای اختلال ADHD را مرتبط با نقص در ارتباطات کارکردی نواحی مختلف مغز گزارش داده اند. یکی از روش های مورد استفاده در بررسی ارتباطات کارکردی شبکه های مغزی افراد دارای اختلال ADHD اندازه گیری میزان هم آوایی فاز بین سیگنال های EEG ثبت شده از این افراد است. برخی از پژوهش ها وجود الگوهای هم آوایی فاز متفاوت در شبکه های مغزی دو گروه ADHD و سالم را گزارش داده اند [۴، ۵]. این محققان اغلب از روش هایی همچون مقدار قفل شدگی فاز^۲ (PLV) و شاخص تاخیر فاز^۳ (PLI) که بر مبنای تبدیل های خطی همچون تبدیل هیلبرت^۴ یا ویولت^۵ عمل می کنند برای اندازه گیری میزان هم آوایی فاز بین سیگنال های عصبی استفاده کرده اند. نتایج حاصل از بررسی های انجام گرفته بر روی ویژگی های سیگنال های EEG بیان گر رفتار غیرخطی و آشوب گونه ای این سیگنال ها است [۶، ۷]. Xingyuan و همکاران با استخراج ویژگی هایی همچون بعد همبستگی و نماهای لیاپانوف

¹ Electroencephalogram

² Attention Deficit Hyperactivity Disorder

³ Phase Locking Value

⁴ Phase Lag Index

⁵ Hilbert

⁶ Wavelet

PDF Compressor Free Version



Network on Research and Postgraduate Education in Biophysics, Biotechnology and Environmental Health

سیگنال های EEG وجود رفتار آشوبی را در این سیگنال ها نشان دادند [۷]. بنابراین به نظر می رسد روش هایی که براساس الگوریتم های غیرخطی میزان هم آوایی فاز بین سیگنال های EEG را بررسی می کنند بهتر از روش های خطی قادر به آشکارسازی ارتباطات غیرخطی بین نواحی مختلف شبکه های مغزی باشند. یکی از روش های غیرخطی و غیرپارامتری اندازه گیری میزان هم آوایی فاز بین سیگنال های EEG روش همبستگی بین بردارهای احتمال برگشت مسیر متغیرهای حالت سیگنال ها^۷ (CPR) در فضای فاز است. بسیاری از مطالعات توانایی بالای این روش غیرخطی را که براساس بازسازی مسیر متغیرهای حالت سیگنال در فضای فاز است در تشخیص بیماری صرع نشان داده اند [۸، ۹]. در پژوهشی Rangaprakash و همکاران روش CPR را برای ارزیابی صرع عمومی و محلی به کار بردند. تحلیل های انجام شده بر روی صرع محلی بیان گر توانایی بالای این روش در تشخیص محل صرع متمرکز بود. همچنین نتایج حاصل از بررسی صرع عمومی نشان داد که این روش می تواند به خوبی رفتار شبکه های مغزی را قبل و در طول صرع متمایز کند [۸]. در پژوهشی دیگر Wang و همکاران با مقایسه ی روش CPR با دیگر روش های هم آوایی فاز شامل PLV و PLI نشان دادند که این روش قابلیت بیشتری را در تشخیص صرع های جزئی نسبت به دیگر روش ها نشان می دهد [۹]. با وجود کاربرد بسیار روش CPR در تشخیص صرع، این روش تاکنون برای بررسی شبکه های مغزی افراد دارای اختلال ADHD حین مشاهده ی هیجانات چهره به کار نرفته است. درحالی که ممکن است این روش به خوبی بتواند ارتباطات غیرخطی بین سیگنال های غیرایستای EEG را به خصوص حین پردازش هیجانات چهره آشکار کند. بدین منظور در این پژوهش برای اولین بار به اندازه گیری میزان هم آوایی فاز در شبکه های مغزی کودکان دارای اختلال ADHD و سالم براساس روش CPR حین مشاهده ی چهار نوع هیجان چهره ی خشم، شادی، غم و خنثی پرداخته شده است. پس از پیش پردازش سیگنال های EEG به منظور دستیابی به سیگنال های تمیز، میزان هم آوایی فاز بین تمامی جفت الکترودهای ثبت سیگنال محاسبه می شود. در ادامه براساس تئوری گراف شبکه های مغزی همه ی افراد در دو گروه ADHD و سالم تحت هر چهار نوع هیجان چهره ی خشم، شادی، غم و خنثی و غم تشکیل داده می شود. سپس ویژگی هایی همچون ضریب خوشه بندی و کوتاه ترین طول مسیر از این شبکه های مغزی استخراج شده و با استفاده از آزمون های آماری مناسب بین دو گروه ADHD و سالم در همه ی گروه های هیجانی مقایسه می شود.

۲- روش تحقیق

۲-۱- فرآیند ثبت و پیش پردازش داده ها

در این پژوهش از سیگنال های EEG ۶۲ کاناله ی ۲۲ کودک دارای اختلال ADHD و ۲۲ کودک سالم حین مشاهده ی چهار نوع هیجان چهره ی خشم، شادی، غم و خنثی با فرکانس نمونه برداری ۵۱۲ هرتز^۸ استفاده شده است [۳]. محرک های هیجانی به طور تصادفی در هر چهار نوع هیجان چهره به افراد ارائه شده و در هر تحریک سیگنال به مدت یک ثانیه قبل از تحریک و دو ثانیه بعد از آن ثبت شده است. بعد از ثبت و جمع آوری سیگنال های EEG، به منظور حذف نویز و آرتیفکت های فرکانس بالا و همچنین نویز برق شهر به ترتیب از یک فیلتر باترورت مرتبه ی ۳ با فرکانس های قطع ۱ و ۸۰ هرتز و یک فیلتر ناچ با فرکانس قطع ۵۰ هرتز استفاده شده است. آرتیفکت های چشمی نیز با اعمال روش آنالیز مولفه های مستقل از سیگنال های EEG حذف شده اند. در ادامه برای جلوگیری از ایجاد هم آوایی کاذب بین سیگنال ها روش چگالی منبع جریان [۱۰] با استفاده از جعبه ابزار CSD نرم افزار متلب نسخه ی ۲۰۲۰ اعمال شده است. در نهایت کل باند فرکانسی سیگنال به پنج زیرباند دلتا، تتا، آلفا، بتا و گاما تقسیم شده است. تمامی تحلیل های بعدی این پژوهش بر روی باند فرکانسی گاما انجام شده است که مطابق پژوهش های پیشین بیشترین فعالیت را در مقابل محرک های هیجانی نشان می دهد [۳، ۱۱].

۲-۲- تشکیل شبکه های مغزی و استخراج زیرشبکه های معنی دار براساس روش CPR

در این بخش از پژوهش هدف تشکیل شبکه های مغزی افراد براساس روش CPR است. بدین منظور میزان هم آوایی فاز بین همه ی جفت الکترودهای ثبت سیگنال با استفاده از روش CPR محاسبه شده است. در این روش ابتدا مسیرهای متغیرهای حالت سیگنال ها در فضای فاز پس از تخمین بعد و تاخیر مناسب بازسازی می شوند و سپس میزان همبستگی بین بردارهای احتمال برگشت های دو سیگنال به ازای مقادیر مختلف تاخیر به عنوان معیاری از هم آوایی فاز بین آن ها در نظر گرفته می شود [۹]. پس از اعمال روش CPR، برای هر فرد در دو گروه ADHD و سالم در هر چهار نوع هیجان چهره ماتریس هایی با ابعاد $N \times N$ ($N=62$) به دست می آید که هر کدام از درایه های آن ها بیان گر میزان هم آوایی فاز بین جفت الکترودهای نظیر است. با در نظر گرفتن الکترودهای ثبت سیگنال به عنوان گره های شبکه و میزان هم آوایی فاز بین آن ها به عنوان وزن یال های متصل کننده ی این گره ها شبکه های مغزی همه ی افراد در تمامی گروه های هیجانی تشکیل داده می شود. سپس زیرشبکه های مغزی معنی دار با انتخاب جفت الکترودهایی که از نظر اختلاف میزان CPR بین دو گروه ADHD و سالم تفاوت معنی داری (<0.05 مقدار P) را نشان می دهند در همه ی گروه های هیجانی استخراج شده و برای تحلیل های بعدی پژوهش مورد استفاده قرار گرفته اند.

۲-۳- استخراج ویژگی های توپولوژیکی از زیرشبکه های مغزی

در این پژوهش دو ویژگی کوتاه ترین طول مسیر و ضریب خوشه بندی به ترتیب به عنوان معیارهایی از جمع پذیری و جداسازی کارکردی شبکه از زیرشبکه های مغزی همه ی افراد دو گروه ADHD و سالم در هر چهار نوع هیجان چهره استخراج شده است. کوتاه ترین طول مسیر هر شبکه با میانگین گیری از کوتاه ترین طول مسیرهای بین هر دو گره ی شبکه محاسبه می شود. این معیار به فهم میزان جمع پذیری و انتشار اطلاعات شبکه در مقیاس عمومی کمک می کند [۴]. ضریب

⁷ Correlation between Probability of Recurrences

⁸ Hertz

PDF Compressor Free Version

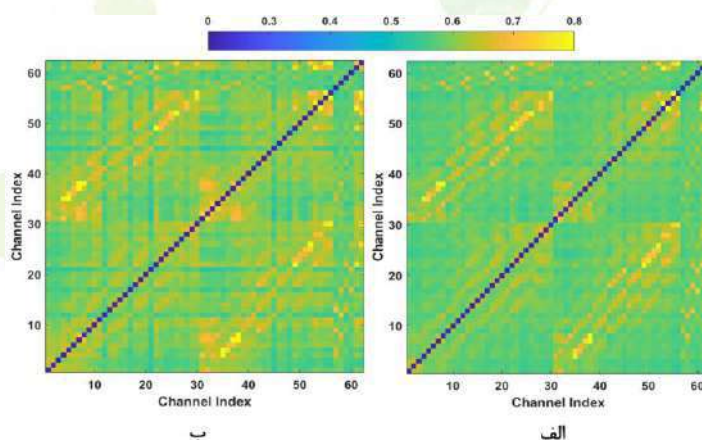
خوشه‌بندی هر شبکه نیز با میانگین‌گیری از وزن یال‌های متصل به هر گرهی شبکه که با هر دو گرهی دیگر شبکه یک مثلث را تشکیل می‌دهند به‌دست می‌آید. با استفاده از این معیار می‌توان فهمید که میزان جداسازی اطلاعات شبکه در میان زیر واحدهای تشکیل‌دهنده‌ی آن در مقیاس محلی چگونه است [۴].

۴-۲- تحلیل‌های آماری

داده‌های این پژوهش در دو گروه ADHD و سالم و در چهار نوع هیجان چهره‌ی خشم، شادی، خنثی و غم طبقه‌بندی می‌شوند. با توجه به توزیع نرمال داده‌ها در گروه‌های مختلف، برابری واریانس‌ها و وابستگی آن‌ها در گروه‌های هیجانی به‌منظور بررسی تفاوت‌های معنی‌دار (سطح معنی‌داری ۰/۰۵) در این گروه‌ها از آزمون آماری تحلیل واریانس با اندازه‌گیری‌های مکرر^۹ و آزمون تعقیبی دان-سیداک استفاده شده‌است. تمامی تحلیل‌های این پژوهش در نرم افزار متلب نسخه‌ی ۲۰۲۰ انجام شده‌است.

۳- یافته‌ها

در این بخش به بیان مهم‌ترین یافته‌های این پژوهش پرداخته شده‌است. شکل (۱) میانگین ماتریس‌های CPR دو گروه ADHD و سالم را در هیجان خشم باند گاما نشان می‌دهد. با توجه به این ماتریس‌ها در برخی از جفت الکترودها مقدار CPR و در نتیجه هم‌آوایی فاز گروه ADHD بیشتر از گروه سالم است. شکل (۲) بیان‌گر نمودار کانتور میانگین ماتریس‌های CPR زیرشبکه‌های مغزی استخراج شده در دو گروه ADHD و سالم در هیجان خشم باند گاما است. با توجه به این شکل، میزان CPR و در نتیجه هم‌آوایی فاز برخی از جفت الکترودهای نظیر در گروه ADHD بیشتر از گروه سالم است. در شکل (۳) محل و نام همه‌ی الکترودهای ثبت سیگنال و همچنین جفت الکترودهای تشکیل‌دهنده‌ی زیرشبکه‌ی استخراج شده‌ی معنی‌دار از نظر اختلاف CPR بین دو گروه ADHD و سالم آمده‌است. با توجه به این شکل جفت الکترودهای مربوط به ارتباطات قدامی- قدامی (AF3-AF4، AF7-F2)، قدامی- پس‌سری (PO7-AF3) و پس‌سری- پس‌سری مغز (PO7-PO8) بیشترین اختلاف معنی‌دار (۰/۰۵ < مقدار P) را از نظر میزان هم‌آوایی فاز بین دو گروه ADHD و سالم نشان داده‌اند. جدول (۱) آماره‌های محاسبه شده و نتایج آزمون‌های آماری مربوط به میانگین CPR، کوتاه‌ترین طول مسیر و ضریب خوشه‌بندی استخراج شده از زیرشبکه‌های مغزی دو گروه ADHD و سالم تحت چهار نوع هیجان چهره را نشان می‌دهد. شکل‌های (۴) و (۵) نیز بیان‌کننده‌ی نمودارهای میله‌ای مربوط به جدول (۱) هستند. با توجه به جدول (۱) و شکل‌های (۴) و (۵) میانگین CPR (هم‌آوایی فاز) و ضریب خوشه‌بندی زیرشبکه‌های گروه ADHD در هر چهار نوع هیجان چهره به‌طور معنی‌داری (۰/۰۵ < مقدار P) بیشتر از گروه سالم است. میانگین کوتاه‌ترین طول مسیر در زیرشبکه‌های گروه ADHD به‌طور معنی‌داری (۰/۰۵ < مقدار P) کمتر از گروه سالم است.



شکل ۱- میانگین ماتریس CPR در هیجان خشم گروه الف) سالم و ب) ADHD در باند گاما. ابعاد این ماتریس‌ها N×N است که N=۶۲ تعداد کل الکترودهای ثبت سیگنال را نشان می‌دهد. هر درایه‌ی این ماتریس با توجه به رنگ اختصاص داده شده به آن بیان‌گر میزان هم‌آوایی فاز بین جفت الکترودهای نظیر است.

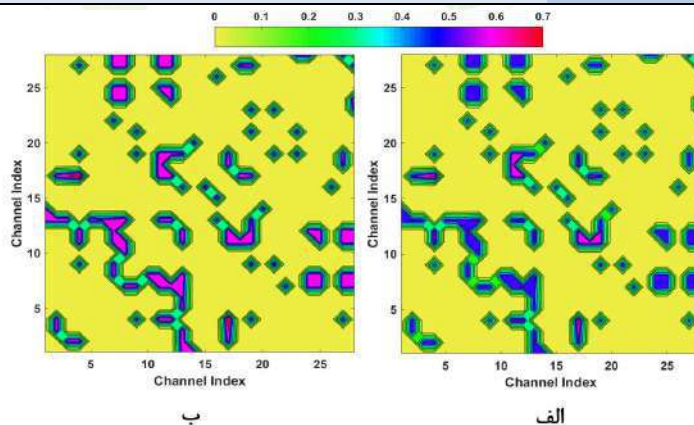
جدول ۱- آماره‌های محاسبه شده و همچنین مقادیر P حاصل از اجرای آزمون‌های آماری بر روی مقادیر CPR و ویژگی‌های گراف استخراج شده از زیرشبکه‌های مغزی

⁹ Repeated Measure ANNOVA

PDF Compressor Free Version



مقدار CPR	انحراف استاندارد $\pm$ میانگین			
	خشم	شادی	خستگی	غم
مقدار P	ADHD	0.1109 ± 0.0246	0.1120 ± 0.0248	0.1119 ± 0.0248
	سالم	0.1011 ± 0.0225	0.1018 ± 0.0226	0.1018 ± 0.0226
		0.0030^{**}	0.0036^{**}	0.0081^{**}
کوتاه ترین طول مسیر	ADHD	3.8891 ± 0.1619	3.8387 ± 0.1594	3.8455 ± 0.1600
	سالم	4.2469 ± 0.1758	4.2049 ± 0.1732	4.1848 ± 0.1731
		0.0047^{**}	0.0040^{**}	0.0049^{**}
فربین خوشه بندی	ADHD	0.2019 ± 0.0177	0.2037 ± 0.0178	0.2037 ± 0.0178
	سالم	0.1841 ± 0.0161	0.1852 ± 0.0162	0.1867 ± 0.0163
		0.0034^{**}	0.0048^{**}	0.0057^{**}

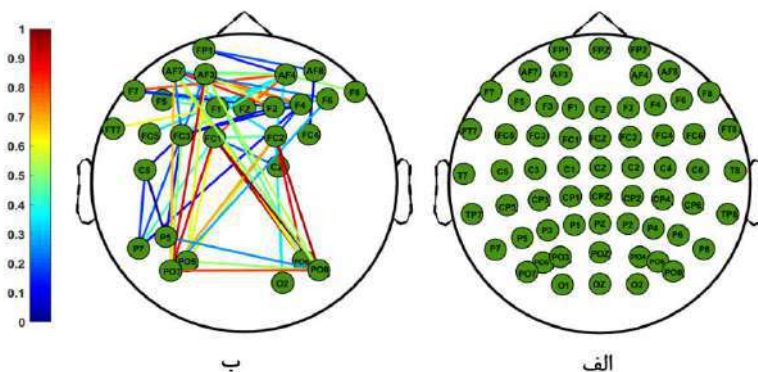


شکل ۲- میانگین ماتریس CPR زیر شبکه های مغزی استخراج شده در هیجان خشم گروه الف) سالم و ب) ADHD در باند گاما. ابعاد این ماتریس ها $n \times n$ است که $n=28$ تعداد کل الکترودهای تشکیل دهنده زیر شبکه های مغزی را نشان می دهد. هر درایه ی این ماتریس با توجه به رنگ اختصاص داده شده به آن بیان گر میزان هم آوایی فاز بین جفت الکترودهای نظیر است.

PDF Compressor Free Version

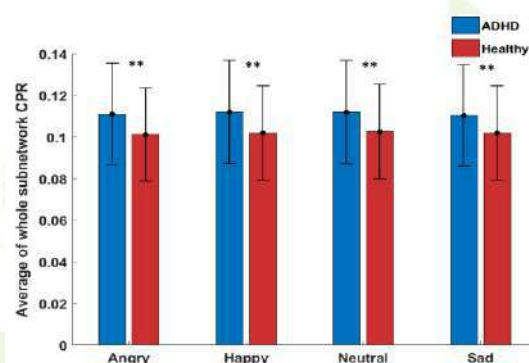


Network on Research and Postgraduate Education in Biophysics, Biotechnology and Environmental Health

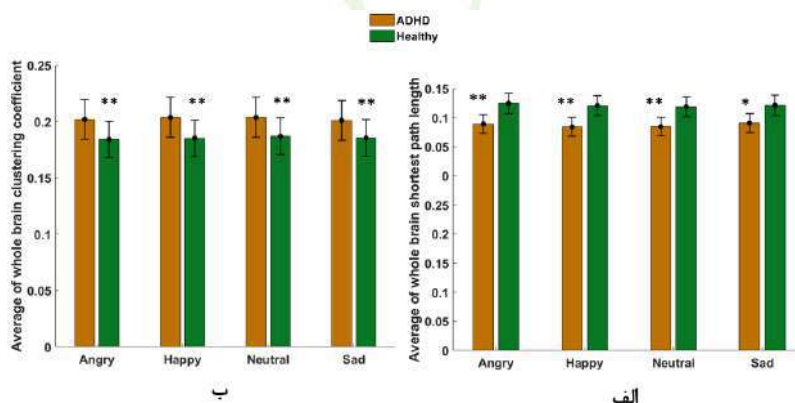


شکل ۳- الف) محل و نام همه ی جفت الکترودهای ثبت سیگنال و ب) یال ها و گره های تشکیل دهنده ی زیرشبکه ی مغزی معنی دار از نظر میزان اختلاف CPR بین دو گروه ADHD و سالم. در این شکل تنها جفت الکترودهایی نشان داده شده است که تفاوت معنی داری را از نظر میانگین CPR بین دو گروه نشان داده اند. وزن یال های متصل کننده ی این جفت الکترودها متناسب با رنگ اختصاص داده شده به آن ها و برابر با میزان اختلاف هم آوایی فاز بین دو گروه می باشد.

در جدول (۱) و همچنین نمودارهای میله ای شکل های (۴) و (۵) علامت * بیان گر مقادیر P کمتر از ۰/۰۵ و علامت ** نیز بیان گر مقادیر P کمتر از ۰/۰۱ است.



شکل ۴- نمودارهای میله ای میانگین CPR در زیرشبکه های مغزی دو گروه سالم و دارای اختلال ADHD در هر چهار نوع هیجان چهره. نقاط رسم شده در وسط نمودارهای میله ای هر گروه نشان دهنده ی میانگین CPR و خطوط عمودی خطای رسم شده در طرفین این نقاط نشان دهنده ی انحراف استاندارد CPR در گروه مربوطه است.



شکل ۵- نمودارهای میله ای میانگین الف) کوتاه ترین طول مسیر و ب) ضریب خوشه بندی زیرشبکه های مغزی دو گروه سالم و دارای اختلال ADHD در هر چهار نوع هیجان چهره. نقاط رسم شده در وسط نمودارهای میله ای هر گروه نشان دهنده ی میانگین و خطوط عمودی خطای رسم شده در طرفین این نقاط نشان دهنده ی انحراف استاندارد ویژگی مربوطه در هر گروه است.

PDF Compressor Free Version



۴- بحث و نتیجه گیری

در این پژوهش به تحلیل میزان هم‌آوایی فاز در شبکه‌های مغزی کودکان دارای اختلال ADHD و سالم حین مشاهده‌ی چهار نوع هیجان چهره‌ی خشم، شادی، غم و خنثی با استفاده از روش غیرخطی CPR پرداخته شد. نتایج حاصل از این پژوهش را می‌توان به شرح زیر بیان کرد:

(۱) یافته‌های این پژوهش نشان داد که اغلب جفت الکترودهای با تفاوت معنی‌دار قوی (<0.05 مقدار P) از نظر اختلاف میزان CPR بین دو گروه ADHD و سالم در لوب قدامی مغز قرار دارند. این نتایج در راستای دستاوردهای احمدلو و همکاران می‌باشد [۱۲]. در این پژوهش محققان نشان داده‌اند که میزان هم‌آوایی لوب قدامی مغز به‌طور معنی‌داری (<0.05 مقدار P) متفاوت با گروه سالم است.

(۲) در این پژوهش جفت الکترودهای FC1-PO7 و AF3-PO7 بیشترین اختلاف معنی‌دار (<0.05 مقدار P) را از نظر میزان CPR بین دو گروه ADHD و سالم نشان دادند که بیان‌گر فعالیت بالای لوب پس‌سری مغز است. در پژوهش [۳] نیز فعالیت زیاد لوب پس‌سری مغز گروه ADHD نسبت به گروه سالم در باند گامای سیگنال‌های EEG گزارش شده‌است.

(۳) نتایج این پژوهش نشان دهنده‌ی میانگین ضریب خوشه‌بندی بیشتر و کوتاه‌ترین طول مسیر کمتر معنی‌دار (<0.05 مقدار P) زیرشبکه‌های مغزی گروه ADHD نسبت به گروه سالم است. نتایج مشابه در پژوهش [۱۳] نیز گزارش شده‌است.

یافته‌های حاصل از این پژوهش نشان داد که ویژگی‌های توپولوژیکی زیرشبکه‌های مغزی گروه ADHD به‌طور معنی‌داری (<0.05 مقدار P) متفاوت با گروه سالم است. ضریب خوشه‌بندی بالا در گروه ADHD بیان می‌کند که جداسازی اطلاعات در زیرواحدهای تشکیل‌دهنده‌ی شبکه‌های مغزی این گروه به‌طور غیرعادی بیشتر از گروه سالم است. همچنین میانگین کمتر کوتاه‌ترین طول مسیر در گروه ADHD نسبت به گروه سالم نشان‌دهنده‌ی جمع‌پذیری اطلاعات بالای زیرشبکه‌های گروه ADHD است. بنابراین یافته‌های این پژوهش حاکی از انتشار اطلاعات زیاد غیرعادی در هر دو مقیاس محلی و عمومی در زیرشبکه‌های گروه ADHD نسبت به گروه سالم است که خود می‌تواند دلیلی برای میزان هم‌آوایی فاز بالا در زیرشبکه‌های گروه ADHD باشد. بیشترین اختلاف هم‌آوایی فاز معنی‌دار در ارتباطات پس‌سری-قدامی، پس‌سری-پس‌سری و قدامی-قدامی مغز در گروه ADHD ممکن است نشان‌دهنده‌ی نقش بسیار مهم لوب‌های قدامی و پس‌سری مغز در تمایز رفتار غیرخطی شبکه‌های مغزی دو گروه ADHD و سالم باشد. لوب‌های قدامی و پس‌سری مغز به‌ترتیب مسئول پردازش هیجانات چهره و بینایی انسان هستند [۱۴، ۱۵]. نقص در کارکرد این لوب‌ها می‌تواند بیان‌گر نقص عملکرد شبکه‌های مغزی گروه ADHD در پردازش محرک‌های هیجانی-بینایی ارایه شده به آن‌ها باشد که خود منجر به ایجاد واکنش‌های متفاوت در این افراد می‌شود. نتایج حاصل از این پژوهش نشان داد که تحلیل هم‌آوایی فاز شبکه‌های مغزی دو گروه ADHD و سالم با استفاده از روش غیرخطی CPR می‌تواند به خوبی تمایز رفتار شبکه‌های مغزی این دو گروه را در مقابل محرک‌های هیجانی نشان دهد. لازم است مطالعات بیشتری در این زمینه انجام شود تا با طراحی وظایف مختلف به بررسی دقیق‌تر رفتار شبکه‌های مغزی گروه ADHD نسبت به گروه سالم بپردازند.

مراجع:

- [1] Ahmadlou M, Adeli H. Electroencephalograms in diagnosis of autism. Comprehensive Guide to Autism. 2014;327-43.
- [2] Ortiz A, Martinez-Murcia FJ, Luque JL, Giménez A, Morales-Ortega R, Ortega J. Dyslexia diagnosis by eeg temporal and spectral descriptors: An anomaly detection approach. International journal of neural systems. 2020;30:2050029.
- [3] Razavi MS, Tehranidoost M, Ghassemi F, Purabassi P, Taymourtash A. Emotional face recognition in children with attention deficit/hyperactivity disorder: Evidence from event related gamma oscillation. Basic and Clinical Neuroscience. 2017;8:419.
- [4] Wang Z-M, Zhou R, He Y, Guo X-M. Functional Integration and Separation of Brain Network Based on Phase Locking Value During Emotion Processing. IEEE Transactions on Cognitive and Developmental Systems. 2020.
- [5] Yordanova J, Banaschewski T, Kolev V, Woerner W, Rothenberger A. Abnormal early stages of task stimulus processing in children with attention-deficit hyperactivity disorder-evidence from event-related gamma oscillations. Clinical Neurophysiology. 2001;112:1096-108.
- [6] Acharya UR, Sree SV, Chattopadhyay S, Yu W, Ang PCA. Application of recurrence quantification analysis for the automated identification of epileptic EEG signals. International journal of neural systems. 2011;21:199-211.
- [7] Xingyuan W, Chao L. Researches on chaos phenomenon of EEG dynamics model. Applied Mathematics and Computation. 2006;183:30-41.

PDF Compressor Free Version



- [8] Rangaprakash D, Pradhan N. Study of phase synchronization in multichannel seizure EEG using nonlinear recurrence measure. *Biomedical Signal Processing and Control*. 2014;11:114-22.
- [9] Wang L, Long X, Aarts RM, van Dijk JP, Arends JB. A broadband method of quantifying phase synchronization for discriminating seizure EEG signals. *Biomedical Signal Processing and Control*. 2019;52:371-83.
- [10] Perrin F, Pernier J, Bertrand O, Echallier J. Spherical splines for scalp potential and current density mapping. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*. 1989;72:184-7.
- [11] Sorinas J, Fernandez-Troyano JC, Ferrandez JM, Fernandez E. Cortical Asymmetries and Connectivity Patterns in the Valence Dimension of the Emotional Brain. *International journal of neural systems*. 2020;30:2050021.
- [12] Ahmadi M, Adeli H. Wavelet-synchronization methodology: a new approach for EEG-based diagnosis of ADHD. *Clinical EEG and neuroscience*. 2010;41:1-10.
- [13] Ahmadi M, Adeli H, Adeli A. Graph theoretical analysis of organization of functional brain networks in ADHD. *Clinical EEG and neuroscience*. 2012;43:5-13.
- [14] Pitcher D, Walsh V, Duchaine B. The role of the occipital face area in the cortical face perception network. *Experimental brain research*. 2011;209:481-93.
- [15] Stuss DT, Knight RT. Principles of frontal lobe function: Oxford University Press; 2013.



Network on Research and Postgraduate Education in Biophysics, Biotechnology and Environmental Health

Measuring the phase synchronization in the ADHD brain networks while observing facial emotions

*Sheida Ansarinassab¹, Fatemeh Parastesh², Fahimeh Nazarimehr³, Farnaz Ghassemi⁴, Sajad Jafari⁵

¹ Biomedical Engineering Department, Amirkabir University of Technology, Tehran, Iran

² Biomedical Engineering Department, Amirkabir University of Technology, Tehran, Iran

³ Biomedical Engineering Department, Amirkabir University of Technology, Tehran, Iran

⁴ Biomedical Engineering Department, Amirkabir University of Technology, Tehran, Iran

⁵ Biomedical Engineering Department, Amirkabir University of Technology, Tehran, Iran

*sh.ansarinassab@aut.ac.ir

Abstract— Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) is one of the most common psychological disorders among children, which in addition to lack of attention, hyperactivity, and impulsive movements, has faced these children with major problems in the proper facial emotions processing of others resulting in establishing inappropriate social relationships. In this study, for the first time, the nonlinear Correlation between the Probability of Recurrences of signals (CPR) method is used to measure the phase synchronization in the brain networks of 22 ADHD children and 22 healthy ones while observing four types of emotional-visual stimulations. After constructing the brain networks of all individuals and extracting the topological graph features such as clustering coefficient and the shortest path length, appropriate statistical tests are applied to examine significant differences (significance level 0.05) between groups. This study results indicate the higher mean phase synchronization and clustering coefficient and the lower mean shortest path length (P-Value <0.05) in the ADHD subnetworks consisting of frontal-frontal, occipital-frontal, and occipital-occipital brain connectivity than healthy ones. The frontal and occipital brain lobes are the human emotional and visual processing centers, respectively. These findings can represent a deficit in these lobes' function of the ADHD brain networks in processing emotional-visual stimuli.

Keywords—Attention Deficit Hyperactivity Disorder, Phase synchronization, Facial emotions, Nonlinear method, Topological graph features.

شناسایی چرخه حدی تیروئید در داده‌های واقعی

آر تا امیر جمشیدی^۱، غلامرضا رکنی لموکی^{۱*}

^۱ آزمایشگاه تحقیقاتی پیشرفته سیستم‌های زیستی و سرطان، دانشکده ریاضی، آمار و علوم کامپیوتر، دانشکده علوم، دانشگاه تهران، تهران، ایران

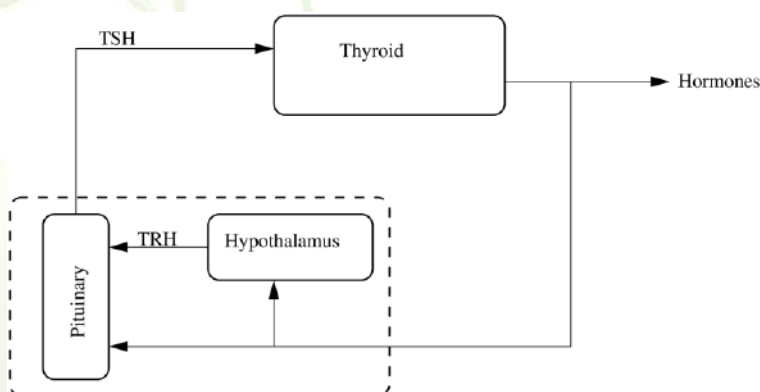
* نویسنده مسئول: rokni@ut.ac.ir

چکیده: بر اساس شبیه سازی های انجام شده از مدل بعد بالای تیروئید، ارائه شده در کارهای قبلی، تصویر عملکرد عادی تیروئید در صفحه‌ی دو بعدی T3 و T4، یک خم بسته محدب است که چرخه حدی تیروئید خوانده می شود. این چرخه حدی، که از نظر دینامیکی پایدار مجانبی سراسری است، بسیاری از جزییات مربوط به دینامیک تیروئید را بیان می کند. در این مقاله، چرخه های حدی تیروئید با استفاده از الگوریتم های محاسباتی پیشنهادی، در داده های واقعی برای افراد سالم و بیمار شناسایی می شوند. این داده ها از آزمایشهای استاندارد بدست آمده اند و شامل دو دسته اند. دسته نخست شامل افرادی است که بدون بیماری مرتبط یا موثر بر عملکرد تیروئید گزارش شده اند. چرخه حدی این دسته را مبنای مقایسه سایر حالت ها قرار داده ایم. دسته دوم افرادی که با بیماری مرتبط یا موثر بر عملکرد تیروئید گزارش شده اند، که نشان دهنده دو نوع کلی کم کاری و پرکاری تیروئید هستند. با مقایسه چرخه های حدی، منشاء احتمالی این اختلالات در دو چارچوب سرکوب ید برداری و مشکل ماشینی داخلی تیروئید تشخیص داده شده اند.

کلید واژه‌ها: داده های واقعی تیروئید، چرخه حدی، الگوریتم، ویژگی های هندسی

۱- مقدمه

در زمینه عملکرد نامناسب تیروئید مطالعات وسیعی صورت گرفته است [4]. برای افراد مراجعه کننده، کمیت های سه هورمون اساسی تیروئید T3، T4 و TSH، مطابق با استانداردهای آزمایشگاهی مورد ارزیابی قرار می گیرند. بر این اساس، مدلی که این سه کمیت را در بر گیرد، حائز اهمیت است. مدلسازی ریاضی تیروئید به نیمه نخست سده بیستم میلادی برمیگردد. در مدل های اولیه وجود سازوکارهای نوسانی از جمله نوسان-آرامش، تشخیص داده شد [1]. در سده بیست و یکم میلادی، مقوله فیدبک، که پیش از این در تیروئید شناخته شده بود با دقت قابل توجهی مورد مطالعه قرار گرفت [2]، [3]. بدین ترتیب، ساختن مدلی که در آن سه کمیت مهم تیروئید، به عنوان یک زیر سیستم قابل مطالعه باشند، امکان پیوند یافته های شبیه سازی شده با داده های واقعی را فراهم می کند. برای ساختن چنین مدلی برای تیروئید، نمودار بلوکی تیروئید، به صورت شکل ۱ رسم شده است.



شکل ۱: هورمون های خروجی تیروئید، به عنوان فیدبک وارد مجموعه هیپوفیز-هیپوتالاموس می شوند. هورمون TRH سیگنال هیپوتالاموس را به هیپوفیز می رساند و در نهایت سیگنال فیدبک از طریق هورمون TSH از این مجموعه به تیروئید وارد می شود. این سیستم فیدبک وظیفه تنظیم عملکرد و کنترل موضعی تیروئید را بر عهده دارد.

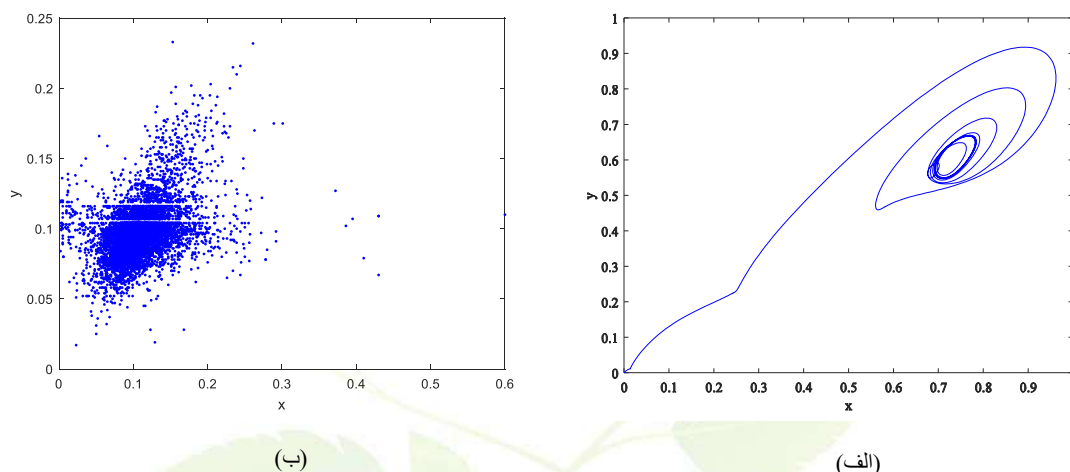
بر اساس نمودار شکل ۱، مدلی موضعی برای تیروئید در قالب یک دستگاه معادلات دیفرانسیل مرتبه ۲۳ با ۶۰ پارامتر در [5] ارائه شده است. یکی از جنبه های مهم مدل ارائه شده نشان دادن وجود چرخه ای حدی در عملکرد عادی تیروئید است. در ضمن، نشان داده شد که در حالت عملکرد غیر عادی، تا محدوده بسیار وسیعی از عمق و وسعت بیماری ها، تیروئید ساختار چرخه حدی را نگه می دارد، هر چند مشخصات هندسی آن تغییر می کند. افزایش شدت بیماری ممکن است علاوه بر تغییر مشخصات هندسی، منجر به تغییر در توپولوژی رفتار تیروئید گردد. در چنین وضعیتی، امکان رخ دادن آشوب وجود دارد. استوار

PDF Compressor Free Version

بودن تیروئید در نگهداری چرخه حدی، در برابر دامنه قابل قبولی از اختلال وارده به بدن، به ابزاری برای کنترل تیروئید تبدیل می شود. بر این اساس، تمرکز بر کنترل موضعی چرخه حدی، منجر به کنترل پارۀ ای موضعی تیروئید، و در پی آن، به کنترل فعالیت های مرتبط با هورمون های تیروئید منجر خواهد شد. این مقاله در چند بخش به صورت زیر تنظیم شده است. در بخش ۲ به بیان مختصر جزئیات مربوط به شبیه سازی مدل سازی [5] می پردازیم. در این بخش داده های خام مربوط به زیر سیستم T3-T4 برگرفته از مرجع [6] معرفی خواهند شد. در بخش ۳، الگوریتمی برای شناسایی چرخه های حدی برای داده های واقعی ارائه می گردد. در بخش ۴ نتیجه گیری و توضیحات تکمیلی ارائه شده است.

۲- شبیه سازی مدل تیروئید

مدل ریاضی جامع برای تیروئید در قالب یک دستگاه معادلات دیفرانسیل مرتبه ۲۳ با ۶۰ پارامتر در [5] ارائه گردید و نشان داده شده است که عملکرد طبیعی تیروئید در قالب یک چرخه حدی صورت می پذیرد. در میان این ۲۳ متغیر اصلی و مهم در مدل سازی تیروئید، سه متغیر T4، T3 و TSH، از منظر اندازه گیری اهمیت پیدا می کنند. زیرا اندازه گیری غلظت این سه هورمون، که به ترتیب با x و y و u نشان داده می شوند، بخشی از آزمایشهای استاندارد تیروئید است. بدین ترتیب تصویر چرخه حدی تیروئید از فضای ۲۳ بعدی به فضای ۳ بعدی (x, y, u) و یا فضای دو بعدی (x, y) با هدف مقایسه با داده های آزمایشگاهی معقول به نظر می رسد. این پرسش پیش می آید که در عمل، تصویر چنین چرخه حدی در فضای دو بعدی (x, y) چگونه است. بر اساس مدل سازی [5]، تصویر چرخه حدی نرمال برای تیروئید به صورت شکل ۲ (الف) است که در آن صورتی بیضی شکل دارد و با نماد LC نشان داده می شود.



شکل ۲: (الف) یک مدار نمونه بدست آمده از شبیه سازی کامپیوتری و همگرایی به چرخه حدی در صفحه تصویر دو بعدی (x, y) . محور افقی x کمیت T3 و محور عمودی y کمیت T4 را نشان می دهند. (ب) داده های گزارش شده در [6] شامل داده های افرادی که با بدون نوعی بیماری مرتبط یا موثر بر عملکرد تیروئید گزارش شده اند.

لازم به ذکر است که، این چرخه حدی پایدار مجانبی موضعی است، به عبارت دیگر، برای یک گوی باز به صورت $B(0, r)$ حول مبدا صفحه (x, y) داریم:

$$\forall x \in \{(x, y), x \geq 0, y \geq 0\} \cap B(0, r) \Rightarrow \lim_{t \rightarrow \infty} dist((x(t), y(t)), LC) = 0 \quad (1)$$

چرخه حدی تیروئید یک شیء فشرده و ناوردای تکین، و از نظر توپولوژیکی تنهاست. ممکن است به این نکته توجه شود که آیا سایر متغیر های تیروئید تغییراتی قابل قبول دارند یا نه. در این مطالعه از نظریه کنترل پارۀ ای استفاده شده است. طبق شبیه سازی های انجام شده، سایر متغیر ها، دارای شرایط مورد نیاز برای برآورده شدن کنترل پذیری پارۀ ای مورد نظر می باشند.

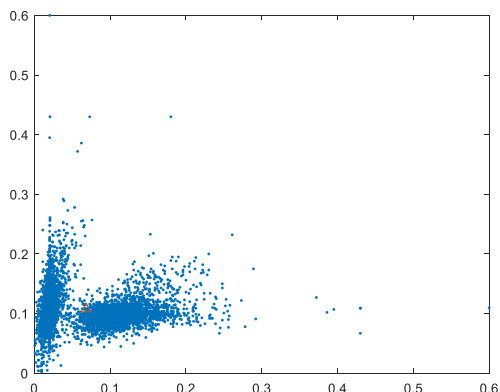
۳- محاسبه چرخه حدی بر اساس داده های واقعی

شکل ۳ نشان دهنده داده های برگرفته از [6] در فضای دو بعدی (x, y) است. در شکل ۳ (الف) داده های مربوط به افرادی که بدون بیماری مرتبط یا موثر بر عملکرد تیروئید گزارش شده اند و در شکل ۳ (ب) داده های افرادی که با نوعی بیماری مرتبط یا موثر بر عملکرد تیروئید گزارش شده اند ترسیم گشته اند. فرض ارگودیسیتی را برای این داده ها در نظر می گیریم. این فرض، به طور مختصر، بیان می دارد که متوسط گیری روی فضا و متوسط گیری روی زمان نتایج مشابهی بدست می دهند. در این مدل، افراد کمیت فضایی و ساعت شبانه روزی کمیت زمانی محسوب می شود. بر اساس فرض ارگودیسیتی، داده های گزارش شده برای شناسایی چرخه های حدی استفاده می شوند.

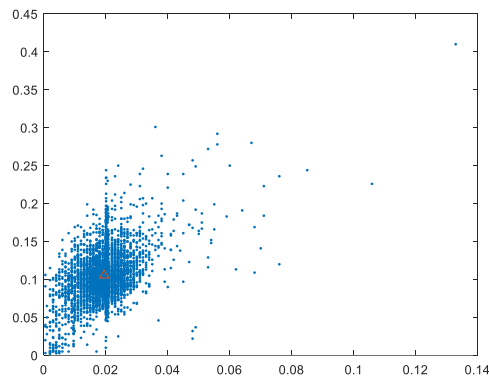
PDF Compressor Free Version



Network on Research and Postgraduate Education in Biophysics, Biotechnology and Environmental Health



(ب)



(ف)

شکل ۳: نمودار داده ها در فضای دو بعدی (x, y) . محور افقی کمیت x (غلظت T3) و محور عمودی کمیت y (غلظت T4) است. واحد های این محورها nmol/L است. (الف) داده های مربوط به افرادی که بدون بیماری مرتبط یا موثر بر عملکرد تیروئید گزارش شده اند. (ب) داده های افرادی که با نوعی بیماری مرتبط یا موثر بر عملکرد تیروئید گزارش شده اند.

با توجه به این که این مجموعه از داده ها، به صورت پراکنده جمع آوری شده اند، نمی توان از سازوکار های مربوط به مدار ها و حد معادله (۱) استفاده کرد. با توجه به عدم وجود ترتیب زمانی میان نقاط شکل ۳، نیازمند روشی هستیم که بر اساس آن چرخه حدی LC شنایی شود. برای این منظور به ویژگی های دینامیکی شکل ۲ می پردازیم.

(الف) چرخه حدی LC صورتی بیضوی دارد و رباینده موضعی است.

(ب) مدارها در اطراف و درون چرخه حدی متراکم تر هستند.

بر اساس این دو ویژگی بدست آمده از دینامیک در یک همسایگی چرخه حدی LC ، الگوریتمی برپایه هیستوگرام و ترازهای تراکمی به شرح زیر، پی ریزی می کنیم.

(۱) ساخت هیستوگرام بر اساس چگالی نقاط در واحد سطح

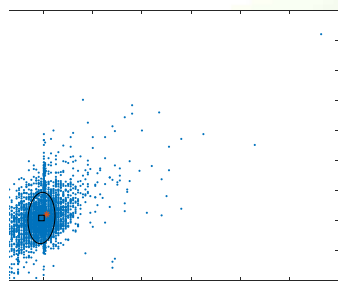
(۲) ساخت تراز های چگالی نقاط

(۳) یافتن تراز مناسب برای چرخه حدی

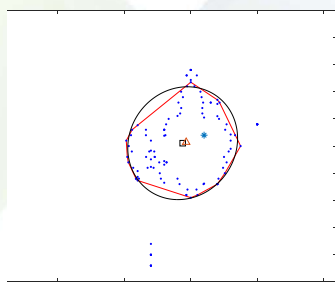
(۴) یافتن پوش کوژ داده های متراکم

(۵) آشکارسازی یک بیضی، بر اساس داده های موجود در تراز مناسب یا پوش کوژ بدست آمده، به عنوان چرخه حدی شناسایی شده

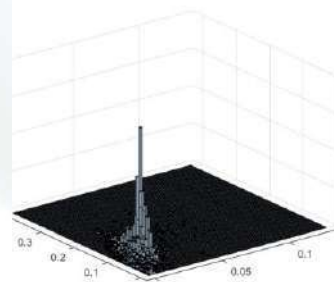
بر اساس محاسبات مربوط به الگوریتم بالا، چرخه حدی تیروئید مربوط به داده های شکل ۳ (الف)، در شکل ۴ ترسیم شده اند. در یافتن چرخه حدی در این وضعیت، به دلیل تراکم جهتی داده ها (شکاف موجود در داده ها)، از روش پوش کوژ استفاده شده است.



(ب)



(ب)

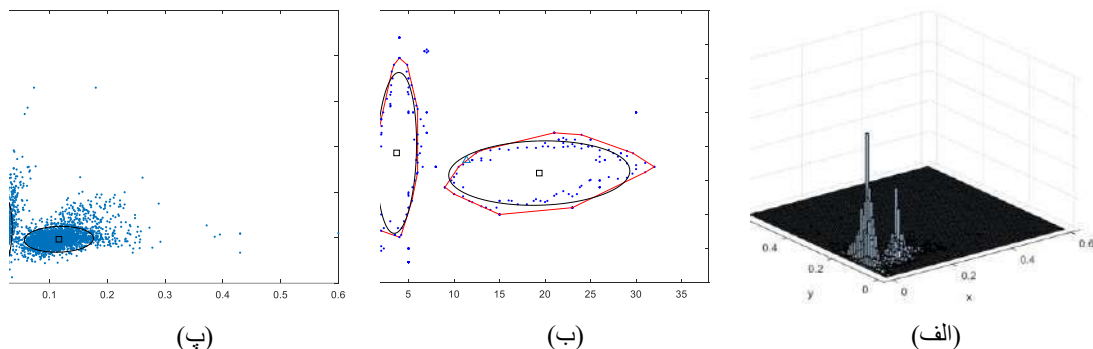


(الف)

شکل ۴: (الف) هیستوگرام داده ها، (ب) تراز و پوش کوژ آن، (پ) ترازها و بیضی آشکار شده. برای داده های شکل ۳ (الف) مربوط به افرادی که بدون بیماری مرتبط یا موثر بر عملکرد تیروئید گزارش شده اند.

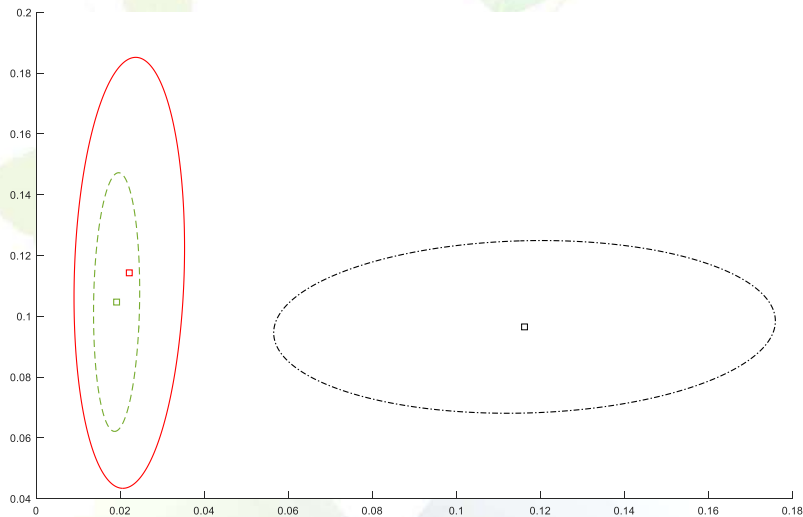
PDF Compressor Free Version

بر اساس محاسبات مربوط به الگوریتم بالا، چرخه حدی تیروئید مربوط به داده های شکل ۳ (ب)، در شکل ۵ ترسیم شده اند. در یافتن چرخه حدی در این وضعیت از داده های موجود در تراز تراکمی چرخه حدی استفاده شده است.



شکل ۵: الف) هستیوگرام داده ها، ب) تراز تراکمی مربوطه، پ) بیضی آشکار شده، برای داده های شکل ۳ (الف) مربوط به افرادی که با بیماری مرتبط یا موثر بر عملکرد تیروئید گزارش شده اند.

همانطور که از نتایج شکل ۴ مشاهده می شود، چرخه حدی نرمال مطابق با شبیه سازی انجام شده در شکل ۲ (الف)، به صورت یک بیضی می باشد. شکل ۴ (پ) که داده های افراد بدون گزارش بیماری مرتبط یا موثر بر تیروئید را نشان می دهد، دارای چرخه حدی به صورت یک بیضی قائم با اندکی تمایل به سمت راست (زاویه قطر بزرگ اندکی کوچکتر از ۹۰ درجه) می باشد. علت تفاوت زاویه میل بیضی شکل ۴ (پ) با پیش بینی شبیه سازی شده در این حقیقت نهفته است که سلامت عملکرد تیروئید از نظر بالینی محدوده ای دارد و افراد نزدیک به مرز پایین نیز بدون گزارش بیماری فرض می شوند درحالی که نمودار شکل ۲ (الف) مربوط به افراد سالم نزدیک بالای محدوده سلامت می باشد. نتایج شکل ۴ (پ) نشان می دهد که الگوریتم ارائه شده توان ارزیابی درجه سلامت افراد را نیز دارد. چرخه های حدی مربوط به داده های شکل ۳ (ب) در شکل ۵، دو گروه افراد با عملکرد غیر سالم تیروئید را نشان می دهند.



شکل ۶: مقایسه چرخه های حدی تشخیص داده شده در شکل ۴ و شکل ۵. الف: چرخه حدی، مربوط به داده های افراد بدون گزارش بیماری مرتبط یا موثر بر تیروئید (خط چین سبز). مکان و اندازه آن مبنای مقایسه ماست. ب: چرخه حدی، مربوط به دسته اول داده های افراد با گزارش بیماری مرتبط یا موثر بر تیروئید (خط پر قرمز). تقریباً در مکان مناسب قرار دارد ولی اندازه آن نامناسب است. پ: چرخه حدی، مربوط به دسته دوم داده های افراد با گزارش بیماری مرتبط یا موثر بر تیروئید (خط نقطه سیاه)، در مکان نامناسب قرار دارد و اندازه آن نیز نامناسب است.

تیروئید به عنوان یک ماشین پیچیده، از دیدگاه کارکرد، بر اساس کیفیت مواد اولیه ورودی، کیفیت کنترل و کیفیت ماشین مورد بررسی قرار گرفته است [8]. بر این اساس هر مشکلی در تیروئید به پایین بودن یکی از این سه کیفیت مربوط می گردد. در شکل ۶، مجموعه چرخه های حدی بدست آمده در کنار هم ترسیم شده و قابل مقایسه اند. در بدن انسان سطح غلظت هورمون T4 بیشتر از غلظت هورمون T3 است. به همین دلیل در چرخه حدی عادی (مدل شبیه سازی شده) شکل ۲ (الف) و چرخه حدی مربوط به داده های افراد بدون گزارش بیماری (بیضی محاسبه شده با الگوریتم) در شکل ۴ (پ)، که در شکل ۶ با خط چین سبز نشان داده شده است، قطر بزرگ در جهت محور عمودی است و قطر کوچک در جهت افقی. از منظری دیگر، سازوکار ید برداری (deiodinase)،

PDF Compressor Free Version

با حذف یه از T4 منجر به تولید T3 می شود. این بخش از فرایند یه برداری در کارکرد عادی تیروئید نقشی اساسی دارد. یه برداری مولفه های دیگری نیز دارد که مورد بحث این مقاله نیست. در ادامه به توصیف چرخه های شناسایی شده در دو گروه ناسالم شکل ۵ می پردازیم.

گروه اول با چرخه حدی به صورت یک بیضی عمودی (خط پر قرمز) با قطر های افقی و عمودی بزرگتر نسبت به قطر های چرخه حدی داده های بدون گزارش بیماری (خط چین سبز) هستند. در این گروه عملکرد غیر عادی مربوط به اندازه پایین تر از کمترین مقدار نرمال T3 و T4 در ساعات تقریباً مشابه و اندازه بالاتر از بیشترین مقدار نرمال T3 و T4 در دیگر ساعات تقریباً مشابه، در طی فعالیت روزانه می باشد. نتیجه آن عدم آرامش و فعالیت بدنی نامناسب است. در مجموع به این دلیل که T3 بیشترین فعالیت را در بدن دارد، این وضعیت (پایین تر از سطح عادی بودن غلظت T3 در نیمی از فعالیت روزانه، و تجربه کم کاری تیروئید در این ساعات برای بدن) ممکن است موجب افزایش غیر عادی وزن گردد. بزرگتر بودن دامنه T4 نسبت به دامنه T3 برای این دسته از داده ها ممکن است نشان دهنده این باشد که تبدیل T4 به T3 (سازوکار یه برداری) دچار مشکل است. منشاء چنین مشکلی در یه برداری معمولاً ناشی از عواملی مانند (و نه محدود به) وجود نوعی عفونت موضعی، عفونت سیستمی، اثرات جانبی داروها، و یا سرطان می باشد. داده های در دسترس احتمال وجود چنین پدیده ای را نشان می دهند. با فرض مناسب بودن کیفیت مواد اولیه، از دیدگاه کیفیت نگر [8]، این کارکرد یه تیروئید به پایین آمدن کیفیت کنترل تیروئید مربوط می گردد.

گروه دوم با چرخه حدی به صورت یک بیضی افقی (خط نقطه سیاه) با قطر افقی بسیار بزرگتر نسبت به قطر افقی، و با قطر عمودی اندکی کوچکتر نسبت به چرخه حدی داده های بدون گزارش بیماری (خط چین سبز) می باشد. در مقایسه با داده های بدون گزارش بیماری، در این گروه، عملکرد غیر عادی مربوط به اندازه بیشتر تر از کمترین مقدار نرمال تیروکسین در ساعات مشابه و اندازه بالاتر از بیشترین مقدار نرمال T3 در دیگر ساعات مشابه می باشد. نتیجه آن، نا آرامی و فعالیت بدنی نامناسب است. در مجموع به این دلیل که T3 بیشترین فعالیت را در بدن دارد، این وضعیت بالا بودن دامنه T3 موجب کاهش غیر عادی وزن می گردد. منشاء مشکل این دسته به مکانیزم داخلی تیروئید مربوط می گردد. با فرض مناسب کیفیت مواد اولیه، از دیدگاه کیفیت نگر [8]، این کارکرد یه تیروئید به پایین آمدن کیفیت ماشین تیروئید مربوط می گردد. در این وضعیت، تیروئید نوعی پرکاری را بروز می دهد.

۴- نتیجه گیری

با توجه به عدم دسترسی به سیر زمانی داده های مربوط به تیروئید، روش هندسی یکی از مناسب ترین روشهای دستیابی به چرخه حدی تیروئید است. در این مقاله به روشی برای بدست آوردن چرخه حدی از داده های واقعی پرداختیم. بر اساس الگوریتم به کار گرفته شده، ویژگی های هندسی زیر برای چرخه حدی نرمال/غیر نرمال تیروئید ارائه می شوند: الف) چرخه حدی نرمال یک خم بسته کوژ است. ب) چرخه حدی نرمال تیروئید قابل تقریب با یک بیضی است. پ) مشخصات هندسی این بیضی مانند مکان، زاویه میل و اندازه قطرها مبین عادی بودن یا غیر عادی بودن چرخه حدی هستند. مشخصات حالت های غیر عادی تیروئید بر اساس قطره های چرخه حدی، مکان، و زاویه میل به شرح زیر است: ۱) بزرگ بودن یا کوچک بودن اجزای هندسی چرخه حدی تیروئید به معنی تولید هورمون کمتر/بیشتر از حد نیاز در موقعیت زمانی معین است. این پدیده به معنی تغییر ساعت طبیعی تولید هورمون تیروئید و عدم تناسب زمانی با فعالیت های بدن است. ۲) دور بودن از مکان چرخه حدی عادی تیروئید ممکن است به معنی کم کاری دائمی و یا پرکاری دائمی باشد. ۳) تغییر زاویه میل چرخه حدی نشان دهنده نوع بیماری و زمینه ایجاد کننده مشکل در تیروئید است.

مراجع:

- [1] L. Danziger, G.L. Elmergreen, The thyroid-pituitary homeostatic mechanism, Bull. Math. Biophys., vol. 18, no. 1, 1956, pp.1-13.
- [2] J. Gross, The dynamic cytology of the thyroid gland, Int. Rev. Cytol., vol. 6, 1957, pp.265-288.
- [3] M.K.-S. Leow, A mathematical model of pituitary-thyroid interaction to provide an insight into the nature of the thyrotropin-thyroid hormone relationship, J. Theor. Biol., vol. 248, no. 2, 2007, pp.275-287.
- [4] A. Hernandez, M.E. Martinez, X.-H. Liao, J. Van Sande, S. Refetoff, V.A. Galton, D.L. St. Germain. Type 3 deiodinase deficiency results in functional abnormalities at multiple levels of the thyroid axis, Endocrinology, vol. 148, no. 12, 2007, 5680-5687.
- [5] G.R. Rokni Lamooki, A.H. Shirazi, A.R. Mani, Dynamical model for thyroid, Commun. Nonlinear Sci. Numer. Simulat., vol. 22, no. 1, 2015, pp.297-313.
- [6] Keel, Knowledge Extraction based on Evolutionary Learning, Thyroid Disease data set, "https://sci2s.ugr.es/keel/dataset.php?cod=67", Retrieved on 15 September, 2021.
- [7] A. A. Jamshidi, G. R. Rokni Lamouki, A data driven diagnosis tool for thyroid hormones, Computers in Biology and Medicine, vol. 103, pp. 301-311, 2018.
- [8] B. Rousset, C. Dupuy, F. Miot, J. Dumont, Thyroid Manager, Chapter 2-Thyroid Hormone Synthesis and Secretion, MDText.com, Inc., South Dartmouth, MA, 2017.



Network on Research and Postgraduate Education in Biophysics, Biotechnology and Environmental Health

Identification of Thyroid Limit Cycle in Real Data

Arta Amir Jamshidi¹ and Gholam Reza Rokni Lamouki^{1*}

¹Advanced Systems Biology and Cancer Research Lab

School of Mathematics, Statistics and Computer Science, College of Science, University of Tehran, Tehran, Iran

* Corresponding Author: rokni@ut.ac.ir

Abstract— Numerical simulations of the Thyroid model derived in our previous work, demonstrates a two dimensional projection of the Thyroid's normal behaviors on T3 -T4 plan, which reveals a convex curve called a limit cycle. This limit cycle is globally asymptotically stable and explains many aspects of dynamical behavior of Thyroid. In this paper we identify these limit cycles in a real data set that consists of healthy and unhealthy data via numerical algorithms. The data set is collected based on standard lab procedures and consists of various features for people that do and do not have thyroid related illnesses. The second category mostly consists of hyper-hop thyroid illnesses. Comparing the limit cycles of these two categories we have deduced the reasoning behind these illnesses in terms of thyroid's internal machinery or deiodinase inhibition.

Keywords—Thyroid Real Data, Limit Cycle, Algorithm, Geometric Properties



کنترل همه گیری ویروس کرونا با استفاده از نظریه بازی ها

آرta امیر جمشیدی^{۱*} و سید مهدی مظلوم^۱

^۱ آزمایشگاه علوم داده و مدل سازی، دانشکده ریاضی، آمار و علوم کامپیوتر، دانشکده علوم، دانشگاه تهران، تهران، ایران

artajamshidi@ut.ac.ir نویسنده مسئول:



Network on Research and Postgraduate Education in Biophysics, Biotechnology and Environmental Health

چکیده: با گذشت بیش از یک سال و نیم از همه گیری ویروس کرونا، سلامت جامعه انسانی و فعالیت های اقتصادی به شدت مورد تهدید قرار گرفته است به گونه ای که به کارگیری راهکار مناسب برای گذر از شرایط کنونی به دغدغه مهمی برای مسئولان و مردم جامعه تبدیل شده است. پس از شرح مسئله، با استفاده از نظریه بازی ها، این چالش را به صورت یک بازی استکلبرگ مدل می کنیم که در آن، ستاد ملی کرونا (ستاد) رهبر بازی است و مردم نقش پیرو را دارند. سپس، راهکاری بهینه را برای هر کدام پیشنهاد می دهیم تا علاوه بر حفظ سلامت جامعه، فعالیت های اقتصادی نیز ادامه پیدا کند و مشکلات به وجود آمده در این زمینه کاهش یابد. به علاوه، با یافتن تعادل های نش مخلوط بازی و بررسی تأثیر پارامترهای مختلف بر آن، استراتژی های مخلوط بهینه ای را برای هر کدام از بازیکنان جهت کنترل همه گیری بیماری معرفی خواهیم کرد. در نهایت، تأثیر راهکارهای پیشنهادی را در مقاطع زمانی مختلف در افزایش یا کاهش همه گیری بیماری بررسی می کنیم. راهکارهای پیشنهادی برای سایر همه گیری های تنفسی که انتقال آن ها از طریق تماس نزدیک انسان ها صورت می گیرد، می تواند مؤثر باشد.

کلید واژه ها: ویروس کرونا، مدل سازی، بازی های استکلبرگ، فرایند سلسله مراتبی و تعادل نش.

۱- مقدمه

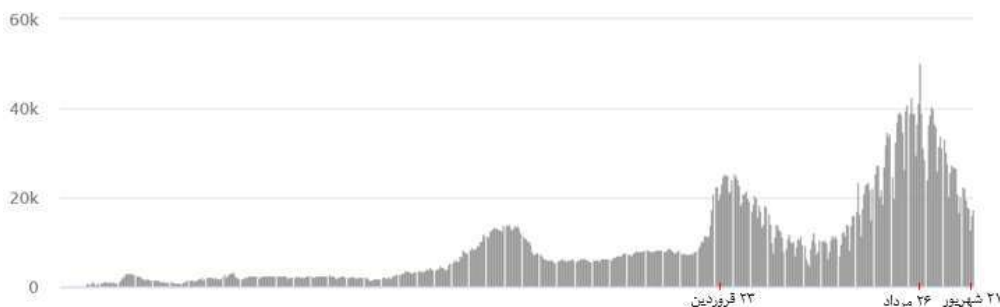
بیماری ناشی از ویروس کرونا از زمان همه گیری تا به امروز، علاوه بر به خطر انداختن زندگی انسان ها، مشاغل آن ها را نیز تحت تأثیر قرار داده است. با توجه به طولانی بودن روند تولید و در دسترس قرار گرفتن واکسن مؤثر به عنوان یکی از ابزار کارآمد در جهت رسیدن به ایمنی جمعی و مهار این بیماری در مقابل سویه های متنوع آن، از همان ابتدا، سازمان بهداشت جهانی طرحی را با نام فاصله گذاری اجتماعی برای قطع زنجیر انتقال بیماری پیشنهاد داده است که میزان تأثیرگذاری آن در کاهش اپیدمی در [۲] بررسی شده است. مدل سازی انجام شده در این کار نشان می دهد که ارتباط با افراد بیمار، به خصوص برای سویه های جدید بیماری که قدرت انتشار بیشتری از خود نشان داده اند، به سرعت آمار مبتلایان را افزایش می دهد و با کنترل این نرخ ارتباط، مهار کرونا امکان پذیر است. از آنجا که این طرح شامل تعطیلی تعداد زیادی از مشاغل است، آسیب های اقتصادی فراوانی را به مردم وارد کرده است. از یک طرف، ادامه دادن فعالیت های اقتصادی باعث افزایش گسترش بیماری می شود و از طرف دیگر، تعطیلی آن ها منجر به مشکلات اقتصادی می گردد. در این مقاله، با استفاده از نظریه بازی ها و مدل سازی با بازی های استکلبرگ به دنبال یافتن تعادل استکلبرگ برای تعیین بهترین استراتژی ستاد و مردم هستیم تا هر دو بتوانند این دوره را با صرف کمترین هزینه از نظر سلامتی و اقتصادی پشت سر بگذارند. در این بازی، ابتدا ستاد به عنوان رهبر رویکرد خود را در خصوص ادامه یا تعطیلی فعالیت ها مشخص می کند. سپس، مردم با مشاهده سیاست های وضع شده، راهکار بهینه خود را انتخاب می کنند. به علاوه، مجموعه عمل بازیکنان را به استراتژی های مخلوط گسترش می دهیم و بر اساس تعادل نش مخلوط به دست آمده، راهکارهایی را برای کنترل گسترش بیماری به ستاد و مردم پیشنهاد می دهیم. در پایان، در قالب دو مثال راهکارهای پیشنهادی را در دنیای واقعی بررسی کرده و تأثیر آن ها را در سه مقطع زمانی در افزایش یا کاهش همه گیری ویروس ارزیابی می کنیم.

۲- شرح مسئله

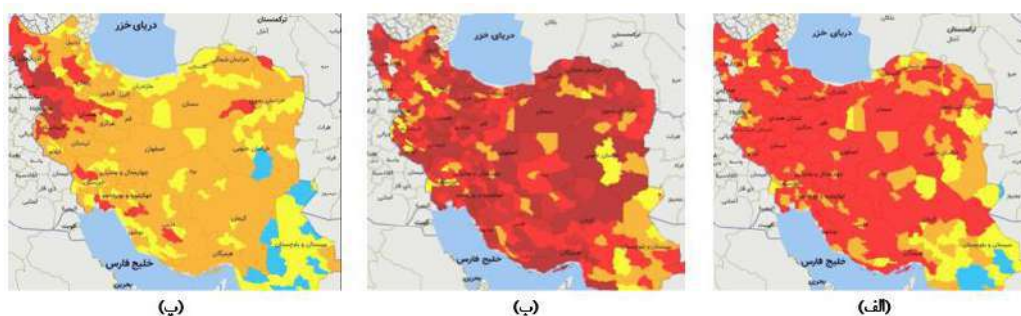
نمودار ۱ را در نظر بگیرید که آمار روزانه مبتلایان به کرونا در کشور را نشان می دهد. مرکز کنترل بیماری ها بر اساس تعداد موردهای جدید مبتلا به کرونا به ازای صد هزار نفر در روز، مناطق را به صورت جدول ۱ به چهار رنگ آبی، زرد، نارنجی و قرمز تقسیم می کند. طبق این نمودار، ۲۳ فروردین، ۲۶ مرداد و ۲۷ شهریور به ترتیب با تعداد ۲۴۷۶۰، ۵۰۲۲۸ و ۱۲۸۴۷ نفر مبتلا به کرونا سه روز با بیشترین آمار همه گیری هستند که در این میان روز ۲۶ مرداد بیشترین تعداد مبتلا از ابتدای پاندمی را به ثبت رسانده است. شکل ۱ چگونگی توزیع تعداد ذکر شده در این سه روز را در شهرهای مختلف کشور بر اساس رنگ بندی صورت گرفته در جدول ۱ نشان می دهد [۱]. در ادامه، به مدل سازی هوشمند کنترل این بیماری همه گیر برای برقراری تعادلی بین سلامت مردم و وضعیت اقتصادی آن ها می پردازیم.

جدول ۱- طبقه بندی مناطق از نظر اپیدمی کرونا.

موارد جدید مبتلا به کرونا به ازای صد هزار نفر در روز	سطح خطر
>۱	ناایمن (زرد، نارنجی یا قرمز)
<۱	ایمن (آبی)



نمودار ۱- تعداد روزانه مبتلایان به کرونا در ایران



شکل ۱- رنگبندی شهرهای ایران از نظر اپیدمی کرونا در (الف) ۲۳ فروردین (ب) ۲۶ مرداد (پ) ۲۷ شهریور

۳- مدل بازی

با توجه به اینکه استراتژی ستاد و مردم از نظر کنترل پروتکل‌های بهداشتی و تعطیلی فعالیت‌ها، در شرایط مختلف، متفاوت است، علاوه بر طبقه‌بندی مناطق که در بخش ۲ صورت گرفت، نیاز به طبقه‌بندی مشاغل نیز داریم. لذا، مشاغل را به چهار سطح تقسیم می‌کنیم به طوری که سطح ۱ مشاغل ضروری شامل بیمارستان‌ها است و سطح‌های ۲ تا ۴ مشاغل غیرضروری را در بر می‌گیرد که بر حسب میزان ریسک در سه سطح قرار گرفته‌اند به گونه‌ای که مشاغل سطح ۲ شامل مراکز خرید سرباز دارای کم‌ترین خطر و مشاغل سطح ۴ شامل رستوران‌های سرپوشیده دارای بیش‌ترین خطر هستند.

اکنون، برای برقراری تعادل بین سلامت و شرایط اقتصادی مردم یک بازی توسعه‌یافته را تشکیل داده و به بررسی حالت‌های مختلف آن در مراحل گوناگون شدت همه‌گیری می‌پردازیم.

$$\text{مجموعه بازیکنان} = \{\text{ستاد، مردم (هر یک از افراد جامعه)}\}, \text{مجموعه عمل بازیکنان} = \{\text{ادامه فعالیت‌ها، تعطیلی فعالیت‌ها}\}$$

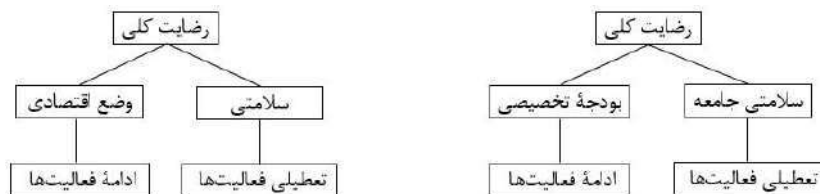
این بازی، یک بازی رهبر - پیرو با تعادل استکلبرگ است. در این بازی، ستاد (رهبر) ابتدا سیاست خود را مشخص می‌کند و سپس مردم (پیرو) با آگاهی از اقدامات ستاد، تصمیم می‌گیرند. به علاوه، بازی را با اطلاعات کامل در نظر می‌گیریم؛ زیرا ستاد از قبل موضع خود را در خصوص هر گروه مشخص می‌کند و به اطلاع مردم می‌رساند. همچنین می‌تواند با انجام یک نظرسنجی یا بررسی یک بازه زمانی قابل اعتنا از ارجحیت‌های مردم آگاه باشد.

از آنجا که در تصمیم‌گیری بازیکنان، چند معیار با درجه اهمیت متفاوت در تعریف توابع سود بازیکنان تأثیرگذار هستند، برای تعیین ارجحیت‌های بازیکنان از فرایند سلسله‌مراتبی^۱ (AHP) [۴] استفاده می‌کنیم. این فرایند، روشی برای اندازه‌گیری نسبی پیشنهاد می‌کند که ارزش‌های کیفی را به اعداد کمی تبدیل می‌کند. دو ملاک "سلامتی" و "وضع اقتصادی" در تصمیم‌گیری مردم بیش‌ترین تأثیر را دارد. فرض کنید اولی برای نشان k_1 برابر دومی ارزش دارد و از نظر سلامت و وضع اقتصادی به ترتیب تعطیلی فعالیت‌ها را نسبت به ادامه فعالیت‌ها k_1 و k_2 برابر ترجیح دهند. از سوی دیگر، برای ستاد "سلامتی جامعه" و "بودجه تخصیصی" از بیش‌ترین اهمیت برخوردار هستند. فرض کنید اولی l_1 برابر دومی برای ستاد اهمیت دارد و l_1 و l_2 میزان ارجحیت تعطیلی بر ادامه فعالیت‌ها به ترتیب از نظر سلامت و وضع اقتصادی برای ستاد است. به عبارت دیگر، پارامترهای k و l به ترتیب نشان‌دهنده میزان اهمیت سلامتی برای مردم و ستاد هستند که با حرکت از مناطق آبی به قرمز و یا مشاغل سطح ۲ به سطح ۴ افزایش می‌یابند. همچنین، هرکدام به ترتیب با سطح اقتصادی مردم و بودجه تخصیصی ستاد نیز رابطه مستقیم دارند. پارامترهای k_1 و k_2 نیز بیانگر تأثیر تعطیلی فعالیت‌ها به ترتیب بر سلامت و وضع معیشت از دید مردم هستند. در مورد دو پارامتر l_1 و l_2 نیز همین گزاره از دید ستاد قابل بیان است. در این صورت نمودار سلسله مراتبی به صورت شکل ۲ و رتبه‌بندی نهایی اولویت‌های مردم و ستاد پس از مقایسه‌های دوتایی به صورت روابط ۱ است.

PDF Compressor Free Version

سود خالص بازیکنان از اولویت‌هایشان را سودهای به دست آمده در فرایند AHP در نظر می‌گیریم؛ یعنی سود خالص مردم و ستاد از تعطیلی فعالیت‌ها به ترتیب K و L ، و از ادامه فعالیت‌ها به ترتیب $M - K$ و $N - L$ است. همچنین، برای مردمی که دارای شغل سطح ۱ هستند، همواره $2L < N$ خواهد بود؛ زیرا امکان تعطیلی این دسته از مشاغل برای ستاد وجود ندارد.

Analytic Hierarchy Process¹⁰



شکل ۲- نمودار سلسه‌مراتبی ستاد و مردم.

$$\frac{k}{k+1} \left(\frac{\frac{k_1}{k_1+1}}{\frac{1}{k_1+1}} \right) + \frac{1}{k+1} \left(\frac{\frac{k_2}{k_2+1}}{\frac{1}{k_2+1}} \right) = \left(\frac{K}{M-K} \right) \cdot \frac{l}{l+1} \left(\frac{\frac{l_1}{l_1+1}}{\frac{1}{l_1+1}} \right) + \frac{1}{l+1} \left(\frac{\frac{l_2}{l_2+1}}{\frac{1}{l_2+1}} \right) = \left(\frac{L}{N-L} \right). \quad (1)$$

۱-۳- بررسی حالت‌های خاص

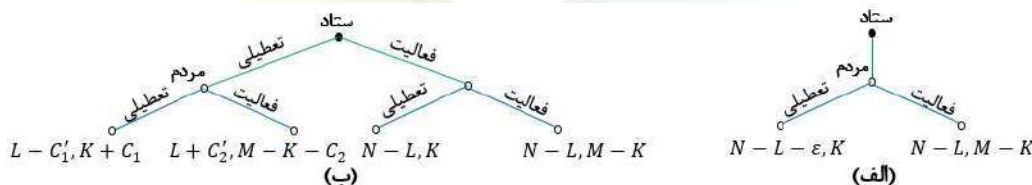
ابتدا مردمی را در نظر بگیرید که دارای شغل سطح ۱ هستند. از آنجا که این دسته از مشاغل جزو مشاغل ضروری هستند و تحت هیچ شرایطی نمی‌توان آن‌ها را تعطیل کرد؛ در نتیجه، ستاد دارای استراتژی غالب "فعالیت" است و تلاش می‌کند تا تعادل را به سمت نقطه "فعالیت - فعالیت" جهت دهد. همچنین، اگر ستاد "فعالیت" و مردم "تعطیلی" را انتخاب کنند، ضرری به اندازه ϵ به سود خالص ستاد وارد می‌شود؛ زیرا این وضعیت برخلاف مطلوب ستاد در راستای ادامه فعالیت‌ها است. بنابراین درخت بازی به صورت شکل ۳ (الف) است. اگر $M > 2K$ باشد، مطلوب ستاد برقرار است؛ زیرا مردم تمایل به ادامه فعالیت‌ها دارند. این حالت زمانی اتفاق می‌افتد که k_1 و k_2 به ترتیب به ۱ و ۰ نزدیکتر شوند؛ به عبارت دیگر، یا به مناطق آبی نزدیک شویم و یا سطح اقتصادی مردم پایین‌تر باشد. اما اگر $M < 2K$ باشد، یک راهکار مناسب این است که ستاد برای این دسته از مردم سودی مانند C را در ازای به خطر انداختن سلامتی‌شان در نظر بگیرد تا آن‌ها ترغیب شوند استراتژی خود را تغییر دهند. این سود باید به اندازه‌ای باشد که

$$M - K + C > K \Leftrightarrow C > 2K - M. \quad (2)$$

به علاوه، در حالتی که مردم دارای شغل سطح ۱ نیستند ولی در منطقه آبی قرار داریم، l_1 و k_1 به قدر کافی به ۱ نزدیک هستند و $k_2, l_2 < 1$ ؛ در نتیجه $M > 2K$ و استراتژی غالب مردم، "فعالیت" خواهد بود. بنابراین، در این حالت ستاد نیازی نیست برای ترغیب مردم به فعالیت اقدامی انجام دهد و با توجه به اینکه در منطقه امن هستیم، تمام فعالیت‌ها می‌تواند مانند سابق ادامه پیدا کند.

۲-۳- حالت کلی

در حالتی که در منطقه آبی نیستیم و مردم نیز دارای شغل سطح ۱ نیستند، فرضیاتی را به مدل اضافه می‌کنیم. ستاد برای تشویق مردم به رعایت پروتکل‌های بهداشتی و جبران ضررهای اقتصادی دوران کرونا، می‌تواند مبلغی به اندازه C_1 را به مردمی که مقررات را رعایت می‌کنند، پرداخت کند. همچنین، برای مردمی که سیاست‌های تعطیلی فعالیت‌های اجتماعی را نادیده می‌گیرند، می‌تواند جریمه‌ای به اندازه C_2 را در نظر بگیرد. در نتیجه درخت بازی به صورت شکل ۳ (ب) است. لازم به ذکر است که اگرچه ستاد با پرداخت C_1 به مردم همان مقدار را از دست می‌دهد، اما با توجه به اینکه ارزش پول پرداختی به مردم با ارزش پول از دست رفته از بودجه ستاد یکسان نیست، ضرر وارد شده به ستاد را C'_1 نمایش می‌دهیم. در مورد C_2 نیز گزاره‌ای مشابه را می‌توان بیان کرد.



شکل ۳- درخت بازی (الف) حالت خاص (ب) حالت کلی.

حال به بررسی تعادل‌های استکبرگ [۳] در بازی فوق می‌پردازیم. اگر ستاد "تعطیلی" را انتخاب کند، مردم "فعالیت" را انتخاب می‌کنند اگر و تنها اگر

$$M - K - C_2 > K + C_1 \Leftrightarrow M > 2K + C_1 + C_2. \quad (3)$$

¹⁰ Finite Element

اگر ستاد "فعالیت" را انتخاب کند، مردم "فعالیت" را انتخاب می کنند اگر و تنها اگر

$$M - K > K \Leftrightarrow M > 2K. \quad (4)$$

با توجه به رابطه ۳، ستاد می تواند با تعیین مقادیر دلخواه برای C_1 و C_2 مستقل از بودجه ای که در اختیار دارد، مردم را مجاب کند تا مقرراتی را که در راستای محدود کردن فعالیت ها وضع شده است، رعایت کنند. به عنوان نمونه، وضعیتی را در نظر بگیرید که ستاد می خواهد در مناطقی که خطر بیماری بیشتر است، مثل مناطق نارنجی و قرمز، مردم را ترغیب به عدم فعالیت کند. اگر ستاد "تعطیلی" را انتخاب کند، مردم در صورتی "تعطیلی" را انتخاب می کنند که $M < 2K + C_1 + C_2$ باشد و در این حالت سود ستاد برابر $L - C_1$ خواهد بود؛ پس بهترین انتخاب ممکن برای (C_1, C_2) ، $C_1 = 0, C_2 = C_2^*$ در شرط $M < 2K + C_2^*$ صدق می کند. بنابراین، اگر ستاد بخواهد تعادل را به سمت "تعطیلی - تعطیلی" هدایت کند، می تواند با تهدید مردم به جریمه نقدی در صورت تخطی از مقررات، سیاست های خود را اجرایی سازد. با توجه به نامعادله ۳، هرچه میزان تمایل مردم برای ادامه دادن فعالیت ها بیشتر باشد، ستاد باید مجموع C_1 و C_2 را بزرگ تر انتخاب کند تا بتواند سود مردم را از ادامه فعالیت ها کاهش داده و آن ها را متقاعد به پیروی از محدودیت های تعیین شده کند.

مثال ۱. فرض کنید ستاد می خواهد در یک روز مشخص راهکار خود را برای کنترل همه گیری بیماری تعیین کند. به علاوه، حداقل و حداکثر مقدار c و c_2 را به ترتیب ۲ و ۲۰ میلیون ریال در نظر گرفته است. اگر متوسط مردم جامعه به وضع اقتصادی خود ۳ برابر سلامتی شان اهمیت دهند و از نظر حفظ سلامتی، تعطیلی فعالیت ها را ۳ برابر نسبت به ادامه فعالیت ها مؤثر بدانند و همچنین، اعتقاد داشته باشند که وضع اقتصادی شان در صورت ادامه فعالیت ها ۴ برابر بهتر خواهد شد، مقادیر به دست آمده عبارتند از $k_1 = \frac{1}{4}, k_2 = \frac{1}{2}, k_3 = 3, k_4 = 2, l_1 = \frac{2}{3}, l_2 = \frac{1}{2}$ در نظر بگیرید. با توجه به روابط ۱، $K = 49, M = 80$ نتیجه می شود. بنابراین، طبق نامعادله ۳، مقدار بهینه c_2 برابر $c_2^* = -18$ است و ستاد می تواند با متناظر کردن این مقدار به واحد پول، نرخ جریمه عدم رعایت پروتکل های بهداشتی را به گونه ای تعیین کند که مردمی که دارای شغل سطح ۱ نیستند، نفع خود را در تعطیلی مشاغل ببینند. حال اگر همان مقادیر بالا را برای k, k_1, k_2 در نظر بگیریم، در صورتی که شغل مردم در هر شهر غیر آبی سطح ۱ باشد، ستاد می تواند با دادن مبلغی متناظر با سود c طبق رابطه ۲ باید حداقل به اندازه $2K - M = 18$ باشد، از تعطیلی مشاغل پراهمیت جامعه جلوگیری کند. در این مثال، برای به دست آوردن مقادیر بهینه c و c_2 به واحد پولی، می توان از نگاشت $C \mapsto \frac{C+180}{160} \times (20-2) + 2$ استفاده کرد. بنابراین، c و c_2 به ترتیب حدوداً ۱۳ و ۹ میلیون ریال تعیین می شوند. راهکارهای ستاد برای مقابله با بیماری در جدول ۲ آمده است.

جدول ۲- راهکارهای مقابله با کرونا.

شغل مردم / رنگ شهر	سطح ۱	سطح های ۲ تا ۴
آبی	ادامه فعالیت ها مطابق روال عادی	ادامه فعالیت ها مطابق روال عادی
زرد و قرمز	پرداخت مبلغ ۱۳ میلیون ریال به مردم	تعیین جریمه ۹ میلیون ریالی برای مردم

۴- تعادل های نش مخلوط

یافتن تعادل های نش مخلوط بازی [۵] به ما کمک می کند تا استراتژی های مخلوط را نیز به مجموعه عمل های بازیکنان اضافه کنیم؛ زیرا اگر تعادل نش مخلوطی برای این بازی به صورت $((p^*, 1-p^*), (q^*, 1-q^*))$ وجود داشته باشد، ستاد می تواند q^* درصد از فعالیت های جامعه را بر اساس طبقه بندی انجام شده برای مشاغل تعطیل کند و مابقی را ادامه دهد و یا می تواند در q^* از روزهای یک بازه ثابت فعالیت ها را تعطیل کند. تعبیرمان از p^* نیز اینگونه است که مردم می توانند p^* درصد از فعالیت های خود را بسته به ریسک پذیر بودن و عدم اختلال در وضعیت اقتصادی تعطیل کنند و یا اینکه p^* درصد از زمانی مشخص را به تعطیلی فعالیت های خود اختصاص دهند تا همه گیری بیماری کنترل شود. بدین منظور، ابتدا فرم نرمال بازی را به صورت جدول ۲ در نظر بگیرید که در آن، ستاد بازیکن سطری و مردم بازیکن ستونی هستند. فرض کنید هر یک از مردم با احتمال p "فعالیت" و با احتمال $1-p$ "تعطیلی" و ستاد نیز با احتمال q "فعالیت" و با احتمال $1-q$ "تعطیلی" را انتخاب کند. روابط ۵ و ۶ به ترتیب توابع بهترین پاسخ مردم و ستاد را نشان می دهد.

$$\begin{aligned} u_1(\text{فعالیت}) &= q(M-K) + (1-q)(M-K-C_2) = M-C_2-K+qC_2 \\ u_1(\text{تعطیلی}) &= qK + (1-q)(K+C_1) = K+C_1-qC_1 \end{aligned} \quad (5)$$

$$\begin{aligned} u_2(\text{فعالیت}) &= p(N-L) + (1-p)(N-L) = N-L \\ u_2(\text{تعطیلی}) &= p(L+C'_2) + (1-p)(L-C'_1) = P(C'_1+C'_2) + L-C'_1 \end{aligned} \quad (6)$$

جدول ۳- فرم نرمال بازی.

	فعالیت	تعطیلی
فعالیت	$N-L, M-K$	$L+C'_2, M-K-C_2$

PDF Compressor Free Version

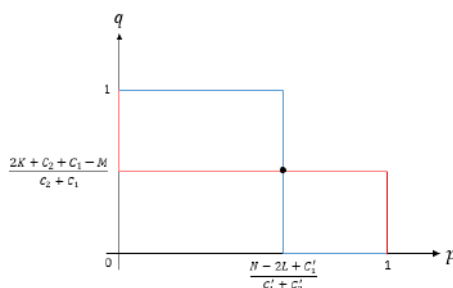
تعطیلی

$N - L, K$

$L - C'_1, K + C_1$

طبق روابط ۵ و ۶، بهترین پاسخ هر یک از مردم، "فعالیت" خواهد بود اگر $q < \frac{2K+C_2+C_1-M}{C_2+C_1}$ و "تعطیلی" خواهد بود اگر $q > \frac{2K+C_2+C_1-M}{C_2+C_1}$ باشد. همچنین به ازای $q = \frac{2K+C_2+C_1-M}{C_2+C_1}$ بین دو انتخابشان بی تفاوت هستند. به علاوه، بهترین پاسخ دولت، "فعالیت" است اگر $p < \frac{N-2L+C'_1}{C'_1+C'_2}$ و "تعطیلی" است اگر $p > \frac{N-2L+C'_1}{C'_1+C'_2}$. همچنین برای $p = \frac{N-2L+C'_1}{C'_1+C'_2}$ تفاوتی بین انتخاب‌هایش قائل نیست. بنابراین، همان‌طور که شکل ۴ نشان می‌دهد، تلاقی توابع بهترین پاسخ دو بازیکن در نقطه $(p, q) = (\frac{N-2L+C'_1}{C'_1+C'_2}, \frac{2K+C_2+C_1-M}{C_2+C_1})$ است. در نتیجه، مشروط بر اینکه احتمالات به دست آمده در بازه $[0, 1]$ قرار داشته باشند، تعادل نش مخلوط بازی عبارت است از

$$\left(\left(\frac{N-2L+C'_1}{C'_1+C'_2}, \frac{C'_2-N+2L}{C'_1+C'_2} \right), \left(\frac{2K+C_2+C_1-M}{C_2+C_1}, \frac{M-2K}{C_2+C_1} \right) \right) \quad (7)$$



شکل ۴- نمودار تلاقی توابع بهترین پاسخ بازیکنان.

با توجه به رابطه ۷، اگر C'_2 افزایش یابد و ستاد جریمه بیشتری برای تخطی از مقررات وضع شده برای کرونا در نظر بگیرد، تمایل مردم برای فعالیت کاهش پیدا می‌کند. همچنین، اگر C_1 و C_2 نیز افزایش یابند، تمایل ستاد برای تعطیلی کم و در نتیجه برای فعالیت افزایش می‌یابد؛ زیرا در این صورت هزینه کمتری را در قبال زیان‌های ناشی از کرونا پرداخت خواهد کرد.

مثال ۲. فرض کنید مقادیر پارامترهای مورد استفاده در محاسبه تعادل نش مخلوط که قبلاً آن‌ها را در بخش‌های ۱.۲ و ۳.۲ معرفی کرده‌ایم، به صورت جدول ۴ باشد. در این صورت تعادل نش مخلوط عبارت است از $((0.11, 0.89), (0.94, 0.06))$. یعنی ستاد می‌تواند حدود ۹۴ درصد از فعالیت‌های جامعه را با توجه به میزان خطر آن‌ها در ابتلا به بیماری تعطیل کند و مردم نیز می‌توانند ۱۱ درصد از فعالیت‌های غیرضروری خود را کاهش دهند تا در شرایط این مثال، علاوه بر حفظ وضع معیشت مردم جامعه، آمار مبتلایان نیز روند نزولی داشته باشد.

جدول ۴- پارامترهای لازم در محاسبه تعادل نش مخلوط.

پارامتر	k	k_1	k_2	l	l_1	l_2	c_1	c_2
مقدار	1.5	1.5	0.4	2	2	0.5	20	80

۵- بررسی نتایج و نتیجه‌گیری

همان‌طور که در نمودار ۱ و شکل ۱ ملاحظه شد، کم‌رنگ شدن توجه به سیاست‌های مقابله با کرونا و آزاد کردن تردها و فعالیت‌های پرخطر در فاصله زمانی اردیبهشت تا مرداد و شدت همه‌گیری بیشتر سوپه دلتا باعث افزایش بیش از ۱۰۰ درصدی مبتلایان در مقایسه با نقطه اوج قبلی در ۲۳ فروردین شده است. بعد از آن، توجه بیشتر به کنترل محدودیت‌ها باعث کاهش تعداد مبتلایان نسبت به حالت بدون کنترل و تغییر رنگ اکثر شهرها از قرمز به زرد پس از ۲۶ مرداد شده است. از آنجا که ستاد تمرکز بیشتری را روی بخشی از راهکارهای پیشنهادی در این مقاله یعنی تعیین جریمه برای تردها و فعالیت‌های غیرمجاز قرار داده بود و توجه کمتری به جبران ضررهای اقتصادی ناشی از کرونا داشته است، انتظار می‌رود هرچه راهکارهای ستاد در مقابله با همه‌گیری کرونا به راهکارهایی که در بخش‌های ۳ و ۴ ارائه شد نزدیک‌تر باشد، نه تنها آمار مبتلایان جامعه کاهش بیشتری پیدا می‌کند، بلکه به توانمندسازی مشاغل آسیب‌دیده کمک می‌کند. نحوه به کارگیری عملی راهکارهای پیشنهادی هوشمند در مثال‌های ۱ و ۲ شرح داده شده است. با آگاهی از رنگ‌بندی منطقه، نوع شغل افراد و اولویت‌های نسبی مردم و ستاد در خصوص اهمیت وضعیت سلامت و وضع اقتصادی با استفاده از بازی استکلبرگ، تعادلی بین فعالیت‌های اقتصادی مردم و حفظ سلامت آن‌ها در مقابل بیماری ناشی از همه‌گیری ویروس کرونا ارائه شده است. این نقاط تعادل متناسب با رنگ مربوط به هر منطقه جغرافیایی در هر زمان قابل محاسبه هستند. در ادامه، با در نظر گرفتن فرم نرمال بازی، مجموعه عمل بازیکنان را به استراتژی‌های مخلوط گسترش دادیم و با یافتن تعادل‌های نش مخلوط و میزان

PDF Compressor Free Version

تأثیر پارامترهای وابسته، پیشنهادهایی را متناسب با هر منطقه جغرافیایی در زمان دلخواه به ستاد و مردم ارائه کردیم. قابل توجه است که راهکارهای پیشنهادی را می توان برای سایر بیماری های همه گیر که فاصله گذاری اجتماعی در کاهش انتشار بیشتر بیماری مؤثر است، به کار برد.

مراجع:

- [1] A. Adams, W. Li and C. Zhang, The disguised pandemic: the importance of data normalization in COVID-19 web mapping, Public Health, 183 (2020), 36-37.
- [2] A. Zeb, E. Alzahrani, V. S. Erturk and G. Zaman, Mathematical Model for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Containing Isolation Class, BioMed Research International, 2020.
- [3] M. Breton, A. Alj and A. Haurie, Sequential Stackelberg equilibria in two-person games, Journal of Optimization Theory and Applications, 59 (1988), 71-97.
- [4] R. W. Saaty, The Analytic Hierarchy Process-What it is and How it is used, Mathl Modeling, 9 (1987), 161-176.
- [5] M. J. Osborne, An Introduction to Game Theory, Oxford University Press, 2011, 99-152.

COVID-19 Outbreak Control using Game Theory

Arta Amir Jamshidi^{1*}, Seyed Mahdi Mazloun¹

¹ Data Science and Modeling Laboratory, School of Mathematics, Statistics and Computer Science, College of Science,
University of Tehran, Tehran, Iran

*Corresponding Author: arta.jamshidi@ut.ac.ir

Abstract— The public health and most economic activities have been affected after about a year and half of coronavirus pandemic. This has caused a lot of difficulties for the society and the governance. An appropriate solution to balance between the overall public health and the economic activities is essential. In this paper, we provide a game theoretic approach to find this balance, given a desired priority ratio between the two. We propose a Stackelberg game with the Corona National Headquarters as the leader and people as followers. We find an optimal solution for the proposed game for different color zones defined based on the number of patient in a specific region. We also find the mixed Nash equilibria of the proposed game and explain the effect of various model parameters on the equilibria. We introduce the optimal mix strategies for each player to control the outbreak. Finally, we illustrate the performance of the proposed model at different color zones at different stages of the outbreak overall death numbers curve. The proposed strategy could also be used to control other possible respiratory pandemics that are spread due to close human contacts.

Keywords— coronavirus, modeling, Stackelberg games, analytic hierarchy process, Nash equilibrium.

بررسی دینامیک و همزمانی مدل توده ای جانسون و ریت

شیدا کاظمی^{۱*}، یوسف جمالی^۱

^۱ دانشکده علوم ریاضی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران

sheida_kazemi@modares.ac.ir

چکیده: در این گزارش به بررسی مدل توده ای جانسون و ریت بر روی یک شبکه واتس اشتروگاتس می پردازیم. نتایج نشان می دهد که چگونه تغییر توپولوژی می تواند بر همزمانی بین گره های شبکه موثر باشد. در سه حالت توپولوژی مختلف، شبکه در ضریب اتصال ۲ به ماکزیم مقدار خود می رسد ولی در حالتی که ساختار منظمی دارد با افزایش ضریب اتصال همچنان مدتی در این ماکزیم مقدار خود باقی می ماند. به این معنا که وجود میانبرها در شبکه موجب می شود که اگر چه سیستم به همزمانی خوبی می رسد ولی تغییری کوچک در ضریب اتصال، موجب می شود که سیستم سریع از همزمانی کامل خارج شود. همچنین وجود یک ناحیه اختلال و سیگنال های مربوط به تشنج در هر سه حالت دیده می شود.

کلید واژه ها: شبکه، مدل های توده عصبی، همزمانی، صرع، توپولوژی

۱. مقدمه

همزمانی نقش اصلی در فعالیت های نورون های مغزی دارد. از طرفی بیشتر اوقات رفتارهای جمعی نورون ها و نه تک نورون است که فعالیت شناختی ذکر شده را ایجاد می کند. بطور خاص پدیده همزمانی نقشی اساسی در تشخیص عملکرد مغز نرمال [۹] و غیر نرمال [۹] دارد و همچنین درک عمیق تری از پرازش اطلاعات ارائه می کند [۹]. علاوه بر این، همزمانی در پیش بینی و تشخیص برخی اختلالات مغزی مانند صرع [۹]، آلزایمر [۹]، و اسکیزوفرنی [۹] نقش بسزایی دارد. مدلسازی بیوفیزیکی فعالیت مغز تاریخیچه ای طولانی دارد. مدل های توده عصبی^۱ یک چارچوب مفید برای مدلسازی دینامیک عصبی در مقیاس مزوسکوپی ایجاد می کنند. واحدهای اصلی یک مدل توده عصبی، توده های عصبی هستند. توده های عصبی بهم کوپل می شوند تا ساختارهای بزرگتری از نورون ها مانند ستون های غشایی را مدل کنند. مدل های Lopez da Silva [۹]، Jansen and Rit [۹]، Wison-Cowan [۹] از این دست مدل ها هستند. پیچیدگی سیگنال EEG نشاندهنده پیچیدگی ساختار غشایی است. مفهوم یک مدل عصبی، این امکان را می دهد که پیچیدگی اتصالات غشایی به مدارهای ساده ای تبدیل شود. اگر پارامترهای مدل بر پایه داده های آناتومیکی باشند، می توانیم نقش و تاثیر آن ها را بررسی کنیم.

¹Neural mass models

PDF Compressor Free Version



۲. مواد و روش

۱-۲. مدل توده عصبی جانسون و ریت

مدل توده عصبی جانسون و ریت (JR) اولین بار توسط Lopez da Silva معرفی شد. این مدل یک مدل توده عصبی است که شامل سه جمعیت عصبی بهم پیوسته است: یکی برای نورون های هرمی و دو تا برای اینتر نورون های تحریکی و مهارتی. یک جمعیت از سلول های هرمی با دو جمعیت اینتر نورون تحریکی و مهارتی واکنش می دهد (ستون چپ شکل ۱). ورودی تحریکی خارجی توسط یک میانگین نرخ فایرینگ دلخواه $p(t)$ در شکل ۱ نشان داده شده است. p یک تابع دلخواه است که می تواند تصادفی یا قطعی باشد. هر یک از جمعیت های عصبی با دو بلوک مدل سازی می شوند. بلوک اول میانگین چگالی پالس پتانسیل های عملی که به جمعیت های عصبی وارد می شود را به میانگین پتانسیل غشای پس سیناپسی، که می تواند تحریکی EPSP^۲ یا مهارتی IPSP^۳ باشد، تبدیل می کند. دو تابع میانگین PSP که مربوط به دو نوع واکنش سیناپسی است (تحریکی و مهارتی)، توسط توابع $h_e(t)$ و $h_i(t)$ در شکل ۱ سمت راست هستند. این تابع انتقال می تواند به صورت زیر نوشته شود:

$$h(t) = \alpha \beta t e^{-\beta t} 1_{t \geq 0}.$$

که در آن $1_{t \geq 0}$ برای $t > 0$ مقدار یک و در غیر اینصورت مقدار صفر را دارد. α ماکزیم دامنه PSP با واحد میلی ولت و β معکوس زمان است که مربوط به انتقال سیناپسی است. این دو پارامتر، بسته به نوع تحریکی یا مهارتی متفاوت هستند. تابع h افزایش و کاهش فاز PSP را مدل می کند. بلوک دوم میانگین پتانسیل غشای جمعیتی از نورون ها را به میانگین چگالی پالس پتانسیل عمل های فایر شده توسط نورون ها، تبدیل می کند. این تابع انتقال توسط یک تابع سیگموئیدی S به فرم زیر توصیف می شود:

$$S(v) = \frac{v_{max}}{1 + e^{r(v_0 - v)}}$$

که در آن v_{max} ماکزیم نرخ فایرینگ جمعیت عصبی، v_0 مقدار پتانسیل غشای میانگین مربوط به نقطه خمیدگی سیگموئید و r شیب سیگموئید در v_0 است. تعداد سیناپس های بین دو جمعیت عصبی را با J_i ، $i = 1, \dots, 4$ نشان می دهیم و $J_i = \alpha_i J$ که α با استفاده از مشاهدات آزمایشگاهی بدست آمده است [۹]. سه متغیر اصلی در مدل داریم: y_0 نرخ فایرینگ خارج شده از جمعیت هرمی، y_1 نرخ فایرینگ وارد شده به جمعیت هرمی که مربوط به بازخورد اینتر نورون های تحریکی است و y_2 نرخ فایرینگ وارد شده به جمعیت هرمی که مربوط به بازخورد اینتر نورون های مهارتی است. هر بلوک PSP می تواند به صورت دو معادله دیفرانسیل مرتبه اول به فرم زیر نوشته شود:

$$\dot{y}(t) = z(t)$$

$$\dot{z}(t) = \alpha \beta x(t) - \gamma \beta z(t) - \beta^2 y(t)$$

که در حالت تحریکی (مهارتی) مقدار α برابر با A (B) و مقدار β برابر با a (b) است. مشتقات سه متغیر اصلی y_0 ، y_1 و y_2 را به ترتیب با $y_3(t)$ ، $y_4(t)$ و $y_5(t)$ نشان می دهیم. در نتیجه روابط بالا به صورت زیر نوشته می شود:

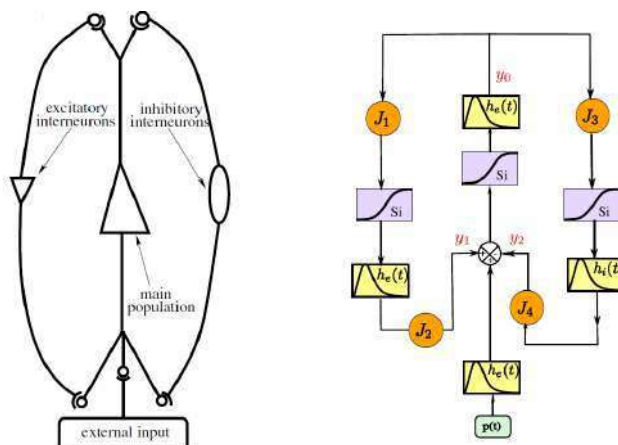
$$(1) \quad \dot{y}_3(t) = AaS(y_1(t) - y_2(t)) - \gamma ay_3(t) - a^2 y_0(t)$$

$$(2) \quad \dot{y}_4(t) = Aap(t) + J_2 S[J_1 y_0(t) - \gamma ay_4(t) - a^2 y_1(t)]$$

$$(3) \quad \dot{y}_5(t) = BbJ_4 S(J_3 y_0) - \gamma by_5(t) - b^2 y_2(t)$$

²Excitatory postsynaptic potential

³Inhibitory postsynaptic potential



شکل ۱: سمت چپ: مدل توده عصبی یک واحد قشری. یک جمعیت از سلول های هرمی با دو جمعیت اینترنورون های تحریکی و مهارتی واکنش می دهند. سمت راست: نمایش بلوکی یک واحد عصبی. باکس های h سیناپس ها را بین جمعیت های عصبی شبیه سازی می کنند. باکس S بدنه های سلولی نورون ها را با تبدیل پتانسیل غشای یک جمعیت به نرخ فایرینگ شبیه سازی می کند. [۹].

باید دقت شود که متغیر $y_1 - y_2$ نرخ فایرینگ وارد شده به جمعیت سلول های هرمی است که خیلی به سیگنال EEG نزدیک است. جدول ۱؟ مقادیر این پارامترها را که به صورت تجربی محاسبه شده است، نشان می دهد.

جدول ۱: پارامترهای مدل جانسون و ریت که بطور آزمایشگاهی بدست آمده اند.

مقدار	تفسیر	پارامتر
A	دامنه پتانسیل پس سیناپسی تحریکی	$3.25mV$
B	دامنه پتانسیل پس سیناپسی مهارتی	$22mV$
$1/a$	ثابت زمانی پتانسیل پس سیناپسی تحریکی	$100s^{-1}$
$1/b$	ثابت زمانی پتانسیل پس سیناپسی مهارتی	$50s^{-1}$
J_1, J_2	متوسط تعداد سیناپس ها بین توده های تحریکی	$0.8 * J_1, J_2$
J_3, J_4	متوسط تعداد سیناپس ها بین توده های مهارتی	$0.25 * J$
J	متوسط تعداد سیناپس ها بین توده ها	135
v_{max}	ماکزیمم نرخ فایرینگ	$5Hz$
v_0	مقدار پتانسیل در نصف ماکزیمم نرخ فایرینگ	$6mV$
r	شیب تابع سیگموئید در نقطه v_0	$0.56mV^{-1}$

حال این دینامیک را بر روی شبکه ای با N گره در نظر می گیریم. معادلات به شکل زیر نوشته می شوند [۹]:

$$(4) \quad \dot{y}_{o_i}(t) = y_{r_i}(t)$$

$$(5) \quad \dot{y}_{r_i}(t) = AaS(y_{1_i}(t) - y_{r_i}(t)) - \alpha y_{r_i}(t) - a^r y_{o_i}(t)$$

$$(6) \quad \dot{y}_{1_i}(t) = y_{r_i}(t)$$

$$(7) \quad \dot{y}_{r_i}(t) = Aa\{p_i(t) + \alpha \sum_{j=1}^N M_{ij}S(y_{1_j}(t) - y_{r_j}(t)) + J_1S[J_1 y_{o_i}(t)]\} - \alpha y_{r_i}(t) - a^r y_{1_i}(t)$$

$$(8) \quad \dot{y}_{2_i}(t) = y_{\Delta_i}(t)$$

$$(9) \quad \dot{y}_{\Delta_i}(t) = BbJ_2S(J_2 y_{1_i}(t)) - \alpha y_{\Delta_i}(t) - b^r y_{r_i}(t)$$

PDF Compressor Free Version

که در آن M_{ij} ماتریس مجاورت شبکه و α ضریب اتصال بین گره ها را نشان می دهد.

۲-۲. همبستگی متقابل پیرسون^۴

ساده ترین اندازه گیری برای تعاملات غیر جهت دار بین متغیرهای تصادفی، ضریب همبستگی پیرسون است که رابطه خطی بین دو متغیر تصادفی را اندازه گیری می کند. این مقدار بین دو سری زمانی x و y بصورت زیر تعریف می شود:

$$r = \frac{\sum_{i=1}^N (x_i - \langle x \rangle)(y_i - \langle y \rangle)}{\sqrt{\sum_{i=1}^N (x_i - \langle x \rangle)^2} \sqrt{\sum_{i=1}^N (y_i - \langle y \rangle)^2}}$$

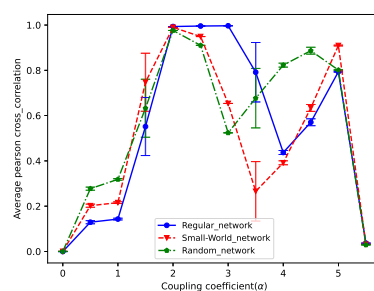
که در آن N طول سیگنال و $\langle x \rangle$ متوسط سری زمانی x را نشان می دهد. مقدار این ضریب بین -۱ و ۱ تغییر می کند. مقدار ۱ (-۱) نشاندهنده همبستگی مثبت (منفی) است. مقدار صفر عدم همبستگی بین دو سری زمانی را نشان می دهد.

۳. شبیه سازی

در این شبیه سازی یک شبکه واتس اشتروگاتس با میزان ریوایر صفر (شبکه منظم)، ۰.۲ (شبکه جهان کوچک) و یک (شبکه تصادفی) در نظر می گیریم. شبکه دارای ۸۰ نوسانگر فازی است. دینامیک جانسون و ریت را بر روی گره ها اعمال می کنیم. گام زمانی را 10^{-4} و طول کل شبیه سازی را ۲۰۰ ثانیه در نظر می گیریم. ورودی در بازه [۱۷۰-۱۲۰] قرار دارد. هر شبیه سازی ۱۰ بار اجرا می شود. در هر اجرا شرایط اولیه، ساختار شبکه و نویز ورودی تغییر می کند.

۴. یافته ها

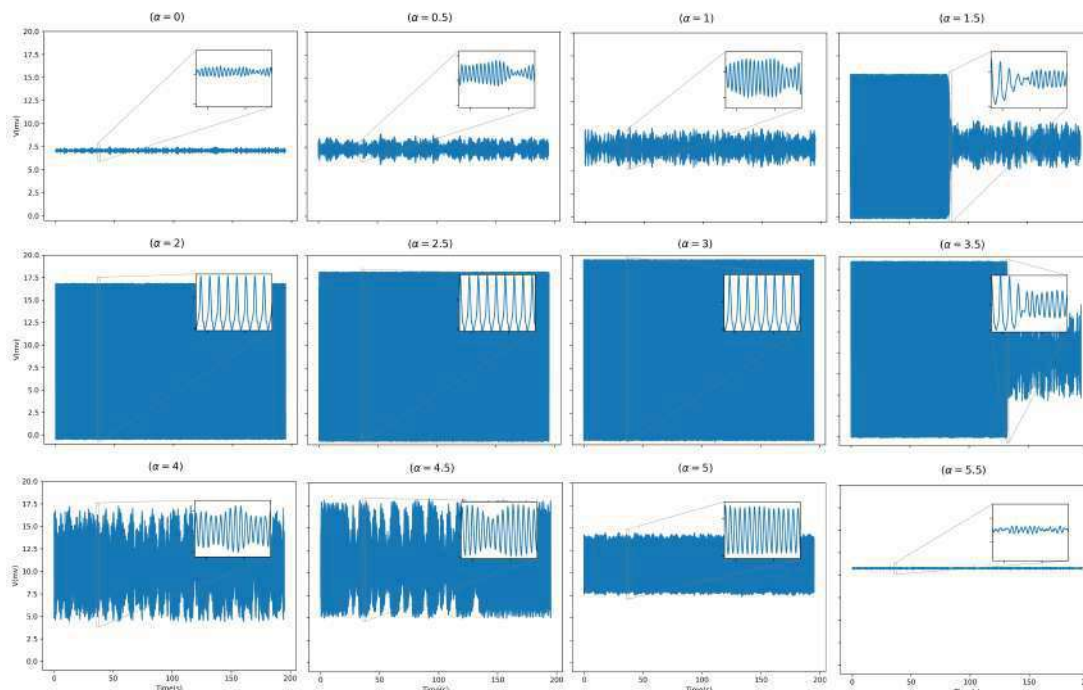
نمودار همبستگی پیرسون برای سه شبکه منظم، جهان کوچک و تصادفی در شکل ۴ ارائه شده است. نقاط دایره ای، متوسط رفتار ۱۰ تکرار را نشان می دهند. نمودار آبی (شبکه منظم) نشان می دهد که افزایش ضریب اتصال تا ۱.۵ موجب افزایش همبستگی می شود.



شکل ۲: نمودار همزمانی سه شبکه با توپولوژی های مختلف بر حسب ضریب اتصال بین واحدهای شبکه. در ضریب اتصال ۱.۵ و ۳.۵ بیشترین پراکندگی به چشم می خورد.

همچنین طبق سطر اول شکل ۴؟ افزایش دامنه سیگنال متوسط واضح است. در ضریب اتصال ۱.۵ رفتار شبکه به ناگاه تغییر می کند و همانطور که در سطر اول شکل ۴؟ ضریب اتصال ۱.۵ دیده می شود نوساناتی با دامنه بلند ظاهر می شوند. این گذار بین نوسانات کوتاه و بلند یکی از نشانه های اختلالات مغزی است. ضریب اتصال را مجدداً افزایش می دهیم. نتایج نشان می دهد که در بازه [۱.۵-۳.۵] سیستم دو رفتار از خودش نشان می دهد (سطر دوم). ظهور نوسانات بلند که می توانند به نوساناتی با دامنه کوتاه تبدیل شوند. این بازه را به عنوان بازه اختلال تعریف می کنیم که مقدار ۱.۵ شروع اختلال و مقدار ۳.۵ پایان آن است. طبق شکل ۴؟، افزایش اندک ضریب

⁴Pearson cross-correlation



شکل ۳: رفتار سیگنال متوسط در ضرایب اتصال مختلف بین واحدهای شبکه. همانطور که دیده می شود در ناحیه بین ۱.۵ و ۳.۵ یک اختلال دیده می شود. سیگنال هایی با دامنه بلند مربوط به رفتارهای تشنجی هستند.

اتصال بیش از ۱.۵ باعث افزایش چشمگیر میانگین ماتریس همبستگی متقابل می شود. با افزایش مجدد ضریب اتصال، کاهش متوسط ماتریس همبستگی پیرسون تا ضریب ۴ ادامه دارد. قوی تر کردن قدرت اتصال از ۴ تا ۵ موجب افزایش همزمانی می شود. افزایش بیشتری بعد از ضریب اتصال ۵ موجب می شود که گره ها وارد نقطه ثابت خود گردند و در نتیجه مقدار همزمانی افت می کند تا در ضریب اتصال ۵.۵ تقریباً صفر شود. حال میزان ریوایر را ۰.۲ (شبکه جهان کوچک، نمودار قرمز) و یک (شبکه تصادفی، نمودار سبز) در نظر می گیریم. تمامی تحلیل های قبلی در اینجا صدق می کند. در هر سه حالت، شبکه در ضریب اتصال ۲ به ماکزیمم مقدار خود می رسد ولی در حالتی که ساختار منظمی دارد با افزایش ضریب اتصال همچنان مدتی در این ماکزیمم مقدار خود باقی می ماند. به این معنا که اگر چه سیستم به همزمانی خوبی می رسد ولی تغییری کوچک در ضریب اتصال، موجب می شود که سیستم سریع از همزمانی کامل خارج شود. همچنین دیده می شود که اگر از ناحیه اختلال صرف نظر کنیم مقدار همزمانی در شبکه تصادفی در سطح بالاتری نسبت به دو شبکه دیگر قرار می گیرد. ولی در ناحیه اختلال نتایج کاملاً متفاوت است.

۵. بحث و نتیجه گیری

برخی واکنش های عصبی مانند حرکت و حس نتیجه تعامل توده ای نوروها هستند و بنابراین بررسی مدل های توده ای اهمیت زیادی دارند. در این گزارش، دینامیک توده ای جانسون و ریت معرفی شد. ابتدا این دینامیک بر روی شبکه منظم بررسی شد. با در نظر گرفتن همزمانی بصورت پارامتر نظم و ضریب اتصال بین گره های شبکه بصورت پارامتر کنترل، دیده شد که در ضریب اتصال ۱.۵ و ۳.۵، شبکه یک گذار فاز نشان می دهد. علاوه دیده شد وجود میانبرها در شبکه موجب می شود که اگر چه سیستم به همزمانی خوبی می رسد ولی تغییری کوچک در ضریب اتصال، موجب می شود که سیستم سریع از همزمانی کامل خارج شود. همچنین ناحیه مربوط به تشنج دیده می شود (بیشترین همزمانی).

PDF Compressor Free Version



مراجع

- [1] H. Mizuhara, and Y. Yamaguchi, "Human cortical circuits for central executive function emerge by theta phase synchronization," *Neuroimage*, 36(1):232-44, 2007.
- [2] P.J. Uhlhaas, and W. Singer, "Neural synchrony in brain disorders: relevance for cognitive dysfunctions and pathophysiology," *Neuron*, 52(1):155-68, 2006.
- [3] X. Li, X. Yao, J. Fox, and J. G. Jefferys, "Interaction dynamics of neuronal oscillations analysed using wavelet transforms," *J Neurosci Methods*, 160(1):178-85, 2007.
- [4] Y. Zheng, G. Wang, K. Li, G. Bao, and J. Wang, "Epileptic seizure prediction using phase synchronization based on bivariate empirical mode decomposition," *Clin Neurophysiol*, 125(6):1104-11, 2014.
- [5] R. C. Budzinski, B. R. R. Boaretto, T. L. Prado and S. R. Lopes, "Phase synchronization and intermittent behavior in healthy and alzheimer-affected human-brain-based neural network," *Phys Rev*, 99:022402, 2019.
- [6] P. Bob, M. Palus, M. Susta, and K. Glaslova, "EEG phase synchronization in patients with paranoid schizophrenia," *Neurosci. Lett.* 447, 73-77, 2008.
- [7] F. H. Lopez da Silva, A. Hoeks, H. Smits, and L. H. Zetterberg, "Model of brain rhythmic activity," Springer-Verlag, 15, 27-37, 1974.
- [8] BH Jansen, and VG Rit, "Electroencephalogram and visual evoked potential generation in a mathematical model of coupled cortical columns," *Biological Cybernetics*, 73, 357-366, 1995.
- [9] H. R. Wilson, and J.D. Cowan, "A mathematical theory of the functional dynamics of cortical and thalamic nervous tissue," Springer-Verlag, 13, 55-80, 1973.
- [10] F. Grimbirt, and O. Faugeras, "Bifurcation analysis of Jansen's neural mass model," *Neural Comput.* 18, 3052-3068, 2006.
- [11] M. Forrester, S. Coombes, J. J. Crofts, S.N. Sotiropoulos, and R.D. O'Dea, "The role of node dynamics in shaping emergent functional connectivity patterns in the brain," *Network Neuroscience*, 4(2), pp.467-483, 2020.



The analysis of dynamics and synchronization in Jansen-Rit neural mass model

1st *Sheida Kazemi¹, 2nd Yousef Jamali¹

¹ Department of Applied Mathematics, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran

sheida_kazemi@modares.ac.ir

Abstract— In this study, we investigate the Jansen-Rit neural mass model on a Watts-Strogatz network. The network topology is an essential factor that determines network behavior. Changes in the structure of a network affect its dynamics. Our results show how different topologies can influence synchronization between nodes in a network. A maximum of synchronization is achieved simultaneously by three different types of networks. However, in a regular system, this maximum value remains for a while. The presence of shortcuts indeed causes synchronization to be lost for small changes to a parameter. Moreover, a disorder region and seizure-like activities are observed in three states.

Keywords—Network, Neural mass model, Synchronization, Epilepsy, Topology

تحلیل و پیش‌بینی بیماری کووید-۱۹ با استفاده از الگوریتم‌های رگرسیون یادگیری ماشین

مهسا ملک‌پور شهرکی^۱، سجاد رحمانی^{۲*}

^۱ دانشکده ریاضی و علوم کامپیوتر، دانشگاه دامغان، دامغان، ایران

^۲ دانشکده ریاضی و علوم کامپیوتر، دانشگاه دامغان، دامغان، ایران

s_rahmani@du.ac.ir

چکیده: بیماری کووید-۱۹ یکی از بزرگترین چالش‌های بهداشتی است که جهان تاکنون با آن روبرو بوده است. به همین علت پیش‌بینی نرخ شیوع و پیشرفت این بیماری دارای اهمیت است. در این مقاله، روش‌های آماری و یادگیری ماشین را برای پیش‌بینی نرخ شیوع این بیماری در ایران مورد بررسی و مطالعه قرار خواهیم داد. نتایج این مطالعه نشان می‌دهد الگوریتم رگرسیون پرسپترون چند لایه با میزان خطای قابل قبولی می‌تواند در تعیین نرخ شیوع مورد استفاده قرار گیرد.

کلید واژه‌ها: کووید-۱۹، نرخ شیوع، پیش‌بینی، یادگیری ماشین، رگرسیون.

۱. مقدمه

در دسامبر سال ۲۰۱۹ میلادی ویروس جدیدی از خانواده کرونا در شهر ووهان کشور چین شناسایی شد، که یکی از عوارض آن به وجود آمدن سندروم تنفسی حاد و کشنده در فرد بیمار است. در ۱۱ مارس سال ۲۰۲۰ میلادی سازمان بهداشت جهانی شیوع بیماری همه‌گیر کووید-۱۹ ناشی از ویروس کرونا را به طور رسمی اعلام کرد. شیوع این بیماری زندگی تمام مردم جهان را از جهات بسیاری مانند اقتصاد، روابط اجتماعی و... تحت تأثیر قرار داده است. به دلیل عدم وجود دارو و واکسن مؤثر برای این بیماری و همچنین جهش‌های فراوان آن، روش‌هایی مانند قرنطینه، ماسک، رعایت فاصله اجتماعی و دیگر پروتکل‌های بهداشتی اعلام شده توسط سازمان بهداشت جهانی تنها استراتژی‌های کاربردی برای کاهش سرعت انتقال این بیماری است. در بسیاری از کشورها برای پیش‌گیری از همه‌گیری این بیماری قرنطینه‌های سخت‌گیرانه و تعطیلی‌های موقت اجرا شده است.

یکی از عوامل مهم در بررسی بیماری‌های همه‌گیر، عدد سرایت پایه یا نرخ شیوع R_0 ^۱ است. این پارامتر شاخصی برای اندازه‌گیری توان شیوع عامل بیماری‌زا (ویروس) است و نشان‌دهنده متوسط تعداد افرادی است که فرد آلوده می‌تواند عامل عفونی را به آن‌ها سرایت دهد. گروه‌های تحقیقاتی این پارامتر را برای ویروس کرونا بین ۱.۸ تا ۳.۸ تخمین زده‌اند. در نتیجه از R_0 برای ارزیابی توانایی یک بیماری عفونی برای حمله به یک جامعه استفاده می‌شود، زمانی که $R_0 > 1$ باشد نشان از گسترش بیماری دارد و بدین معنا است که هر فرد آلوده می‌تواند بیشتر از یک نفر را آلوده کند و کنترل بیماری سخت می‌شود. از طرفی زمانی که $R_0 < 1$ باشد بیماری در حال از بین رفتن و تحت کنترل است. بنابراین مشخص کردن مقدار R_0 نقش کلیدی در تخمین و کنترل بیماری‌های همه‌گیر دارد [۲].

به همین علت از همان ابتدای شیوع بیماری کووید-۱۹ تحقیقاتی در زمینه تخمین نرخ شیوع این بیماری صورت گرفته است. این

¹Reproduction Rate

PDF Compressor Free Version

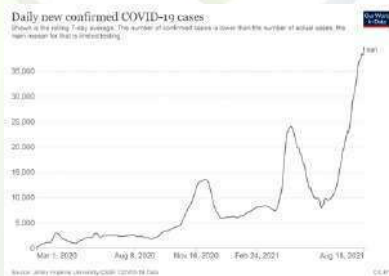
روش‌ها بیشتر بر مبنای مدل پایه مستعد-در معرض-مبتلا-حذف شده (SEIR)^۲ بوده‌اند. به طوری که این مدل توسط ۴ معادله دیفرانسیل کنترل می‌شود. به عنوان نمونه از این روش روی داده‌های کشورهای مثل چین، هند و ایران استفاده کرده‌اند [۱، ۴، ۵]. همچنین در [۳] یک ماشین حساب اپیدمی آنلاین کووید-۱۹ به عنوان ابزاری برای ارزیابی این پاندمی شرح داده شده است. مشکلی که در ایجاد مدل SEIR وجود دارد این است که به دلیل عدم دسترسی به داده‌های دقیق برای تخمین یکسری از پارامترها در تشکیل معادلات دیفرانسیل، از نرم‌افزار متلب و با سعی و خطا استفاده شده است که همین مسئله دقت پیش‌بینی مدل را پایین می‌آورد. به علاوه در این روش ناچار هستند داده‌ها را به چند دوره زمانی تقسیم کنند. مشکل دیگری که این روش دارد محدودیت این مدل برای داده‌های کشور خاص و همچنین بازه‌های کوتاه مدت است. علاوه بر استفاده از مدل SEIR جهت تحلیل و پیش‌بینی بیماری کووید-۱۹، مشاهده می‌شود مطالعات زیادی نیز با استفاده از روش‌های هوش مصنوعی، یادگیری ماشین و یادگیری عمیق انجام شده است [۶، ۷]. در این مطالعه ما با توجه به اهمیت پارامتر نرخ شیوع R_0 و همچنین مفاهیم یادگیری ماشین، قصد داریم با استفاده از انواع روش‌های رگرسیون یادگیری ماشین به تخمین این پارامتر حیاتی بپردازیم. چرا که تا کنون مطالعه‌ای با استفاده از این الگوریتم‌ها روی داده‌های کشور ایران و برای پیش‌بینی نرخ شیوع صورت نگرفته است.

۲. روش تحقیق

در این مطالعه از انواع الگوریتم‌های رگرسیون یادگیری ماشین جهت پیش‌بینی نرخ شیوع بیماری کووید-۱۹ استفاده شده است و سپس این الگوریتم‌ها از نظر میزان خطای میانگین‌شان با یکدیگر مورد مقایسه قرار می‌گیرند.

۱-۲. مجموعه داده‌ها

مجموعه داده‌های استفاده شده در این مطالعه به صورت گزارش روزانه از تاریخ ۱۹ فوریه ۲۰۲۰ تا تاریخ ۲۰ ژوئیه ۲۰۲۱ برای کشور ایران از سایت رسمی ourworldindata.org است. در این مطالعه داده‌های جمع‌آوری شده در یک جدول با فرمت CSV ذخیره شده است. این مجموعه داده‌ها شامل ویژگی‌های موارد جدید ابتلا، موارد کل ابتلا، موارد جدید مرگ و میر، موارد کل مرگ و میر، میزان کل واکسناسیون، تعداد افراد بهبود یافته و تعداد کل افراد بهبود یافته است. شکل ۱ نشان می‌دهد موارد ابتلا جدید روزانه به صورت نمایی رشد کرده است و این امر نیاز به کنترل دارد.



شکل ۱: میزان موارد ابتلا جدید به صورت روزانه

²Susceptible - Exposed - Infectious - Recovered

PDF Compressor Free Version

۲-۲. الگوریتم‌ها

در این مطالعه برای پیش‌بینی نرخ شیوع بیماری کووید-۱۹ مدل‌های ریاضی پیشرفته‌ای بر اساس یادگیری ماشین به کار برده شده است. پس از پیاده‌سازی چندین الگوریتم، سه الگوریتم رگرسیون پرسپترون چند لایه^۳ (MLPR) و رگرسیون بردار پشتیبان^۴ (SVR) و رگرسیون خطی^۵ که کمترین میزان خطا را داشتند در اینجا می‌آوریم. این الگوریتم‌های رگرسیون یادگیری ماشین در نرم‌افزار وکا و با هدف پیش‌بینی مقدار نرخ شیوع R_0 روی داده‌های کشور ایران پیاده‌سازی شده است.

۳. یافته‌ها

در جدول ۱ سه الگوریتم رگرسیون پرسپترون چند لایه، رگرسیون بردار پشتیبان و رگرسیون خطی بر اساس چهار معیار ارزیابی با یکدیگر مقایسه شده‌اند. این چهار معیار عبارت‌اند از: خطای میانگین^۶ یا MAE و خطای مطلق وابسته یا RAE و ریشه مربع خطای وابسته یا RRSE و ریشه خطای میانگین مربعات یا RMSE که از فرمول‌های نشان داده شده در شکل ۲ محاسبه می‌شوند، به طوری که p ها مقادیر پیش‌بینی شده و a ها مقادیر واقعی و n تعداد کل نمونه‌های به کار رفته هستند. طبق این جدول برای داده‌های جمع‌آوری شده در کشور ایران بهترین الگوریتم‌ها، رگرسیون پرسپترون چند لایه (MLPR) با کمترین میزان خطای ۰.۱۱۷۲ و بعد از آن رگرسیون بردار پشتیبان (SVR) با خطای ۰.۱۵۶۵ هستند. همانطور که در نمودار شکل ۳ مشخص است میزان نرخ شیوع در ۱۵ روز متوالی در

Measure	Equation
Mean-absolute error (MAE):	$MAE = \frac{ p_1 - a_1 + \dots + p_n - a_n }{n}$
Relative absolute error (RAE):	$RAE = \frac{\sum_{i=1}^n p_i - a_i }{\sum_{i=1}^n a_i - a_i }$
Root relative squared error (RRSE):	$RRSE = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (p_i - a_i)^2}{\sum_{i=1}^n (a_i - a_i)^2}}$
Root mean-squared error (RMSE):	$RMSE = \sqrt{\frac{(p_1 - a_1)^2 + \dots + (p_n - a_n)^2}{n}}$

شکل ۲: معیارهای ارزیابی

جدول ۱: مقایسه الگوریتم‌ها بر اساس خطای میانگین

الگوریتم	MAE	RAE	RRSE	RMSE
رگرسیون پرسپترون چند لایه	۰/۱۱۷۲	۵۷/۰۶۳۲	۳۵/۷۱۷۵	۰/۱۵۶۹
رگرسیون بردار پشتیبان	۰/۱۵۶۵	۷۷/۹۲۸۶	۹۶/۸۹۸۴	۰/۴۲۵۷
رگرسیون خطی	۰/۱۹۱۷	۹۵/۹۱۴۹	۹۳/۱۹۴۴	۰/۴۰۹۴

مقایسه با میزان پیش‌بینی شده بر اساس الگوریتم رگرسیون پرسپترون چند لایه اختلاف خیلی کمی دارد. همچنین نمودار شکل ۴ میزان نرخ شیوع در ۱۵ روز متوالی را در مقایسه با میزان پیش‌بینی شده بر اساس الگوریتم رگرسیون بردار پشتیبان نشان می‌دهد که اختلاف بیشتری نسبت به الگوریتم قبلی دارد. و نمودار شکل ۵ نیز میزان نرخ شیوع در ۱۵ روز متوالی را در مقایسه با میزان پیش‌بینی شده بر اساس الگوریتم رگرسیون خطی نشان می‌دهد که اختلاف بیشتری نسبت به الگوریتم‌های قبلی دارد. لازم به ذکر است تصویر خروجی نرم افزار وکا بعد از پیاده‌سازی الگوریتم رگرسیون پرسپترون چند لایه در شکل ۶ آورده شده است.

^۳Multi Layer Perceptron Regression

^۴Support Vector Machine Regression

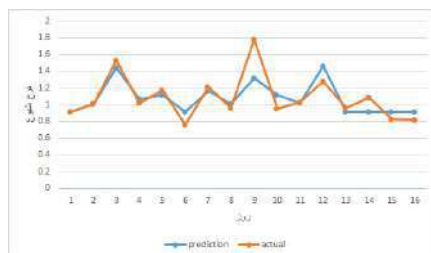
^۵Linear Regression

^۶Mean absolute error

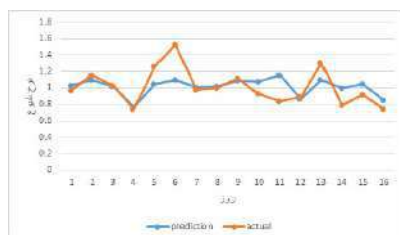
PDF Compressor Free Version



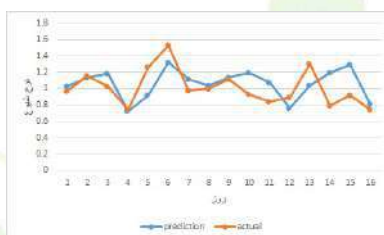
Network on Research and Postgraduate Education in Biophysics, Biotechnology and Environmental Health



شکل ۳: میزان نرخ شیوع پیش‌بینی شده با الگوریتم رگرسیون پرسپترون چند لایه در مقایسه با نرخ شیوع واقعی



شکل ۴: میزان نرخ شیوع پیش‌بینی شده با الگوریتم رگرسیون بردار پشتیبان در مقایسه با نرخ شیوع واقعی



شکل ۵: میزان نرخ شیوع پیش‌بینی شده با الگوریتم رگرسیون خطی در مقایسه با نرخ شیوع واقعی

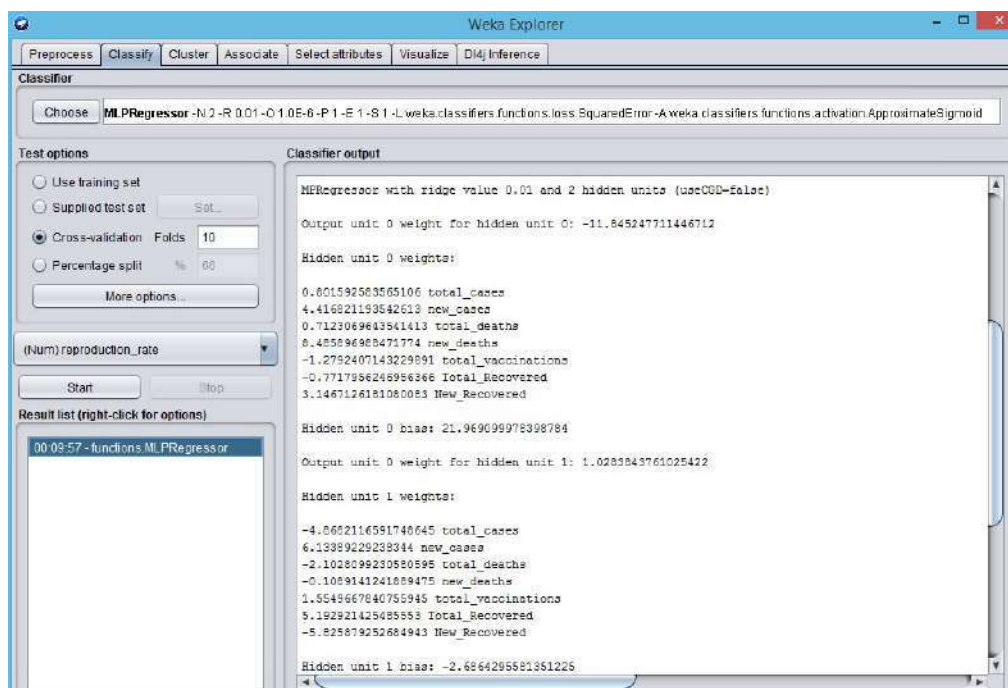
۴. بحث و نتیجه‌گیری

در این مطالعه تجزیه و تحلیل داده‌های آماری بیماری کووید-۱۹ در ایران با استفاده از مدل‌های یادگیری ماشین انجام شده است. نتایج نشان می‌دهد که الگوریتم رگرسیون پرسپترون چند لایه دارای حداقل خطای میانگین نسبت به سایر الگوریتم‌ها در پیش‌بینی نرخ شیوع R_t برای این بیماری است. پیشنهاد می‌شود برای مطالعات آینده از سایر مدل‌های یادگیری ماشین بهره برد.

مراجع

- [1] زارع، واثق، نستر. مدلسازی و تحلیل گسترش کووید-۱۹ در ایران با استفاده از مدل کلاسیک SIR. مجله کنترل. ۲۰۲۱ Feb ۱۴:۱۰ (۵):۸۹-۹۶.
- [2] Alimohamadi Y, Sepandi M. Basic reproduction number: An important indicator for the future of the COVID-19 epidemic in Iran. Journal of Military Medicine. 2020;22(1):96-7.
- [3] Yap FF, Yong M. Implementation of An Online COVID-19 Epidemic Calculator for Tracking the Spread of the Coronavirus in Singapore and Other Countries. medRxiv. 2020 Jan 1.
- [4] Batista M. Estimation of the final size of the COVID-19 epidemic. MedRxiv. 2020 Jan 1.
- [5] Pandey G, Chaudhary P, Gupta R, Pal S. SEIR and Regression Model based COVID-19 outbreak predictions in India. arXiv preprint arXiv:2004.00958. 2020 Apr 1.
- [6] Ahmad A, Garhwal S, Ray SK, Kumar G, Malebary SJ, Barukab OM. The number of confirmed cases of covid-19 by using machine learning: Methods and challenges. Archives of Computational Methods in Engineering. 2021 Jun;28(4):2645-53.

PDF Compressor Free Version



شکل ۶: خروجی نرم افزار وکا بعد از پیاده سازی الگوریتم رگرسیون پرسپترون چند لایه

- [7] Pun N S, Sonbhadra SK, Agarwal S. COVID-19 epidemic analysis using machine learning and deep learning algorithms. MedRxiv. 2020 Jan 1.

PDF Compressor Free Version

Analysis and prediction of Covid-19 disease using machine learning regression algorithms

1st Mahsa Malekpour Shahraki¹, 2nd Sajjad Rahmany²

¹ Faculty of Mathematics and Computer Science, Damghan University, Damghan, Iran

² Faculty of Mathematics and Computer Science, Damghan University, Damghan, Iran

s_rahmani@du.ac.ir

Abstract— The pandemic Covid-19 has been one of the biggest challenges that the world has ever faced. So it is important to predict the reproduction rate and rate of contagion of this disease. In this work, machine learning and statistical methods will be studied in order to predict the reproduction rate of the corona viruse in Iran. Results show proper performance of the multilayer perceptron regression algorithm for predicting reproduction rate due to its acceptable error.

Keywords— Covid-19, Reproduction Rate, Prediction, Machine Learning, Regression



Network on Research and Postgraduate Education in Biophysics, Biotechnology and Environmental Health

PDF Compressor Free Version

مدل سازی و بهینه سازی رهایش دارو از دستگاه های ماتریس پلیمری چند لایه

مرضیه مهري^۱، علاءالدین ملک^۲

^۱ دانشکده ریاضی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران

^۲ دانشکده ریاضی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران

ایمیل نویسنده اول:

m_mehri@modares.ac.ir

ایمیل نویسنده مسئول:

mala@modares.ac.ir

چکیده:

تحويل کارآمد داروها به اندام های هدفدار در غلظت مؤثر آنها با استفاده از سیستم های جدید انتقال دارو، هنوز هم یک موضوع چالش برانگیز در علوم دارویی است که به محققان کمک می کند تا با مصرف حداقل داروهای مصرفی، بهره وری درمانی را به حداکثر برسانند. بنابراین مسأله رهایش دارو از دیدگاه زیستی اهمیت کاربردی ویژه ای در داروسازی دارد و بهینه سازی مسأله رهایش دارو و تأثیر آن بر سرعت رهایش دارو کمک زیادی به داروسازان در طراحی شبکه های پلیمری در جهت کنترل بیشتر و رهایش مؤثرتر دارو از هیدروژل ها می نماید.

این مدل شامل لایه های پلیمری است که از طریق یک فرآیند فتوپلیمریزاسیون با هم ورقه می شوند و ماتریس هایی را با یک توزیع اولیه دارویی یکنواخت و یا انواع مختلف داروی غیریکنواخت تشکیل می دهد. جواب مدل نشان می دهد که رفتار تقسیم دارو، به ویژه رفتار آزادسازی زود هنگام، می تواند با تغییر توزیع اولیه داروی غیریکنواخت، دستکاری شود. علاوه بر این، برای تعیین مجموعه ای از غلظت های اولیه دارویی در لایه ها، از نظریه کنترل بهینه و مسائل بهینه سازی استفاده شد تا به سیستمی دسترسی پیدا کنیم که موقعیت رهایش دارو را تا حد امکان نزدیک به موقعیت مورد نیاز برای همه زمان ها نشان دهد.

کلید واژه ها: بهینه سازی رهایش دارو، رهایش دارو، سیستم انتقال دارو، کنترل بهینه، هیدروژل ها.

۱. مقدمه

رشد روزافزون جمعیت جهان، به ویژه در کشورهای در حال توسعه و اهمیت مسأله بهداشت باعث توجه هر چه بیشتر دانشمندان به مسأله تولید دارو و تحقیق در مورد روش های نوین استفاده از آن شده است. برای درمان بیماری ها باید از داروهای مؤثر و شیوه های نوین دارورسانی استفاده کرد زیرا در اغلب موارد مشاهده می شود که به دلیل عدم استفاده از روش درست مصرف دارو و نیز رعایت نکردن طول مدت درمان به علل متفاوت، نه تنها بیماری برطرف نشده بلکه طول درمان نیز افزایش یافته است به علاوه در بعضی اوقات نیز مشاهده می شود که به علت تغییرات نامناسب مصرف دارو اختلالاتی در بدن بیمار به وجود می آید که تمامی این عوامل در نتیجه تحت کنترل نبودن توزیع دارو در بدن می باشد. به علاوه اثر بخشی داروها محدود به دامنه معینی از غلظت آن در بدن بوده و در غلظت های بالاتر اثرات سمی آن ظاهر شده و در غلظت های پایین تر نیز غیر مؤثر خواهد بود. بنابراین مسأله کنترل رهایش دارو در بدن از اهمیت بسیار زیادی برخوردار است و توسعه و استفاده از شیوه های نوین دارورسانی حیاتی می باشد [8] و [7]، [2].

دستگاه های ماتریس کنترل شده انتشار، عمدتاً به دلیل هزینه ساخت پایین، از پرکاربردترین سیستم های انتقال دارو بوده اند. برای به دست آوردن یک رفتار انتشار منظم در دستگاه های ماتریس کنترل شده انتشار، به ویژه برای از بین بردن سرعت رهایش اولیه، روش های مختلفی برای اصلاح رفتار انتشار از دستگاه های ماتریس کنترل شده پخش، مانند اصلاح هندسه دستگاه، استفاده از موانع کنترل کننده نرخ و استفاده از موقعیت غلظت اولیه غیریکنواخت وجود دارد [10] و [9]. در حالی که هر یک از روش های فوق مزایا و محدودیت های خود را دارد، با نشان دادن اینکه می توان رفتار انتشار دارو را با تغییر در موقعیت غلظت اولیه غیریکنواخت دارو در ماتریس های چند لایه مورد تأثیر قرار داد. برای درک و تفسیر بهتر نتایج انتشار از این ماتریس های پیچیده، ایجاد یک مدل ریاضی از انتشار دارو از طریق این ماتریس های پلیمری چند لایه لازم است.

PDF Compressor Free Version

در اینجا برای اولین بار، یک تکنیک بهینه‌سازی برای تعیین مناسب‌ترین موقعیت غلظت اولیه برای به دست آوردن رفتار انتشار تا آنجا که ممکن است نزدیک به رفتار انتشار مورد نظر باشد در یک ماتریس کنترل شده انتشار حاوی داروهای محلول به کار گرفته شد. این روش به طور گسترده‌ای قابل استفاده است و می‌تواند به راحتی گسترش یابد تا سایر پارامترهای ماتریس مانند فرم ضریب نفوذ بهینه شود.

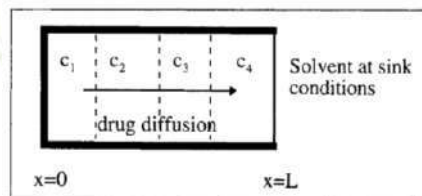
۲. پیشینه پژوهش

دانشمندان بیشتر و بیشتر توجه خود را به مدل‌سازی ریاضی انتشار دارو معطوف کردند که می‌تواند به طور قابل توجهی به توسعه محصول و درک مکانیسم کمک کند [6]. به خصوص، در طول سی سال گذشته، پیشرفت‌های جدید بسیاری برای دستگاه‌های مختلف انتشار کنترل شده وجود دارد. Helbling و همکاران از روش انتگرال تصفیه شده برای مطالعه رهایش کنترل شده داروی پراکنده از ماتریس‌های پلیمری مسطح غیر قابل فرسایش استفاده کردند و یک راه حل تحلیلی را در سال ۲۰۱۰ میلادی (۱۳۸۹ خورشیدی) استخراج کردند و سپس یک مدل ریاضی جدید برای رهایش کنترل شده دارو بر اساس دستگاه‌های تک لایه چنبره-شکل در سال ۲۰۱۱ میلادی (۱۳۹۰ خورشیدی) ارائه کردند [5]. Streubel و همکاران یک قرص ماتریکس چند لایه جدید برای به دست آوردن پروفایل‌های رهایش داروی دوجبهی ایجاد کردند و از تئوفیلین و استامینوفن به عنوان داروهای مدل برای بررسی اثرات برخی پارامترها بر نرخ رهایش حاصل استفاده کردند [1]. Li و Yin حساب کسری را برای مدل‌سازی انتشار غیرعادی معرفی کردند و مدل‌های ریاضی جدیدی را برای توصیف رهایش دارو بر اساس ماتریس‌های تجزیه‌پذیر و غیرقابل تجزیه ارائه کردند [3]. Zhou و Wu چندین عامل مؤثر بر سینتیک انتشار داروی انتشاری را بر اساس روش اجزای متناهی¹¹ مطالعه کردند [12]. در سال ۲۰۲۰ میلادی (۱۳۹۹ خورشیدی) مساله بهینه‌سازی پارامترهای کنترلی را از دیدگاه دیگری، یعنی از دیدگاه مسئله معکوس نیز بررسی کردند [13]. با این وجود، اکثر روش‌های قبلی بر نحوه پیش‌بینی پروفایل‌های انتشار دارو بر اساس پارامترهای داده شده تمرکز دارند. مطالعات اندکی برای بررسی چگونگی انتخاب پارامترهای کنترلی مناسب، در دستگاه‌های چند لایه، برای نزدیک‌تر کردن پروفایل آزادسازی دارو تا حد امکان به پروفایل آزادسازی مورد نظر، انجام شده است. در حالی که هر یک از روش‌های بالا مزایا و محدودیت‌های خود را دارند، هم اکنون در حال بررسی تکنیک‌های فوتوپلیمریزاسیون برای تهیه پروفایل‌های غلظت اولیه داروی کنترل شده و غیریکنواخت در دستگاه‌های ماتریس کنترل شده با انتشار می‌باشیم. این عدم علاقه از گذشته تاکنون ممکن است به این واقعیت مرتبط باشد که هیچ تکنیک موجود کنترل پروفایل غلظت غیریکنواخت اولیه داروی محلول را به طور دقیق و قابل تکرار ارائه نمی‌دهد. همانطور که قبلاً ذکر شد، در حال بررسی رویکردهای جدید برای تهیه پروفایل‌های کنترل شده و غیریکنواخت غلظت اولیه دارو در دستگاه‌های تحویل پلیمر هستیم تا به طیف گسترده‌ای از الگوهای رهاسازی دست یابیم تا انعطاف پذیری بیشتری در پردازش ایجاد شود.

۳. مواد و روش

۱.۳ مدل‌سازی

برای دستگاه‌های دارورسانی توسعه یافته در این تحقیق، سیستم به صورت انتقال جرم گذرا یک بعدی در یک دیسک چند لایه مدل‌سازی شده است. نمودار برای چنین سیستم آزادسازی پلیمری $U(x)$ در شکل ۱ نشان داده شده است، جایی که c_1, c_2, c_3, c_4 و غلظت دارو در لایه‌های اول، دوم، سوم و چهارم ماتریس است. دیسک دارای ضخامت و مشخصات غلظت اولیه داروی در تماس با یک حلال است که در شرایط غرق نگهداری می‌شود. در این کار، ما یک مورد غلظت کم دارو را در نظر می‌گیریم، که بر نفوذ دارو تأثیر نمی‌گذارد [9] و [10].



شکل ۱: رهایش دارو. سطح توسط خطوط خط‌چین که نمایانگر سطوح نشت‌ناپذیر است تعریف می‌شود.

علاوه بر این، سرعت انتشار دارو نسبت به تورم یا انحلال دارو کنترل شده است. این فرض زمانی مناسب است که می‌توان سینتیک تورم پلیمر را نادیده گرفت (مانند سیستم‌هایی که تورم کمی اتفاق می‌افتد). از نظر ریاضی، این مسئله با استفاده از قانون فیک^{۱۲} شرح داده شده است:

¹¹ Fick

¹² Heat equation

$$\frac{\partial c}{\partial t} = \frac{\partial}{\partial x} \left(D \frac{\partial c}{\partial x} \right), \quad (1)$$

$$\left. \frac{\partial c}{\partial x} \right|_{x=0} = 0 \quad \text{at} \quad x = 0, \quad t > 0 \quad (2)$$

$$c(t, L) = 0 \quad \text{at} \quad x = L, \quad t > 0 \quad (3)$$

$$c(0, x) = v(x) \quad \text{at} \quad t = 0, \quad 0 < x < L \quad (4)$$

با شرایط مرزی (2)، (3) و شرط اولیه (4).

در اینجا، C غلظت دارو، t زمان انتشار، X موقعیت نرمال در منطقه مؤثر انتشار برای فرآیندهای انتشار یک بعدی و D نفوذ دارو است.

وقتی پلیمر از طریق مونتاژ همگن است و نفوذ دارو مستقل از غلظت دارو است، معادله (2) به فرم زیر ساده می‌شود:

$$\frac{\partial c}{\partial t} = D \left(\frac{\partial^2 c}{\partial x^2} \right) \quad (5)$$

این معادله دیفرانسیل جزئی با ضریب ثابت D ، با روش تفکیک متغیرها به صورت تحلیلی قابل حل است:

$$c(x, t) = \sum_{n=1}^{\infty} \frac{2}{L} e^{-D\beta_n^2 t} \cos(\beta_n x) \int_0^L v(x) \sin(\beta_n x) dx \quad (6)$$

که در آن:

$$\beta_n = \frac{[(n + 0.5)\pi]}{L}.$$

با توجه به مشخصات غلظت اولیه دارو $v(x)$ ، جمله انتگرال را می‌توان ارزیابی کرد و سپس غلظت دارو را به عنوان تابعی از زمان و مکان $c(x, t)$ در کل دستگاه ماتریس تعیین کرد.

علاوه بر این، شار دارو J ممکن است با مشتق گرفتن از معادله (6) محاسبه شود:

$$j(t, L) = -D \left. \frac{\partial c}{\partial x} \right|_{x=L} = \frac{2D}{L} \sum_{n=1}^{\infty} (-1)^{n+1} \beta_n e^{-D\beta_n^2 t} \int_0^L v(x) \sin(\beta_n x) dx \quad (7)$$

۲.۳ کنترل بهینه

همانطور که گفته شد، می‌توان از موقعیت غلظت اولیه غیریکنواخت برای تغییر در رفتار انتشار دارو استفاده کرد. از این رو، بهینه‌سازی مشخصات غلظت اولیه $v(x)$ برای به دست آوردن شار مورد نظر $J^*(t, L)$ به عنوان تابعی از زمان، بینش مهمی را هنگام طراحی این سیستم‌ها فراهم می‌کند. این کار موقعیت غلظت اولیه را برای دستیابی به شار مطلوب هنگامی که نفوذ دارو و ضخامت لایه ثابت نگه داشته می‌شود، بهینه می‌کند. با این حال، این پارامترهای ماتریس و دیگر پارامترها نیز می‌توانند با استفاده از این روش بهینه شده و موقعیت انتشار دلخواه، ثابت یا غیر آن تولید کنند. بهینه‌سازی شامل تعریف تابعی عینی است که برخی از ویژگی‌های فرآیند را به حداقل برساند. برای تحویل کنترل شده دارو، تابع هدف می‌تواند حداکثر اثر دارودرمانی باشد، که به عنوان تفاوت بین میزان رهش دارو و میزان رهش واقعی دارو تعریف می‌شود: حداقل هزینه دارو، یا پارامترهای دیگر با توجه به نیازهای خاص.

به طور خاص، تابع هدف N تابعی است که در این مسئله به حداقل می‌رسد:

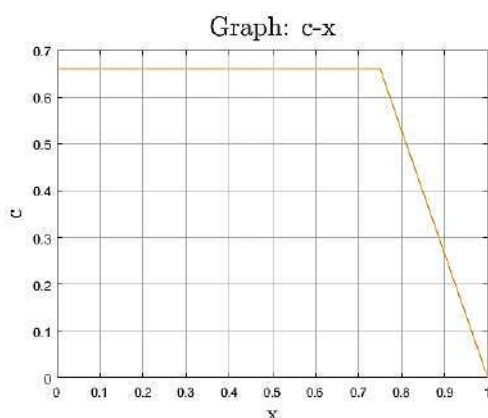
$$N = \int_0^L A v^2(x) dx + \int_0^t [j(t, L) - J^*(t, L)]^2 dt \quad (8)$$

این تابع هدف، موقعیت انتشار واقعی $J(t, L)$ را به موقعیت انتشار مورد نظر $J^*(t, L)$ نزدیک نگه می‌دارد.

۳.۳ روش عددی

PDF Compressor Free Version

معادله انتشار حرارت از معادلات بسیار پرکاربرد در علوم مختلف می باشد. معادله حرارت^{۱۳} یک معادله دیفرانسیل با مشتقات جزئی است و از نوع معادلات سهموی^{۱۴} می باشد که توزیع حرارت (یا اختلاف دما) را در یک بازه داده شده بیان می کند. معادلات دیفرانسیل سهموی به عنوان مدل های ریاضی حاکم بر فرایندهای انتشار، یا به زبانی عمومی تر فرایندهای برگشتناپذیر وابسته به زمان کاربردهای فراوان و متنوعی پیدا می کنند. نمونه های از اینگونه معادلات، معادله انتشار حرارت، انتشار یک آلودگی در داخل آب می باشد با توجه به این تعاریف و مدل معرفی شده در بخش ۱.۲ می توان معادله انتشار غلظت دارو در ماتریس های چند لایه هیدروژلی را از نوع معادلات دیفرانسیل سهموی دانست و برای حل عددی آن از روش تفاضلات متناهی کرانک-نیکلسون^{۱۵} برای مکان از روش تفاضل محدود مرکزی و برای زمان از روش رو به جلو برای گسسته سازی استفاده نموده ایم [4]. نتایج به صورت نمودار با کمک نرم افزار متلب نسخه R2018b به دست آمده و در زیر نشان داده شده است:

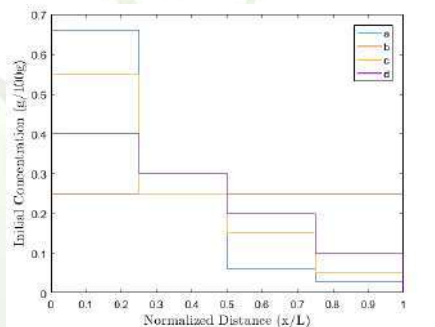


شکل ۲: انتشار غلظت دارو نسبت به مکان.

از مدل توسعه یافته در بخش ۱.۲ می توان برای پیش بینی تأثیرات هر پروفایل غلظت اولیه بر الگوهای انتشار استفاده کرد. برای نشان دادن این نکته، یک دستگاه ماتریس چهار لایه تجزیه و تحلیل شد، برای ساده سازی فرآیند شبیه سازی، نفوذ دارو (D)، بارگذاری کل دارو و ضخامت کل ماتریس (L) ثابت فرض شد.

علاوه بر این، از زمان بدون بعد (Dt/L^2)، فاصله بدون بعد (یا ضخامت کل ماتریس x/L نرمال شده)، غلظت داروی نرمال شده (یا جمع غلظت دارو در هر لایه نرمال می شود) استفاده شد. در این شرایط، توزیع بارگذاری دارو در پلیمر تنها پارامتر قابل کنترل است که برای شبیه سازی رهایش دارو از ورقه های پیشنهادی در نظر گرفته می شود. توزیع بارگذاری دارو را می توان با تغییر ساده مشخصات غلظت اولیه دارو در دستگاه ماتریس، به دست آورد.

برای بررسی اثرات یک پروفایل غلظت اولیه غیر یکنواخت در انتشار، دستگاه های چهار لایه با نفوذ ثابت و ضخامت ثابت در هر لایه در نظر گرفته شد. چهار پروفایل غلظت اولیه نرمال شده مختلف مورد مطالعه قرار گرفت و در شکل 3 نشان داده شده است.



شکل ۳: پروفایل غلظت های اولیه نرمال شده. از لایه مرکزی به سمت لایه خروجی.

(a) 0/66, 0/25, 0/06, 0/03 (b) 0/25, 0/25, 0/25, 0/25 (c) 0/55, 0/25, 0/15, 0/05 (d) 0/4, 0/3, 0/2, 0/1

¹³ Parabolic

¹⁴ Crank-Nicholson

¹⁵ in vivo

PDF Compressor Free Version



4. نتایج و بحث

یک دستگاه تحویل دارو شامل چند لایه با تغییرات مکانی در بارگذاری اولیه دارو در ماتریس پلیمر شبیه سازی شد. تجزیه و تحلیل ریاضی کمی نشان می دهد که اثر انفجار دارو را می توان از طریق توزیع اولیه دارو در پلیمر کنترل کرد و با استفاده از تغییرات در مکان بارگذاری دارو، می توان تغییر در سرعت انتشار را تعدیل کرد. یک روش بهینه سازی پویا برای جستجوی سیستماتیک مجموعه ای از غلظت های اولیه دارویی در لایه ها برای دستیابی به سیستمی که در آن رفتار رهایش دارو به رفتار رهایش مورد نظر نزدیک شده باشد، به دست می آید.

منابع:

- [1] A. Streubel, J. Siepmann, N. A. Peppas, and R. Bodmeier, "Bimodal drug release achieved with multi-layer matrix tablets: transport mechanisms and device design," *Journal of Controlled Release*, vol. 69, no. 3, pp. 455–468, 2000.
- [2] B. Joseph, "Polymer sutures for simultaneous wound healing and drug delivery-a review". *International journal of pharmaceutics*, 2017.
- [3] C. Yin and X. Li, "Anomalous diffusion of drug release from a slab matrix: fractional diffusion models," *International Journal of Pharmaceutics*, vol. 418, no. 1, pp. 78–87, 2011.
- [4] G. D. Smith, *Numerical Solution of Partial Differential Equations: Finite Difference Methods*, 3rd ed., Oxford applied mathematics and computing science series, pp.13-130, 1986.
- [5] I. M. Helbling, J. A. Luna, and M. I. Cabrera, "Mathematical modeling of drug delivery from torus-shaped single-layer devices," *Journal of Controlled Release*, vol. 149, no. 3, pp. 258–263, 2011.
- [6] J. R. Weiser and W. M. Saltzman, "Controlled release for local delivery of drugs: barriers and models," *Journal of Controlled Release*, vol. 190, pp. 664–673, 2014.
- [7] J. Singh, "Advances in nanotechnology-based carrier systems for targeted delivery of bioactive drug molecules with special emphasis on immunotherapy in drug resistant tuberculosis a critical review". *Drug Delivery*, 23 (5), pp.1676–1698, 2016.
- [8] N. Annabi, "25th anniversary article: rational design and applications of hydrogels in regenerative medicine". *Adv. Mater*, 26 (1), pp. 85–124, 2014.
- [9] S. Lu and K. S. Anseth, "Photopolymerized Multilayered poly (HEMA) Hydrogels for Zero-Order Drug Delivery," *Biomaterials, Cam'ers for Dnig Deliveiy, and Scaffolds for Tissue Engineering. AICHE Proc. Topical Conf.*, pp. 181, 1997
- [10] S. Lu and K. S. Anseth, "Photopolymerization of Multilaminated poly (HEMA) Hydrogels for Controlled Release," *J. Control. Release*, in press., 1998.
- [11] S. Lu and W. F. Ramirez and K. S. Anseth, "Modeling and Optimization of Drug Release from Laminated Polymer Matrix Devices," *Dept. of Chemical Engineering, University of Colorado, Boulder, CO 80309*, 1998.
- [12] X. Y. Wu and Y. Zhou, "Finite element analysis of diffusional drug release from complex matrix systems .: II. Factors influencing release kinetics," *Journal of Controlled Release*, vol. 51, no. 1, pp. 57–71, 1998.
- [13] X. Zhang, "An Inverse Problem Solution Scheme for Solving the Optimization Problem of Drug-Controlled Release from Multilaminated Devices,"

School of Science, Harbin Institute of Technology (Shenzhen), Shenzhen 518055, China August 2020.

Modeling and optimization of drug release from multilayer polymer matrix devices

Marziyeh Mehri¹, Alaedin Malek^{2*}

¹ Faculty of Mathematics, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran

² Faculty of Mathematics, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran

First author email:

PDF Compressor Free Version



m_mehri@modares.ac.ir

Email the responsible author:
mala@modares.ac.ir

Abstract— Efficient delivery of drugs to target organs at their effective concentrations using new drug delivery systems is still a challenging issue in the pharmaceutical sciences, helping researchers maximize therapeutic efficacy with minimal drug use.

Therefore, the issue of drug release from a biological point of view is of special practical importance in pharmacy and optimizing the issue of drug release and its effect on drug release rate helps pharmacists in designing polymer networks for more control and more effective drug release from hydrogels.

This model consists of polymer layers that are laminated together through a photopolymerization process to form matrices with an initial uniform drug distribution or different types of non-uniform drug. The model answer shows that drug delivery behavior, especially early release behavior, can be manipulated by changing the initial distribution of non-uniform drug. In addition, to determine the set of initial drug concentrations in the layers, the theory of optimal control and optimization problems were used to access a system that brings the drug release position as close as possible to the case position. Show need for all times.

Keywords—Drug release, Drug delivery system, Drug release optimization, Hydrogels, Optimal control.



PDF Compressor Free Version



پوسترها

Posters

مروری بر بخش بندی تصاویر CT ریه بیماران کووید-۱۹ با استفاده از الگوریتم FCM

راضیه استکی^{۱*}، سید هاشم طبسی^۱ و امین علیدوست جهزدانی^۱

^۱ دانشکده ریاضی و علوم کامپیوتر، دانشگاه دامغان، دامغان، ایران.

gmail.com@raziyeesteki



Network on Research and Postgraduate Education in Biophysics, Biotechnology and Environmental Health

چکیده: بمنظور پیشگیری از پیشرفت اثرات بیماری کووید-۱۹ که در حال حاضر داروی موثری برای درمان آن وجود ندارد، یکی از مهمترین راهکارها، تشخیص مبتلایان در اسرع وقت است. بیشتر اثر ویروس بر ریه بیماران است، که بررسی به موقع و دقیق تصاویر ریه اهمیت زیادی دارد. با توجه به پیدایش مکرر سویه های گوناگون بیماری و افزایش ناگهانی تعداد بیماران، بررسی تصاویر ریه بیماران توسط پزشکان نیاز به زمان زیادی دارد و احتمال خطای تشخیص را افزایش می دهد. باتوجه به پیشرفت هوش مصنوعی در حوزه های پزشکی و کاربرد الگوریتم های یادگیری ماشین در آن، بررسی تصاویر پزشکی به کمک آن ها نقش مهمی در کنترل و پیشگیری این همه گیری ایفا می کند. در مطالعه حاضر با استفاده از الگوریتم Fuzzy C-means، تصاویر CT ریه بیماران مورد بررسی قرار گرفته است.

کلید واژه ها: الگوریتم FCM، بخش بندی، تصاویر CT، ریه، کووید-۱۹.

۱- مقدمه

بیماری کووید-۱۹ یک بیماری مسری است که توسط سندرم حاد تنفسی ویروس کرونا (SARS-CoV-2) ایجاد می شود. اولین مورد شناخته شده در دسامبر ۲۰۱۹ در ووهان چین شناسایی شد [۱]. براساس گزارشات منتشر شده از سوی سازمان جهانی بهداشت، این بیماری تا پایان ماه نوامبر ۲۰۲۱ (ماه آبان ۱۴۰۰ خورشیدی)، بیش از ۲۶۰ میلیون نفر مبتلا و افزون بر ۵ میلیون نفر تلفات داشته است.

از بین افرادی که علائم بیماریشان آنقدر قابل توجه است که به عنوان بیمار طبقه بندی می شوند، اکثر آنها (۸۱٪) علائم خفیف تا متوسط (مانند ذات الریه خفیف) دارند، در حالی که ۱۴٪ علائم شدید را نشان می دهند (مانند تنگی نفس، کمبود میزان اکسیژن خون یا بیش از ۵۰ درصد درگیری ریه) و ۵٪ از علائم بحرانی (نارسایی تنفسی، شوک، و اختلال عملکرد چند اندام) رنج می برند [۲].

امروزه تقسیم بندی تصاویر به یکی از مهمترین ابزارهای پزشکی تبدیل شده است. بررسی تصاویر سی تی ریه برای مدیریت زود هنگام این بیماری مهم است. تصاویر سی تی قفسه سینه عملکرد بسیار ارزشمندی در شناسایی درگیری آسیب شناسی های مؤثر بر ریه ها دارند. تقسیم بندی تصویر پزشکی ابزار مهمی برای کاربردهای بالینی فعلی است. در پردازش تصویر دیجیتال و بینایی کامپیوتری، بخش بندی تصویر فرآیند تقسیم بندی تصویر دیجیتال به بخش های متعدد است. هدف تقسیم بندی ساده سازی یا تغییر بازنمایی یک تصویر به چیزی است که معنادارتر و تحلیل آن آسان تر باشد [۳]، [۴]. تقسیم بندی تصویر معمولاً برای تعیین موقعیت اشیا و مرزها (خطوط، منحنی ها و غیره) در تصاویر استفاده می شود. به طور دقیق تر، تقسیم بندی تصویر، فرآیند تخصیص یک برچسب به هر پیکسل در یک تصویر است به طوری که پیکسل هایی با برچسب یکسان ویژگی های خاصی را به اشتراک می گذارند. تکنیک های مختلفی برای تقسیم بندی تصویر مانند آستانه، مبتنی بر لبه، مبتنی بر خوشه، مبتنی بر شبکه عصبی وجود دارد. از تکنیک های مختلف یکی از کارآمدترین روش ها روش خوشه بندی است. الگوریتم های متعددی برای بخش بندی تصاویر پزشکی از جمله الگوریتم های Fuzzy C-Means، K-means، EnFCM [۵] و... ارائه شده اند که در این مطالعه به بررسی الگوریتم FCM پرداخته شده است.

هنگام انجام یک پروژه بینایی کامپیوتری، چیزی که همیشه به آن نیاز داریم داده است. در این مورد، داده ها تصاویر هستند. متأسفانه، چند مشکل مرتبط با داده های تصویر شامل پیچیدگی و عدم دقت کافی است. به همین دلیل قبل از ساخت یک مدل بینایی کامپیوتری، ضروری است که داده ها از قبل پردازش شوند تا به نتایج دلخواه برسیم. سپس کمیت های ویژگی مانند رنگ، روشنایی و مشخصات اطلاعات شکل تصاویر قابل مشاهده را انتخاب کنیم. در این مطالعه تصاویر با تغییر به اندازه استاندارد ۵۱۲ × ۵۱۲ و پس از رفع نویز آماده استفاده در الگوریتم بخش بندی تصاویر شدند. در ادامه با استفاده از تصاویر آماده شده در محیط برنامه نویسی پایتون، الگوریتم FCM پیاده سازی شده است.

PDF Compressor Free Version



۲- پیشینه پژوهش

خوشه‌بندی یکی از تکنیک‌های یادگیری ماشین بدون نظارت است که جمعیت را به چند گروه یا خوشه تقسیم می‌کند به طوری که نقاط داده در یک گروه مشابه یکدیگر هستند و نقاط داده در گروه‌های مختلف متفاوت هستند. تاکنون روش‌های گوناگونی برای بخش‌بندی تصاویر ارائه و در این مطالعه دو الگوریتم k-means و FCM معرفی شده است.

۲-۱- الگوریتم K-means

الگوریتم K-means یک الگوریتم تکراری است که سعی می‌کند مجموعه داده را به خوشه‌های متمایز غیر همپوشانی از پیش تعریف‌شده تقسیم کند که در آن هر داده فقط به یک خوشه تعلق دارد [۶]. این الگوریتم سعی می‌کند تا نقاط داده درون خوشه‌ای را تا حد ممکن شبیه کند و در عین حال خوشه‌ها را تا حد ممکن متفاوت نگه دارد. داده را به یک خوشه اختصاص می‌دهد به طوری که مجموع مجذور فاصله بین نقاط داده و مرکز خوشه حداقل باشد. هر چه تنوع کمتری در داخل خوشه‌ها داشته باشیم، نقاط داده در همان خوشه تشابه بیشتری دارند. هدف از خوشه‌بندی K-Means به حداقل رساندن واریانس کل درون خوشه‌ای یا تابع خطای مربعی [۷] است.

$$CSS(E) = \sum_{i=1}^k \sum_{x_j \in C_i} \|x_i - \mu_j\|^2 \quad (1)$$

که در آن k تعداد خوشه‌ها و n همه داده‌ها است.

روش کار الگوریتم k-means به شرح زیر است:

۱. داده‌ها را در گروه‌های k دسته‌بندی می‌کند که k از قبل تعریف شده است.
۲. K نقطه را به طور تصادفی به عنوان مراکز خوشه انتخاب می‌شود.
۳. طبق تابع فاصله اقلیدسی، اشیاء را به نزدیکترین مرکز خوشه خود اختصاص داده می‌شوند.
۴. میانگین همه اشیاء در هر خوشه محاسبه می‌شود.
۵. مراحل ۲ و ۳ تا رسیدن به نقاط مشابهی در هر خوشه در دوره‌های متوالی تکرار شود.

۲-۲- الگوریتم Fuzzy C-means

خوشه‌بندی فازی (خوشه‌بندی نرم یا k-means نرم) نوعی خوشه‌بندی است که در آن هر داده می‌تواند به بیش از یک خوشه تعلق داشته باشد. درجات عضویت به هر یک از داده‌ها اختصاص داده می‌شود. این درجات عضویت نشان‌دهنده میزان تعلق داده به هر خوشه است. بنابراین، داده‌های لبه خوشه، با درجه‌های عضویت پایین‌تر، ممکن است به میزان کمتری نسبت به نقاط مرکز خوشه در خوشه قرار گیرند [۸].

الگوریتم c-means فازی بسیار شبیه به الگوریتم k-means است:

- تعداد خوشه‌ها انتخاب شوند.
- ضرایبی را به طور تصادفی به هر داده برای قرار گرفتن در خوشه‌ها اختصاص داده شوند.
- تکرار الگوریتم تا همگرایی ادامه یابد.
- مرکز برای هر خوشه محاسبه شود.
- برای هر داده، ضریب تعلق به خوشه‌ها محاسبه شود.

هر داده x دارای مجموعه‌ای از ضرایب است که درجه تعلق به k امین خوشه $w_k(x)$ را نشان می‌دهد. در c-means فازی، مرکز خوشه میانگین تمام نقاط است بگونه‌ای که وزن آنها بر اساس درجه تعلق به آن خوشه است.

$$c_k = \frac{\sum_x w_k m(x)^m x}{\sum_x w_k m(x)^m} \quad (2)$$

که m ابرپارامتری است که میزان فازی بودن خوشه را کنترل می‌کند. هر چه بالاتر باشد، در پایان خوشه فازی‌تر خواهد بود.



Network on Research and Postgraduate Education in Biophysics, Biotechnology and Environmental Health

PDF Compressor Free Version



Network on Research and Postgraduate Education in Biophysics, Biotechnology and Environmental Health

هدف در FCM به حداقل رساندن تابع هدف است:

$$\arg \min = \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^c w_{ij}^m \|x_i - c_j\|^2 \quad (3)$$

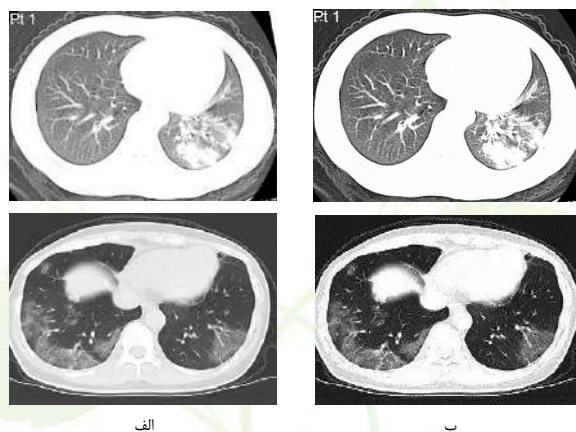
که در آن

$$w_{ij} = \frac{1}{\sum_{k=1}^c \left(\frac{\|x_i - c_j\|}{\|x_i - c_k\|} \right)^{\frac{2}{m-1}}} \quad (4)$$

۳- روش تحقیق

۳-۱- پیش پردازش

پیش پردازش تصویر اصطلاحی برای عملیات روی تصاویر در پایین ترین سطح انتزاع است. این عملیات محتوای اطلاعات تصویر را افزایش نمی دهد، اما اگر آنروپی یک معیار اطلاعاتی باشد، آن را کاهش می دهد. هدف از پیش پردازش، بهبود داده های تصویر است که ویژگی های تصویر مربوط به پردازش و تحلیل بیشتر را افزایش می دهد چندین تکنیک برای پیش پردازش داده های تصویر مانند دگرگونی های هندسی، فیلتر کردن، تبدیل فوری و بازسازی تصویر، تغییر اندازه تصویر، تبدیل تصاویر به مقیاس خاکستری و افزایش کنتراست استفاده می شود. افزایش کنتراست یک حوزه مهم در پردازش تصویر برای بینایی انسان و کامپیوتر است که به طور گسترده ای برای پردازش تصویر پزشکی و به عنوان مرحله پیش پردازش در تشخیص گفتار، سنتز بافت و بسیاری دیگر از برنامه های پردازش تصویر استفاده می شود. برخی از ابزارها و پلتفرم های مورد استفاده در پیش پردازش تصویر عبارتند از Python، Pytorch، OpenCV، Keras، Tensorflow و Pillow.



شکل ۱- تصاویر قبل و بعد از پیش پردازش. (الف) قبل از پیش پردازش. (ب) پس از پیش پردازش

۳-۲- اجرای الگوریتم FCM

تعیین تعداد بهینه خوشه ها همواره یکی از چالش های اصلی پیاده سازی الگوریتم های خوشه بندی مبتنی بر تقسیم بندی است. در این الگوریتم ها پاسخ قطعی برای تعیین تعداد بهینه خوشه ها وجود ندارد. تعیین تعداد بهینه خوشه ها، از جهتی تابع پارامترهای تنظیم شده در الگوریتم است و از سوی دیگر تابع معیار به عنوان معیار شباهت بین داده ها در الگوریتم خوشه در نظر گرفته شده است. [۹].

روش های تعیین تعداد بهینه خوشه ها به دو دسته کلی روش های مستقیم و روش های مبتنی بر آزمون های آماری تقسیم می شوند:

روش های مستقیم تعیین تعداد بهینه خوشه ها: این روش ها به دنبال بهینه سازی یک معیار به خصوص، مانند مجموع مربعات فواصل درون خوشه ای هستند. از جمله این متدها می توان به متد elbow و روش های مبتنی بر معیار silhouette اشاره کرد.

روش های مبتنی بر آزمون های آماری در تعیین تعداد بهینه خوشه ها: این متدها به دنبال تطبیق مشاهدات با فرض صفر-یک آزمون آماری هستند. از جمله این روش ها می توان به Gap Statistics اشاره کرد [۱۰].

پارامتر فازی m در الگوریتم FCM یک پارامتر کلیدی است که می تواند به طور قابل توجهی بر نتیجه خوشه بندی تأثیر بگذارد. شاخص اعتبار خوشه ای (CVI) نوعی تابع معیار برای اعتبارسنجی نتایج خوشه بندی است، در نتیجه تعداد خوشه بهینه یک مجموعه داده را تعیین می کند. از منظر اعتبارسنجی خوشه ای، روشی جدید برای انتخاب مقدار بهینه m در FCM پیشنهاد و از چهار CVI معروف، یعنی XB، VK، VT و SC برای خوشه بندی فازی استفاده شده است. در این

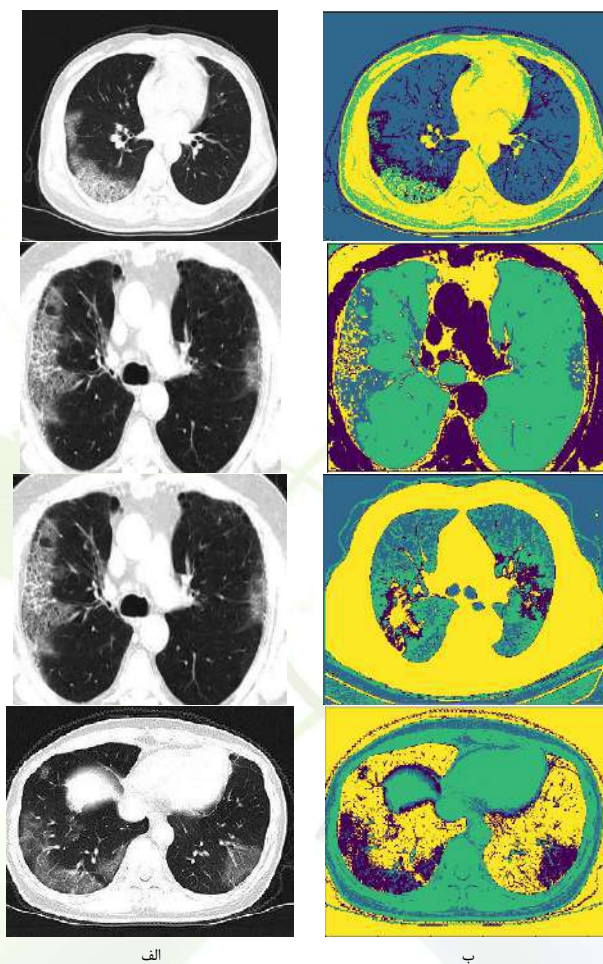
PDF Compressor Free Version

روش مقدار بهینه m زمانی تعیین می شود که CVI ها به حداقل مقادیر خود برسند. نتایج تجربی روی چهار مجموعه داده مصنوعی و چهار مجموعه داده واقعی نشان داده اند که محدوده m [۲، ۳.۵] و فاصله بهینه [۲.۵، ۳] است [۱۱]. پارامتر λ نشان دهنده ی بیشترین دفعات تکرار الگوریتم برای رسیدن به همگرایی است و پارامتر ϵ معرف آستانه برای بررسی همگرایی که اپسیلون نامیده شده است.

```
parser.add_argument('-c', '--num_cluster', default='4', type=int)
parser.add_argument('-m', '--fuzziness', default='2', type=int)
parser.add_argument('-i', '--max_iteration', default='100', type=int)
parser.add_argument('-e', '--epsilon', default='0.05', type=float)
```

شکل ۲- تعیین پارامتر های استفاده شده در الگوریتم
مطابق شکل ۲، تعداد خوشه ها برابر ۴ و پارامتر فازی ۲، بیشینه تکرار ۱۰۰ و مقدار اپسیلون ۰.۰۵ در نظر گرفته شده است.

۳-۳- نتایج



شکل ۳- تصاویر قبل و بعد از اجرای الگوریتم FCM. (الف) قبل از پردازش. (ب) تصاویر خوشه بندی شده

بمنظور بررسی میزان دقت خوشه بندی از روابط (۵)، (۶) و (۷) استفاده می شود.

$$recall = \frac{TP}{TP + FN} \quad (5)$$

$$precision = \frac{TP}{TP + FP} \quad (6)$$

PDF Compressor Free Version

$$accuracy = \frac{TP + TN}{TP + FN + TN + FP} \quad (7)$$

که در آن TP مثبت واقعی، TN منفی واقعی، FP مثبت کاذب و FN منفی کاذب است [۱۲].

۴- بحث و نتیجه گیری

پردازش تصاویر دیجیتال از بخش های مهم هوش مصنوعی است و کاربرد های فراوانی در پزشکی دارد. در این مطالعه نتایج الگوریتم FCM در بخش بندی اثرات بیماری کووید-۱۹ بر ریه نشان داده شده است. استفاده از این الگوریتم که به افزایش دقت و کاهش زمان تشخیص بیماری می انجامد، کمک های شایان توجهی به کادر درمان بیمارستان ها می کند. امید است با آشنایی این روش های تشخیصی کارآمد، گامی مهم در پیشبرد اهداف علمی پژوهشی برداشته شود.

مراجع:

- [1] Novel Coronavirus (2019-nCoV): situation report, 22 (Report). World Health Organization. February 11, 2020
- [2] "Interim Clinical Guidance for Management of Patients with Confirmed Coronavirus Disease (COVID-19)". U.S. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). 6 April 2020. Archived from the original on 2 March 2020. Retrieved 19 April 2020.
- [3] Linda G. Shapiro and George C. Stockman (2001): "Computer Vision", pp 279–325, New Jersey, Prentice-Hall, ISBN 0-13-030796-3
- [4] Barghout, Lauren, and Lawrence W. Lee. "Perceptual information processing system." Paravue Inc. U.S. Patent Application 10/618,543, filed July 11, 2003.
- [5] J Fan, DY Yau, AK Elmagarmid, WG Aref, Automatic image segmentation by integrating color-edge extraction and seeded region growing. IEEE Trans. Image Process. Publ. IEEE Signal Process. Soc. 10(10), 1454–1466, 2001.
- [6] Vattani, A. "k-means requires exponentially many iterations even in the plane" (PDF), Discrete and Computational Geometry, 2011, 45 (4), 596–616.
- [7] Anil Z Chitade, Colour based image segmentation using k-means clustering, International Journal of Engineering Science and Technology, 2010, Vol. 2(10), 5319-5325.
- [8] A. S. Bhide, Priyankapatil, and S. Dhande, "Brain Segmentation Using Fuzzy C Means Clustering To Detect Tumour Region." International Journal Of Advanced Research In Computer Science And Electronics Engineering, Apr. 2012 Vol. 1, pp. 85-90.
- [9] Charrad, Malika, Nadia Ghazzali, Véronique Boiteau, and Azam Niknafs. 2014. "NbClust: An R Package for Determining the Relevant Number of Clusters in a Data Set." Journal of Statistical Software 61: 1–36.
- [10] Kaufman, Leonard, and Peter Rousseeuw. 1990. Finding Groups in Data: An Introduction to Cluster Analysis.
- [11] Zhou, K., Fu, C. & Yang, S. Fuzziness parameter selection in fuzzy c-means: The perspective of cluster validation. Sci. China Inf. Sci. 57, 1–8 (2014). <https://doi.org/10.1007/s11432-014-5146-0>.
- [12] A. Padma, and R. Sukanesh "A Wavelet Based Automatic Segmentation of Brain Tumor in CT Images Using Optimal Statistical Texture Features." International Journal of Image Processing (IJIP), Vol. 5, pp. 552 - 563, Dec. 2011.

A review of lungs CT images segmentation of Covid-19 patients using FCM algorithm

Raziye Esteki^{1*}, Seyed Hashem Tabasi¹, Amin AlidoostJehezdani¹

¹ Faculty of Mathematics and Computer Scienc, Damghan University, Damghan, Iran.

gmail.com@raziyeesteki



PDF Compressor Free Version



Abstract—In order to prevent the progression of the complications of Covid-19 disease, for which there is currently no effective drug to treat, one of the most important strategies is to identify the patients as soon as possible. Most of the effects of the virus are on the lungs of patients, so timely and accurate examination of lung images is very important. Due to the frequent occurrence of various strains of the disease and the sudden increase in the number of patients, examination of patients' lung images by physicians requires a lot of time and increases the likelihood of misdiagnosis. Due to the development of artificial intelligence in the field of medicine and the application of machine learning algorithms in it, the study of medical images with their help plays an important role in controlling and preventing this epidemic. In this paper, using Fuzzy C-means algorithm, CT images of patients' lungs were examined.

Keywords—covid-19, CT images, FCM algorithm, lungs, segmentation.



Network on Research and Postgraduate Education in Biophysics, Biotechnology and Environmental Health



تأثیر عوامل ورودی بر احتمال‌های پاسخ از مرتبه‌ی p

فرزاد اسکندری^۱، محمد خراسانی^{۲*}

^۱ دانشکده آمار، ریاضی و رایانه، دانشگاه علامه طباطبائی، تهران، ایران
^۲ دانشکده آمار، ریاضی و رایانه، دانشگاه علامه طباطبائی، تهران، ایران

mokhorasani555@gmail.com

چکیده: بسیاری از مسائل ارزیابی ریسک، وجود عدم قطعیت در پارامترها منجر به عدم قطعیت در پیش‌بینی‌های مدل می‌شود. تحلیل حساسیت کلی (GSA) ابزاری است که برای نشان دادن عدم قطعیت استفاده می‌شود و در تصمیم‌گیری، ارزیابی ریسک و غیره کاربرد دارد. تحلیل حساسیت فاصله مینکوفسکی و تحلیل حساسیت منطقه‌ای دو روش پرکاربرد هستند که می‌توانند با یک مجموعه نمونه داده‌شده از جفت‌های ورودی - خروجی مدل کار کنند. در این مقاله به تعیین روابط روش‌های حساسیت کلی پرداخته و نشان داده خواهد شد، هنگامی که تحلیل حساسیت منطقه‌ای بر توابع چگالی احتمالی متمرکز شود به سمت تحلیل حساسیت فاصله مینکوفسکی همگرا می‌شود. همچنین مشابه شاخص‌های حساسیت پیشرو می‌توان شاخص‌های حساسیت معکوس را به دست آورد.

کلید واژه‌ها: تحلیل حساسیت کلی، تحلیل حساسیت فاصله مینکوفسکی، تحلیل حساسیت منطقه‌ای، رده‌بندی خروجی.

۱. مقدمه

مدل‌سازی آماری ابزاری برای توسعه و آزمایش تئوری‌ها از طریق توضیحات علی، پیش‌بینی و توصیف می‌باشد. به‌طور مشخص ممکن است در هنگام پیش‌بینی، پارامترها بر عملکرد مدل‌های آماری تأثیر بگذارند [۱]. به‌طور کلی آنچه که مدل‌سازی و هدف پژوهش را بسیار پیچیده می‌کند عدم قطعیت می‌باشد. برای این منظور از روش حساسیت کلی استفاده می‌شود و یکی از این روش‌ها تحلیل حساسیت واریانس مبنا است. از آن‌جا که واریانس فقط خلاصه‌ای از کل توزیع احتمال را ارائه می‌دهد، منجر به از دست رفتن اجتناب ناپذیر اطلاعات می‌شود. روش تحلیل چگالی مبنا (DSA) را می‌توان به‌عنوان رویکرد جایگزین مناسب برای این روش اشاره کرد [۲]. از این روش برای اندازه‌گیری تأثیر ورودی مدل بر اساس تابع چگالی احتمال توام (PDF) توزیع خروجی استفاده می‌شود. روش تحلیل حساسیت فاصله مینکوفسکی (MD) یک روش تعمیم یافته از روش تحلیل حساسیت چگالی مبنا از مرتبه‌ی p می‌باشد [۳]، هنگامی که مرتبه‌ی $p = 1$ باشد تحلیل حساسیت چگالی مبنا به دست می‌آید. تحلیل حساسیت منطقه‌ای (RSA) روش دیگری از روش‌های تحلیل حساسیت کلی می‌باشد. این روش برای اندازه‌گیری تأثیر خروجی مدل بر اساس PDF توام توزیع ورودی استفاده می‌شود [۴]. در این مقاله، هدف بررسی روابط روش‌های حساسیت GSA و هم‌ارزی مجانبی بین آنها است. در واقع، در هنگام فراموشی جهت علی از ورودی به خروجی مدل، ورودی و خروجی صرفاً مجموعه متغیر تصادفی وابسته با توزیع توام می‌باشند. به همین امر می‌توان از معیارهای وابستگی بین ورودی و خروجی برای تحلیل حساسیت در پیش‌بینیها استفاده کرد.

PDF Compressor Free Version



۲. مواد و روش‌ها

$Y = g(X)$ یک مدل می‌باشد که در آن $X = \{X_1, X_2, \dots, X_d\}$ ، یک بردار d بعدی از پارامترهای ورودی تصادفی است که آن را با PDF توام $f_X(x)$ نمایش می‌دهند. PDF حاشیه‌ای x_i را نیز با $f_{X_i}(x_i)$ نشان می‌دهند. خروجی‌های مدل m بعدی را می‌توان به صورت $Y = \{Y_1, \dots, Y_m\} = \{g_1(X), \dots, g_m(X)\} = g(X)$ که PDF توام خروجی مدل را با $f_Y(y)$ نمایش داد.

۱-۲. معیار فاصله مینکوفسکی

روش معیار فاصله مینکوفسکی، برای اندازه‌گیری تأثیر ورودی‌های مدل بر اساس PDF توام از توزیع خروجی استفاده می‌شود [۳]. از این روش برای مدل‌های دارای چندین خروجی از مرتبه p استفاده می‌شود. وقتی که متغیر ورودی X در مقدار مشخص x_i ثابت باشد، PDF توام شرطی خروجی مدل را می‌توان به صورت $f_{Y|X_i}(y)$ نشان داد؛ بنا بر این میانگین تأثیر در خروجی مدل برابر است:

$$(1) \quad E_{X_i}(\sup_{y \in Y} |f_Y(y) - f_{Y|X_i}(y)|) = \int_{X_i} (\sup_{y \in Y} |f_Y(y) - f_{Y|X_i=x}(y)|) f_{X_i}(x) dx$$

هنگامی که $p = 1$ باشد معادله ۱ برابر با شاخص چگالی‌مبنا می‌باشد [۲]. شاخص حساسیت فاصله مینکوفسکی را می‌توان به صورت $\delta_i = \frac{1}{p} E_{X_i}(s(X_i))$ بیان کرد. این شاخص اثر نرمال‌شده پارامتر ورودی X_i بر روی PDF توام خروجی‌های مدل را نشان می‌دهد.

۲-۲. روش تحلیل حساسیت منطقه‌ای

در روش تحلیل حساسیت منطقه‌ای، خروجی مدل را به چند رده جداگانه تقسیم می‌کنند و سپس توزیع شرطی پارامترهای ورودی رده‌ها با یکدیگر مقایسه می‌شوند [۴]. اگر توزیع شرطی پارامترهای ورودی X_i نسبت به توزیع قبلی تفاوت معنی‌داری داشته باشد، X_i تأثیر مهمی بر خروجی مدل دارد در غیر این صورت تأثیر قابل توجهی ندارد. اگر خروجی‌های مدل در یک مجموعه رده محدود شوند می‌توان آن را به صورت $C = C_1, \dots, C_M$ نمایش داد. رده‌ها زیرمجموعه‌ی Y هستند که دوه‌دو مجزا و اجتماع آن‌ها برابر با کل فضای خروجی مدل است. تابع توزیع تجمعی (CDF) رده‌شرطیده با پارامتر ورودی X_i را می‌توان به صورت $F_{X_i|C_k}(x_i) = Pr(X_i < x_i | Y \in C_k)$ بیان کرد. تفاضل بین تابع توزیع تجمعی قبلی $F_{X_i}(x_i)$ و تابع توزیع تجمعی رده‌شرطیده $F_{X_i|C_k}(x_i)$ برای معیار حساسیت خروجی مدل با پارامترهای ورودی X_i را می‌توان از رابطه زیر به دست آورد:

$$(2) \quad d_{C_k,i}^{CDF} = \int_{X_i} |F_{X_i}(x_i) - F_{X_i|C_k}(x_i)| dx_i \quad k = 1, \dots, M$$

از آن‌جا که خروجی‌های مدل به M رده تقسیم شده‌اند، می‌توان شکل نرمالیده آن را به صورت $S_{i,M}^{CDF} = d_{C_k,i}^{CDF} P_{C_k}$ بیان کرد. P_{C_k} احتمال قرار گرفتن مدل در رده C_k است که آن را می‌توان به صورت $P_{C_k} = \int_{C_k} f_Y(y) dy$ بیان کرد. $S_{i,M}^{CDF}$ را می‌توان به عنوان مقدار مورد انتظار برای $d_{C_k,i}^{CDF}$ در نظر گرفت که یک شاخص حساسیت معکوس برای پارامتر ورودی X_i محسوب می‌شود. هنگامی که در رابطه (۲)، PDF جایگزین CDF شود، رابطه $d_{C_k,i}^{PDF} = \int_{X_i} |f_{X_i}(x_i) - f_{X_i|C_k}(x_i)| dx_i$ به دست می‌آید. که شاخص حساسیت آن به صورت $S_{i,M}^{PDF} = \sum_{K=1}^M d_{C_k,i}^{PDF} P_{C_k}$ می‌باشد. شاخص‌های حساسیت منطقه‌ای را می‌توان با یک مجموعه از نمونه‌ها برآورد کرد. کافی است یک انتگرال یک‌بعدی صرف‌نظر از بعد خروجی از مدل گرفته شود تا برآورد به دست آید.

۳. مقایسه دو رویکرد

۱-۳. تحلیل حساسیت پیشرو و معکوس

آمارشناسان، یک دلیل منطقی برای تحلیل حساسیت کلی و برآورد داده‌ها ارائه داده‌اند. DSA را می‌توان مورد خاصی از این تحلیل حساسیت تعمیم‌یافته نام برد که در آن $\mathbb{P}_Y$ یک ویژگی احتمالاتی برای خروجی مدل است مانند واریانس یا PDF [۵]. همین‌طور



Network on Research and Postgraduate Education in Biophysics, Biotechnology and Environmental Health

PDF Compressor Free Version



Network on Research and Postgraduate Education in Biophysics, Biotechnology and Environmental Health

می‌توان به طور مشابه ویژگی احتمالاتی شرطی برای خروجی مدل را با $\mathbb{P}_{Y|X_i}$ نمایش داد. بنا بر این فاصله بین $\mathbb{P}_Y$ و $\mathbb{P}_{Y|X_i}$ را می‌توان به صورت $\gamma_i(x_i) = \zeta(\mathbb{P}_Y, \mathbb{P}_{Y|X_i=x_i})$ اندازه‌گیری کرد. همان‌طور که در ζ مشاهده می‌شود، نمادهای $\zeta(\cdot, \cdot)$ و $\gamma_i(x_i)$ به ترتیب بیانگر عملکرد داخلی و آماری داخلی می‌باشد. شاخص حساسیت را می‌توان به صورت $\xi_i = E[\gamma_i(X_i)] = E[\mathbb{P}_Y, \mathbb{P}_{Y|X_i}]$ تعریف کرد. شاخص حساسیت کلی X_i بر اساس $\zeta(\cdot, \cdot)$ مینامند. با در نظر گرفتن انواع مختلف عملکردهای داخلی، شاخص حساسیت در $\zeta(\cdot, \cdot)$ می‌تواند با شاخصهای مختلف حساسیت مانند شاخص حساسیت واریانس مینا، شاخص حساسیت چگالی مینا و مطابقت داشته باشد. تفاوت اصلی بین RSA و منطق رایج در تحلیل حساسیت بر اساس $\zeta(\cdot, \cdot)$ این است که RSA بر ویژگیهای احتمالی ورودی مدل متمرکز است در حالی که منطق رایج بر ویژگیهای احتمالی خروجی مدل متمرکز است؛ بنا بر این، RSA را می‌توان به عنوان تحلیل حساسیت معکوس (ورودی گرا) و منطق توأم را می‌توان تحلیل حساسیت پیشرو (خروجی گرا) دانست؛ پس هنگام تحلیل حساسیت می‌توان از ویژگیهای احتمالاتی هر یک از ورودی یا خروجی‌های مدل استفاده کرد. یک چارچوب کلی برای شاخص حساسیت معکوس (ورودی گرا) مشابه با $\zeta(\cdot, \cdot)$ را می‌توان به صورت $\eta_i = E[E[\zeta(\mathbb{P}_{X_i}, \mathbb{P}_{X_i|Y})]]$ بیان کرد. اگر از PDF به عنوان ویژگی احتمالاتی و معیار فاصله $(L^1 - \text{نرم})$ در ξ_i نیز به عنوان عملکرد داخلی استفاده شود، $\eta_i^{PDF} = E_Y[\int_{X_i} |f_{X_i}(x_i) - f_{X_i|Y}(x_i)| dx_i]$ به دست می‌آید. با باز کردن رابطه‌ی بالا در نهایت رابطه‌ی $\eta_i^{PDF} = \int_{X_i} \int_Y |f_Y(y) - f_{Y|X_i}(y)| dy f_{X_i}(x_i) dx_i$ به دست می‌آید. همان‌طور که مشاهده می‌شود، δ_i و η_i^{PDF} با هم برابر هستند هنگامی که مرتبه $p = 1$ باشد. این برابری باعث ایجاد ارتباط کلی‌تر بین روش‌های تحلیل حساسیت معکوس و پیشرو بر اساس مفهوم منطق مشترک می‌شود [۵].

۲-۳. ایجاد ارتباط بین تحلیل حساسیت معیار فاصله مینکوفسکی و منطقه‌ای

همان‌طور که بیان شد MD بر توزیع احتمال خروجی مدل و RSA بر توزیع احتمال ورودی مدل تمرکز دارند. در یک مدل قطعی، توزیع احتمال خروجی مدل به توزیع احتمال ورودی مدل بستگی دارد [۶]؛ بنا بر این می‌توان ارتباطی بین ξ_i و η_i^{PDF} به دست آورد. تحلیل حساسیت خروجی گرا (پیشرو) بر اساس معیار فاصله‌ی مینکوفسکی را می‌توان در رابطه (۱) یافت. با جایگذاری آماری داخلی در رابطه‌ی γ_i ، رابطه‌ی زیر به دست می‌آید:

$$(۳) \quad \int_{X_i} \left(\int_Y |f_Y(y) - f_{Y|X_i}(y)|^p dy \right)^{\frac{1}{p}} f_{X_i}(x_i) dx_i$$

بنا بر نامساوی مثلث، می‌توان $|f_Y(y) - f_{Y|X_i}(y)|^p$ را به صورت $|f_Y(y) - f_{Y|X_i}(y)|^p \leq |f_Y(y)|^p + |f_{Y|X_i}(y)|^p$ قرار دادن این نامساوی در رابطه (۳)، رابطه‌ی زیر به دست می‌آید:

$$(۴) \quad \leq \int_{X_i} \left[\int_Y |f_Y^p(y) f_{X_i}^p(x_i)| dy + \int_Y |f_{Y|X_i}^p(y) f_{X_i}^p(x_i)| dy \right]^{\frac{1}{p}} dx_i$$

بر اساس قضیه‌ی بیز، می‌توان $f_{Y|X_i}^p(y) = \frac{f_{X_i|Y}^p(x_i) f_Y^p(y)}{f_{X_i}^p(x_i)} \Rightarrow \frac{f_{Y|X_i}^p(y)}{f_Y^p(y)} = \frac{f_{X_i|Y}^p(x_i)}{f_{X_i}^p(x_i)}$ را به دست آورد. با جایگذاری رابطه‌ی بیان‌شده در رابطه (۴) رابطه‌ای به صورت $\int_Y |f_Y(y)|^p dy + \int_Y |f_{Y|X_i}(y)|^p dy = \int_Y |f_Y(y)|^p dy + \int_Y \left[\int_{X_i} |f_{X_i}(x_i) - f_{X_i|Y}(x_i)|^p dx_i \right]^{\frac{1}{p}} f_Y(y) dy$ به دست می‌آید. همچنین با استفاده از نامساوی مثلث داریم: $\int_Y \left(\int_{X_i} |f_{X_i}(x_i) - f_{X_i|Y}(x_i)|^p dx_i \right)^{\frac{1}{p}} f_Y(y) dy$ که این رابطه در واقع هم‌ارزی بین تحلیل حساسیت خروجی گرا (پیشرو) و ورودی گرا (معکوس) بر اساس معیار فاصله‌ی مینکوفسکی را نشان می‌دهد.

۴. مورد آزمایشی: مدل آب‌شناسی

۱-۴. شرح مدل

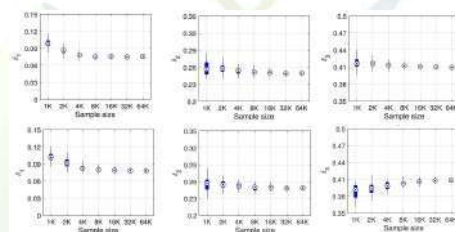
در مطالعات آب‌شناسی، اغلب از مدل‌ها برای کمک به مدیریت منابع آب، پیش‌بینی آب‌شناسی، پیش‌بینی تغییرات آب و هوا و غیره استفاده می‌شود. رودخانه کارون از مرتفع‌ترین قله سلسله جبال زاگرس سرچشمه می‌گیرد و به خلیج فارس می‌ریزد. داده‌های مورد نیاز برای

PDF Compressor Free Version

انجام این تحقیق شامل بارش و تبخیر می باشد که داده های استفاده شده از سایت هواشناسی (<https://en.tutiempo.net/climate/۰۵-۴۰۷۹۸۰.html>) در یک سال آبی جمع آوری شده است. در این طرح با استفاده از پودمان های هواشناسی به جمع آوری داده ها پرداخته که منجر به تشکیل مدل "های مد" می شود. مدل های مد^۱ یک مدل آب شناسی برای شبیه سازی رواناب بارندگی است که از یک پودمان برف، پودمان رطوبت خاک و پودمان مسیرگزینی جریان تشکیل شده است [۷].

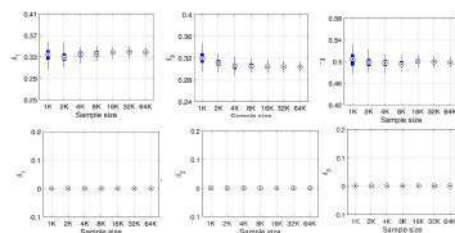
۲-۴. تحلیل مدل

برای بررسی جامع بین دو روش در مدل، ابتدا باید پارامترهای ورودی و خروجی مدل را تعیین کرد. در این مطالعه از اطلاعات بارش روزانه، تبخیر و تعرق به عنوان داده استفاده می شود. در این طرح سه پارامتری که روی مدل "های مد" تأثیر می گذارند که می توان به عنوان پارامترهای ورودی آن ها را در نظر گرفت؛ بنا بر این یک بردار ۳ بعدی از پارامترهای ورودی تصادفی $X = (X_1, \dots, X_3)$ به وجود می آید. مقادیر و پارامترهای به دست آمده از وبسایت رسمی رود کارون به دست آمده است، همان طور که بیان شد طرح ذخیره سازی آب در یک دوره یک ساله مورد بررسی قرار می گیرد که مراحل بررسی آن به صورت زیر انجام می شود. برای مقایسه جامع دو روش پیشرو و معکوس با استفاده از جریان های شبیه سازی و با توجه به تعداد روزهایی که می خواهیم بررسی انجام شود، خروجی مدل از آن به دست می آید؛ بنا بر این با توجه به بررسی ۶۰ و ۱۰ روزه، خروجی مدل ۶ و ۳۶ بعدی است. برای تعیین تعداد رده مناسب برای روش های پیشرو و معکوس از $N^{\frac{1}{3}}$ استفاده شود که در آن N اندازه کل نمونه است [۵]. در روش معکوس، نمونه های خروجی با استفاده از روش $K - means$ به رده های مختلف تقسیم می شوند. شکل های ۱ و ۲ برآورد شاخص های حساسیت را با توجه به افزایش اندازه نمونه ها برای خروجی های مدل با اندازه های به ترتیب ۶ و ۳۶ نشان می دهند. نمودارهای ردیف اول در شکل های ۱ و ۲ بیانگر نتایج به دست آمده با استفاده از روش تحلیل معکوس [۸] می باشند و نمودارهای ردیف دوم در شکل های ۱ و ۲ بیانگر نتایج به دست آمده با استفاده از روش تحلیل پیشرو است [۵]. شکل ۱ بیانگر این است که این دو روش حساسیت با افزایش اندازه نمونه برآورد مشابهی را برای مدل های با تعداد خروجی ۶ نشان می دهند. در شکل ۲ نتایج مربوط به ۳۶ خروجی را نشان می دهد. روش معکوس همچنان با افزایش اندازه نمونه همگرا است؛ در حالی که در روش پیشرو برای همه پارامترها برآورد را نزدیک صفر نشان می دهد. لذا برای برآورد روش معکوس می بایست از PDF های یک بعدی استفاده شود در حالی که روش پیشرو نیاز به برآورد PDF های ۳۶ بعدی دارد. بنا بر این برآورد دقیق چنین PDF هایی با ابعاد بالا کار آسانی نیست و تفاضل میان PDF های شرطی و غیرشرطی را نمی توان به راحتی به دست آورد. از این رو برآوردهای روش پیشرو همواره نزدیک به صفر است.



شکل ۱: نمودار جعبه ای برای خروجی های ۶ بعدی

PDF Compressor Free Version



شکل ۲: نمودار جعبه‌ای برای خروجی‌های ۳۶ بعدی

۵. نتیجه‌گیری

با توجه به مطالب بیان شده می‌توان به این نتیجه رسید، هنگامی که تعداد خروجی‌های مدل زیاد باشد برای دست آوردن نتایج می‌بایست از روش معکوس برای تحلیل مدل استفاده شود به این دلیل که در این روش از PDF های یک بعدی استفاده می‌شود در حالی که در روش پیشرو برای برآورد نیاز به PDF های چند بعدی دارد، همین امر باعث سادگی و بهتر بودن این روش نسبت به سایر روش‌های مشابه مانند فاصله مینکوفسکی، پیشرو، کپول تاک و ... است. همچنین لازم به ذکر است هنگامی که تعداد خروجی‌های مدل کوچک باشد لزومی ندارد از کدام روش استفاده شود به این دلیل که نتایج یکسانی را نشان می‌دهند.

مراجع

- [1] Watkins Jr, D. W. and McKinney, D. C. (1997), "Finding robust solutions to water resources problems," Journal of water resources planning and management, 123, 49-58.
- [2] Borgonovo, E. (2007), "A new uncertainty importance measure," Reliability Engineering System Safety, 92, 771-784.
- [3] Zhai, Q., Yang, J., Xie, M., Zhao, Y. (2014). Generalized moment-independent importance measures based on Minkowski distance. European Journal of Operational Research, 239(2), 449-455.
- [4] Xiao, S., Lu, Z., Wang, P. (2018). Multivariate global sensitivity analysis for dynamic models based on energy distance. Structural and multidisciplinary optimization, 57(1), 279-291.
- [5] Borgonovo, E., Hazen, G. B., and Plischke, E. (2016), "A common rationale for global sensitivity measures and their estimation," Risk Analysis, 36, 1871-1895.
- [6] Da Veiga, S. (2015), "Global sensitivity analysis with dependence measures," Journal of Statistical Computation and Simulation, 85, 1283-1305.
- [7] Kollat, J., Reed, P., and Wagener, T. (2012), "When are multiobjective calibration trade-offs in hydrologic models meaningful?" Water Resources Research, 48.
- [8] Xiao, S., Oladyshkin, S., and Nowak, W. (2020), "Forward-reverse switch between densitybased and regional sensitivity analysis," Applied Mathematical Modelling, 84, 377-392.

Influence of Input Factors in Statistical Models on Response Probabilities of order p

1st Farzad Eskandari¹, 2nd Mohammad Khorasani²

¹ Faculty of Statistics, Mathematical and Computer Department of Statistics ,
Allameh Tabataba'i University, Tehran, Iran

² Faculty of Statistics, Mathematical and Computer Department of Statistics ,
Allameh Tabataba'i University, Tehran, Iran

Mokhorasani555@gmail.com

PDF Compressor Free Version



Abstract— Many hydrological modeling methods do not make the best use of available information because hydrological models show a wide range of environmental processes that complex the model. In particular, when predicting, parameters affect the performance of statistical models. In many risk assessment issues, the presence of uncertainty in the parameters leads to uncertainty in predicting the model. Global sensitivity analysis is a tool used to show uncertainty and is used in decision making, risk assessment, model simplification and so on. Minkowski distance sensitivity analysis and regional sensitivity analysis are two broad methods that can work with a given sample set of model input-output pair. Similar to the existing general form of forward sensitivity indices, we derive a general form of the reverse sensitivity indices and provide the corresponding reverse given-data method.

Keywords— *Global sensitivity analysis, Minkowski distance sensitivity analysis, regional sensitivity analysis, Classification of output*



Network on Research and Postgraduate Education in Biophysics, Biotechnology and Environmental Health



کاربرد معادلات دیفرانسیل کسری در شیوع بیماری های عفونی

رضا اکبری*^۱، لیدر نوایی^۲، آیت اله یاری^۳

^۱ دانشکده علوم پایه، دانشگاه پیام نور، تهران، ایران

^۲ دانشکده علوم پایه، دانشگاه پیام نور، تهران، ایران

^۳ دانشکده علوم پایه، دانشگاه پیام نور، تهران، ایران

r9reza@yahoo.com

چکیده: در این مقاله، کاربرد معادلات دیفرانسیل کسری را در تجزیه و تحلیل شیوع بیماری های عفونی بررسی می کنیم. برای کنترل شیوع بیماری عفونی، کنترل قرنطینه را اعمال می کنیم. جمعیت مورد مطالعه را به چهار بخش، افراد مستعد (حساس)، افراد آلوده بدون علامت (کمون)، افراد آلوده با علامت و افراد بهبود یافته تقسیم می کنیم، (مدل $SEIR$). این مدل دارای دو نقطه تعادل (عاری از بیماری و بومی) می باشد، ثابت خواهیم کرد این دو نقطه تعادل پایدار مجانبی موضعی هستند.

کلید واژه‌ها: بیماریهای عفونی، حساب کسری، مشتقات کسری، پایداری، نقطه تعادل.

۱. مقدمه

معادلات دیفرانسیل کسری (FDE) توسعه یافته معادلات دیفرانسیل معمولی (ODE) می باشند، که در آن مشتق مرتبه صحیح با یک مشتق کسری جایگزین شده است. معادلات دیفرانسیل کسری در سال های اخیر به دلیل کاربرد آن در زمینه های مختلف علوم و مهندسی توسعه چشمگیری داشته اند و باعث کاهش خطاهای ناشی از پارامترهای نادیده گرفته شده، در مدل سازی پدیده های واقعی می شوند. همچنین معادلات دیفرانسیل مرتبه کسری، برای توصیف شیوع بیماری های عفونی مفید و کارا هستند. در [۵] یک مدل مرتبه کسری برای بیماری ها عفونی دوران کودکی را مورد مطالعه قرار داده اند. [۳] برای بررسی و مطالعه بیماری عفونی HBV مدل ریاضی مرتبه کسری تعریف شده است. جهت بررسی شیوع و کنترل بیماریهای عفونی مدل های مختلفی وجود دارند، از قبیل SIR ، SIS ، $SICR$ و ... [۲]، [۴].

ما در این مقاله مدل مرتبه کسری $SEIR$ را با اعمال کنترل قرنطینه مورد مطالعه و بررسی قرار خواهیم داد. نقاط تعادل عاری از بیماری و بومی آن را پیدا می کنیم و پایداری آنها بررسی خواهیم کرد.

در ابتدا مقدمه کوتاهی در مورد حساب کسری بیان می کنیم. فرض کنیم α عدد حقیقی مثبت باشد و تابع انتگرال پذیر $f: [a, b] \rightarrow \mathbb{R}$ را در نظر می گیریم. انتگرال کسری از مرتبه α به صورت زیر تعریف می شود: [۱]

$$I_{a+}^{\alpha} f(t) = \frac{1}{\Gamma(\alpha)} \int_a^t (t - \tau)^{\alpha-1} f(\tau) d\tau, \quad t > a \quad (1)$$

PDF Compressor Free Version

و همچنین مشتق کسری کاپتو^۱ عبارت است از:

$$({}^C D_{a+}^{\alpha} f(t) = \left(\frac{d}{dt}\right)^n I_{a+}^{n-\alpha} [f(t) - \sum_{k=0}^{n-1} \frac{f^{(k)}(a)}{k!} (t-a)^k], \quad t > a, \quad n = [\alpha] + 1 \quad (2)$$

با توجه به اینکه اگر α عدد صحیح باشد ${}^C D_{a+}^{\alpha} f(t)$ همان مشتق معمولی از مرتبه α می باشد و اگر $0 < \alpha < 1$ برای هر تابع هموار $f = f(t)$ خواهیم داشت:

$$({}^C D_{a+}^{\alpha} f(t) = \frac{1}{\Gamma(1-\alpha)} \int_a^t (t-\tau)^{-\alpha} \frac{df(\tau)}{d\tau} d\tau, \quad t > a \quad (3)$$

مشتق کسری کاپتو دارای خواص زیر می باشد

$$({}^C D_{a+}^{\alpha} I_{a+}^{\alpha} f(t) = f(t) \quad (4)$$

ب.

$$({}^C D_{a+}^{\alpha} I_{a+}^{\alpha} f(t) = f(t) - \sum_{k=0}^{n-1} \frac{f^{(k)}(a)}{k!} (t-a)^k, \quad t > a \quad (5)$$

۲. مدل ریاضی مرتبه کسری شیوع بیماری عفونی

در اکثر بیماریها، بعد از انتقال و آلوده شدن، بیماری مدتی به صورت پنهان در بدن باقی می ماند که همان حالت کمون یا نهفته می باشد و این دوره در مقایسه با دوره بیماری با علائم نمی تواند قابل چشم پوشی باشد. به این جهت منطقی است که در ساخت مدل های ریاضی یک قسمت را به این دوره اختصاص داد. مدل $SEIR$ گسترش یافته مدل SIR می باشد که دوره کمون نیز در این سیستم در نظر گرفته می شود. مدل دینامیکی مرتبه کسری بیماری به صورت زیر می باشد:

$$({}^C D_{0+}^{\alpha} S(t) = b^{\alpha} - \beta^{\alpha} I(t)S(t) - b^{\alpha} S(t) \quad (6)$$

$$({}^C D_{0+}^{\alpha} E(t) = \beta^{\alpha} I(t)S(t) - (\sigma^{\alpha} + b^{\alpha})E(t) \quad (7)$$

$$({}^C D_{0+}^{\alpha} I(t) = \sigma^{\alpha} E(t) - (\mu^{\alpha} + q^{\alpha} + b^{\alpha})I(t) \quad (8)$$

$$({}^C D_{0+}^{\alpha} R(t) = (\mu^{\alpha} + q^{\alpha})I(t) - b^{\alpha} R(t) \quad (9)$$

در این مدل فرض بر این است که نرخ تولد و مرگ در جمعیت مورد مطالعه برابر هستند و هیچ مهاجرتی از داخل به بیرون و برعکس وجود ندارد و تعداد جمعیت مورد مطالعه ثابت و همچنین تمام ضرایب در سیستم معادلات دیفرانسیل کسری (۹) - (۶)، مثبت و در جدول ۱ تعریف شده اند. اگر جمعیت را نرمال کنیم، یعنی، $s = \frac{S}{N}$ ، $e = \frac{E}{N}$ ، $i = \frac{I}{N}$ ، $r = \frac{R}{N}$ ، سیستم معادلات دیفرانسیل کسری (۹) - (۶)، را به شکل زیر خواهیم داشت

$$({}^C D_{0+}^{\alpha} s(t) = b^{\alpha} - \beta^{\alpha} i(t)s(t) - b^{\alpha} s(t) \quad (10)$$

$$({}^C D_{0+}^{\alpha} e(t) = \beta^{\alpha} i(t)s(t) - (\sigma^{\alpha} + b^{\alpha})e(t) \quad (11)$$

$$({}^C D_{0+}^{\alpha} i(t) = \sigma^{\alpha} e(t) - (\mu^{\alpha} + q^{\alpha} + b^{\alpha})i(t) \quad (12)$$

$$({}^C D_{0+}^{\alpha} r(t) = (\mu^{\alpha} + q^{\alpha})i(t) - b^{\alpha} r(t) \quad (13)$$

¹Caputo fractional derivative

PDF Compressor Free Version



Network on Research and Postgraduate Education in Biophysics, Biotechnology and Environmental Health

جدول ۱: شرح پارامترها

پارامتر	شرح
N	تعداد جمعیت مورد مطالعه
b	نرخ تولد و مرگ و میر
β	نرخ انتقال بیماری
σ	نرخ دوره نهفتگی یا کمون
μ	نرخ بهبودی بدون کنترل
q	نرخ بهبودی با کنترل

با شرایط آغازین

$$(14) \quad s(0) = s_0, e(0) = e_0, i(0) = i_0, r(0) = r_0, s_0, e_0, i_0, r_0 \in \mathbb{R}_+^+$$

قضیه ۱. [۱]

سیستم معادلات دیفرانسیل کسری (۱۳) - (۱۰) دارای جواب یکتا و نامنفی می باشد.

ناحیه شدنی

$$(15) \quad \Omega = \{(s, e, i, r) \in \mathbb{R}_+^4 : 0 \leq s, e, i, r \leq 1 \text{ and } s + e + i + r = 1\}$$

که پایای مثبت است را در نظر میگیریم، نقاط تعادل سیستم معادلات دیفرانسیل کسری (۹) - (۶) جوابهایی از معادلات زیر می باشند

$$(16) \quad {}^c D_{0+}^\alpha s(t) = {}^c D_{0+}^\alpha e(t) = {}^c D_{0+}^\alpha i(t) = {}^c D_{0+}^\alpha r(t) = 0$$

قضیه ۲. سیستم معادلات دیفرانسیل کسری (۹) - (۶) دارای حداکثر دو نقطه تعادل به صورت زیر می باشد:

$$P_F = (1, 0, 0, 0) \text{ عاری از بیماری}$$

ب. نقطه تعادل بومی $P_E = (s^*, e^*, i^*, r^*)$ به طوری که:

$$(17) \quad s^* = \frac{(\sigma^\alpha + b^\alpha)(\mu^\alpha + q^\alpha + b^\alpha)}{\beta^\alpha \sigma^\alpha} \quad e^* = \frac{\mu^\alpha + q^\alpha + b^\alpha}{\sigma^\alpha} \quad i^* = \frac{b^\alpha(1 - s^*)}{\beta^\alpha s^*} \quad r^* = \frac{\mu^\alpha + q^\alpha}{b^\alpha} i^*$$

جهت بررسی و مطالعه پایداری موضعی نقاط تعادل، نرخ تکثیر پایه (میزان آلودگی ثانویه افراد حساس توسط یک شخص آلوده)،

که با نماد R_0 نشان داده و برای سیستم معادلات دیفرانسیل کسری (۹) - (۶) عبارت است از:

$$(18) \quad R_0 = \frac{\beta^\alpha \sigma^\alpha}{(\sigma^\alpha + b^\alpha)(\mu^\alpha + q^\alpha + b^\alpha)}$$

بنابر این تعریف نقطه تعادل بومی را به صورت زیر خواهیم داشت:

$$(19) \quad P_E = (s^*, e^*, i^*, r^*) = \left(\frac{1}{R_0}, \frac{(\mu^\alpha + q^\alpha + b^\alpha)b^\alpha}{\sigma^\alpha \beta^\alpha} (R_0 - 1), \frac{b^\alpha}{\beta^\alpha} (R_0 - 1), \frac{\mu^\alpha + q^\alpha}{\beta^\alpha} (R_0 - 1) \right)$$

قضیه ۳. اگر $R_0 < 1$ ، آنگاه P_F پایدار مجانبی موضعی است.

اثبات. ماتریس ژاکوبین سیستم معادلات دیفرانسیل کسری (۹) - (۶) عبارت است از

$$(20) \quad J = \begin{bmatrix} -\beta^\alpha i - b^\alpha & 0 & -\beta^\alpha s & 0 \\ \beta^\alpha i & -\sigma^\alpha - b^\alpha & \beta^\alpha s & 0 \\ 0 & \sigma^\alpha & -\mu^\alpha - q^\alpha - b^\alpha & 0 \\ 0 & 0 & \mu^\alpha + q^\alpha & -b^\alpha \end{bmatrix}$$

PDF Compressor Free Version



ماتریس ژاکوبین در P_F عبارت است از:

$$(21) \quad J = \begin{bmatrix} -b^\alpha & 0 & -\beta^\alpha & 0 \\ 0 & -\sigma^\alpha - b^\alpha & \beta^\alpha & 0 \\ 0 & \sigma^\alpha & -\mu^\alpha - q^\alpha - b^\alpha & 0 \\ 0 & 0 & \mu^\alpha + q^\alpha & -b^\alpha \end{bmatrix}$$

حال اگر چند جمله ای مشخصه ماتریس فوق را محاسبه کنیم، مقادیر ویژه ماتریس ژاکوبین به صورت زیر خواهند بود:

$$(22) \quad \lambda_1 = -b^\alpha$$

$$(23) \quad \lambda_2 = \frac{-(\sigma^\alpha + b^\alpha + \mu^\alpha + q^\alpha + b^\alpha) \pm \sqrt{(\sigma^\alpha + b^\alpha - (\mu^\alpha + q^\alpha + b^\alpha))^2 + 4\beta^\alpha \sigma^\alpha}}{2}$$

قرار می دهیم $A = \sigma^\alpha + b^\alpha$ ، $B = \mu^\alpha + q^\alpha + b^\alpha$ و $C = \beta^\alpha \sigma^\alpha$ در این صورت

$$(24) \quad R_0 = \frac{C}{AB}$$

و چون $R_0 < 1$ پس تمام مقادیر ویژه ماتریس ژاکوبین منفی می باشند بنابراین نقطه تعادل عاری از بیماری پایدار مجانبی موضعی می باشد.

□

قضیه ۴. اگر $R_0 > 1$ ، آنگاه P_E پایدار مجانبی موضعی است.

اثبات. ماتریس ژاکوبین سیستم معادلات دیفرانسیل کسری (۹) - (۶) در نقطه تعادل بومی P_E عبارت است از:

$$(25) \quad J = \begin{bmatrix} -b^\alpha R_0 & 0 & \frac{-\beta^\alpha}{R_0} & 0 \\ b(R_0 - 1) & -\sigma^\alpha - b^\alpha & \frac{-\beta^\alpha}{R_0} & 0 \\ 0 & \sigma^\alpha & -\mu^\alpha - q^\alpha - b^\alpha & 0 \\ 0 & 0 & \mu^\alpha + q^\alpha & -b^\alpha \end{bmatrix}$$

بنابراین مقادیر ویژه آن به صورت زیر خواهند بود:

$$(26) \quad \lambda_1 = -b^\alpha$$

$$(27) \quad \lambda_2 = \frac{-R_0(\sigma^\alpha + b^\alpha + R_0(\mu^\alpha + q^\alpha + b^\alpha)) \pm \sqrt{R_0^2(\sigma^\alpha + b^\alpha - (\mu^\alpha + q^\alpha + b^\alpha))^2 + 4\beta^\alpha \sigma^\alpha R_0}}{2}$$

قرار می دهیم $A = \sigma^\alpha + b^\alpha$ ، $B = \mu^\alpha + q^\alpha + b^\alpha$ و $C = \beta^\alpha \sigma^\alpha$ در این صورت

$$(28) \quad R_0 = \frac{C}{AB}$$

و چون $R_0 > 1$ پس تمام مقادیر ویژه ماتریس ژاکوبین حقیقی و منفی می باشند بنابراین تعادل بومی پایدار مجانبی موضعی می باشد.

□

۳. نتایج

در این مقاله مدل مرتبه کسری $SEIR$ را مورد مطالعه قرار دادیم، و به این منظور از مشتقات کسری کاپتو استفاده کردیم. نقاط تعادل عاری از بیماری و بومی آن را محاسبه و شرایط پایداری آنها را مورد بحث و بررسی قرار دادیم.



Network on Research and Postgraduate Education in Biophysics, Biotechnology and Environmental Health

PDF Compressor Free Version



مراجع

- [1] R. Almeida, "Analysis of a fractional SEIR model with treatment," Applied Mathematics Letters, vol. 84, pp. 56–62, 2018.
- [2] C. Angstmann, B. Henry, A. McGann, "A fractional order recovery SIR model from a stochastic process," Bull. Math. Biol., vol. 78, pp. 468–499, 2016.
- [3] S.M. Salman, A.M. Yousef, "On a fractional-order model for HBV infection with cure of infected cells", J. Egyptian Math. Soc., vol. 25 (4), pp. 445–451, 2017.
- [4] N. Ozalp, E. Demirrci, "A fractional order SEIR model with vertical transmission," Math. Comput. Model., vol. 54, pp. 1–2, 2011.
- [5] M. E. Shahed, F.A. El-Naby, "Fractional calculus model for childhood diseases and vaccines," Appl. Math. Sci., vol. 8 (98), 2014. 4859–4866.



Network on Research and Postgraduate Education in Biophysics, Biotechnology and Environmental Health

On application of fractional differential equations in the prevalence of infectious diseases

1st Reza Akbari¹, 2nd Leader Navei², 3rd Ayatollah Yari³

¹ Faculty of Basic Sciences, Payame Noor University, Tehran, Iran

² Faculty of Basic Sciences, Payame Noor University, Tehran, Iran

³ Faculty of Basic Sciences, Payame Noor University, Tehran, Iran

r9reza@yahoo.com

Abstract— In this paper, we investigate the application of fractional differential equations in analysis the prevalence of infectious diseases. To control the spread of infectious diseases, we apply quarantine control. The study population is divided into four sections: susceptible (sensitive), asymptomatic infected persons (communes), asymptomatic infected individuals and improved individuals. This model has two equilibrium points (disease-free and endemic), we will prove that these two stable equilibrium points are locally asymptotically stable.

Keywords— *Infectious diseases, Fractional calculus, Fractional differential, Stability, Equilibrium point*

PDF Compressor Free Version

مروری بر پیچیدگی های فیزیکی مدلسازی ریاضیاتی دینامیک و نشست آئروسول ها در ریه انسان

محمد حسین روزبهانی^{۱*}

استادیار دانشکده فناوری های نوین، دانشگاه علم و صنعت ایران

تهران، نارمک، دانشگاه علم و صنعت، صندوق پستی ۱۶۳-۱۶۷۶۵، Roozbahani@iust.ac.ir



Network on Research and Postgraduate Education in Biophysics, Biotechnology and Environmental Health

چکیده: با وقوع پاندمی کرونا مدلسازی ریاضیاتی جریان تنفسی در ریه انسان و دینامیک ذرات آئروسول تنفسی که حاوی ویروس SARS-CoV-2 هستند، اهمیت بیشتری یافته است. پژوهش حاضر فراتحلیلی از پژوهش های انجام شده نگارنده و دیگران است تا چالش ها و پیچیدگی های توسعه مدلسازی ریاضیاتی تنفس و آئروسول های شناور در هوای تنفسی را بررسی و ارائه نماید. پیچیدگی های مسئله به دو دسته فیزیکی و ریاضیاتی تقسیم می شود. در بخش فیزیک محدودیت در بازسازی کل هندسه حل به علت وجود تعداد زیاد برونش ها و حبابچه های هوا و فقدان دقت لازم در دستگاه های تصویربرداری، تفاوت های فردی در آناتومی، ویژگی های فیزیولوژیکی و مکانیزم های دستگاه تنفسی و تفاوت رفتار دینامیک آئروسول ها در قطرهای مختلف بیان شده است. در بخش ریاضیاتی روش های ساده تا حل معادلات دیفرانسیل جزئی و رهیافت دینامیک سیالات محاسباتی به عنوان دقیق ترین روش رایج بیان می شود. در نهایت با توجه به توسعه پزشکی شخصی و استفاده از مدل های ۳ بعدی بدن افراد جهت کمک به تصمیم گیری پزشکان، همچنین نیاز به حل کننده سریع برای تصمیم سازی در مواجهه با پاندمی کوید-۱۹ یک روش جدید مبتنی بر داده اما مطلع از فیزیک پیشنهاد شده است.

کلید واژه ها: مدلسازی ریاضیاتی، ویروس SARS-CoV-2، ریه انسان، دینامیک سیالات محاسباتی، آئروسول، نشست ذرات، مبتنی بر داده.

۱- مقدمه

براساس آمار سازمان بهداشت جهانی در زمان انجام این پژوهش بیش از ۶ میلیون ایرانی به ویروس SARS-CoV-2 عامل بیماری کوید-۱۹ یا همان کرونا مبتلا شده اند و از این افراد بیش از ۱۲۹ هزار نفر در مدت دو سال گذشته فوت کرده اند. این آمار برای جهان ۲۶۳ میلیون نفر مبتلا بوده است با بیش از ۵ میلیون و دویست هزار نفر فوتی. این پاندمی در آمریکا تا کنون بیش از ۴۸ میلیون نفر مبتلا و حدود ۷۷۸ هزار نفر فوتی داشته است [۱]. آئروسول های حاوی این ویروس می توانند توسط یک فرد آلوده از طریق تنفس، صحبت کردن، سرفه و یا عطسه تولید شوند که در محیط پخش و منتقل می شوند [۲]. ذرات با قطر آئرو دینامیکی در محدوده کمتر از ۱ تا ۱۰ میکرومتر با RNA ویروس SARS-CoV-2 می توانند از طریق دهان یا بینی وارد دستگاه تنفسی شوند [۳]. این ویروس می تواند برای ساعت ها در آئروسول ها فعال باقی می ماند [۴]. با توجه به گسترش سریع ویروس بیماری کوید-۱۹، نیاز فوری به مطالعه امکان انتقال آن از طریق هوا و تأثیر آن بر ریه که به عنوان ارگان اصلی بدن که توسط ویروس مورد حمله قرار می گیرد، وجود دارد [۵]. با بیش از ۱۰ هزار لیتر هوای پردازش شده در روز، ریه ها محل اصلی تبادل بدن با محیط هستند [۶]. بررسی مکانیزم های تنفس و دینامیک ذرات آئروسول ورودی به آن پیش از بروز پاندمی کرونا نیز حائز اهمیت بوده است. فرای شیوع کوید-۱۹، بیماری تنفسی یک مشکل مهم در سراسر جهان است. آسیب شناسی در راه های هوایی فوقانی و ریه برای تشخیص و درمان بسیار دشوار است، زیرا پاسخ به بیماری اغلب در بین بیماران متفاوت است. مدل های محاسباتی مدت هاست که برای کمک به درک عملکرد تنفسی مورد استفاده قرار می گیرند، و در کنار افزایش وضوح تصویربرداری پزشکی و افزایش قابلیت تصویربرداری عملکردی، پیشرفت در دانش بیولوژیکی، تکنیک های ریاضی و قدرت محاسباتی نیز تکامل یافته اند [۷]. اگرچه داده های تصویربرداری دوزیمتری به روش بررسی بر روی جاندار^{۱۶} نتایج مناسبی را در مورد رسوب کلی و منطقه ای ذرات آئروسول وارد شده به ریه در افراد سالم و مبتلا به آسم ارائه می کند، اما استفاده از این روش ها به دلیل هزینه و نیاز به قرار گرفتن افراد در معرض پرتوهای یونیزه با محدودیت مواجه هستند [۸]. ذرات آئروسول می تواند شامل ذرات تنفسی بیرون آمده از ریه یک فرد سالم یا بیمار، ذرات استنشاقی پودرهای دارویی یا ذرات آلودگی هوا مانند PM_{2.5} به معنای ذرات با قطر ریزتر از ۲.۵ میکرومتر یا PM₁₀ برای ذرات با قطر کمتر از ۱۰ میکرومتر و یا انواع بایو آئروسول ها باشد. کلمن و همکاران (۱۴۰۰) با مطالعه بر روی ۲۲ بیمار کرونایی، در سه حالت ۳۰ دقیقه تنفس، ۱۵ دقیقه تکلم و ۱۵ دقیقه آواز خواندن، میزان ویروس SARS-CoV-2 موجود در ذرات آئروسول تنفسی آن ها را بررسی کردند. این مطالعه نشان داد ۸۵ درصد از کل بار ویروسی در آئروسول های ریز (قطر ≥ 5 میکرومتر) در مقایسه با آئروسول های درشت (قطر < 5 میکرومتر) منتشر می شود [۹]. از این رو مدلسازی ریاضیاتی و پیش بینی میزان تأثیر و نوع پخش ویروس SARS-CoV-2 در ذرات آئروسول تنفسی خارج شده از دهان و بینی بیماران بویژه برای شهرهای با سابقه آلودگی هوا همچون کلان شهر تهران بسیار حائز اهمیت است. در این مقاله روش های مختلف مدلسازی بیان شده و بصورت ویژه چالش ها و محدودیت های روش دینامیک سیالات محاسباتی مبتنی بر پژوهش های قبلی انجام شده توسط نگارنده و دیگران بررسی می شود.

* ادرس مسئول مکاتبات: تهران، بزرگراه ایت الله سعیدی، خیابان یادگار، خیابان وحید، کوچه عزیزخانی، پلاک شش، زنگ کد پستی:

۰۹۰۳۱۶۵۲۰۰۳ تلفن همراه: ۱۳۷۱۶۶۵۸۵۳

PDF Compressor Free Version



۲- روش های مدل سازی جریان تنفسی و دینامیک آبروسل های حاوی ویروس

مدل سازی دستگاه تنفسی به دو روش اصلی تقسیم می شود. مدل سازی ریاضی با تکنیک های سنتی که شامل مدل های آماری- فرمول های ساده مبتنی بر تست های تجربی می شود و رویکرد دیگر روش حل عددی مبتنی بر فیزیک مسئله است. این حل علاوه بر مدل سازی ریاضیاتی حرکت سیال، حل دقیق تری نیز برای توصیف کمی رسوب ذرات آبروسل بر اساس تفسیر فیزیکی ارائه می کند.

۲-۱ مدل سازی آماری

به عنوان یک رویکرد پاسخ سریع، بسیاری از محققان تلاش کرده اند تا داده های نرخ کل نشست آبروسل را در یک منحنی واحد در یک مدل سازی آماری ارائه کنند. بسیاری از این مطالعات بر توسعه یک فرمول کلی (جهانی) جدید یا نشان دادن ضریب همبستگی بر اساس داده های تجربی مانند استفاده از رگرسیون خطی و غیرخطی، بیان جبری و فرمول لگاریتمی متمرکز شده اند [۱۰]. مروری جامع بر روی تحقیقات بر روی روش برازش منحنی توسط مارتین و فینلای (۱۳۸۵) در موضوع بحث انجام شده است [۱۱]. به طور گسترده پذیرفته شده است که رسوب ذرات در دستگاه تنفسی به دلیل سه مکانیسم اصلی رسوب رخ می دهد: اینرسی و اختلاط آشفته، رسوب گرانشی، و انتشار براونی [۱۲]. هر مکانیزم رسوب روند خاص خود را دارد تا در کدام بخش از راه های هوایی تنفسی دارای نشست مؤثرتری باشد. با توجه به آنکه فیزیک مسئله در هر یک از این مکانیزم ها با دیگری متفاوت است از این رو بیشتر تلاش ها بر محاسبه همبستگی تجربی هر مکانیزم رسوب گذاری به طور جداگانه متمرکز شده است. تنظیم یک فرمول خاص که تمامی شرایط را پوشش می دهد، دقت را به میزان قابل توجهی کاهش می دهد. مطالعات آلودگی هوا، همبستگی منفی بین مدل های آماری، که عمدتاً مبتنی بر رگرسیون خطی هستند، و پارامترهای مختلف مانند غلظت های مختلف ذرات معلق را در نظر می گیرند، نشان داده است [۱۳]. بنابراین مدل سازی با این روش آماری مستلزم تولید بسیاری از فرمول های تنظیم شده برای شرایط خاص و ویژه هریک است [۱۴].

۲-۲ مدل سازی ریاضیاتی مبتنی بر فیزیک مسئله

در واقع، دست یافتن به یک توصیف ریاضی از حرکت جریان هوای تنفسی کار دشواری است، زیرا این پدیده فیزیکی غیرخطی با مجهولات زیاد دارد و مجموعه ای از معادلات دیفرانسیل جزئی غیرخطی کوپل شده به نام معادلات ناویر-استوکس در مکانیک سیالات را در بر می گیرد. مجهولات اصلی چگالی، جرم، فشار، سرعت و دما هستند. علاوه بر این، معادلات دینامیک ذرات استنشاقی نیز بصورت کوپل با جریان تنفسی یا بصورت یک فاز مجزا، بایستی در نظر گرفته شود. نیروهای فیزیکی زیادی مانند نیروی برهمکنش ذرات، نیروی براونی، نیروی درگ، نیروی برای سافمن، نحوه برخورد یا جذب ذرات به جداره نای و برونش ها، بسته به سائز و شکل ذرات جهت واقعی تر شدن مدل سازی و شبیه سازی ها بایستی به مدل ریاضیاتی درآید. ریه در حدود ۶۵ هزار لوله برونشی دارد لذا مدل سازی این تعداد زیاد با لحاظ شرایط فیزیکی مسئله مقدور نیست. از سوی دیگر هوای تنفسی در حالت فعالیت بدنی یا ورزش کردن در حفره بینی و ناحیه فوقانی دستگاه تنفسی جریانی آشفته داشته و به تدریج آرام خواهد شد. برای مدل سازی بهتر لازم دارد تا معادلات آشفته گی و ناپایداری های جریان نیز به مدل سازی افزوده شود. معمولاً برای مدل سازی آشفته گی از مدل سازی های جبری تا مدل های دو معادله ای RANS معروف به مدل های متوسط گیری زمانی ناویر استوکس و یا شبیه سازی گردابه های بزرگ مقیاس استفاده می شود. در این حالت معادلات پیوستگی و ناویر استوکس تراکم ناپذیر بصورت زیر می باشد:

$$\frac{\partial u_i}{\partial x_i} = 0 \quad (1)$$

$$\frac{\partial u_i}{\partial t} + u_j \frac{\partial u_i}{\partial x_j} = -\frac{1}{\rho} \frac{\partial p}{\partial x_i} + \frac{\partial}{\partial x_j} \left[(v + v_T) \left(\frac{\partial u_i}{\partial x_j} + \frac{\partial u_j}{\partial x_i} \right) \right] \quad (2)$$

در این معادلات u معرف سرعت، p معرف فشار، ρ چگالی هوای تنفسی، v لزجت مولکولی سینماتیکی هوا و v_T لزجت گردابه ای آشفته گی جریان می باشند. تفاوت ها در حل با انواع مدل سازی آشفته گی دو معادله ای در سمت راست ریه بیشتر از سمت چپ مشخص می شود [۱۵]. حیدری نژاد و دیگران (۱۳۹۸) نشان داده اند که مدل سازی دو معادله ای برای ناحیه نای و دو نسل بعدی بویژه در نرخ های تنفسی ۶۰ میلی لیتر در دقیقه و بیشتر مناسب نبوده و بهتر است از رهیافت شبیه سازی گردابه های بزرگ مقیاس استفاده شود [۱۶] که متعاقباً معادلات پیچیده تری را حل کرده و از این رو حل مسئله با آن نسبت به روش های دو معادله ای، زمان بیشتری نیاز دارد.

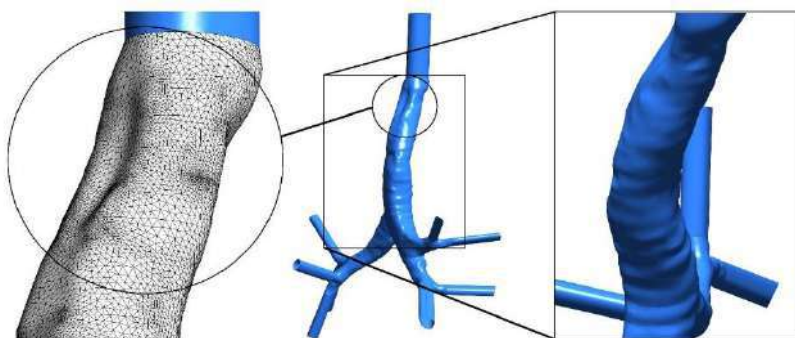
از پیچیدگی های دیگر این مسئله آنست که برای دقت بالاتر لازم است تا هندسه حل، براساس الاستیسیته بافت ریه، در دم و بازدم، منبسط و منقبض شود. این خود بر پیچیدگی شرایط مرزی حل و نوع شبکه بندی می افزاید. علاوه بر تمامی اینها یک حل بسیار دقیق باید چند مقیاسی باشد تا حرکت نایزه ها و مکانیزم دفاعی و پاک کنندگی مایع مخاطی موکوس در جداره راه های هوایی بالایی و بخصوص در نای مدل سازی شود. با در نظر گرفتن ذرات آبروسل معلق در هوا و نیز لایه نازک مایع مخاطی روی جداره ها در کنار حل جریان هوای تنفسی، یک پدیده چند فازی ایجاد می شود که پیچیدگی بالایی خواهد داشت. همچنین حبابچه های تبادل گازی از نسل ششم به بعد اطراف برونش ها در تعداد قابل توجه وجود دارند. براساس بهترین دانش نگارنده، تاکنون در یک پژوهش تمام موارد بیان شده با هم برای هندسه ریه واقعی انسان مدل سازی و حل عددی نشده است. حل عددی جریان سیال مبتنی بر معادلات ناویر استوکس را دینامیک سیالات محاسباتی (CFD) گویند که دقیق ترین پیش بینی خط مسیر جریان و رسوب ذرات محلی است [۱۷]. از این رو اگرچه با حل عددی در دینامیک سیالات محاسباتی می توان یک یا چند پیچیدگی دستگاه تنفسی و ورود ذرات حاوی ویروس را در آن مدل سازی کرد اما همچنان حل یکباره و لحاظ تمامی شرایط به لحاظ ترم های هزینه ای در زمان و پردازنده ها مقرون بصره نیست. از این رو بیشتر مدل سازی ها در هندسه بازسازی شده از تصاویر سی تی

PDF Compressor Free Version



Network on Research and Postgraduate Education in Biophysics, Biotechnology and Environmental Health

اسکن یک ناحیه از ریه انجام شده است [۱۸]. با توجه به اینکه دینامیک سیالات محاسباتی، دسته ای از معادلات دیفرانسیل جزئی را در شبکه ای از سلول ها منطبق شده بر هندسه فیزیکی مسئله حل می کند، پس توانایی درک جزئیات هندسه ناسل بینی، دهان، فارینکس، لارینکس، نای، برونش ها و حبابچه ها را دارد. این مسئله برتری قابل توجهی برای این روش نسبت به سایر روش های ریاضیاتی بوجود آورده است. دینامیک سیالات محاسباتی به عنوان شبیه سازی واقعی دینامیک ریه ذرات استنشاقی محبوب ترین مدل سازی ریاضی است که از محاسبات تکراری برای پیش بینی نرخ نشست ذرات استنشاقی استفاده می کند [۱۹]. برای حل این معادلات دیفرانسیل جزئی، این رهیافت فرض می کند که هوای تنفسی یک محیط پیوسته است که می تواند به طور پیوسته به عناصر یا حجم های گسسته تقسیم شود که مجموعاً شبکه یا مش نامیده می شوند. در هر سلول، معادلات ناویر-استوکس به معادلات جبری قابل حل تبدیل می شوند. محاسبات با کارایی بالا جایی است که از ابررایانه ها و تکنیک های پردازش موازی برای انجام محاسبات مورد نیاز برای شبیه سازی تعامل جریان هوا و ذرات با تعریف شرایط مرزی ورودی، خروجی و دیوارها در بیش از چند میلیون سلول شبکه ای استفاده می شود. همانطور که در شکل ۱ دیده می شود، روزبهرانی و همکاران (۱۳۹۷) در یک مطالعه بر روی شبیه سازی جریان تنفسی در هندسه واقعی بازسازی شده از تصاویر سی تی اسکن قابلیت روش دینامیک سیالات محاسباتی و لزوم توجه به مدل سازی هندسی پستی و بلندی های غضروفی و جداره ها را نشان داده اند [۲۰].



شکل ۱- نمایش تطبیق ریزی سلول های شبکه در مدل سازی با دقت ناهمواری های هندسی در مدل سازی به روش دینامیک سیالات محاسباتی، روزبهرانی و همکاران (۱۳۹۷) [۲۰]

آزمایش های تجربی همواره برای تأیید نتایج مدل سازی های آماری یا دینامیک سیالات محاسباتی ضروری هستند. دو پارامتر تأثیر گذار دیگر که زمان حل براساس دینامیک سیالات محاسباتی را زیاد می کند، یکی بازه های زمانی حل معادلات در هر یک از سلول ها است و دیگر اندازه ریزی شبکه. این دو پارامتر در عدد کوآرنت تعریف می شوند. به هر صورت برای شبیه سازی گردابه های کنار دیواره ها لازم است تا در بازه های هر یک ده تا یک صد هزارم زمان و حتی در مواردی یک در میلیون ثانیه معادلات حل شوند و نیز برای انطباق مناسب شبکه با جزئیات پستی و بلندی ها و فرورفتگی های حفره بینی و دهان و نای و غضروف ها و مشخصات فردی جداره برونش های هر فرد، لازم است تا ابعاد سلول ها نیز بخوبی ریز باشد که از چند صد هزار تا چند ده میلیون سلول لازم دارد. حیدری نژاد و روزبهرانی (۱۳۹۶) با مقایسه در ترم های تنش برشی دیواره، سرعت و نیز پروفیل سرعت نشان داده اند که وجود غضروف ها برای تحلیل جریان نای بسیار با اهمیت بوده و همچنین این تأثیر تا برونش های نسل دو به طور قابل چشمگیری وجود دارد؛ اگرچه به واسطه ایجاد گردابه ها و جدایش جریان در نای، انرژی آن و در نتیجه سرعتش در برخی نواحی برونش ای نسل سوم در مقایسه با مدل ساده و بدون پستی و بلندی های غضروفی جداره نای، کاهش می یابد. [۲۱].

حتی با لحاظ این موارد، هنوز نزدیک به حل مناسب برای شبیه سازی متابولیسمی بر روی التهاب های احتمالی در نای نشده ایم. حل دینامیک سیالات محاسباتی تنها برای ۴ ثانیه تنفس، با شبکه ریز و حل گردابه های بزرگ مقیاس، از یک ماه تا چهار ماه طول می کشد. این فقط برای تست یکی از شرایط محیطی یا اندازه ذرات یا غلظت آنها است. کاربرد جهت حل معادلات ناویر استوکس در دینامیک سیالات محاسباتی به دانش تخصصی و پیش نیازهای زیادی از علم مهندسی مکانیک سیالات نیاز دارد. در حالی که در بسیاری از موارد این مدل سازی ها در سایر رشته ها مانند داروسازی و پزشکی، هواشناسی، آمار، مهندسی بهداشت، تصمیم گیری و سیاست گذاری حوزه سلامت و آلودگی هوا نیز ضرورت می یابد.

۲-۳ مدل سازی مبتنی بر داده به عنوان یک رویکرد جدید

اخیراً، پیشرفت های سریع در قدرت محاسباتی نیز به افزایش در دسترس بودن مجموعه داده های بزرگ از شبیه سازی های مکانیک سیالات کمک کرده است [۲۲]. بنابراین، علاقه به استفاده از تکنیک های یادگیری ماشین در زمینه شبیه سازی جریان افزایش یافته است. یادگیری ماشینی شاخه ای از هوش مصنوعی است که از انواع تکنیک های آماری، احتمالی و بهینه سازی استفاده می کند که به رایانه ها اجازه می دهد تا از نمونه های گذشته یاد بگیرند و الگوهای دشوار را از مجموعه داده های بزرگ، یا پیچیده تشخیص دهند [۲۳]. مطالعات بسیار کمی وجود دارد که بر کاربرد تکنیک های داده کاوی در دینامیک و نشست ذرات آبروسل در ریه انسان تمرکز داشته اند. تریسی و همکاران چالش های بکارگیری تکنیک های یادگیری ماشین را در یک محیط دینامیک سیال مورد بحث قرار داد [۲۴].

اگرچه تحقیقات در این زمینه هنوز در مراحل مقدماتی هستند، اما به نظر می رسد رویکردهای داده کاوی و روش های یادگیری ماشین، ابزار مناسبی باشند. شبکه های عصبی همیشه یکی از جذاب ترین مدل های یادگیری ماشین بوده اند. در صورت وجود غیرخطی ها، شبکه های عصبی مصنوعی بهتر از سایر مدل های

PDF Compressor Free Version

ریاضی مبتنی بر نتایج تجربی مانند مدل‌های تجربی، مدل‌های قطعی و مدل‌های تصادفی هستند، زیرا شبکه‌های عصبی مصنوعی برخلاف روش‌های رگرسیون خطی که نیاز به مدلسازی صریح دارند، غیرخطی‌ها را به‌طور خودکار مدلسازی می‌کنند. مقاله حاضر یک روش مدلسازی مبتنی بر داده جدید را با استفاده از یک شبکه عصبی مصنوعی برای جلوگیری از رویکرد محاسباتی تکراری دینامیک سیالات محاسباتی و یک پیش‌بینی‌کننده سریع مکمل برای روش‌های تجربی و دینامیک سیالات محاسباتی پیشنهاد می‌کند در حالی که قابلیت بیشتری نسبت به مدلسازی آماری دارد. علاوه بر این، کد پیش‌بینی‌کننده شبکه عصبی مصنوعی، برای کاربران غیرمتخصص مانند متخصصان پزشکی و آمارگیران سلامت جذاب خواهد بود. این مدل‌ها اغلب به عنوان یک سازش خوب بین سادگی و اثربخشی در نظر گرفته می‌شوند. در این حالت، نیاز به ترم‌های پردازشی رایانه‌ای و زمان در مقایسه با شبیه‌سازی دینامیک سیالات محاسباتی بسیار کاهش می‌یابد.

۳- مدلسازی براساس بانک داده‌های ترکیبی

رهیافت مبتنی بر تخمین براساس شبکه‌های عصبی مصنوعی، می‌تواند از انواع مختلف این نوع از شبکه‌ها استفاده نماید. طبق مطالعه رضایی نور و همکاران (۱۳۹۷) در شبکه عصبی مصنوعی ELM نسبت به سایر روش‌های مرسوم، نودهای پنهان، نیاز به تنظیم شدن ندارند و به تصادف انتخاب می‌شوند [۲۵]. مسئله‌ی دیگر که بزرگترین چالش در مدلسازی مبتنی بر داده در مسئله تنفس و ورود ذرات به ریه می‌باشد، کمبود داده‌ها است. ره‌یافت شبکه‌های عصبی مصنوعی به شدت به تعداد و ابعاد داده‌ها وابسته هستند. این مشکل زمانی اهمیت بیشتری می‌یابد که حوزه مسائل پزشکی بررسی شود و امکان انجام گسترده تست‌های تجربی بر روی ریه واقعی یک فرد زنده ممکن نیست. هزینه تست‌های تجربی بر روی مدل‌های ساخته شده نیز باعث شده است داده‌های تجربی در این زمینه اندک باشد همچنین امکان مشاهده برخی ویژگی‌های جریان در تست‌های تجربی به سختی ممکن است. از این رو استفاده از داده‌های شبیه‌سازی‌های دینامیک سیالات محاسباتی به عنوان مکمل بانک داده توسط روزبهانی ارائه شده است [۲۶]. همچنین می‌تواند به گردآوری داده‌های شرایط مختلف بیشتری جهت استفاده در بانک داده‌ها منجر شود و دامنه تخمین‌ها را بیشتر و دقت را بالاتر ببرد. با این حال مدلسازی از ریه برای تست‌های تجربی و نیز مدلسازی ریاضیاتی از روابط فیزیکی در شبیه‌سازی‌های دینامیک سیالات محاسباتی خود موجب ورود خطا به داده‌ها می‌گردد و این خطا در مدلسازی براساس داده‌ها نیز وجود خواهد داشت. پس افزایش دقت تست‌های تجربی یا شبیه‌سازی‌های مکانیک سیالات موجب کاهش خطای نتایج مدلسازی براساس داده‌های آنها خواهد شد. در یک مطالعه بر روی انواع روش‌های شبکه‌های عصبی مصنوعی، روزبهانی (۱۳۹۶) نشان داده است که با خطای کمتر از ۵ درصد و در حدود ۲ درصد در استفاده از یک بانک داده متشکل از داده‌های ۱۳۵ تست می‌توان این ره‌یافت را در مسئله تخمین میزان نشست ذرات آبروسل در ریه انسان بکار برد [۲۶]. راه حل ارائه شده یک حل‌کننده سریع است که امکان استفاده کاربران پزشکی و عمومی را فارغ از نیاز به دانش پیچیده شبیه‌سازی دینامیک سیالات محاسباتی ممکن می‌سازد. همچنین بر خلاف روش‌های آماری بحث شده، براساس بانک داده حل‌ها قبلی و نیز داده‌های تست‌های تجربی در مدل‌های آزمایشگاهی، امکان پاسخ‌دهی در حالات متنوع فراوانی را دارد.

۴- جمع‌بندی:

در این مقاله ابتدا اهمیت مسئله مدلسازی جریان تنفسی و آبروسل‌های حامل ویروس بیان شد. در گام بعد دو روش عمده مدلسازی ریاضیاتی آن بررسی شد. روش‌های آماری و ارائه معادلات ساده جبری مبتنی بر داده‌های تجربی و آزمایشگاهی امکان ارائه اطلاعات و پیش‌بینی نشست ذرات در ناحیه‌های محلی دستگاه تنفسی را ندارند. همچنین برای هر حالات نیازمند مدلسازی و ارائه فرمول جدید هستند. روش مدلسازی با معادلات دیفرانسیل جزئی برآمده از فیزیک مسئله در دینامیک سیالات محاسباتی بهترین ره‌یافت کلی جهت انواع تحلیل این مسئله می‌باشد که آن نیز با محدودیت در زمان و ترم‌های پردازشی مواجه است و از سوی دیگر نیازمند دانش تخصصی بالایی است حال آنکه جهت برآورد پیش‌بینی‌ها در مسئله آلودگی به ذرات ویروس استنشاقی یا ذرات آلودگی هوا نیازمند حلگرهای سریع و مقرون به صرفه جهت بهره‌برداری افراد بدون دانش تخصصی در حوزه دینامیک سیالات محاسباتی است. در نهایت بعنوان یک نوآوری ارائه شده بیان شد که تنها راه حلی که امکان استفاده از تحقیقات جدا از هم انجام شده در یک حوزه مشخص از بایومکانیک مانند مسئله نشست ذرات آبروسل حاوی ویروس در ریه انسان را میسر می‌کند مدلسازی مبتنی بر داده‌ها است که علاوه بر ایجاد امکان بهره‌برداری از داده‌های نتایج پژوهش‌های قبلی برای شرایط جدید، اما نسبتاً مشابه با شرایط تست شده قبلی، در کمترین زمان و با احتیاج کمتر به دانش تخصصی، پاسخی با دقت مشابه راه‌حل‌های دینامیک سیالات محاسباتی بدست می‌دهد. این روش امکان بهره‌برداری از قابلیت‌های هوش مصنوعی در شناسایی ریسک‌های حوزه سلامت را از شبیه‌سازی‌های فردی به شبیه‌سازی‌های جمعی نیز میسر می‌سازد.

مراجع:

- [1] WHO Health Emergency Dashboard, COVID-19 Homepage., from 3 January 2020 to 18 November 2021, <https://covid19.who.int/region/emro/country/ir>
- [2] C. C. Wang, K. A. Prather, J. Sznitman, J. L. Jimenez, S. S. Lakdawala, Z. Tufekci, & L. C. Marr, "Airborne transmission of respiratory viruses." *Science* 373.6558 (2021): eabd9149.
- [3] M.I. Guzman, "An overview of the effect of bioaerosol size in coronavirus disease 2019 transmission", *International Journal of Health Planning and Management*. 1–10, 2020.



Network on Research and Postgraduate Education in Biophysics, Biotechnology and Environmental Health

PDF Compressor Free Version

- [4] N. Van Doremalen, T. Bushmaker, D. H. Morris, M. G. Holbrook, A. Gamble, B. N. Williamson, ... & V. J. Munster, "Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1", *New England journal of medicine*, 382(16), 1564-1567, 2020.
- [5] Y.Y. Zuo, William E. Uspal, and T. Wei, "Airborne Transmission of COVID-19: Aerosol Dispersion, Lung Deposition, and Virus-Receptor Interactions", *ACS Nano* 2020 14 (12), 16502-16524, 2020. DOI: 10.1021/acsnano.0c08484
- [6] A. Tsuda, F.S. Henry, J.P. Butler, "Gas and aerosol mixing in the acinus", *Respir. Physiol. Neurobiol.*, 163, 139-149, 2008. DOI: 10.1016/j.resp.2008.02.010
- [7] A.R. Clark, H. Kumar, K. Burrowes, "Capturing complexity in pulmonary system modelling", *Proc Inst Mech Eng H*, 231(5):355-368, May 2017. DOI: 10.1177/0954411916683221. PMID: 28427314.
- [8] K. Poorbahrami, D.G. Mummy, S. B. Fain, & J.M. Oakes, "Patient-specific modeling of aerosol delivery in healthy and asthmatic adults", *Journal of applied physiology*, 127(6), 1720-1732, 2019. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00221.2019>
- [9] K.K. Coleman, "Viral Load of SARS-CoV-2 in Respiratory Aerosols Emitted by COVID-19 Patients while Breathing, Talking, and Singing", *OUP Public Health Emergency Collection*, PMC8436389, 2021. doi: 10.1093/cid/ciab691
- [10] J. Rissler, A. Gudmundsson, H. Nicklasson, E. Swietlicki, P. Wollmer, & J. Lundahl, "Deposition efficiency of inhaled particles (15-5000 nm) related to breathing pattern and lung function: an experimental study in healthy children and adults", *Particle and Fibre Toxicology*, 14:10,1-12, 2017. DOI 10.1186/s12989-017-0190-8
- [11] A.R. Martin, W.H. Finlay, "A general, algebraic equation for predicting total respiratory tract deposition of micrometer-sized aerosol particles in humans", *Aerosol Science* 38:246 - 253, 2006.
- [12] T.C. Carvalho, J.I. Peters, R.O. Williams, "Influence of particle size on regional lung deposition -What evidence is there?", *International Journal of Pharmaceutics*, 406:1-10, 2011.
- [13] Y. Li, Q. Chen, H. Zhao, L. Wang, and R. Tao, "Variations in pm10, pm2.5 and pm1.0 in an urban area of the sichuan basin and their relation to meteorological factors," *Atmosphere*, vol. 6, no. 1, pp. 150-163, 2015.
- [14] S. Palani, P. Tkalic, R. Balasubramanian, J. Palanichamy, "ANN application for prediction of atmospheric nitrogen deposition to aquatic ecosystems", *Marine Pollution Bulletin*, 62,1198-1206, 2011.

[۱۵] قاسم حیدری نژاد، محمد حسین روزبهانی، بررسی تاثیر انتخاب مدل های آشفته گسی RANS در حل جریان تنفسی ریه در سه نسل اول، ۲۵ امین کنفرانس سالانه بین المللی مهندسی مکانیک ایران، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران، ۱۳۹۶، [ISME2017- 1515]

[16] G. Heidarinejad, M.H. Roozbahani, M. Heidarinejad, "Studying airflow structures in periodic cylindrical hills of human tracheal cartilaginous rings, *Respiratory Physiology & Neurobiology*", Vol. 266, Pages 103-114, August 2019.

[17] T.R. Sosnowski, "Powder Particles and Technologies for Medicine Delivery to the Respiratory System: Challenges and Opportunities", *KONA Powder and Particle Journal*, Vol.35, p. 122-138, 2018.

[18] P. Mehta, "Imagine the Superiority of Dry Powder Inhalers from Carrier Engineering", *Journal of Drug Delivery*, 5635010, 2018.

[19] V.K.H. Bui, J.Y. Moon, M. Chae, D. Park, & Y. C. Lee, "Prediction of aerosol deposition in the human respiratory tract via computational models: A review with recent updates", *Atmosphere*, 11(2), 137, 2020.

[20] M.H. Roozbahani, G. Heidarinejad, M. Heidarinejad, "Impacts of Human Cartilaginous Rings on Tracheobronchial Flow Structures", 15th conference of the international society of Indoor Air Quality and Climate (ISIAQ), Philadelphia, United States, Paper ID #647, July 22, 2018.

[۲۱] قاسم حیدری نژاد و محمد حسین روزبهانی، بررسی تاثیر غشوف های نای در جریان هوای تنفسی با استفاده از شبیه سازی روش هیبریدی RANS-LES، مجله مهندسی مکانیک مدرس، دوره ۱۷، شماره ۳، ص ۲۰۱-۲۱۲، فروردین ۱۳۹۶.

[22] P.M. Milani, J. Ling, G. Saez-Mischlich, J. Bodart and J.K. Eaton, "A Machine Learning Approach for Determining the Turbulent Diffusivity in Film Cooling Flows", *Proceedings of ASME Turbo Expo: Turbomachinery Technical Conference and Exposition GT2017*, Charlotte, NC, USA, June 26-30, 2017.

[23] J.A. Cruz, D.S. Wishart, "Applications of Machine Learning in Cancer Prediction and Prognosis", *Cancer Inform*, 2: 59-77, 2006.

[24] B. Tracey, K. Duraisamy, J.J. Alonso, "A Machine Learning Strategy to Assist Turbulence model Development", 53rd AIAA Aerospace Sciences Meeting, Kissimmee, Florida, 5-9 January 2015.

[25] J. Rezaenour, M. Yari Eili, E. Hadavandi, M.H. Roozbahani, "Developing a New Hybrid Intelligent Approach for Prediction Online News Popularity", *International Journal of Information Science and Management* 16(1), 2018.

[۲۶] محمد حسین روزبهانی، شبیه سازی عددی پراکندگی و نشست ذرات در سه نسل اول جریان تنفسی ریه و مدل سازی الگوریتم شبکه عصبی مصنوعی بر پایه نتایج شبیه سازی، پایان نامه دکتری، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران، ۱۳۹۶.



PDF Compressor Free Version



A Review of the Physical Complexities of Mathematical Modeling of Aerosol Dynamics and Deposition in the Human Lung

^{1st} *Mohammad Hossein Roozbahani¹

¹ School of Advanced Technologies, Iran University of Science and Technology, Tehran, Iran

roozbahani@iust.ac.ir

Abstract— With the advent of the Corona pandemic, mathematical modeling of respiratory flow in the human lung and the dynamics of respiratory aerosol particles containing the SARS-CoV-2 virus have become increasingly important. The present study is a meta-analysis of the research done by the author and others to examine and present the challenges and complexities of mathematical model development. The complexities of the problem are divided into two categories: physical and mathematical. In physics, limitations in the reconstruction of the entire geometry have been reported due to the large number of bronchi and alveoli, furthermore the lack of accuracy in computed tomography images, individual differences in anatomy, physiological characteristics and mechanisms of the respiratory system, and differences in the dynamic behavior of aerosols at different diameters. In mathematics, simple methods up to solving partial differential equations and computational fluid dynamics approaches are described as the most accurate common methods. Finally, with the development of personal medicine and the use of 3D models of the human body to help physicians make decisions, there is also a need for a rapid solver to make decisions about the COVID-19 pandemic, thus a data driven method based artificial neural networks is proposed.

Keywords— Mathematical modeling, SARS-CoV-2 virus, human lung, computational fluid dynamics, aerosol, particle deposition, data driven.



Network on Research and Postgraduate Education in Biophysics, Biotechnology and Environmental Health

حذف نویز سیگنال ECG و تشخیص بیماری قلبی با استفاده از تبدیل موجک

مهدی سروش^{۱*}، مسعود خسرو تاش^۲، صدرا قربانعلی نژاد^۲، مژگان صالحی^۴

^۱ دانشکده ریاضی، دانشگاه علم و صنعت ایران، تهران، ایران

^۲ دانشکده ریاضی، دانشگاه یادگار امام ره، تهران، ایران

^۳ دانشکده ریاضی، دانشگاه علم و صنعت ایران، تهران، ایران

^۴ دانشکده ریاضی، دانشگاه صنعتی شاهرود، شاهرود، ایران

soroush.math@gmail.com

چکیده: صدای قلب علامت مشخصه وضعیت سلامت قلب و عروق انسان است. هدف از این مقاله کشف ارتباط بین تبدیل موجک و عملکرد قلب و سازگاری طبقه بندی صدای قلب با استفاده از برآورد دو طیف است. از آنجا که موجک دارای ویژگی های چند مقیاس و بدون دانش اولیه در مورد موجک ها کاربرد آن ها را در عمل قابل مشاهده است. همچنین جستجو و مدل بندی بخش های ناهموار از متداول ترین روش های موجک می باشد. در این مقاله، سیگنال صدای قلب با دامنه فرکانس های مختلف از طریق موجک و تحلیل می شود و در مقیاس های مختلف نتیجه موجک بررسی می شود. با توجه به ویژگی های توزیع فرکانس سیگنال های صدای قلب و با انتخاب ضرایب بازسازی می توان اختلال در سیگنال صدای قلب را از بین برد. با مقایسه اثرات کاهش صدا از پنج موجک haar، db6، sym8، coif3 و dmeyer، موجک haar به یک اثر کاهنده بهینه به سیگنال های صدای قلب رسیده است. عدم صدا در نتیجه تضاد لایه های مختلف در موجک haar نشان می دهد که تجزیه با پنج لایه در haar عملکرد بهینه را ارائه می دهد. در عمل، موجک haar همچنین هنگام استفاده از ۵۱ سیگنال بالینی قلب، تأثیرات کم صدا را تحسین برانگیز نشان می دهد. علاوه بر این، از طریق تکنیک تجزیه و تحلیل ۲۹ سیگنال طبیعی از افراد سالم و ۲۲ سیگنال غیر طبیعی قلب از بیماران مبتلا به کرونر قلب، این روش می تواند سیگنال های غیر طبیعی را از سیگنال های طبیعی با استفاده از برآورد دو طیف به سیگنال های کم صدا از طریق مدل ضرایب ARMA تشخیص دهد.

کلید واژه ها: تبدیل موجک، سیگنال قلبی، طبقه بندی، نارسایی قلبی

۱- مقدمه

بخش طی ۲۰ سال گذشته، بیماری و مرگ و میر ناشی از بیماری های قلبی-عروقی به طور مداوم افزایش یافته است و بیماری قلبی به عنوان پاتمی ادعا می شود که به طور معمول و مکرر سلامت بشر را تحت تأثیر قرار می دهد. حرکات مکانیکی قلب و سیستم قلبی عروقی را می توان با صدای قلب منعکس کرد که حاوی اطلاعات مربوط به هر قسمت از قلب و تعاملات بین بخش های مختلف قلب در هر دو زمینه فیزیولوژیکی و پاتولوژیک است. وجود سر و صدا و اعوجاج در صدای قلب به عنوان یک اطلاعات مفید و قابل اعتماد در تشخیص بیماری های قلبی و عروقی در مراحل اولیه طبقه بندی شده است. از آنجا که تشخیص صدای قلب برای دریافت سیگنال های دقیق صدای قلب باید در محیط بدون سر و صدا اجرا شود، سیستم تشخیص صدای قلب روش آنالوگ را برای از بین بردن سر و صدا با استفاده از سخت افزار یا فیلتر دیجیتال FIR به

PDF Compressor Free Version



Network on Research and Postgraduate Education in Biophysics, Biotechnology and Environmental Health

کار می گیرد. ضعف سیگنال های صدای قلب ، با قدرت از $0.5 \mu V$ تا $5 mV$ و فرکانس ۱ تا 1000 Hz ، منجر به آسیب پذیری در برابر تداخل های خارجی می شود ، و در نتیجه صداهای قوی پس زمینه در روند تشخیص سیگنال ایجاد می شود. انسان دارای قلبی با چهار حفره است: دو دهلیز و دو بطن. الکتروکاردیوگرام (ECG) گرافیکی است که بسته به زمان تغییرات پالس الکتریکی تولید شده توسط تمام سلولهای قلبی بستگی دارد. امواج مختلفی که نوار قلب را تشکیل می دهند امواج P، کمپلکس های QRS و امواج T هستند. دپولاریزاسیون یک فرآیند شیمیایی است که به وسیله آن سلول با تبادل یون ها ، پتانسیل الکتریکی خود را که معمولاً منفی به مثبت است ، تغییر می دهد. برعکس ، قطبش مجدد باعث می شود سلول بارهای منفی خود را باز یابد. موج P مربوط به هدست دپولاریزاسیون است. کمپلکس QRS مربوط به منبع تغذیه ای است که باعث انقباض بطن راست و چپ می شود (دپولاریزاسیون بطن یا تغییر فعالیت الکتریکی قلب). موج T نشان دهنده رپولاریزاسیون بطنی (یعنی عضله بطنی به حالت استراحت برمی گردد) است. این در اکثر نوارهای ECG مثبت است ، اگرچه وارونگی موج T در لیدهای V_1 ، V_2 طبیعی است. اغلب نامتقارن می باشد به طوری که شاخه رو به بالا آهسته و شاخه رو به پایین سریع است. مهمترین قسمت هر سیستم تجزیه و تحلیل سیگنال ECG ، تشخیص کمپلکس QRS است. این مدت زمان چرخه قلبی را بدست می آورد ، که اندازه گیری ضربان قلب با آن امکان پذیر است.

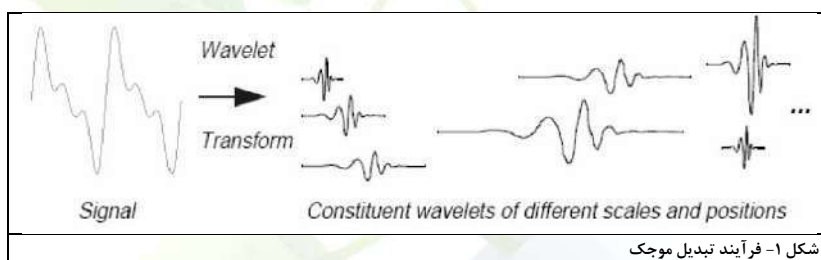
۲- آنالیز موجک

انتقال سیگنال از یک مبنا به مبنای دیگر به هر منظور که باشد با روشهای مختلف امکانپذیر است .یکی از این روشها تبدیل سیگنال زمان مبنا به فرکانس مناسب است که به تبدیل فوریه معروف است .روش دیگر، روش تبدیل موجک است که مورد نظر مقاله است. مشابه تبدیل فوریه در مرجع [13]، تبدیل موجک پیوسته یک تابع با جمع حاصلضرب تابع مزبور در تابع موجک مقیاس شده و انتقال یافته در کل بازه زمانی تعریف می شود. بنابراین به طور کلی میتوان نوشت:

$$C(\text{scale}, \text{position}) = \int_{-\infty}^{+\infty} f(t) \Psi(\text{scale}, \text{position}) dt \quad (1)$$

$$C(a, b) = \int_{-\infty}^{+\infty} f(t) \frac{1}{\sqrt{a}} \psi\left(\frac{t-b}{a}\right) dt$$

نتیجه این تبدیل ضرایب موجک (C) هستند که تابعی از مقیاس و مکان هستند. حاصلضرب هریک از این ضرایب در موجک مقیاس شده وانتقال یافته مربوطه میزان سهم آن را در سیگنال اصلی تعیین می کند .شمای کلی این فرآیند در شکل ۱ آورده شده است.



۳- تبدیل موجک گسسته

برای آسانتر شدن کار با تبدیل موجک معمولاً گسسته سازی آن به صورت دودویی انجام می گیرد. بدین ترتیب که مقیاس و مکان به صورت توان هایی صحیح از 2 می باشند. با این تعاریف موجک گسسته به صورت رابطه ی زیر ایجاد می شود.

$$\begin{cases} a = 2^j, j \in \mathbb{Z} \\ b = ka, k \in \mathbb{Z} \end{cases} \rightarrow \psi_{j,k}(t) = \left(2^{j/2} \psi(2^{-j}t - k) \right) \quad (2)$$

PDF Compressor Free Version

با توجه به رابطه (۲) و تعریف تبدیل پیوسته موجک، تبدیل گسسته موجک سری زمانی $f(n)$ مطابق رابطه (۳) نوشته می شود. بازسازی سیگنال هم با استناد به مطالب یادشده به سادگی از رابطه ذیل قابل محاسبه است.

$$C(j, k) = \sum_{n \in \mathbb{Z}} f(n) \psi_{j,k}(n) \quad (3)$$

$$f(t) = \sum_{j \in \mathbb{Z}} \sum_{k \in \mathbb{Z}} C(j, k) \psi_{j,k}(t) \quad (4)$$

شایان ذکر است که در فرآیند بازسازی سیگنال این امکان وجود دارد که برحسب نیاز تنها قسمت هایی معین از آن بازسازی شود، بنابراین میتوان به دلخواه بخشی از سیگنال را حذف کرد. این قابلیت در کاربردهایی نظیر کاهش نویز سیگنال به کار می رود. آنچه گفته شد، در فرآیند بازسازی مطابق رابطه ذیل قابل اجراست. بنابراین می توان سیگنال را به مؤلفه هایی مرتبط با هر مقیاس تجزیه نمود.

$$f_j(n) = \sum_{k \in \mathbb{Z}} C(j, k) \psi_{j,k}(n) \quad (5)$$

۴- پردازش سیگنال

پردازش سیگنال یک تکنولوژی راهبردی است که به کمک آن نظریه های بنیادی، برنامه های کاربردی، الگوریتم ها، و پیاده سازی پردازش و انتقال اطلاعات در فرمت های فیزیکی، نمادین و یا انتزاعی را که به عنوان سیگنال شناخته می شود را شامل می شود. این علم با استفاده از نمایش های ریاضی، احتمالی، اکتشافی، زبانشناسی و روش هایی برای نمایش مثل مدل کردن، آنالیز، سنتز، اکتشاف، بازیابی و ... استفاده می کند. این فرایند در شکل زیر به خوبی به تصویر کشیده شده است.

۵- تحلیل سیگنال ECG

بیماری های قلبی و عروقی یکی از مهمترین عوامل تهدید کننده سلامت بشر در روزگار کنونی هستند. بر همین اساس پایش سلامت قلبی و عروقی یکی از مهمترین نیازهای نظام سلامت جامعه است. یکی از ابزارهای حیاتی در راستای این هدف دستگاه هولتر مانیتور است که می تواند سیگنال های قلبی را در مدت زمان طولانی ثبت کند. این سیگنال ثبت شده بعداً توسط نرم افزار تحلیل سیگنال ECG همراه دستگاه هولتر مورد بررسی و تحلیل قرار می گیرد. در پژوهش مورد بررسی یک نرم افزار تحلیل گر بهینه و کارآمد برای پردازش داده های سیگنال ECG و تشخیص آریتمی ها طراحی و ساخته شده است. عملکرد این نرم افزار بر اساس الگوریتم های بهینه تشخیص موج R، تشخیص الگو و تبدیل موجک ایستا است. فرآیند پردازش در این نرم افزار به طور خلاصه شامل بارگزاری اطلاعات، تنظیم پارامترها، پردازش اولیه (تشخیص ضربان و دسته بندی اولیه)، دسته بندی و انتخاب الگوهای ضربان، پردازش اصلی (تعیین نقاط ویژه و تشخیص آریتمی ها) و تهیه گزارش خروجی می باشد. در مرحله اول پردازش، ضربان ها و کمپلکس های QRS تشخیص داده شده و براساس نرمال و غیرنرمال بودن و تطابق با الگوهای مختلف سیگنال دسته بندی می شوند. سپس کاربر متخصص الگوهای مورد تایید خود را از بین الگوهای یافت شده توسط نرم افزار انتخاب می کند. در نهایت در پردازش اصلی مشخصات نقاط ویژه موج های هر ضربانی که مطابق با الگوهای انتخاب شده باشد تعیین شده و آریتمی های مورد نظر تشخیص داده می شوند. براساس بررسی های انجام شده دقت عملکرد این نرم افزار در مقایسه با نمونه های دیگر تا حد بسیار زیادی ارتقا یافته و در شرایط مختلف نویز و آرتیفکت، عملکرد رضایت بخشی را نشان می دهد.

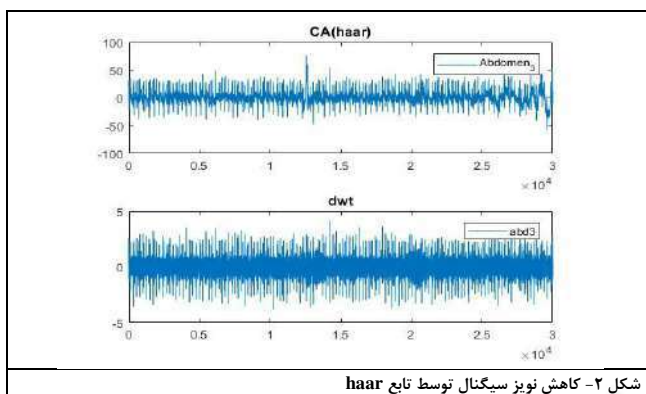
۶- شکل ها



PDF Compressor Free Version

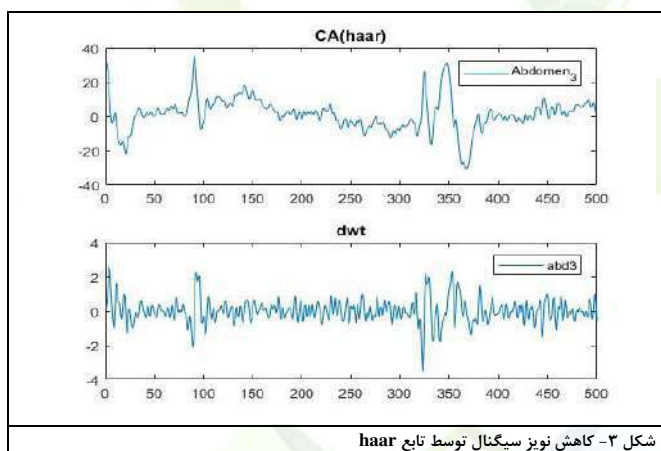
با توجه به توضیحات بیان شده در طول ارائه مطالب، به بررسی خروجی های بدست آمده در دو حالت داده های اصلی و داده های نمونه ای با تعداد محدود از طریق برنامه ی متلب می پردازیم.

۶-۱- خروجی بر اساس داده های اصلی



شکل ۲- کاهش نویز سیگنال توسط تابع haar

۶-۲- خروجی بر اساس داده های نمونه ای با تعداد محدود

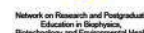


شکل ۳- کاهش نویز سیگنال توسط تابع haar

۷- جمع بندی و پیشنهادها

امروزه در طراحی سیستم های مدل سازی و کنترل، با نیازهای زیادی مواجه هستیم که به واسطه ی افزایش رقابت، ملزومات محیطی، هزینه های انرژی و مواد، نیاز به سیستم های مقاوم مطرح شده اند. تبدیل موجک به عنوان ابزاری قدرتمندی شناخته می شود که می تواند با ترکیب اطلاعات از منابع مختلف نظیر مدل های تجربی، مکاشفات و داده ها، توسعه مؤثر مدل ها را تسهیل نماید. مدل سازی تبدیل موجک، چارچوب انعطاف پذیری دارد. که در آن با ترکیب الگوهای مختلف می توان از یک طرف ارتباط شفاف با طراح برقرار نمود و از طرف دیگر، ابزاری برای کنترل و مدل سازی غیرخطی دقیق در اختیار داشت. مدل سازی تبدیل موجک را باید یک روش تعاملی به حساب آورد که با کمک گرفتن از کامپیوتر، سهم کاری فعال کاربر را برای مدل سازی تسهیل می کند. این ویژگی تا حدودی در دیگر روش های تثبیت نشده نیز دیده می شود. استفاده از روش های غیرخطی در مدل سازی و پیش بینی میزان اتلاف انرژی در آن با توجه به روند غیرخطی و پرنوسان و متغیرهای تأثیرگذار بر آن اجتناب ناپذیر است. اخیراً الگوریتم تبدیل موجک به عنوان مهمترین روش های مدل سازی در فرایندهای صنعتی استفاده میگردد. در این پژوهش کاربردی، یک فیلتر وقتی بر اساس تبدیل موجک برای کاهش نویز پیشنهاد شده است.

PDF Compressor Free Version



۸- نتیجه گیری

با توجه به خروجی های بدست آمده در دو گروه داده های اصلی و تقلیل یافته به وضوح مشخص است که تبدیل موجک haar به کار رفته با درصد قابل قبولی نویز را از سیگنال اصلی گرفته و با کیفیت بهتری بازگردانده است. این تبدیل موجک ترکیبی از دو فیلتر پایین گذر و بالا گذر می باشد که در طول مراحل مختلف بر روی سیگنال اعمال میگردد که در این تبدیل ها از دو مقیاس کوچک و بزرگ به منظور معرفی فرکانسهای بالا و پایین استفاده می شود. هدف از مقیاسهای کوچک به دست آوردن رفتار کوتاه مدت سیگنال و هدف از مقیاس های بزرگ به دست آوردن رفتار بلند مدت سیگنال است. بدین معنی که تبدیل موجک با استفاده از سیگنال ECG و انتخاب یک موجک مادر که در این پژوهش از موجک haar استفاده گردیده است، در هر مرحله سیگنال های بالاگذر و پایین گذر را مورد پردازش قرار میدهد. به منظور بازیابی سیگنال از حالت نویزی در روش تبدیل موجک، آستانه سازی موجک را انجام داده و بدین صورت ضرایب کوچک موجک به صفر نزدیک شده و ضرایب سازگار با سیگنال حفظ می گردد. در این مقاله، موجکهای متعامد در پردازش صدای قلب مانند db6, haar, sym8, coif3 و dmey مقایسه شده اند و این نتیجه نشان می دهد که موجک haar دارای بهترین اثر کاهش نویز صدا را دارا است. سیگنال صدای قلب نوعی سیگنال طبیعی ناپایدار است که از موجودات پیچیده منتشر می شود، اما این سیگنال به دلیل ویژگی های ضعیف، تداخل شدید صدا و تصادفی بودن، می تواند به راحتی آشفته شود و تحت تأثیر عوامل انسانی قرار گیرد. به منظور دستیابی به سیگنال های صوتی صحیح قلب، صداهای تداخل فیلتر کننده اساس و پیش شرط تشخیص غیرتهاجمی بیماری کرونر قلب می باشد. تجزیه صدای قلب توسط موجک haar می تواند صداهای مختلف تصادفی را در پردازش سیگنال، شناسایی کرده و به طور موثر فیلتر نماید.

مراجع:

- [1] M. Lagerholm, C. Peterson, G. Braccini, L. Edenbrandt, L. Sornmo; "Clustering ECG Complexes Using Hermite Functions and Self-Organizing Maps", IEEE Trans. On Biomed. Eng, Vol. 47, No. 7, pp. 838 – 848, 2000.
- [2] P.G. Casazza, G. Kutyniok, F. Philipp, Introduction to finite frame theory, in Finite Frames, Appl. Numer. Harmon. Anal. (Birkhäuser, New York, 2013), pp. 1–53
- [3] L. Grafakos, Classical Fourier Analysis, volume 249 of Graduate Texts in Mathematics, 3rd edn. (Springer, New York, 2014)
- [4] B. Han, The projection method for multidimensional framelet and wavelet analysis. Math. Model. Nat. Phenom. 9(5), 83–110 (2014)
- [5] B. Han, Symmetric tight framelet filter banks with three high-pass filters. Appl. Comput. Harmon. Anal. 37(1), 140–161 (2014)
- [6] S.N. Yu, Y.H. Chen; "Electrocardiogram Beat Classification Based on Wavelet Transformation and Probabilistic Neural Network", Pattern Recognition Letters, Vol.28, No. 10, pp. 1142 - 1150, 2007.
- [7] L. Rutkowski; "Adaptive Probabilistic Neural Networks for Pattern Classification in Time-Varying Environment", IEEE Trans. on Neural Networks, Vol.15, No. 4, pp. 811 – 827, 2004
- [8] Garry F, McConnel C. Indigestion in ruminants. In: Smith BP, eds. Large animal internal medicine. 3rd ed. Mosby; 2009; 824-830
- [9] Gentile A, Sconza S, Lorenz I, et al. DLactic Acidosis in Calves as a Consequence of Experimentally Induced Ruminant Acidosis. Journal of Veterinary Medicine Series A 2004; 51:64-70.
- [10] P.E. McSharry, G.D. Clifford, L. Tarassenko, L. Smith, A dynamical model for generating synthetic electrocardiogram signals, IEEE Trans. Biomed. Eng.50 (3) (2003) 289_294.
- [11] S. Mallat, W.L. Hwang, Singularity detection and processing with wavelets, IEEE Trans. Inf. Theory 38 (1992) 617_643.
- [12] J. Liang, S. Elangovan, J. Devotta, Application of wavelet transform in travelling wave protection, Int. J. Electr. Power Energy Syst. 22 (8) (2000) 537_542.
- [13] S. Mallat, S. Zhong, Characterization of signals from multiscale edges, IEEE Trans. Pattern Anal. Mach. Intell. 14 (7) (1992) 710_732.
- [14] S. Mallat, Zero-crossings of a wavelet transform, IEEE Trans. Inf. Theory 37 (1991) 1019_1033.
- [15] C. Li, Ch. Zheng, Ch. Tai, Detection of ECG characteristic points using wavelet transforms, IEEE Trans. Biomed. Eng. 42 (1) (1995) 21_28.
- [16] G. Camps, M. Martínez, E. Soria, R. Magdalena, J. Calpe, J. Guerrero, Foetal ECG recovery using dynamic neural networks, Artif. Intell. Med. 31 (3) (2004)
- [17] M. Misiti, Y. Misiti, G. Oppenheim, & J. M. Poggi, "Wavelet Toolbox for use with matlab", Mathworks Inc., 1996.

Elimination of ECG signal noise and diagnosis of heart disease using wavelet transform

1st Mahdi Soroush¹, 2nd Masoud Khosrotash², 3rd Sadra Ghorbanali Nejad³, 4th Mozghan Salehi⁴

¹ Mathematical, Iran University of Science and Technology, Tehran, Iran

² Mathematical, Yadgar Imam, Tehran, Iran

³ Mathematical, Iran University of Science and Technology, Tehran, Iran

⁴ Mathematical, Shahroud University of Technology, Shahroud, Iran

soroush.math@gmail.com

Abstract—Heart sound is a hallmark of human cardiovascular health. The aim of this paper is to explore the relationship between wavelet transform and heart function and the compatibility of heart sound classification using two-spectrum estimation. Because the wavelet has multi-scale properties and without basic knowledge about wavelets, their application can be seen in practice. Also, searching and modeling uneven sections is one of the most common wavelet methods. In this paper, the heart sound signal with amplitude of different frequencies is analyzed by wavelet and the wavelet result is examined at different scales. According to the characteristics of the frequency distribution of heart sound signals and by selecting the reconstruction coefficients, the disturbance in the heart sound signal can be eliminated. By comparing the sound reduction effects of the five haar wavelengths, db6, sym8, coif3 and dmeyer, the haar wavelet reached an optimal attenuating effect on heart sound signals. The lack of sound due to the contrast of different layers in the haar wavelet indicates that the decomposition with five layers in the haar offers optimal performance. In practice, the haar wavelet also exemplifies the low-noise effects when using 51 clinical heart signals. In addition, through the clinic analyzing 29 normal signals from healthy individuals and 22 abnormal heart signals from patients with coronary heart disease, this method can detect abnormal signals from normal signals using dual spectrum estimation into signals. Recognize low noise through ARMA coefficients model.

Keywords: Wavelet transform, cardiac signal, classification, failure.

بررسی یک مدل SIS و تحلیل پایداری نقاط تعادل آن

نرگس شایق کارگر^{۱*}، عقیده حیدری^{۱۸}

۱- دبیر رسمی آموزش و پرورش و مدرس آموزشکده فنی دختران سبزوار n.shayegh@yahoo.com

۲- عضو هیات علمی گروه ریاضی، دانشگاه پیام نور مشهد aghile_heidari@pnu.ac.ir

چکیده: در این مقاله، ما یک مدل اپیدمی SIS تشریح می‌کنیم که در آن هر دو: میزان انتقال بیماری و تابع درمانی به فرم‌های اشباع در نظر گرفته می‌شوند. این مدل یک نقطه تعادل فارغ از بیماری، و دو نقطه تعادل آندمیک دارد. با محاسبه عدد تکثیر اصلی با استفاده از معیار روت به اثبات پایداری نقاط تعادل می‌پردازیم و با دو روش اثبات می‌کنیم هنگامی که عدد تکثیر اصلی کوچکتر از یک باشد نقطه تعادل فارغ از بیماری مجانباً پایدار سراسری است همچنین ثابت می‌کنیم اگر عدد تکثیر اصلی مساوی یک باشد، مدل دچار انشعاب می‌شود که انشعاب رو به عقب (بازگشتی) نامیده می‌شود.

کلیدواژه‌ها: مدل اپیدمیولوژی SIS، نقاط تعادل، پایداری محلی، پایداری سراسری، انشعاب برگشتی.

Abstract: In this paper, we describe an SIS epidemic model in which both: disease transmission rate and therapeutic function are considered in saturated forms. This model has one disease-free equilibrium point and two endemic equilibrium points. By calculating the original proliferation number using the Root criterion, we prove the stability of equilibrium points and prove by two methods that when the original reproduction number is less than one, the equilibrium point is independent of asymptomatic disease. We also prove that if the original multiplication number is equal to one, the model undergoes a bifurcation called the reverse bifurcation.

Keywords: SIS epidemiological model, equilibrium points, local stability, global stability, reverse branching.

۱- مقدمه

گسترش بیماری‌های مختلف عفونی کشنده باعث بروز مشکلات جدی در زندگی روزمره می‌شود. در میان انواع مختلف بیماری‌ها، عمدتاً بیماری‌های عفونی باعث حجم تأثیر پذیری روی شیوه زندگی‌مان از ابتدای جامعه مدنی شده‌اند. سابقه‌ی طولانی در استفاده از مدل ریاضی برای کنترل بیماری‌ها وجود دارد [1]، [2]، [3]، [4]، [5]، [6]، [7]. در جامعه مدنی امروز، در مطالعه مدل‌های اپیدمیولوژی محاسبه نقاط تعادل و بررسی پایداری آن‌ها مهم است. یکی از مهم‌ترین ابزار در تجزیه و تحلیل یک مدل ریاضی اپیدمیولوژی، محاسبه نقاط تعادل و تعیین پایداری آن‌ها است. این مقاله همانند زیر تنظیم شده است:

در بخش ۲ یک مدل اپیدمیولوژی SIS را معرفی می‌کنیم. در بخش ۳ عدد تکثیر اصلی را محاسبه می‌کنیم، همچنین نقاط تعادل را محاسبه و به اثبات پایداری نقاط تعادل می‌پردازیم. به‌ویژه ثابت می‌کنیم، در حالت $R_0=1$ دچار انشعاب رو به عقب می‌شود. در بخش ۴ با شبیه سازی عددی ادعای خود را به نمایش می‌گذاریم. در بخش ۵ نتیجه‌گیری مختصر ارائه می‌دهیم.

۲- معرفی یک مدل دو بعدی

در زیر یک مدل اپیدمیولوژی به شکل SIS که به وسیله [8] معرفی شد در نظر می‌گیریم.

$$\begin{cases} \frac{dS}{dt} = \mu - \frac{\beta SI}{1+\alpha I} + \left(m + \frac{ru}{1+buI}\right) I - \mu S \\ \frac{dI}{dt} = \frac{\beta SI}{1+\alpha I} - \left(m + \frac{ru}{1+buI}\right) I - \mu I \end{cases} \quad (1)$$

$$\quad (2)$$

که جمعیت حساس $S(t)$ و جمعیت عفونی شده $I(t)$ در این‌جا فرض می‌کنیم که کل جمعیت سیستم ثابت بماند و این پدیده ممکن است اگر فرض کنیم که میزان تکثیر و میزان مرگ برابر هستند. بنابراین، فرض بر این است که در هر زمان t ، تکثیر جدید جمعیت به میزان مرگ هر جمعیت I باشد. ما، در نظر می‌گیریم که $\beta(>0)$ میزان انتقال بیماری هست و برطبق تابع انتقال به‌صورت $\frac{\beta SI}{1+\alpha I}$ در نظر گرفته می‌شود که در آن α ثابت نیمه اشباع است. بخشی از این بیماری به‌طور طبیعی بهبود می‌یابد (مطابق ظرفیت میزان بهبودی طبیعی با m در نظر گرفته می‌شود) و برخی به دلیل استفاده از درمان مناسب. در اینجا یک تابع

PDF Compressor Free Version



Network on Research and Postgraduate Education in Biophysics, Biotechnology and Environmental Health

درمان اشباع $\frac{ruI}{(1+buI)}$ پیشنهاد شده است، جایی که r یک مقدار مثبت است، b یک مقدار غیر منفی است و u کنترل درمانی است. هم چنین فرض کنید که بهبودی از نوع دائمی نیست و بنابراین تمام جمعیت بهبود یافته دوباره حساس این بیماری خواهد بود. با شروط اولیه:

$$S(0)=0, I(0)=0 \quad (3)$$

از آنجا که ما جمعیت را به شکل نرمال در نظر می گیریم بنابراین داریم:

$$S(t)+I(t)=1 \quad (4)$$

۳- عدد تکثیر اصلی و نقاط تعادل و معیار پایداری

به دلیل اهمیت زیاد عدد تکثیر اصلی سیستم، آن را در زیر به دست می آوریم.

محاسبه عدد تکثیر اصلی به وسیله شعاع طیفی ماتریس FV^{-1} تعیین می شود که در آن F و V ماتریس های نسل بعدی متناظر با دستگاه $(*)$ و به صورت زیر می باشد:

$$V=(m+ru+\mu), \quad F=\beta, \quad FV^{-1}=\frac{\beta}{(m+ru+\mu)}$$

بنابراین عدد تکثیر اصلی که آن را با R_0 نشان می دهیم به صورت زیر است:

$$R_0=\frac{\beta}{(m+\mu+ru)}$$

سیستم (۱) دارای یک نقطه تعادل فارغ از بیماری $E_0(I,0)$ و دو تا نقطه تعادل اندمیک می باشد، نقطه تعادل اندمیک که آن را به صورت $E^*=(S^*, I^*)$ نشان می دهیم

با توجه به دستگاه $(*)$ داریم:

$$\mu-\frac{\beta S^* I^*}{1+al^*}+\left(m+\frac{ru}{1+buI^*}\right)I^*-\mu S^*=0 \quad (5)$$

$$\frac{\beta S^* I^*}{1+al^*}-\left(m+\frac{ru}{1+buI^*}\right)I^*-\mu I^*=0 \quad (6)$$

رابطه ی (۵) و (۶) را با هم جمع می کنیم و S^* در رابطه ی (۶) جایگزین می کنیم:

$$\mu-\mu S^*-\mu I^*=0 \rightarrow S^*=1-I^*$$

$$\frac{\beta(1-I^*)I^*}{1+al^*}-\left(m+\frac{ru}{1+buI^*}\right)I^*-\mu I^*=0$$

با فاکتورگیری از I^* داریم:

$$I^*\left[\frac{\beta(1-I^*)}{1+al^*}-\left(m+\frac{ru}{1+buI^*}\right)-\mu\right]I^*=0$$

جواب بدیهی $I^*=0$ که در حقیقت همان نقطه تعادل فارغ از بیماری است یعنی $E_0(I,0)$ و جواب غیر بدیهی به صورت زیر است:

$$\frac{\beta(1-I^*)}{1+al^*}-\left(m+\frac{ru}{1+buI^*}\right)-\mu=0 \rightarrow \frac{\beta(1-I^*)}{1+al^*}-\left(m+\frac{ru}{1+buI^*}\right)=\mu \quad (7)$$

PDF Compressor Free Version



Network on Research and Postgraduate Education in Biophysics, Biotechnology and Environmental Health

$$\rightarrow \frac{\beta(1-I^*)(1+bul^*)}{(1+aI^*)(1+bul^*)} - \frac{m(1+aI^*)(1+bul^*)+ru(1+aI^*)}{(1+aI^*)(1+bul^*)} = \mu \rightarrow \beta + \beta bul^* - \beta I^* - \beta bul^{*2} - m - mbul^* - maI^* - mabul^{*2} + ru + ruaI^* = \mu(1+aI^*)(1+bul^*)$$

$$\rightarrow \beta + \beta bul^* - \beta I^* - \beta bul^{*2} - m - mbul^* - maI^* - mabul^{*2} + ru + ruaI^* = \mu + \mu bul^* + \mu aI^* + \mu a bul^{*2}$$

با توجه به رابطه ی: $\beta = (m + \mu + ru)R_0$

$E_1(I^*, I-I^*)$ و $E_2(I^{**}, I-I^{**})$ که در آن I^* و I^{**} ریشه های معادله ی درجه دوم زیر هستند.

$$a_1 I^{*2} + a_2 I^* + a_3 = 0, \quad I^* \geq I^{**}$$

به طوریکه:

$$a_1 = bu\{\alpha(m+\mu)+\beta\}, \quad (8)$$

$$a_2 = (m+\mu)(\alpha+bu)+\beta+aru-\beta bu, \quad (9)$$

$$a_3 = (m+\mu+ru)(I-R_0), \quad (10)$$

معادله درجه دوم دارای دوریشه I^* و I^{**} می باشد که ریشه ی بزرگتر را با I^* نشان می دهیم، اینک می توان نوشت:

$$E^* = (S^*, I^*) = \begin{cases} E_1(I^*, S^*) = E_1(I^*, I-I^*) \\ E_2(I^{**}, S^{**}) = E_2(I^{**}, I-I^{**}) \end{cases}$$

نقطه تعادل آندمیک $E_1(I^*, I-I^*)$ فقط وقتی که $R_0 > I$ باشد وجود دارد، تعادل آندمیک دیگر $E_2(I^{**}, I-I^{**})$ ممکن است وجود داشته باشد برای $R_0 < I$ و $a_2 < 0$ اما اگر وجود داشته باشد همیشه ناپایدار خواهد بود.

۳-۱ اثبات مجانباً پایداری محلی نقطه تعادل فارغ از بیماری دستگاه ④ در حالت $R_0 < I$ که به صورت قضیه زیر بیان و اثبات می کنیم.

قضیه ۱. اگر $R_0 < I$ باشد نقطه تعادل فارغ از بیماری مجانباً پایدار محلی است و اگر $R_0 > I$ باشد نقطه تعادل فارغ از بیماری ناپایدار است.

اثبات: با معیار روت اثبات می کنیم ابتدا خطی سازی حول نقطه تعادل فارغ از بیماری $E_0(I, 0)$

$$J(E_0) = \begin{bmatrix} \mu & -\beta + (m+ru) \\ 0 & \beta - (m+ru) - \mu \end{bmatrix}$$

$$\det(\lambda I - J(E_0)) = (\lambda + \mu)(\lambda + m + ru + \mu - \beta) = \lambda^2 + (\mu + m + ru + \mu - \beta)\lambda + \mu(m + ru + \mu - \beta)$$

$$\dot{a}_0 = I \quad \text{و} \quad \dot{a}_1 = (\mu + m + ru + \mu - \beta) \quad \dot{a}_2 = \mu(m + ru + \mu - \beta)$$

$\dot{a}_0$ مثبت است ثابت می کنیم اگر $R_0 < I$ باشد $\dot{a}_1$ و $\dot{a}_2$ مثبت هستند

$$R_0 < I \rightarrow \frac{\beta}{(m + \mu + ru)} < I \rightarrow \beta < (m + \mu + ru)$$

$$\dot{a}_1 = (\mu + m + ru + \mu - \beta) > \mu + m + ru - \beta + \mu > \beta - \beta + \mu = \mu > 0 \quad \text{و} \quad \dot{a}_2 = \mu(m + ru + \mu - \beta) > \mu(\beta - \beta) = 0$$

آرایه ی روت به صورت زیر است

PDF Compressor Free Version

I	$\mu(m+ru+\mu-\beta)$
$(\mu+m+ru+\mu-\beta)$	$\cdot$
$\mu(m+ru+\mu-\beta)$	

ردیف اول آرایه‌ی روت مثبت است. بنابراین نقطه تعادل فارغ از بیماری هنگامی که $R_0 < I$ باشد مجانباً پایدار محلی است و در پایین ثابت می‌کنیم اگر $R_0 > I$ باشد، $\dot{a}_2$ منفی است:

$$R_0 > I \rightarrow \frac{\beta}{(m+\mu+ru)} > I \rightarrow \beta > (m+\mu+ru)$$

$$\dot{a}_2 = \mu(m+ru+\mu-\beta) < \mu(\beta-\beta) = 0$$

ردیف اول آرایه‌ی روت تغییر علامت می‌دهد پس نقطه تعادل فارغ از بیماری در حالت $R_0 > I$ پایدار مجانبی محلی نیست.

$$3-2 \text{ اثبات مجانباً پایداری سراسری نقطه تعادل فارغ از بیماری دستگاه } (*) \text{ در حالت } \frac{\beta}{(m+\mu)} < I$$

پایداری سراسری نقطه تعادل فارغ از بیماری دستگاه $(*)$ را در حالت $\frac{\beta}{(m+\mu)} < I$ به صورت قضیه زیر بیان و اثبات می‌کنیم.

$$\text{قضیه ۲. نقطه تعادل فارغ از بیماری مجانباً پایدار سراسری است اگر } \frac{\beta}{(m+\mu)} < I$$

اثبات: از معادله (۲) سیستم $(*)$ ، به دست می‌آوریم:

$$\frac{dI}{dt} = \frac{\beta SI}{I+al} - \left(m + \frac{ru}{I+bul}\right) I - \mu I \leq \left[\beta S - \left(m + \frac{ru}{I+bul}\right) \mu\right] I$$

با توجه به این که $S \leq I$ است داریم:

$$\frac{dI}{dt} \leq \left\{ \beta - \left(m + \frac{ru}{I+bul}\right) \right\} I, \quad \frac{dI}{dt} \leq \left\{ \beta - \left(m + \frac{ru}{I+bul}\right) \right\} I = \frac{\beta + \beta bul - m - mbul - \mu - \mu bul - ru}{(I+bul)}$$

با توجه به رابطه‌ی $\beta = R_0(m+\mu+ru)$ داریم:

$$\frac{\beta + \beta bul - m - mbul - \mu - \mu bul - ru}{(I+bul)} = \frac{R_0(m+\mu+ru) - (m+\mu+ru) + bul(\beta - m - \mu)}{(I+bul)} = \frac{(R_0 - I) + bul\left(\frac{\beta}{m+\mu} - 1\right)}{I+bul}$$

یعنی:

$$\frac{dI}{dt} \leq \frac{(R_0 - I) + bul\left(\frac{\beta}{m+\mu} - 1\right)}{I+bul},$$

واضح است اگر $\frac{\beta}{(m+\mu)} < I$ باشد $\frac{\beta}{(m+\mu+ru)} < \frac{\beta}{(m+\mu)} < I$ و بنابراین $R_0 < I$ است، پس از نامعادله‌ی بالا نتیجه می‌گیریم که اگر $\frac{\beta}{m+\mu} < I$ سپس هنگامی که $I(t) \rightarrow 0$ ، واضح است $I \rightarrow \infty$.

بنابراین $S(t) \rightarrow I$ هنگامی که $t \rightarrow \infty$ زیرا $S+I=I$ بنابراین قضیه اثبات شده است. $\square$

در قضیه زیر ثابت می‌کنیم برای اثبات پایداری سراسری نقطه تعادل فارغ از بیماری نیازی به شرط $\frac{\beta}{(m+\mu)} < I$ نیست، و می‌توان به طور مستقیم از قضیه پایداری سراسری استفاده کرد.

PDF Compressor Free Version

قضیه ۳. با استفاده از قضیه پایداری سراسری [9] ثابت می‌کنیم هرگاه $R_0 < 1$ نقطه تعادل فارغ از بیماری پایدار سراسری است.

اثبات: به‌طور مستقیم قضیه پایداری سراسری را به‌کار می‌بریم بر طبق آن قضیه هنگامی که شرایط C_1 و C_2 برقرار باشند. اگر $R_0 < 1$ باشد. نقطه تعادل فارغ از بیماری پایدار مجانبی سراسری است. نقطه تعادل فارغ از بیماری مدل، $X_0 = (I, 0)$ است. با نشان دادن شرط C_1 که در مدل صادق است شروع می‌کنیم. در زیر دستگاه غیر عفونی (2)، مقدار $I=0$ را قرار می‌دهیم. پس:

$$\frac{dS}{dt} = \mu - \mu S \Rightarrow \frac{dS}{dt} = \mu(1-S) \Rightarrow dS = \mu(1-S)dt \Rightarrow \frac{dS}{(1-S)} = \mu dt$$

با تغییر متغیر

$$I-S(t) = e^{-\mu t} \Rightarrow S(t) = I + e^{-\mu t}$$

اگر $t \rightarrow \infty$ آنگاه $S(t) \rightarrow I$ واضح است هنگامی که زمان به‌سمت بینهایت میل می‌کند تعداد افراد در معرض خطر، در حدود جمعیت کل هستند. بنابراین S به‌طور مجانبی پایدار سراسری است. در نتیجه شرط C_1 برقرار است. برای شرط C_2 داریم.

$$\frac{dX_2}{dt} = G(X_1, X_2) = \left[\beta - \left(m + \frac{ru}{1+bul} \right) - \mu \right] [I] - \left[\beta I - \frac{\beta SI}{1+al} \right] = \left[\beta - \left(m + \frac{ru}{1+bul} \right) - \mu \right] [I] - \beta I \left[I - \frac{S}{1+al} \right] = AX_2 - \hat{G}$$

که در آن

$$X_1 = S, \quad X_2 = [I], \quad A = \left[\beta - \left(m + \frac{ru}{1+bul} \right) - \mu \right], \quad \hat{G} = \beta I \left[I - \frac{S}{1+al} \right]$$

جمعیت کل ۱ در نظر گرفته شده است. $S \leq I$ پس $S \leq I + al$ و بنابراین $I \geq \frac{S}{1+al}$ و واضح است که $\hat{G}$ مثبت است. بنابراین شرط C_2 برقرار است. بر طبق قضیه پایداری سراسری نقطه تعادل فارغ از بیماری، هرگاه $R_0 < 1$ باشد پایدار مجانبی سراسری است. □

قضیه ۴. تعادل آندمیک E_1 مجانباً پایدار محلی اگر $R_0 > 1$ با $\alpha \geq bu$

اثبات: معادله مشخصه سیستم ③ حول تعادل آندمیک E_1 داده می‌شود با

$$(y+\mu) \left(y + m + \mu + \frac{ru}{(1+bul^*)^2} + \frac{\alpha \beta I^{*2} + 2\beta I^* - \beta}{(1+al^*)^2} \right) = 0$$

بنابراین اگر $\alpha \geq bu$ باشد با معیار روت-هورویتز تعادل آندمیک به‌صورت محلی پایدار است. ثابت می‌کنیم تعادل آندمیک $E_1(I^*, I-I^*)$ فقط هنگامی که $R_0 > 1$ باشد $\alpha \geq bu$ مجانباً پایدار محلی است، برای اثبات از معیار روت استفاده می‌کنیم ابتدا چند جمله ای مشخصه سیستم را می‌نویسیم با خطی‌سازی حول نقطه تعادل E_1 داریم:

$$J(E_1) = \begin{vmatrix} \frac{\beta I^*}{1+al^*} - \mu & -\frac{\beta(1-I^*)}{(1+al^*)^2} + \left(m + \frac{ru}{1+bul^*} \right) \\ \frac{\beta I^*}{1+al^*} & \frac{\beta(1-I^*)}{(1+al^*)^2} - \left(m + \frac{ru}{1+bul^*} \right) - \mu \end{vmatrix}$$

که در آن:

$$P = \frac{\beta I^*}{1+al^*}, \quad Q = \frac{\beta(1-I^*)}{(1+al^*)^2}, \quad R = \left(m + \frac{ru}{1+bul^*} \right)$$

در نتیجه:

PDF Compressor Free Version



$$J(E_1) = \int_P^{P-\mu} \frac{-Q+R}{Q-R-\mu}$$

$$\det(\lambda I - J(E_1)) = (\lambda + P + \mu)(\lambda - Q + R + \mu) + PQ - PR \rightarrow \det(\lambda I - J(E_1)) = \lambda^2 + (P + 2\mu - Q + R)\lambda + (P + \mu)(-Q + R + \mu) + PQ - PR$$

بنابراین:

$$a_0'' = 1 \quad \text{و} \quad a_1'' = (P + 2\mu - Q + R) \quad \text{و} \quad a_2'' = (P + \mu)(-Q + R + \mu) + PQ - PR$$

a_0'' مثبت است ثابت می‌کنیم a_1'' و a_2'' مثبت هستند، و همچنین با توجه به رابطه‌های زیر:

$$a \geq bu \rightarrow \frac{ru}{1+buI^*} \geq \frac{ru}{1+aI^*} \quad \text{و} \quad \frac{-\beta(1-I^*)}{(1+aI^*)^2} > \frac{-\beta(1-I^*)}{1+aI^*}$$

داریم:

$$a_1'' = (P + 2\mu - Q + R) > \frac{\beta I^*}{1+aI^*} + 2\mu - \frac{\beta(1-I^*)}{1+aI^*} + \left(m + \frac{ru}{1+aI^*}\right) \rightarrow a_1'' \geq \frac{-\beta}{1+aI^*} + 2\mu + \left(m + \frac{ru}{1+aI^*}\right)$$

و همچنین با توجه به رابطه‌ی (7) داریم:

$$a_1'' \geq \frac{-\beta}{1+aI^*} + 2\mu + \left(m + \frac{ru}{1+aI^*}\right) = \frac{\beta I^*}{1+aI^*} + \mu > 0 \quad \text{و} \quad a_2'' = (P + \mu)(-Q + R + \mu) + PQ - PR \quad \text{و} \quad a_2'' = \mu(P - Q + R + \mu)$$

و همچنین داریم:

$$(P - Q + R + \mu) > \frac{\beta I^*}{1+aI^*} - \frac{\beta(1-I^*)}{1+aI^*} + \left(m + \frac{ru}{1+aI^*}\right) + \mu = \frac{\beta I^*}{1+aI^*} > 0$$

بنابراین نقطه تعادل آندمیک هنگامی که $R_0 > 1$ است مجانبی پایدار محلی است.

توجه ۱. دیدیم برای $R_0 < 1$ سیستم (*) فقط یک تعادل فارغ از بیماری دارد که مجانباً پایدار سراسری است در حالی که برای $R_0 > 1$ این تعادل فارغ از بیماری ناپایدار می‌شود و در حالی که E_1 مجانباً پایدار می‌شود. ثابت می‌کنیم در $R_0 = 1$ سیستم (*) دچار انشعاب می‌شود که انشعاب رو به عقب (بازگشتی) نامیده می‌شود.

در شکل ۳، وجود منحنی انشعاب رو به عقب را با در نظر گرفتن یک مجموعه‌ای از پارامترها، نشان می‌دهیم. در قضیه بعدی وجود انشعاب رو به عقب مانده مدل (*) را ثابت می‌کنیم.

قضیه ۵. مدل (*) در $R_0 = 1$ دچار انشعاب رو به عقب می‌شود اگر و فقط اگر $a_2 < 0$.

اثبات: اگر نمودار $y = f(x) = a_1 x^2 + a_2 x + a_3$ را نظر بگیریم، واضح است که با توجه به رابطه (۱۰) برای $R_0 = 1$ ، a_3 صفر می‌شود، بنابراین از ریشه عبور می‌کند. با توجه به رابطه زیر:

$$a_1 I^{*2} + a_2 I^* + a_3 = 0, \quad I^* \geq I^{**}$$

$$a_1 I^{*2} + a_2 I^* = 0 \rightarrow (a_1 I^* + a_2) I^* = 0$$

جواب بدیهی $I^* = 0$ نقطه تعادل فارغ از بیماری است و تنها یک جواب غیر بدیهی $I^* = \frac{-a_2}{a_1}$ داریم که نقطه تعادل آندمیک است واضح است که حتماً $a_2 < 0$ است زیرا در غیر این صورت I^* منفی و غیر قابل قبول است. برای حالت $R_0 \neq 1$ دو ریشه داریم که با افزایش a_3 یکی از ریشه‌ها حتماً مثبت است بنابراین،

PDF Compressor Free Version

اگر مقدار a_3 را افزایش دهیم از 0 به 0^+ آن تضمین خواهد کرد که در برخی از بازه‌های باز a_3 که می‌گوییم $(0, \varepsilon)$ روی هر تابع $f(x)=0$ دارای دو ریشه حقیقی مثبت است. به عبارت دیگر اگر $a_3 \neq 0$ باشد پس $R_0 \neq 1$ دو حالت $R_0 < 1$ و $R_0 > 1$ را بررسی می‌کنیم:

با افزایش a_3 با توجه به رابطه‌ی (۱۰) برای $R_0 < 1$ ، a_3 مثبت می‌شود و $a_1 a_3$ مثبت است و داریم:

$$-\sqrt{a_2^2 - 4a_1 a_3} \geq -\sqrt{a_2^2}$$

دو ریشه مثبت داریم زیرا یکی از ریشه‌ها

$$\frac{-a_2 + \sqrt{a_2^2 - 4a_1 a_3}}{2a_1} = \frac{-a_2}{2a_1} + \frac{\sqrt{a_2^2 - 4a_1 a_3}}{2a_1} > 0$$

ریشه‌ی دیگر هم مثبت زیرا داریم:

$$\frac{-a_2 - \sqrt{a_2^2 - 4a_1 a_3}}{2a_1} \geq \frac{-a_2 - \sqrt{a_2^2}}{2a_1} = \frac{-a_2 - |a_2|}{2a_1} = \frac{-a_2 - (-a_2)}{2a_1} = 0$$

بنابراین، آن می‌تواند ثابت شود که دو تعادل آندمیک وقتی که $R_0 < 1$ و $a_2 < 0$ وجود دارد. از سوی دیگر اگر $R_0 < 1$ و $a_2 \geq 0$ باشد، هیچ ریشه حقیقی مثبت برای وجود ندارد.

نشان می‌دهیم با توجه به رابطه‌ی (۱۰) برای $R_0 > 1$ تنها یک ریشه قابل قبول داریم، a_3 منفی می‌شود و $a_1 a_3$ منفی است و داریم:

$$-\sqrt{a_2^2 - 4a_1 a_3} \leq -\sqrt{a_2^2}, \quad \sqrt{a_2^2 - 4a_1 a_3} \geq \sqrt{a_2^2}$$

تنها یک ریشه مثبت داریم:

$$\frac{-a_2 + \sqrt{a_2^2 - 4a_1 a_3}}{2a_1} \geq 0$$

ریشه‌ی دیگر منفی و غیر قابل قبول است زیرا داریم:

$$\frac{-a_2 - \sqrt{a_2^2 - 4a_1 a_3}}{2a_1} \leq \frac{-a_2 - \sqrt{a_2^2}}{2a_1} = \frac{-a_2 - |a_2|}{2a_1} = \frac{-a_2 - (-a_2)}{2a_1} = 0$$

بنابراین برای حالت $R_0 > 1$ یک تعادل آندمیک منحصر به فرد وجود دارد. به عبارت ساده‌تر می‌توان گفت:

الف: اگر $R_0 = 1$ باشد، $a_2 < 0$ است و یک ریشه مثبت داریم (یک نقطه تعادل آندمیک).

ب: اگر $R_0 < 1$ باشد و $a_2 < 0$ باشد دو ریشه مثبت داریم (دو نقطه تعادل آندمیک).

ج: اگر $R_0 < 1$ باشد و $a_2 \geq 0$ باشد ریشه‌ها مطابق زیر هستند:

$$\frac{-a_2 - \sqrt{a_2^2 - 4a_1 a_3}}{2a_1} < 0$$

$$\frac{-a_2 + \sqrt{a_2^2 - 4a_1 a_3}}{2a_1} < \frac{-a_2 + \sqrt{a_2^2}}{2a_1} = \frac{-a_2 + |a_2|}{2a_1} = \frac{-a_2 + a_2}{2a_1} = 0$$

یعنی هر دو ریشه منفی‌اند که غیر قابل قبول است. (نقطه تعادل آندمیک نداریم).

د: اگر $R_0 > 1$ باشد یک تعادل آندمیک منحصر به فرد وجود دارد.

PDF Compressor Free Version



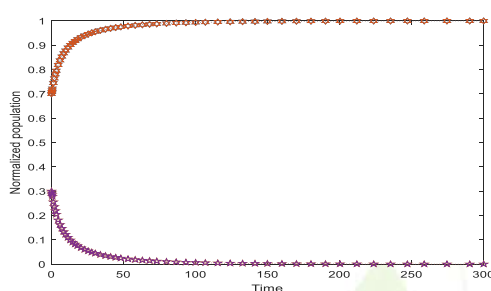
Network on Research and Postgraduate Education in Biophysics, Biotechnology and Environmental Health

۴- شبیه سازی عددی:

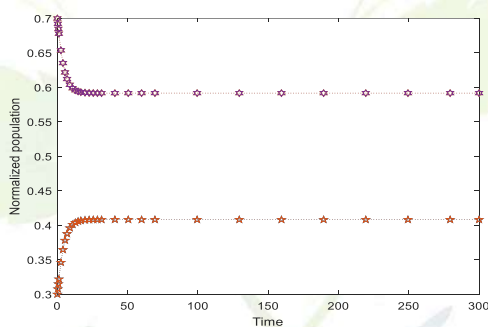
۴-۱ نتایج عددی برای حالت $R_0 < 1$ (شکل ۱) از مقادیر اولیه [8] نقطه تعادل فارغ از بیماری دستگاه ④، $(I, 0)$ بدست می آید. در حالت $R_0 < 1$ منحنی بالا برای جمعیت حساس (S) و منحنی پایین برای جمعیت عفونی (I) رسم می کنیم. زمان را در محور افقی رسم کرده ایم با گذشت زمان منحنی ها به سمت نقطه تعادل فارغ از بیماری $I=0$ و $S=1$ میل می کنند.

۴-۲ نتایج عددی برای حالت $R_0 > 1$ (شکل ۲) از مقادیر اولیه [8] دستگاه ④ با گذشت زمان منحنی ها به سمت نقطه تعادل آندمیک، میل می کنند.

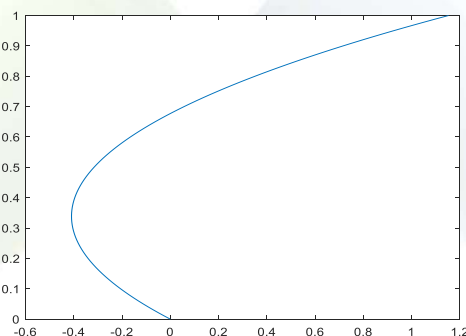
۴-۳ نتایج عددی برای حالت $R_0 = 1$ (شکل ۳) از مقادیر اولیه [8] دستگاه ④ دچار انشعاب رو به عقب می شود.



شکل ۱. تصویر فضای فاز $S, I \times t$ برای مدل [8] با عدد تکثیر اصلی $R_0 < 1$ است، با گذشت زمان منحنی بالا به ۱ و منحنی پایین به صفر نزدیک می شوند.



شکل ۲. تصویر فضای فاز $S, I \times t$ برای مدل [8] با عدد تکثیر اصلی $R_0 > 1$ است، با گذشت زمان منحنی ها به سمت نقطه تعادل آندمیک میل می کنند.



شکل ۳. تصویر فضای فاز $S, I \times t$ برای مدل [8] با عدد تکثیر اصلی $R_0 = 1$ است، دچار انشعاب رو به عقب می شود.

PDF Compressor Free Version



۵. نتیجه گیری

در این مقاله، یک مدل اپیدمیولوژی SIS را مورد بررسی قرار دادیم که دارای سه نقطه تعادل بود با توجه به اهمیت زیاد پایداری نقاط تعادل یک سیستم به اثبات پایداری نقاط تعادل با توجه به حدود عدد تکثیر اصلی پرداختیم، پایداری سراسری نقطه تعادل آندمیک را با دو روش اثبات کردیم هم‌چنین ثابت کردیم در حالت $R_0 = 1$ دارای انشعاب برگشتی است و با شبیه سازی عددی مشاهده کردیم.

منابع

- [1] W. O. Kermack and A. G. Mackendric, Contribution to the mathematical theory of epidemics, *Proc. Roy. Soc. London Ser. A* 115 (1927) 700–721.
- [2] T. K. Kar and S. Jana, A theoretical study on mathematical modelling of an infectious disease with application of optimal control, *Biosystems* 111 (2013) 37–50.
- [3] J. C. Eckalbar and W. L. Eckalbar, Dynamics of an epidemic model with quadratic treatment, *Nonlinear Anal. Real World Appl.* 12(1) (2011) 320–332.
- [4] T. K. Kar and P. K. Mandal, Global dynamics of a tuberculosis epidemic model and the influence of backward bifurcation, *J. Math. Model. Algorithm* 11 (2012) 433–459.
- [5] A. B. Gumel and S. M. Moghadas, A qualitative study of a vaccination model with nonlinear incidence, *Appl. Math. Comput.* 143 (2003) 409–419.
- [6] B. Buonomo and D. Lacitignola, On the backward bifurcation of a vaccination model with nonlinear incidence, *Nonlinear Anal. Model. Control* 16(1) (2008) 30–46.
- [7] Y. Zhou, K. Yang, K. Zhou and Y. Liang, Optimal vaccination policies for an SIR model with limited resources, *Acta Biotheor.* 62 (2014) 171–181.
- [8] Swapan Kumar Nandi and T.K.Kar, Soovoojeet Jana, Analysis of a fuzzy epidemic model with saturated treatment and disease transmission. *World Scientific Publishing Company.* (2018) DOI: 10.1142/S179352451850002X
- [9] Shu Liao and Jin Wang, Global stability analysis of epidemiological models based on Volterra–Lyapunov stable matrices, *Chaos, Solitons & Fractals* 45 (2012) 966–977



Network on Research and Postgraduate Education in Biophysics, Biotechnology and Environmental Health

یک سیستم خبره بر اساس سیستم استنتاج عصبی-فازی تطبیقی جهت تشخیص بیماری دیابت با انتخاب ویژگی مبتنی بر انحنای

زهره کریمی^۱، روح اله رضانی

۱. دانشکده، فنی و مهندسی، دانشگاه دامغان، دامغان، ایران
۲. دانشکده ریاضی و علوم کامپیوتر، دانشگاه دامغان، دامغان، ایران
du.ac.ir@z.karimi



Network on Research and Postgraduate Education in Biophysics, Biotechnology and Environmental Health

چکیده: سیستم‌های خبره پزشکی نقش مهمی در پیش‌بینی زودهنگام بیماری‌ها ایفا می‌کنند. به ویژه اهمیت عملکرد صحیح این سیستم‌ها با انتشار بیماری کرونا و اختصاص زمان و انرژی زیادی از کادر درمان به مراتب بیشتر از گذشته شده است. بیماری دیابت مورد تمرکز این مقاله است که در سیستم‌های خبره معمولاً با یادگیری یک دسته‌بند پیاده‌سازی می‌شود. عملکرد دسته‌بندها در یادگیری ماشین به میزان زیادی وابسته به ویژگی‌های ورودی است. ویژگی‌های افزونه و با ابعاد بالا می‌تواند باعث افت کارایی دسته‌بند و افزایش هزینه شود. در این مقاله بکارگیری یک روش انتخاب ویژگی مبتنی بر انحنای منگر جهت حذف ویژگی‌های نامفید و افزونه پیشنهاد شده است. با توجه به عملکرد موفق سیستم استنتاج عصبی-فازی تطبیقی در پیش‌بینی دیابت، بعد از انتخاب ویژگی‌ها این دسته‌بند اعمال شده و نتایج روی مجموعه داده PIMA با زمانی که از انتخاب ویژگی منگر استفاده نشده باشد، مقایسه شده است. ارزیابی انجام شده کارایی روش پیشنهادی را بر اساس ملاک‌های دقت، FI و تشخیص‌پذیری تایید می‌کند.

کلیدواژه‌ها: مجموعه داده PIMA، سیستم خبره، سیستم استنتاج عصبی-فازی تطبیقی- تشخیص دیابت- انتخاب ویژگی مبتنی بر انحنای منگر

۱- مقدمه

هوش مصنوعی ابزار ارزشمندی جهت شناسایی بیماری و حفاظت از بیماران در سیستم‌های مونیتورینگ است. هوش مصنوعی میزان اطمینان از تصمیم‌گیری انجام شده در مواجهه با بیمار را با بهره‌گیری از الگوریتم‌ها و سیستم‌های مفید افزایش می‌دهد. کارکنان عرصه سلامت خصوصاً پرستاران و پزشکان به دلیل افزایش گسترده و غیرمنظوره تعداد بیماران در طول همه‌گیری کرونا بیش از حد کار می‌کنند. در چنین شرایطی، تکنیک‌های هوش مصنوعی جهت تشخیص بیماران که زندگی آن‌ها در معرض خطر است بکار می‌روند. تشخیص اولیه‌ی بیماری‌ها خصوصاً بیماران که خطر بستری و مرگ را در بیماران مبتلا به ویروس کرونا افزایش می‌دهند بسیار اهمیت دارد. تمرکز این مقاله روی تشخیص دیابت بر اساس تکنیک‌های داده‌کاوی است، از آن‌جا که دیابت عامل اصلی نابینایی، نارسایی کلیه و حملات قلبی است. تکنیک‌های داده‌کاوی شامل مراحل جایگذاری^۱ نمونه‌های از دست رفته، انتخاب ویژگی و دسته‌بندی است. تاکنون دسته‌بندهای گوناگونی بدین منظور بکار رفته‌اند، ماشین بردار پشتیبان، بیزین ساده، قوانین فازی، شبکه عصبی و درخت‌های تصمیم از جمله این روش‌ها هستند. یکی از دسته‌بندهای موفق در پیش‌بینی دیابت، سیستم عصبی-فازی تطبیقی (ANFIS) است که عملکرد بسیار خوبی در سیستم‌های خبره پزشکی و از جمله در تشخیص دیابت داشته است [1] [2]. این سیستم، ترکیبی از سیستم استنتاج فازی و شبکه عصبی است با کاربردهای موفق در زمینه‌های گوناگون است [3].

هر چند، در ادبیات یادگیری ماشین، ویژگی‌های داده شده به عنوان ورودی دسته‌بند اهمیت زیادی دارد. ویژگی‌های افزونه یا نامرتبط با ورودی تأثیر مستقیمی بر افت کارایی دسته‌بند داشته و باعث اتلاف هزینه می‌شوند. لذا انتخاب ویژگی‌های صحیح و مفید از مسائل مطرح در این زمینه است. روش‌های انتخاب ویژگی در متون یادگیری ماشین به سه دسته‌ی روش‌های مبتنی بر فیلتر، روش‌های مبتنی بر پوشاننده و روش‌های ترکیبی تقسیم می‌شوند. روش‌های مبتنی بر فیلتر، اهمیت هر ویژگی را به صورت مجزا از سایر ویژگی‌ها با بهره‌گیری از ملاک‌های گوناگون محاسبه می‌کنند و ویژگی‌های با اهمیت کمتر را حذف می‌نمایند. روش‌های مبتنی بر پوشاننده، در هر مرحله از انتخاب ویژگی، دسته‌بند را نیز اعمال نموده و اثر ویژگی‌های انتخاب شده را روی کارایی دسته‌بند محاسبه می‌کنند. این روش‌ها در مقایسه با روش‌های مبتنی بر فیلتر، تأثیر صفات بر یکدیگر را در نظر می‌گیرند اما هزینه‌ی بیشتری در مقایسه با روش‌های مبتنی بر فیلتر دارند. در مقابل، روش‌های انتخاب ویژگی، روش‌های اقتباس ویژگی نیز هستند که ویژگی‌های جدیدی را از ویژگی‌های ورودی استخراج می‌کنند. معروف‌ترین این روش‌ها روش تحلیل مولفه‌ی اصلی (PCA) است که روی داده‌های دیابت به عنوان مرحله‌ی پیش‌پردازش قبل از اعمال به دسته‌بند ANFIS مورد استفاده قرار گرفته است.

تمرکز این مقاله روی بحث انتخاب ویژگی به شیوه‌ی مبتنی بر فیلتر به دلیل مشخصه‌ی کارایی آن است. در این مقاله از یک روش مبتنی بر ریاضیات به نام

¹ Imputation

PDF Compressor Free Version

انتخاب ویژگی مبتنی بر انحنای منگر استفاده شده که عملکرد موفق در کاربردهای گوناگون از جمله کاربردهای پزشکی داشته است [4]. بعد از انتخاب ویژگی، ANFIS به داده‌ها اعمال شده و کارایی آن با کارایی کل ویژگی‌های ورودی و نیز PCA مقایسه شده است.

در ادامه، در ابتدا پژوهش‌های مرتبط در حوزه‌ی پیش‌بینی دیابت شرح داده شده، سپس روش پیشنهادی ارائه می‌شود. در بخش چهارم، مجموعه داده و نحوه‌ی ارزیابی آمده است. در پایان، نیز نتیجه‌ی پژوهش ارائه می‌شود.

۲- پژوهش‌های مرتبط

پژوهش‌های زیادی جهت پیش‌بینی دیابت با استفاده از روش‌های یادگیری ماشین انجام شده است. Kandhasamy و همکاران دسته‌بندی‌های SVM، j48، k-نزدیک‌ترین همسایه و جنگل تصادفی را به داده‌های دیابت در دو حالت با اعمال گام‌های پیش‌پردازشی و بدون گام‌های پیش‌پردازشی مقایسه کرده‌اند [5]. جزئیات گام پیش‌پردازشی آن‌ها ذکر نشده است و صرفاً بیان شده که نویز حذف شده است. بهترین نتایج با استفاده از j48 برای حالت بدون پیش‌پردازش و k-نزدیک‌ترین همسایه و جنگل تصادفی بدست آمده است. Yuvaraj و همکاران از بهره‌ی اطلاعات برای انتخاب ویژگی استفاده کرده‌اند و سپس دسته‌بندی‌های جنگل تصادفی، درخت تصمیم و بیزین ساده را به داده‌های دیابت اعمال نموده‌اند [6]. بر اساس تنظیمات بکاررفته در آزمایشات آن‌ها، جنگل تصادفی به بهترین دقت دست یافته است. Tafa و همکاران مدلی ترکیبی از SVM و بیزین ساده پیشنهاد کرده‌اند که نتایج آن از هر دو مدل SVM و بیزین ساده به صورت مجزا بهتر است [7]. Mercaldo و سایرین از شش دسته‌بند J48، پرسپترون چندلایه، درخت هافدینگ، JRip، شبکه‌ی بیزی و جنگل تصادفی جهت پیش‌بینی دیابت استفاده کرده‌اند دو الگوریتم GreedyStepwise و BestFit جهت تعیین صفات تمایزی به عنوان گام پیش‌پردازشی اعمال شده‌اند [8]. چهار صفت از هشت صفت اولیه‌ی مجموعه داده‌ی استاندارد دیابت به این روش انتخاب شده‌اند. منطق فازی نیز جهت تشخیص رتینوپاتی^۲ زود هنگام بکار رفته است [9]. ANFIS نیز در پژوهش‌های گوناگون جهت تشخیص دیابت اعمال شده است. رضائی و سایرین تکنیک‌هایی را جهت تعامل با داده‌های گمشده اعمال کرده‌اند و سپس یک مدل ترکیبی از ANFIS و رگرسیون لجستیک را به داده‌های دیابت اعمال نموده‌اند. Polat و سایرین یک سیستم خبره مبتنی بر ANFIS و تحلیل مولفه‌های اصلی را نیز پیشنهادی کرده‌اند [10].

۳- سیستم خبره‌ی پیشنهادی

در این بخش، جزئیات سیستم خبره‌ی پیشنهادی ارائه می‌شود که شامل دو مرحله‌ی انتخاب ویژگی و اعمال دسته‌بند ANFIS است. دیاگرام مدل پیشنهادی در شکل (۱) آمده است. مرحله‌ی اول پیش‌پردازش داده‌ها است. با توجه به این که در مجموعه داده استاندارد دیابت، داده‌های از دست رفته^۳ وجود دارد، باید راجع به آن‌ها تصمیم‌گیری شود. نحوه‌ی تعامل ما با داده‌ها گمشده رویکرد بکار رفته توسط رضائی و همکاران است [2]. بعد از حل مسأله‌ی داده‌های گمشده، داده‌ها نرمال می‌شوند به نحوی که مقدار آن‌ها بین ۰ و ۱ باشد. در گام بعد، ویژگی‌های مناسب انتخاب می‌شوند. روش انتخاب ویژگی که قسمت اصلی این مقاله است برگرفته از یک معیار ریاضی به نام انحنای منگر است. انحنای منگر عملکرد موفق در تولید قوانین فازی تنک نشان داده است [11]. همچنین در کاربردهای گوناگون جهت انتخاب ویژگی بکاررفته است [4]. هدف این مقاله، بررسی تأثیر این روش روی مجموعه داده دیابت است. نهایتاً دسته‌بند ANFIS به ویژگی‌های انتخاب شده اعمال می‌شود. جزئیات گام‌های انتخاب ویژگی و اعمال دسته‌بند در ادامه آمده است.



شکل ۱: مراحل روش پیشنهادی

۳-۱- انتخاب ویژگی مبتنی بر انحنای

در این بخش، ابتدا انحنای منگر تعریف شده و سپس روش انتخاب ویژگی مبتنی بر آن شرح داده می‌شود. انحنای منگر، با استفاده از شعاع دایره‌ی گذرنده از سه نقطه‌ی p_1 ، p_2 و p_3 ، انحنای سه نقطه را در فضای اقلیدسی n بعدی اندازه‌گیری می‌کند. در شکل (۲)، مفهوم انحنای منگر در فضای دو بعدی رسم شده است. با در نظر گرفتن فضای دو بعدی و با فرض سه نقطه‌ی p_1 ، p_2 و p_3 که خطی^۴ نیستند، انحنای منگر MC روی p_2 از رابطه‌ی زیر اندازه‌گیری می‌شود:

² Retinopathy

³ Missing Values

⁴ Colinear

PDF Compressor Free Version

$$MC(p_1, p_2, p_3) = \frac{1}{R} = \frac{2 \sin(\varphi)}{\|p_1, p_3\|} \quad (1)$$

R شعاع دایره، $\|p_1, p_3\|$ فاصله ی اقلیدسی بین p_1 و p_3 و φ زاویه ی سمت p_2 در مثلث تشکیل شده توسط p_1 ، p_2 و p_3 است که از رابطه ی زیر محاسبه می شود:

$$\cos(\varphi) = \frac{\|p_1, p_2\|^2 + \|p_2, p_3\|^2 - \|p_1, p_3\|^2}{2\|p_1, p_2\|^2 \cdot \|p_2, p_3\|^2} \quad (2)$$

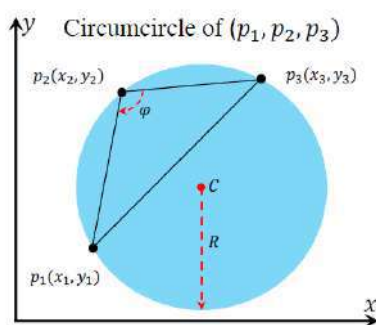
MC برای نقاط مرزی p_1 و p_3 قابل محاسبه نیست.

حال، هدف این است که با داشتن ماتریس $\chi \in \mathbb{R}^{m \times n}$ شامل m داده ی n بعدی با برچسب مشخص $\mathcal{V}$ ، ویژگی هایی را مشخص کنیم که جهت هدف دسته بندی مناسب تر هستند. داده ها نرمال شده هستند به نحوی که تمام مقادیر آن ها بین ۰ و ۱ است. روش انتخاب ویژگی مبتنی بر انحنای شامل سه گام زیر است:

- ۱- بازسازی داده های دو بعدی: اولین گام، شامل تقسیم داده های ورودی n بعدی در n فضای دو بعدی است، این فضاهای دوبعدی از ترکیب تمام صفات ورودی $\mathcal{F}_i (1 \leq i \leq n)$ و خروجی به دست می آید. سطوح دو بعدی با نماد $\mathcal{P}_{(\mathcal{F}_i, \mathcal{V})}$ نمایش داده می شود.
- ۲- وزن دهی ویژگی ها: از انحنای منگر در سطوح دو بعدی جهت محاسبه ی انحنای میانگین $\mathcal{F}_i$ استفاده می شود. $\mathcal{P}_{(\mathcal{F}_i, \mathcal{V})}$ شامل m نقطه است. مقدار انحنای منگر برای $2 \leq j \leq m-1$ نقطه با استفاده از رابطه ی (۱) محاسبه می شود. مقدار انحنای ویژگی $\mathcal{F}_i$ ، $\overline{MC}_{\mathcal{F}_i}$ ، با میانگین گیری مقدار انحنای منگر نقاط محاسبه شده بدست می آید:

$$\overline{MC}_{\mathcal{F}_i} = \frac{1}{m-2} \sum_{j=2}^{m-1} MC_{m_j}^i \quad (3)$$

$MC_{m_j}^i$ مقدار انحنای m مین داده در ویژگی $\mathcal{F}_i$ است. مقدار بیشتر $\overline{MC}_{\mathcal{F}_i}$ نشان دهنده ی اهمیت بیشتر ویژگی $\mathcal{F}_i$ است.



شکل ۲: انحنای منگر سه نقطه در فضای دوبعدی [4]

- ۳- رتبه دهی ویژگی ها و انتخاب ویژگی: ویژگی ها بر اساس مقدار $\overline{MC}_{\mathcal{F}_i}$ مرتب شده و ویژگی هایی که مقدار آن ها از مقدار آستانه ی از قبل مشخص شده بیشتر باشد انتخاب می شود. بعد از حذف ویژگی ها، از دسته بند ANFIS جهت دسته بندی داده های با تعداد ویژگی کمتر استفاده می شود.

۲-۳- دسته بند ANFIS

ANFIS یک سیستم ترکیبی است که در سال ۱۹۹۳ توسط Jang ارائه شد [12]. ANFIS یک سیستم استنتاج فازی است که در چارچوب شبکه های عصبی مصنوعی (ANN) تطبیقی ارائه شده است. ایده ی این روش ترکیب یادگیری شبکه عصبی با مزایای قوانین فازی است به نحوی که منعکس کننده ی فکر و دانش انسان باشد. قوانین فازی قابلیت انعکاس فکر و توانایی استدلال انسان را در محیط های فازی و توام با عدم قطعیت دارد. شبکه های تطبیقی برای مدل کردن سیستم های ناشناخته با داشتن ورودی و خروجی، مجموعه پارامترها و ساختار شبکه ی بهینه فراهم می سازد. ANFIS می تواند تمام قوانین ممکن

PDF Compressor Free Version

بر اساس ساختار ایجاد شده برای مساله را جهت کمک به افراد خبره ارائه کند و به همین دلیل می توان از آن در ساخت یک سیستم خبره بهره گرفت. ANFIS شامل تعدادی گره^۵ است که به صورت مستقیم به یکدیگر متصل شده اند، هر گره یک واحد پردازشی است و تمام یا برخی از گره ها تطبیقی هستند. گره های تطبیقی گره هایی هستند که خروجی آن ها مبتنی بر پارامترهایی است که قابل تغییر هستند. قانون یادگیری، مشخص کننده نحوه ی بروزرسانی این پارامترها جهت کمینه سازی خطا است. مشخصه ی مهم ANFIS، الگوریتم یادگیر ترکیبی آن است که دو روش نزول گرادینان و حداقل مربعات را به صورت توانمان اعمال می کند و همین ویژگی، عامل برتری آن نسبت به بسیاری از روش های دیگر است.

ساختار ابتدایی سیستم استنتاج فازی به صورت مدلی است که ورودی ها را به توابع عضویت (MF) مربوطه نگاشت می کند. سپس توابع عضویت به قوانین و قوانین به مجموعه ای از خروجی ها نگاشت می شوند. سرانجام خروجی ها به تابع عضویت خروجی و تابع عضویت خروجی به یک مقدار خروجی نگاشت می شود. ANFIS این مراحل را در چارچوب شبکه عصبی تطبیقی انجام می دهد. در ادامه در ابتدا معماری ANFIS و سپس الگوریتم یادگیری آن شرح داده می شود.

معماری ANFIS

جهت سادگی، فرض می شود که سیستم استنتاج فازی دو ورودی و یک خروجی دارد. پایگاه قانون شامل دو قانون if-then فازی از نوع تاکاگی و سوگنو به صورت زیر است [13]:

$$\text{If } x \text{ is } A \text{ and } y \text{ is } B \text{ then } z \text{ is } f(x, y)$$

A و B مجموعه های فازی در بخش مقدم قانون و $f(x, y)$ معمولاً یک چندجمله ای از متغیرهای x و y است اما سایر توابعی که بتوانند به صورت تقریبی خروجی سیستم را در ناحیه ی فازی مشخص شده در بخش مقدم قانون توصیف کنند نیز می توانند استفاده شوند. اگر $f(x, y)$ یک ثابت باشد یک مدل فازی سوگنو مرتبه صفر شکل داده می شود که حالت خاصی از سیستم استنتاج فازی ممدانی [14] است. اگر $f(x, y)$ یک چندجمله ای مرتبه ۱ باشد، یک مدل فازی سوگنو مرتبه اول بدست می آید. در یک سیستم استنتاج فازی سوگنو مرتبه اول با دو قانون، قوانین به صورت زیر بیان می شوند:

$$\text{If } x \text{ is } A_1 \text{ and } y \text{ is } B_1 \text{ then } f_1 = p_1x + q_1y + r_1$$

$$\text{If } x \text{ is } A_2 \text{ and } y \text{ is } B_2 \text{ then } f_2 = p_2x + q_2y + r_2$$

در اینجا سیستم استنتاج فازی تاکاگی و سوگنو نوع ۳ بکار گرفته شده است که در آن خروجی هر قانون ترکیب خطی متغیرهای ورودی به اضافه ی یک عبارت ثابت است. ساختار ANFIS در شکل (۳) نشان داده شده است. x و y ورودی های شبکه هستند. به صورت خلاصه، اولین لایه، ورودی را به صورت فازی تبدیل می کند، دومین لایه قوانین فازی را با استفاده از AND فازی محاسبه می کند. سومین لایه، توابع عضویت را نرمال می کند و چهارمین لایه بخش تالی قوانین فازی و آخرین لایه خروجی شبکه را نتیجه می دهد. جزئیات مربوط به لایه ها در ادامه آمده است.

لایه ی ۱ یا لایه ی فازی: هر گره i در این لایه، گرهی با یک تابع گره تطبیقی است:

$$O_i^1 = \mu_{A_i}(x), \quad i = 1, 2 \quad (4)$$

که در آن x ورودی به گره i و A_i متغیر زبانی^۷ مرتبط با این تابع گره بوده و μ_{A_i} تابع عضویت A_i است. معمولاً μ_{A_i} به یکی از شکل های زیر انتخاب می شود:

$$\mu_{A_i}(x) = \frac{1}{1 + \left[\left(x - \frac{c_i}{a_i} \right)^2 \right]^{b_i}} \quad (5)$$

$$\mu_{A_i}(x) = \exp \left(- \left(\frac{x - c_i}{a_i} \right)^2 \right) \quad (6)$$

که در آن x ورودی و $\{a_i, b_i, c_i\}$ مجموعه پارامترهای اولیه^۸ هستند.

لایه ی ۲ یا لایه ی ضرب: هر گره در این لایه یک گره ثابت است که شدت فعال شدن یک قانون، w_i ، را محاسبه می کند. خروجی هر گره ضرب تمام سیگنال های ورودی آن است و به صورت زیر محاسبه می شود:

$$O_i^2 = w_i = \mu_{A_i}(x) \times \mu_{B_i}(y), \quad i = 1, 2 \quad (7)$$

لایه ی ۳ یا لایه ی Normalized: هر گره در این لایه یک گره ثابت است. گره i م نسبت شدت فعال شدن i مین قانون را به جمع شدت فعال شدن تمام قانون ها محاسبه می کند. خروجی گره i م شدت فعال شدن نرمال شده است:

$$O_i^3 = \bar{w}_i = \frac{w_i}{w_1 + w_2} \quad i = 1, 2 \quad (8)$$

⁵ Node

⁶ Antecedent

⁷ Linguistic Variable

⁸ Premise parameters

PDF Compressor Free Version

لایه ۴ یا لایه ی غیرفازی سازی: هر گره در این لایه یک گره تطبیقی با یک تابع گره است که به صورت زیر داده شده است:

$$O_i^4 = \bar{w}_i \cdot f_i = w_i(p_i x + q_i y + r_i), i = 1, 2 \quad (8)$$

$\bar{w}_i$ خروجی لایه ۳ و $\{p_i, q_i, r_i\}$ مجموعه پارامتر تالی است.

لایه ۵: این لایه از فقط یک گره ثابت تشکیل شده است که خروجی آن جمع سیگنال های ورودی است و از رابطه ی (۷) بدست می آید:

$$O_i^5 = \text{overall output} = \sum_i \bar{w}_i \cdot f_i = \frac{\sum_i w_i f_i}{\sum_i w_i} \quad (9)$$

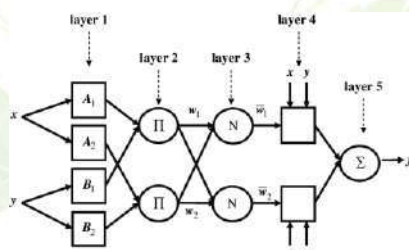
الگوریتم یادگیری

بر اساس ساختار ANFIS مشاهده می شود که با داشتن مقادیر پارامترهای اولیه، خروجی نهایی به صورت ترکیب خطی پارامترهای تالی بیان می شود. خروجی f در شکل (۳) به صورت زیر است:

$$\begin{aligned} f &= \frac{w_1}{w_1 + w_2} f_1 + \frac{w_2}{w_1 + w_2} f_2 \\ &= \frac{w_1 f_1 + w_2 f_2}{w_1 + w_2} \\ &= \frac{(w_1 x) p_1 + (w_1 y) q_1 + (w_1) r_1 + (w_2 x) p_2 + (w_2 y) q_2 + (w_2) r_2}{w_1 + w_2} \end{aligned} \quad (10)$$

f تابعی خطی از پارامترهای تالی $\{p_1, q_1, r_1, p_2, q_2, r_2\}$ است.

مجموعه پارامترهای ANFIS، پارامترهای تالی و پارامترهای تطبیقی هستند که در دو مرحله تخمین زده می شوند: در اولین مرحله که مرحله ی پیش رو یا روبه جلو^۹ است، فرض بر این است که پارامترهای تطبیقی با الگوریتم خطای حداقل مربعات محاسبه می شوند. در مرحله ی دوم که مرحله ی رو به عقب^{۱۰} است فرض می شود پارامترهای تالی ثابت هستند و پارامترهای تطبیقی با استفاده از الگوریتم نزول گرادین بدست می آیند. در این مرحله، سیگنال های خطا که مشتق مربع خطا با توجه به خروجی هر گره است به صورت روبه عقب از لایه ی خروجی به لایه ی ورودی منتشر می شود. بدین وسیله پارامترهای تطبیقی با استفاده از الگوریتم نزول گرادین بروزسانی می شود. [15].



شکل ۳: ساختار ANFIS نوع ۳ [16]

۴- ارزیابی

مجموعه داده PIAM Indians Diabetes مجموعه داده ای استاندارد است که در پژوهش های مربوط به تشخیص بیماری دیابت مورد استفاده قرار می گیرد. این مجموعه داده شامل داده های از دست رفته^{۱۱} است، لذا ابتدا شبیه [2] پر کردن مقادیر گمشده با استفاده از تکنیک جایگذاری چندگانه^{۱۲} انجام می شود. در نهایت، مجموعه داده شامل 753 داده خواهد بود. صفات این مجموعه داده در جدول ۱ آمده است.

جدول ۱- توصیف صفات مجموعه داده ی PIMA Indian diabetes [17]

ردیف	نام صفت	توصیف
۱	Pregnancies	تعداد دفعات بارداری
۲	Glucose	غلظت گلوکز گلاسم با مدت دو ساعت در آزمایش تحمل گلوکز خوراکی

⁹ Forward

¹⁰ Backward

¹¹ Missing

¹² Multiple Imputation Analysis

PDF Compressor Free Version

۳	BloodPressure	فشار خون دیاستولیک
۴	SkinThickness	ضخامت پوست ماهیچه‌ای سه سر
۵	Insulin	سرم انسولین دو ساعته
۶	BMI	شاخص توده‌ی بدنی
۷	DiabetesPedigreeFunction	عملکرد ارثی دیابت
۸	Age	سن بر حسب سال
۹	Class Label	برچسب دسته (۰ یا ۱)

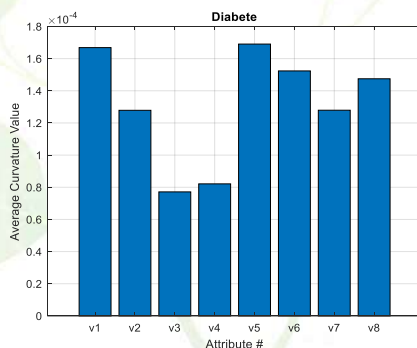
داده‌ها به صورت تصادفی به دو قسمت داده‌ی آموزشی و داده‌ی تست تقسیم می‌شود. ۷۵٪ داده‌ها به عنوان داده‌ی آموزشی در نظر گرفته شده است، مقدار انحنای منگر ویژگی‌ها روی مجموعه داده‌ی آموزشی مشخص شده است. نتیجه‌ی اجرا روی ۱۰ مجموعه داده‌ی آموزشی تصادفی در شکل (۴) نشان داده شده است. دو صفت شماره‌ی ۳ و ۴ حذف می‌شوند و دسته‌بند ANFIS روی سایر صفات آموزش می‌بیند. ملاک‌های ارزیابی دقت، F1 و تشخیص‌پذیری هستند که رابطه‌ی آن‌ها در ادامه آمده است:

$$\text{Accuracy} = \frac{TP+TN}{TP+TN+FP+FN} \quad (11)$$

$$F1 = \frac{2 \times \text{Precision} \times \text{Recall}}{\text{Precision} + \text{Recall}}$$

$$\text{Specificity} = TN / (TN + FP)$$

TN، TP، FN و FP به ترتیب تعداد منفی‌های درست، مثبت‌های درست، منفی‌های کاذب و مثبت‌های کاذب هستند. روش پیشنهادی با حالتی که هیچ انتخاب ویژگی انجام نشده است مقایسه شده است. نتایج ارزیابی بر اساس ملاک‌های دقت، F1 و تشخیص‌پذیری^{۱۳} در جدول ۲ آمده و همانطور که نتایج نشان می‌دهد روش پیشنهادی دقت بهتری در مقایسه با سایر روش‌ها دارد.



نمودار ۱- میانگین مقدار انحنای منگر صفات

جدول ۲- مقایسه کارایی روش پیشنهادی با پژوهش‌های مرتبط

روش	دقت	F1	تشخیص‌پذیری
پیشنهادی	۷۸/۱۹۱۵	۶۳/۰۹	۹۰/۰۸
بدون انتخاب ویژگی	۷۷/۷۱۲۸	۶۰/۸۶	۸۹/۴۳

¹³ Specificity

- [1] M. Kirisci, Y. Hasan and S. M. Ubeydullah, "An ANFIS perspective for the diagnosis of type II diabetes," *Annals of Fuzzy Mathematics and Informatics* 17, no. 2, pp. 101-113, 2019.
- [2] R. Ramezani, M. Mansoureh and K. Seyedeh Malihe, "A novel hybrid intelligent system with missing value imputation for diabetes diagnosis," *Alexandria engineering journal* 57, no. 3, pp. 1883-1891, 2018.
- [3] z. Karimi and M. Farzinfar, "Estimation of power in combined cycle power plant using adaptive neuro-fuzzy inference system (in persian)," in *the first national conference of applied water and power industry*, 2020.
- [4] Z. Zuo, L. Jie and A. M. Noura, "Curvature-based Feature Selection with Application in Classifying Electronic Health Records," *arXiv preprint arXiv:2101.03581*, 2021.
- [5] J. P. Kandhasamy and B. S. J. P. C. S., "Performance analysis of classifier models to predict diabetes mellitus," *Procedia Computer Science* 47, pp. 45-51, 2015.
- [6] N. Yuvaraj and K. R. SriPreethaa, "Diabetes prediction in healthcare systems using machine learning algorithms on Hadoop cluster," *Cluster Computing* 22, no. 1, pp. 1-9, 2019.
- [7] Z. Tafa, P. Nerxhivane and K. Bertran, "An intelligent system for diabetes prediction," in *In 2015 4th Mediterranean Conference on Embedded Computing (MECO)*, 2015.
- [8] F. Meraldo, N. Vittoria and S. Antonella, "Diabetes mellitus affected patients classification and diagnosis through machine learning techniques," *Procedia computer science* 112, pp. 2519-2528, 2017.
- [9] G. Zahlmann, B. Kochner, I. Ugi, D. Schuhmann, B. Liesenfeld, A. Wegner, M. Obermaier and M. Mertz, "Hybrid fuzzy image processing for situation assessment," *IEEE Engineering in Medicine and Biology Magazine* 19 (1), pp. 76-83, 2000.
- [10] K. Polat and S. Güneş, "An expert system approach based on principal component analysis and adaptive neuro-fuzzy inference system to diagnosis of diabetes disease," *Digital Signal Processing*, 17, pp. 702-710, 2007.
- [11] Y. Tan, P. S. Hubert, C. Fei, V. V. and Y. Longzhi, "Curvature-based sparse rule base generation for fuzzy rule interpolation," *Journal of Intelligent & Fuzzy Systems* 36, no. 5, pp. 4201-4214, 2019.
- [12] J.-S. Jang, "ANFIS: adaptive-network-based fuzzy inference system," *IEEE transactions Sys. Man cybern. Syst.* 23 (3), pp. 665-685, 1993.
- [13] T. Takagi and S. M., "Derivation of fuzzy control rules from human operator's control actions," in *Proc. IFAC Symp. Fuzzy Inform., Knowledge Representation and Decision Analysis*, 55-60, 1985.
- [14] E. Mamdani and A. S., "An experiment in linguistic synthesis with a fuzzy logic controller," *Int. J. Man-Mach. Stud.* 7, pp. 1-13, 1975.
- [15] S. Haykin, *Neural Networks—A Comprehensive Foundation*, New Delhi: Prentice-Hall of India Pvt, 2003.
- [16] M. Buragohain and M. Chitrakha, "A novel approach for ANFIS modelling based on full factorial design," *Applied soft computing* 8, no. 1, pp. 609-625, 2008.
- [17] N. Sambyal, S. Poonam and S. Rupali, "A review of statistical and machine learning techniques for microvascular complications in type 2 diabetes," *Current diabetes reviews* 17, no. 2, pp. 143-155, 2021.

An Expert System based on ANFIS for Diabetes Diagnosis Using Curvature-based Fearure Selection

*Zohre Karimi¹

¹ School of Engineering, Damghan University, Damghan, Iran

z.karimi@du.ac.ir

Abstract—Medical expert systems play an essential role in the early detection of diseases. The importance of these systems has become far greater than ever with the spread of corona virus and the allocation of a lot of time

PDF Compressor Free Version

and energy to the medical staff. The focus of this paper is on diabetes diagnosis, which is usually implemented in expert systems by learning a classifier. According to machine learning literature, the classification performance is highly dependent on input features. Redundant features with high dimensionality can reduce the efficiency of the classifiers and increase the cost of training. In this paper, it is proposed to use a feature selection method based on Menger curvature to eliminate useless features. Due to the success of Adaptive neural-fuzzy inference system in the diabetes diagnosis, this classifier is applied to the selected features. The proposed method is applied to PIMA data set and the results is compared to the output of classifier without feature selection. The obtained results confirm the efficiency of the proposed method in the terms of accuracy, F1 and specificity.

Keywords— *PIMA dataset, Expert system, Adaptive Neural Fuzzy Inference System, Diabetes Diagnosis, Menger curvature-based feature selection*



Network on Research and Postgraduate Education in Biophysics, Biotechnology and Environmental Health



تحلیل خوشه‌ای توزیع امکانات بهداشتی و درمانی استان‌های ایران

مریم میرزایی^{۱*}، تابان باغفلکی^۲ و منیره معنوی^۳

^۱ پژوهشکده آمار، مرکز آمار ایران، تهران، ایران

^۲ دانشکده علوم ریاضی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران

^۳ مرکز تحقیقات عوامل اجتماعی مؤثر بر سلامت، دانشگاه علوم پزشکی سمنان، سمنان، ایران

gmail.com@mmaryammirzaie73



Network on Research and Postgraduate Education in Biophysics, Biotechnology and Environmental Health

چکیده: از آنجایی که بهداشت و درمان نقش بسیار مؤثری در برخورداری از رفاه اجتماعی ایفا می‌کند، یکی از اهداف اساسی سیاستگذاران باید ایجاد تسهیل در دسترسی افراد به خدمات بهداشتی و درمانی در جامعه باشد. از این رو نحوه توزیع امکانات بهداشتی و درمانی از فاکتورهای بسیار مهم توسعه یک کشور محسوب می‌شود. در همین راستا در این مقاله سعی شده است در رابطه با نحوه توزیع این امکانات در سراسر کشور بحث شود و استان‌هایی که از لحاظ میزان برخورداری از امکانات بهداشتی و درمانی مشابه هستند، شناسایی شوند. همچنین در رابطه با استان‌هایی که بیش‌ترین، متوسط و کم‌ترین برخورداری از این امکانات را دارا هستند نیز بحث می‌شود. برای این منظور از روش k -میانگین و روش‌های صوری صورت چرئف و خوشه‌بندی سلسله مراتبی استفاده شده است. با به کارگیری این روش‌ها استان تهران با اختلاف معناداری بیش‌ترین امکانات بهداشتی و درمانی را دارد. استان‌های خراسان رضوی، اصفهان، فارس، آذربایجان شرقی، خوزستان و مازندران بعد از تهران بیش‌ترین امکانات بهداشتی و درمانی را دارند و به لحاظ برخورداری از امکانات ذکر شده مشابه هستند.

کلیدواژه‌ها: امکانات بهداشتی و درمانی، خوشه‌بندی، سلسله‌مراتبی، صورتک چرئف، k -میانگین.

۱- مقدمه

یکی از مهم‌ترین تکنیک‌های داده‌کاوی خوشه‌بندی است. اولین بار ایده‌ی آن در دهه ۱۹۳۵ میلادی (۱۳۱۴ خورشیدی) ارائه شد که امروزه با پیشرفت‌ها و جهش‌های عظیمی که در آن پدید آمده است در کاربردها و جنبه‌های مختلفی حضور یافته است [1]. روش‌های خوشه‌بندی مختلفی مانند خوشه‌بندی k -میانگین، k -نماینده، سلسله‌مراتبی، فازی، زیرفضا و ... ارائه شده‌اند که هر کدام دارای نقاط ضعف و قوت مختص به خود هستند. به دلیل آنکه در خوشه‌بندی اطلاعات مربوط به برچسب کلاس وجود ندارند، به این فرایند یادگیری بی‌ناظر یا بدون ناظر نیز گفته می‌شود [2]. الگوریتم k -میانگین یکی از مشهورترین الگوریتم‌های خوشه‌بندی داده‌ها می‌باشد که به دلیل پیاده‌سازی آسان و سرعت عملکرد، محبوبیت زیادی یافته است [3]. خوشه‌بندی در زمینه‌های متنوعی مانند مهندسی (بینش محاسباتی، یادگیری ماشین، تشخیص الگو، مهندسی مکانیکی، مهندسی برق) [4]، علوم کامپیوتر (وب کاوی، دسته‌بندی اسناد و یا دسته‌بندی مشتریان به سایت‌ها، تحلیل پایگاه داده فضایی، بازیابی اطلاعات، گردآوری مستندات متنی و پردازش تصویر، تقسیم‌بندی تصاویر پزشکی و یا ماهواره‌ای) [5]، علوم پزشکی (ژنتیک، زیست‌شناسی، میکروبی‌شناسی، روان‌پزشکی و داده‌های بیان ژن کاربرد دارند [6]. [1] انواع الگوریتم‌های k -میانگین و پیشرفت‌های اخیر که در این حوزه صورت گرفته است را بررسی کرده‌اند و اثربخشی این الگوریتم‌ها را بر اساس تجزیه و تحلیل تجربی روی مجموعه‌های داده مختلف مورد بررسی قرار داده‌اند. [7] با مقایسه بین دو الگوریتم k -میانگین و CLARA روی مجموعه داده گل زنبق، دریافتند الگوریتم خوشه‌بندی CLARA عملکرد بهتری دارد. در ایران نیز پژوهش‌هایی در رابطه با خوشه‌بندی و کاربردهای آن در زمینه‌های مختلف صورت گرفته است؛ نمونه پژوهش با عنوان «خوشه‌بندی و برچسب‌زنی کاربران وبسایت با استفاده از روش‌های داده کاوی» صورت گرفته است که در این پژوهش خوشه‌های بازدیدکنندگان شناسایی شدند و یک تقسیم‌بندی از کاربران بر اساس رفتارشان به دست آمد [8]. پژوهش دیگری برای بهبود مدیریت ارتباط با کاربران در بانک پارسیان انجام شده است که در آن با استفاده از داده کاوی، روابط بین سرویس‌های مورد علاقه هر خوشه از کاربران کشف گردید تا در به کارگیری استراتژی مناسب برای ارائه سرویس مناسب به کاربران استفاده شود [9]. [10] با استفاده از الگوریتم خوشه‌بندی k -میانگین به بررسی شناورسازی ساعات کاری ادارات در شهر تهران در شرایط همه‌گیری ویروس کرونا پرداختند. هدف از این مقاله خوشه‌بندی استان‌های کشور بر مبنای میزان برخورداری از امکانات بهداشتی مانند تعداد تخت‌های بیمارستانی در بخش‌های مختلف (مانند سوختگی، روانی، نوزادان، مراقبت‌های ویژه و غیره)، تعداد کلینیک‌ها، درمانگاه‌ها و بیمارستان‌های دولتی، خصوصی و غیره جهت شناسایی استان‌های مشابه است. در این مقاله از روش ناپارامتری k -میانگین و روش صوری صورتک چرئف و روش خوشه‌بندی سلسله‌مراتبی استفاده شده است. داده‌های مورد استفاده در این پژوهش از مرکز آمار ایران سال ۱۳۹۵ اخذ شده است. این مقاله به این صورت سازماندهی شده است که بخش اول شامل مقدمه، بخش دوم روش تحقیق که شامل روش‌های خوشه‌بندی است، بخش سوم یافته‌های تحقیق شامل توصیف و تحلیل داده‌ها و بخش آخر نتیجه‌گیری است.

۲- روش تحقیق

۲-۱- تحلیل خوشه‌ای

PDF Compressor Free Version



Network on Research and Postgraduate Education in Biophysics, Biotechnology and Environmental Health

تحلیل خوشه یا به صورت ساده خوشه‌بندی، فرایندی است که در آن مجموعه‌ای از اشیا (یا مشاهدات) به زیرمجموعه‌هایی بخش‌بندی می‌شوند. هر یک از زیرمجموعه‌ها خوشه نامیده می‌شود و اشیاء هر خوشه به یکدیگر شبیه هستند و همچنان متفاوت با اشیاء دیگر خوشه‌ها است. مجموعه‌ای از خوشه‌ها که نتیجه‌ی یک تحلیل خوشه است را می‌توان به عنوان خوشه‌بندی شناخت. ممکن است روش‌های خوشه‌بندی متفاوت، خوشه‌های مختلفی را برای داده‌های همگن و یکسانی تولید کنند. بنابراین از آنجا که خوشه‌بندی می‌تواند ما را به کشف گروه‌های ناشناخته در داده‌ها هدایت کند، یک فرایند مفید محسوب می‌شود. به دلیل آنکه در خوشه‌بندی اطلاعات مربوط به برچسب کلاس وجود ندارند، به این فرایند یادگیری بی‌ناظر یا بدون ناظر نیز گفته می‌شود. به همین دلیل خوشه‌بندی شکلی از یادگیری با کمک مشاهده محسوب می‌شود. در این حال، شرط اساسی برای تشکیل خوشه‌ها این است که خوشه‌ها افزای از جامعه یا نمونه باشند. یعنی هر داده تنها در یک خوشه قرار گیرد و از طرفی اجتماع تمام خوشه‌ها، برابر کل نمونه یا جامعه مورد نظر باشد. در خوشه‌بندی هیچ دسته از پیش تعیین شده‌ای وجود ندارد و داده‌ها صرفاً براساس تشابه گروه‌بندی می‌شوند و عناوین هر گروه نیز توسط کاربر تعیین می‌گردد.

۲-۲- خوشه بندی به روش k - میانگین

الگوریتم k -میانگین یکی از مشهورترین الگوریتم‌های خوشه‌بندی داده‌ها است که به دلیل پیاده‌سازی آسان و سرعت عملکرد، محبوبیت زیادی یافته است. روش خوشه‌بندی k -میانگین اولین بار توسط [11] مطرح شد. الگوریتم k -میانگین با تعیین تابع هدف بر اساس میانگین فاصله اعضای هر خوشه نسبت به میانگین‌شان، عمل می‌کنند و به شکلی مشاهدات را در خوشه قرار می‌دهد تا میانگین مجموع مربعات فاصله‌ها در خوشه‌ها، کم‌ترین مقدار را داشته باشد. اگر مشاهدات با X نمایش داده شود، تابع هدف الگوریتم k -میانگین را می‌توان به صورت زیر نوشت:

$$\sum_{j=1}^k \sum_{x \in c_j} dist(x, \mu_{c_j}) \quad (1)$$

که در آن μ_{c_j} میانگین خوشه G_j و $dist$ نیز مربع فاصله اقلیدسی است. در این الگوریتم میانگین نقاط موجود در یک خوشه به عنوان نماینده‌ی خوشه معرفی می‌شود. در ابتدا از بین مشاهدات موجود در مجموعه داده‌ها به صورت تصادفی تعداد k مشاهده به عنوان نمایندگان خوشه‌ها انتخاب می‌شوند. با محاسبه فاصله اقلیدسی میان مشاهدات باقیمانده و این k مشاهده، هر یک از این مشاهدات به یکی از این k خوشه تعلق می‌گیرند. الگوریتم k -میانگین با تکرار سعی می‌کند تا اختلاف درون خوشه‌ای را بهبود بخشد. پس از هر تکرار، با کمک مشاهدات موجود در هر خوشه مقدار میانگین جدید خوشه محاسبه می‌شود. همانند قبل مشاهدات با کمک این میانگین‌های به‌نگام‌شده به عنوان نمایندگان و مراکز خوشه‌های جدید در خوشه‌های خود قرار خواهند گرفت. تکرارها تا جایی ادامه می‌یابد که انتساب پایدار شود، بدین معنی که خوشه‌های شکل گرفته در مرحله جاری با آن‌هایی که در مرحله قبل شکل گرفته بود، یکسان باشند و تغییری نکنند.

۳-۲- خوشه‌بندی استان‌ها براساس صورتک چرئف

صورتک‌های چرئف توسط آمارشناسی به نام [12] معرفی شد (با توجه به نمودار ۴ سمت چپ). این روش می‌تواند مجموعه داده‌هایی بالغ بر ۱۸ بعد را با کمک اعضای صورت کارئونی نمایش دهد. صورتک‌های چرئف گرایش‌های موجود در داده‌ها را آشکار می‌کند. شکل، اندازه، محل قرارگیری و جهت اعضاء موجود در چهره مانند چشم‌ها، گوش‌ها، دهان و بینی مؤلفه‌هایی هستند که با کمک آنها مقادیر داده‌ها نمایش داده می‌شوند. برای مثال ابعاد می‌توانند با توجه به خصوصیتی مانند اندازه چشم، طول و پهنا و مقدار باز بودن دهان، اندازه مردمک چشم، کجی ابرو، غیر عادی بودن چشم و سر (کج بودن) نشان داده می‌شوند. صورتک‌های چرئف از این قابلیت استفاده می‌کند که انسان تفاوت‌های کوچک در مشخصات صورت را به خاطر می‌سپارد و در یک لحظه سریع بسیاری از این خصوصیات را مقایسه می‌کند، در صورتی که مشاهده جداول بزرگ از داده‌ها خسته‌کننده خواهد بود. فشرده سازی داده‌ها با کمک صورتک‌های چرئف باعث هضم راحت‌تر آنها توسط کاربر می‌شود. در بخش بعد صورتک‌های چرئف برای خوشه‌بندی استان‌ها استفاده می‌شود. در این روش هر استان با یک صورتک نمایش داده می‌شود و استان‌هایی که شباهت زیادی به هم دارند در یک خوشه قرار می‌گیرند، همچنین هم رنگ بودن سر و صورت صورتک نشان دهنده هم گروه بودن استان‌ها است.

همچنین صورتک چرئف به عنوان نماد نقشه برای نمایش تغییرات اجتماعی و اقتصادی برای لس آنجلس مورد استفاده قرار گرفت (با توجه به نمودار ۴ سمت راست) [13]؛ در همان زمان صورتک‌های چرئف برای روشن نمودن تفاوت‌های منطقه‌ای ایالات متحده به کار برده شد، به این صورت که برای هر منطقه شاخص‌های نرخ سواد (اندازه چشم)، درآمد (انحنای دهان)، میزان قتل (عرض بینی) و درجه حرارت (اندازه سر) ثبت شده است که هر کدام از این شاخص‌ها یک عضو صورت را شکل می‌دهد و در نهایت برای هر منطقه یک صورت روی نقشه رسم شده است [14]. صورتک‌های چرئف نامتقارن توسط [15] جهت تعمیم تکنیک اولیه ارائه شد (با توجه به نمودار ۴ وسط)، از آنجا که سمت راست و چپ در صورتک‌های چرئف قرینه هستند، در رسم فضا هدر می‌رود. در صورتک‌های چرئف نامتقارن با دو برابر کردن تعداد مشخصات مربوط به صورت، اجازه نمایش تا ۳۶ بعد نیز داده می‌شود. بعدها صورتک چرئف به عنوان یک جایگزین برای نمایش داده‌های ناحیه‌ای توسط [16] ارائه شد. در برنامه کاربردی، نماد چهره نه تنها به عنوان نماینده برای نمایش داده‌های چند متغیره بلکه به عنوان یک نماد برای نمایش امتیازات حاصل از تحلیل مؤلفه‌های اصلی است، که برای رتبه‌بندی استفاده می‌شود. کاربرد دیگر صورتک چرئف استفاده از آن برای خوشه‌بندی و رده‌بندی داده‌ها است ([17]، [18]).

۴-۲- خوشه‌بندی سلسله‌مراتبی

برخلاف تکنیک‌های خوشه‌بندی مبتنی بر افراز که تعداد خوشه‌ها به عنوان پارامتر ورودی توسط کاربر مشخص می‌شود، در تکنیک‌های سلسله‌مراتبی مجموعه داده‌ها و معیاری جهت ارزیابی تشابه به عنوان ورودی معین می‌شوند. الگوریتم‌های خوشه‌بندی سلسله‌مراتبی که یک فرایند پایین به بالا را طی می‌کنند، کارشان با قرار دادن هر نمونه داده در یک خوشه مجزا شروع می‌شود. با ادغام خوشه‌ها الگوریتم تا جایی پیش می‌رود که یا کلیه نمونه‌ها در یک خوشه قرار گیرند و یا شرط از پیش تعیین شده‌ای به عنوان پایان اجرا مشخص شده باشد. در طرف دیگر الگوریتم‌های سلسله‌مراتبی قرار دارند که یک استراتژی بالا به پایین را دنبال می‌کنند. در این روش ابتدا کلیه نمونه‌ها در یک خوشه قرار می‌گیرند. پس از آن با کمک یک معیار تشابه در چند مرحله به صورت سلسله‌مراتبی این خوشه‌ها به خوشه‌های کوچکتر تقسیم می‌شوند. این الگوریتم را می‌توان تا جایی که هر نمونه در یک خوشه قرار گیرد، ادامه داد یا اینکه شرطی جهت پایان الگوریتم معین نمود. معمولاً فرایند خوشه‌بندی سلسله‌مراتبی توسط یک نمودار با نام دندروگرام^۱ نمایش داده می‌شود.

۳- یافته‌ها

۳-۱- توصیف و تحلیل داده‌ها

در این بخش داده‌های بهداشت و درمان اخذ شده از مرکز آمار ایران که حاصل از آخرین سرشماری سال ۱۳۹۵ است، مورد بررسی قرار گرفته است. ساختار این داده‌ها به این صورت است که برای هر استان میزان دسترسی به امکانات بهداشتی و درمانی مانند تعداد تخت‌های بیمارستانی در بخش‌های مختلف (مانند سوختگی، روانی، نوزادان، مراقبت‌های ویژه و غیره)، تعداد کلینیک‌ها، درمانگاه‌ها و بیمارستان‌های دولتی، خصوصی و غیره ثبت شده است. برای شناسایی استان‌های مشابه از نظر برخورداری از این امکانات و سطح برخورداری استان‌ها، داده‌ها به روش ناپارامتری خوشه‌بندی k - میانگین و دو روش صوری صورتک چرئف و سلسله‌مراتبی تحلیل می‌شوند. از روی نمودار^۱ می‌توان به میزان تشابه استان‌های مختلف از جهت برخورداری از امکانات بهداشتی و درمانی پی برد. با توجه به شکل می‌توان دید که استان تهران از لحاظ توزیع امکانات بهداشتی و درمانی به هیچ یک از استان‌های دیگر مشابه نیست. استان‌های خراسان رضوی، اصفهان، فارس، خوزستان، آذربایجان شرقی و مازندران بسیار شبیه به هم هستند و سایر استان‌های کشور نیز از لحاظ برخورداری از امکانات بهداشتی و درمانی در یک سطح هستند. با توجه به نمودار^۲ نیز صورتک استان تهران نسبت به سایر استان‌ها بسیار بزرگتر و متفاوت‌تر است و این بیانگر این است که این استان نسبت به سایر استان‌ها از امکانات بیش‌تری برخوردار است. بعد از این استان‌های خراسان رضوی و فارس از امکانات بیش‌تری نسبت به سایر استان‌های کشور برخوردار هستند. استان‌های همدان و هرمزگان نیز صورتک‌های بسیار مشابه‌ای دارند و این بیانگر این است که این دو استان در سطح بسیار نزدیکی به هم هستند. همچنین گیلان و آذربایجان غربی بسیار مشابه به هم هستند. خوشه‌بندی استان‌ها مختلف با توجه به میزان توزیع امکانات بهداشتی و درمانی به روش سلسله‌مراتبی در نمودار^۳ سمت راست آمده است که با توجه به آن می‌توان به طور کلی‌تر استان‌های کشور را به سه خوشه تقسیم نمود.

قبل از خوشه‌بندی به روش k - میانگین بهتر است تعداد خوشه‌های بهینه را تعیین نمود برای این منظور می‌توان مجموع مربعات فواصل درون خوشه‌ای را به ازای تعداد خوشه‌های مختلف به دست آورد. نمودار^۳ سمت چپ که محور افقی بیانگر تعداد خوشه‌ها و محور عمودی بیانگر مجموع مربعات فواصل درون خوشه‌ای است را رسم کردیم، با توجه به شکل از آنجایی که مجموع مربعات فواصل درون خوشه‌ای زمانی که تعداد خوشه‌ها ۳ است، کمترین مقدار را می‌گیرد و این کمیت از تعداد ۳ خوشه به بعد به مقدار کمی تغییر می‌کند. تعداد خوشه بهینه ۳ در نظر گرفته می‌شود. در نتیجه با اجرای خوشه‌بندی k - میانگین با ۳ خوشه و با توجه به میانگین‌های حاصل از این روش می‌توان استان‌های کشور را به سه سطح بیش‌ترین امکانات بهداشتی و درمانی شامل شهر تهران، امکانات بهداشتی متوسط شامل شهرهای بزرگ خراسان رضوی، اصفهان، فارس، خوزستان، آذربایجان شرقی و مازندران و کمترین امکانات بهداشتی و درمانی شامل سایر استان‌های کشور، تقسیم می‌شوند (در نمودار^۵ نتایج حاصل از اجرای روش k - میانگین به صورت نمایش گرافیکی در قالب نقشه ایران مشخص شده است).

بحث و نتیجه‌گیری

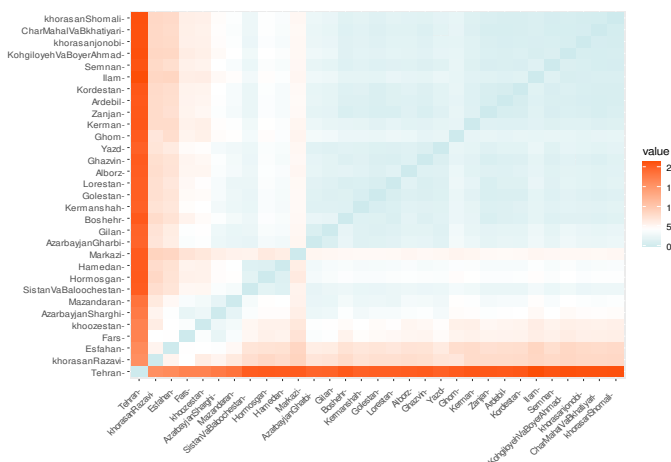
با توجه به اهمیت بهداشت و درمان و رفاه جامعه سطح برخورداری از امکانات بهداشتی و درمانی یکی از فاکتورهای بسیار مهم توسعه‌یافتگی هر کشور و هر استان محسوب می‌شود. در همین راستا تعیین سطح برخورداری از امکانات بهداشتی و درمانی و شناسایی استان‌های مشابه به موضوعی است که می‌توان با استفاده از آن به نتایج مهمی دست یافت. تعیین تشابه استان‌های مختلف کشور با استفاده از روش‌های خوشه‌بندی k - میانگین، صورتک چرئف و خوشه‌بندی سلسله‌مراتبی انجام شد. نتایج حاصل از اجرای روش k - میانگین در نمودار^۵ قابل ملاحظه است. همانطور که مشخص است، استان تهران نسبت به سایر استان‌های کشور از امکانات بهداشتی و درمانی قابل توجهی برخوردار است. استان‌های مازندران، آذربایجان شرقی، خراسان رضوی، اصفهان، فارس و خوزستان بعد از استان تهران بیش‌ترین امکانات بهداشتی و درمانی را دارند.

^۱ Dendrogram

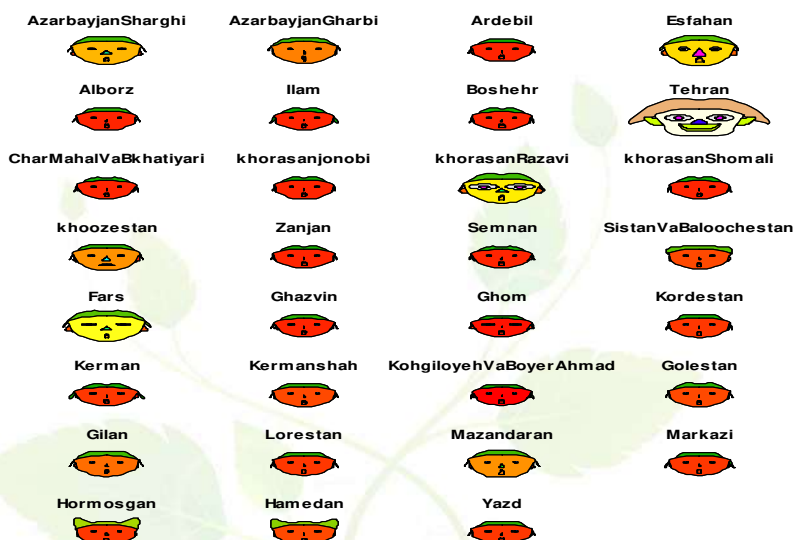
PDF Compressor Free Version



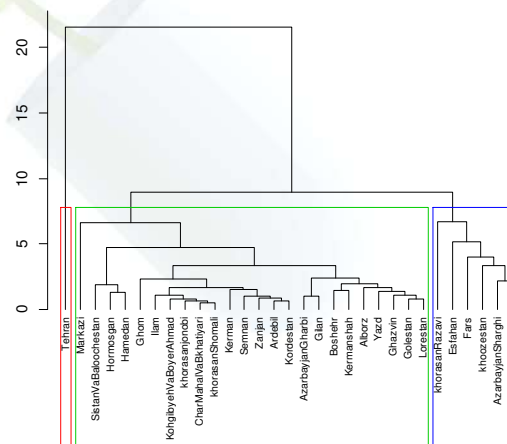
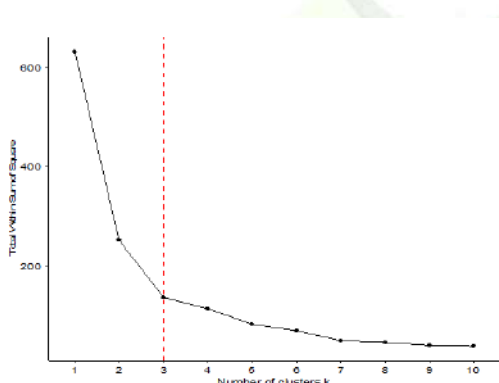
Network on Research and Postgraduate Education in Biophysics, Biotechnology and Environmental Health



نمودار ۱- نقشه حرارتی استان های مختلف کشور بر اساس توزیع امکانات بهداشتی و درمانی.



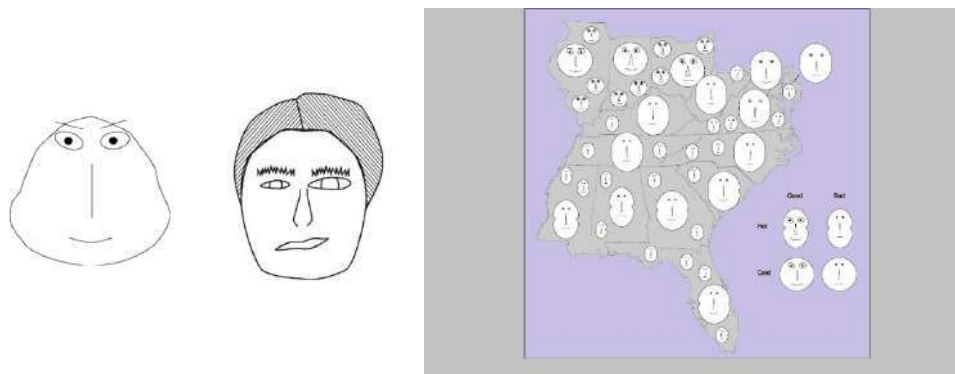
نمودار ۲- صورت چرنف استان های مختلف کشور بر اساس توزیع امکانات بهداشتی و درمانی.



PDF Compressor Free Version



نمودار ۳- سمت راست خوشه‌بندی استان‌های مختلف کشور بر اساس توزیع امکانات بهداشتی و درمانی به روش سلسله‌مراتبی، سمت چپ تعداد خوشه‌های بهینه برای خوشه‌بندی استان‌های مختلف کشور بر اساس توزیع امکانات بهداشتی و درمانی به روش k-میانی.



نمودار ۴- سمت راست صورتک چرئف به عنوان نماد نقشه برای نشان دادن تغییرات اجتماعی و اقتصادی برای لس آنجلس، وسط صورتک نامتقارن، سمت چپ صورتک چرئف اصلی.



نمودار ۵- نمایش گرافیکی از خوشه‌بندی استان‌های مختلف کشور بر اساس توزیع امکانات بهداشتی و درمانی به روش k-میانی.

مراجع:

- [1] M. Ahmed, R. Seraj, and S. M. S. Islam, "The k-means algorithm: a comprehensive survey and performance evaluation," *Electronics*, 9(8), PP.1295, 2020.
- [2] A. K. Jain, "Data clustering: 50 years beyond K-means," *Pattern recognition letters*, 31(8), PP. 651-666, 2010.
- [3] D. Pollard, "Strong consistency of k-means clustering," *The Annals of Statistics*, 9(1), PP. 135-140, 1981.
- [4] D. Fisher, L. Xu, J.R. Carnes, Y. Reich, J. Fenves, J. Chen, R. Shiavi, G. Biswas, and J. Weinberg, "Applying AI clustering to engineering tasks," *IEEE Expert*, 8(6), PP.51-60, 1993.
- [5] M. E. Celebi, "Partitional clustering algorithms," Springer, PP. 79-98, 2014.
- [6] K. Y. Yeung, D. R. Haynor, and W. L. Ruzzo, "Validating clustering for gene expression data," *Bioinformatics*, 17(4), PP.309-318, 2001.
- [7] T. Gupta and S. P. Panda, "A comparison of k-means clustering algorithm and clara clustering algorithm on iris dataset," *International Journal of Engineering and Technology*, 7(4), PP. 4766-4768, 2018.

PDF Compressor Free Version



- [۸] خاکباز، محمدحسین، خوشه‌بندی و برچسب‌زنی کاربران وبسایت با استفاده از روش‌های داده‌کاوی، دانشگاه تربیت مدرس، ۱۳۸۵.
- [۹] حسینی باکمان، محمدحسین، به کارگیری تکنیک‌های داده‌کاوی جهت بهبود مدیریت ارتباط با مشتری در صنعت بانکداری، علامه طباطبائی، ۱۳۸۸.
- [۱۰] شباک، اشکان؛ محمدی، عزت‌الله؛ کرامتی، ودود؛ میرزایی، مریم؛ موسوی، محسن، بررسی شناورسازی ساعات کاری ادارات در شهر تهران در شرایط همه‌گیری ویروس کرونا، تهران پژوهشکده آمار، مرکز آمار ایران، ۱۳۹۹.
- [11] J. MacQueen, "Some methods For classification And analysis Of multivariate observations," In Proceedings Of the fifth Berkeley symposium On mathematical statistics And probability, 1(14), PP. 281-297, 1967.
- [12] H. Chernoff, "The use of faces To represent points In k-dimensional space graphically," Journal Of the American Statistical Association, 68(342), PP. 361-368, 1973.
- [13] R. Gnanadesikan, J. R. Kettenring, and J. M. Landwehr, "Interpreting and assessing the results of cluster analyses," Bulletin of the International Statistical Institute, 47(2), PP. 451-463, 1977.
- [14] H. Wainer, "Graphic experiment In display Of nine variables uses faces To show multiple properties Of States," Newsletter Of the Bureau Of Social Sciences Research, 13, PP. 2-3, 1979.
- [15] B. Flury and H. Riedwyl, "Graphical representation Of multivariate data By means Of asymmetrical faces," Journal Of the American Statistical Association, 76(376), PP. 757-765, 1981.
- [16] D. R. Montello and M. Gray, "Miscommunicating With isoline preference maps: Design principles For thematic maps," Cartographic Perspectives, 1(50), PP. 24-33, 2005.
- [17] R. Song, Z. Zhao, and X. Wang, "An application Of the V-system To the clustering Of Chernoff faces," Computers And Graphics, 34(5), PP. 529-536, 2010.
- [۱۸] میرزایی، مریم، خوشه‌بندی در رگرسیون بعد بالا، پایان‌نامه کارشناسی ارشد، دانشگاه تربیت مدرس، ۱۳۹۸.

Cluster analysis of the distribution of sanitation and curative facilities of Iran provinces

1st* Mirzaee, 2nd baghfalaki, 3rd Maanavi

¹ Statistical Research and Training Center, Tehran, Iran

² Department of Statistics, Faculty of Mathematical Sciences, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran

³ Social Determinants of Health Research Center, Semnan University of Medical Sciences, Semnan, Iran
mmaryammirzaie73@gmail.com

Abstract— Since sanitation and curative plays a very important role in enjoying social welfare, one of the main goals of policy makers should be to facilitate people's access to health services in society. Therefore, the distribution of sanitation and curative facilities is one of the most important factors in the development of a country. In this regard, this paper has tried to discuss how to distribute of these facilities throughout the country and identify provinces that are similar in terms of sanitation and curative facilities. It also discusses the provinces that have the most, average and minimum of these facilities. For this purpose, the k-mean method and visualization methods such as Chernoff face and hierarchical clustering have been used. By using these methods, Tehran province has the most sanitation and curative facilities with a significant difference. The provinces of Khorasan Razavi, Isfahan, Fars, East Azerbaijan, Khuzestan and Mazandaran have the most sanitation and curative facilities after Tehran and are similar in terms of having the mentioned facilities.

Keywords— Chernoff face, clustering, hierarchical, k-means, sanitation and curative facilities

PDF Compressor Free Version



معادلات دیفرانسیل و سیستم‌های دینامیکی

Differential Equations and Dynamical Systems

PDF Compressor Free Version



سخنرانی‌ها

Lectures

تاثیر کسر حجمی، عدد رینولدز و نرخ اتساع دیواره نفوذپذیر بر جریان انتقال حرارت نانوسیال طلا-مس خون با استفاده از روش عددی تجزیه آدومیان

اله بخش یزدانی چراتی^{۱*}، زهره عظیمی^۲

^{۱،۲} دانشکده علوم ریاضی، دانشگاه مازندران، بابلسر، ایران

yazdani@umz.ac.ir

چکیده: در این مقاله، به بررسی تاثیرات کسر حجمی، عدد رینولدز و نرخ اتساع در دیواره‌های نفوذپذیر بدن در مدل جریان انتقال حرارت نانوسیال طلا-مس خون پرداخته شده است. برای این منظور خون را به عنوان سیال پایه در نظر می‌گیریم که در آن واحدهایی از نانوذرات طلا یا مس تزریق شده است. مدل ریاضی این پدیده به صورت معادله غیرخطی از مرتبه چهارم است. در این مقاله، برای حل عددی این مدل غیرخطی با شرایط مرزی از روش تجزیه آدومیان استفاده شده است. با توجه به نتایج بدست آمده، می‌توان دریافت که با افزایش تعداد واحدهای نانوذره طلا-مس در سیال پایه، خواص حرارتی چه تغییری خواهد داشت.

کلید واژه‌ها: عدد رینولدز، جریان نانوسیال، نرخ اتساع دیواره، کسر حجمی، روش تجزیه آدومیان

۱. مقدمه

مطالعات مربوط به نانوسیالات به دلیل کاربردهای جذاب آن در پزشکی، گرما درمانی، داروسازی، تصویر برداری پزشکی، سیستم‌های الکترومکانیکی، خنک کننده‌های صنعتی، ذخیره انرژی، جذب خورشیدی و غیره مورد توجه بسیاری از محققان قرار گرفته است [۱]. در این بخش، به بیان مدل ریاضی جریان نانوسیال طلا-مس خون می‌پردازیم. مدلی که در این مقاله انتخاب کرده‌ایم، با استفاده از قوانین پیوستگی، مومنتوم و انرژی بدست آمده است. همچنین، برای محاسبه خواص نانوسیال از مدل بریکمن و ژوان و لی استفاده شده است. با توجه به مفروضات فوق، معادله دیفرانسیل معمولی غیرخطی به صورت زیر مدل می‌شود [۲]

$$(1) \quad f^4(\zeta) + \alpha \phi(\zeta f'''(\zeta) + 3f''(\zeta)) + \phi R f(\zeta) f'''(\zeta) - \phi R f'(\zeta) f''(\zeta) = 0,$$

که یک معادله غیرخطی مرتبه چهارم است و شرایط مرزی نیز به صورت زیر درخواهند آمد:

$$(2) \quad f'(1) = -\lambda f''(1), \quad f(1) = 1, \quad f''(0) = 0, \quad f(0) = 0$$

که در آن $\alpha = \frac{a_0}{v}$ ، نرخ اتساع دیواره نفوذپذیر با سرعت v است و $a = a(t)$ ، فاصله مبدا فرضی تا دیواره نفوذپذیر در لحظه t و $\dot{a}(t)$ سرعت جریان سیال از دیواره نفوذپذیر در لحظه t است. همچنین $\phi = \frac{\mu_f \rho_{nf}}{\mu_{nf} \rho_f}$ که در آن μ_{nf} ویسکوزیته نانوسیال، μ_f ویسکوزیته سیال پایه، ρ_{nf} چگالی نانوسیال، ρ_f چگالی سیال پایه، ϕ تراکم حجمی نانوسیال است که

PDF Compressor Free Version

برای بیان غلظت یک ذره در یک سیال استفاده می شود و $R = \frac{a\bar{v}}{v_f}$ ، عدد رینولدز است که برای پیش بینی الگوی جریان از آن استفاده می شود. در این پژوهش قصد داریم مدل (۱) را با استفاده از روش عددی تجزیه آدومیان حل کنیم.

۲. روش تجزیه آدومیان برای حل مدل

در این بخش، برای یافتن جواب عددی مدل غیرخطی مرتبه چهارم (۱) با شرایط مرزی (۲)، روش آدومیان را بکار بگیریم. برای این منظور معادله (۱) را به شکل عملگری

$$(3) \quad L_{\zeta,1} f(\zeta) + R_1 + N_1 = g_1(\zeta), \quad L_{\zeta,1} f(\zeta) = \frac{d^4}{d\zeta^4}$$

می نویسیم که در آن $g_1(\zeta)$ ، عبارت ناهمگن (۱)، R_1 ، عبارت خطی و N_1 ، عبارت غیرخطی (۱) هستند. با اعمال عملگر

$$(4) \quad L_{\zeta,i}^{-1}(\cdot) = \underbrace{\int_0^\zeta (\cdot) d\zeta}_{i \text{ بار}}, \quad i = 1, 2.$$

روی (۳) داریم:

$$(5) \quad L_{\zeta,1}^{-1}(L_{\zeta,1} f(\zeta)) = L_{\zeta,1}^{-1}(-R_1) - L_{\zeta,1}^{-1}(N_1) + L_{\zeta,1}^{-1}(g_1(\zeta)),$$

حال با در نظر گرفتن $N_1 = \sum_{n=0}^{\infty} A_n$ و با استفاده از چندجمله ای های آدومیان

$$A_k = \frac{1}{k!} \frac{d^n}{d\lambda^n} N \left(\sum_{n=0}^{\infty} u_n \lambda^n \right) \Big|_{\lambda=0},$$

عبارات غیرخطی $L_{\zeta,1}^{-1}(N_1)$ را محاسبه می کنیم. جواب معادلات غیرخطی (۱) به صورت زیر در خواهد آمد:

$$(6) \quad f(\zeta) = f_0(\zeta) + f_1(\zeta) + f_2(\zeta) + \dots$$

۳. مثال عددی

در این بخش، با استفاده از جدول ۱ برای محاسبه پارامترهای موجود در مدل (۱)، جواب عددی را با استفاده از روش

جدول ۱. جدول داده ها

ویژگی ها	سیال پایه (خون)	طلا	مس
چگالی	۱۰۵۰	۱۹۳۰۰	۸۹۳۳
گرمای ویژه	۳۶۱۷	۱۲۹	۳۸۵
ظرفیت گرمایی	۰/۵۲	۳۱۰	۴۰۰

PDF Compressor Free Version

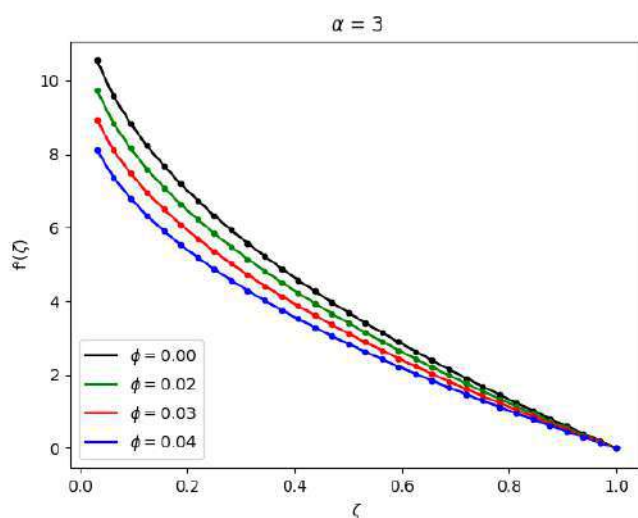


Network on Research and Postgraduate Education in Biophysics, Biotechnology and Environmental Health

تجزیه آدومیان به صورت زیر تقریب زده‌ایم:

$$f(\zeta) = 5.84159405677968e^{-14}\zeta^{21} + 1.22673475192373e^{-12}\zeta^{20} + 1.46256724024541e^{-11}\zeta^{19} \\ - 2.62677543048668e^{-10}\zeta^{18} + 1.30535699424889e^{-9}\zeta^{17} + 7.94030485816931e^{-9}\zeta^{16} \\ + 4.28159589192449e^{-10}\zeta^{15} - 3.37287083144368e^{-9}\zeta^{14} + 4.80875232580447e^{-8}\zeta^{13} \\ + 7.19461538927491e^{-7}\zeta^{12} - 3.85126637711296e^{-6}\zeta^{11} + 3.72085264050446e^{-5}\zeta^{10} \\ - 1.11625579215134e^{-10}\zeta^9 - 0.000267901390116321\zeta^7 + 0.00187530973081425\zeta^6 \\ + 0.0033755575154664\zeta^5 + \frac{\zeta^3}{6}$$

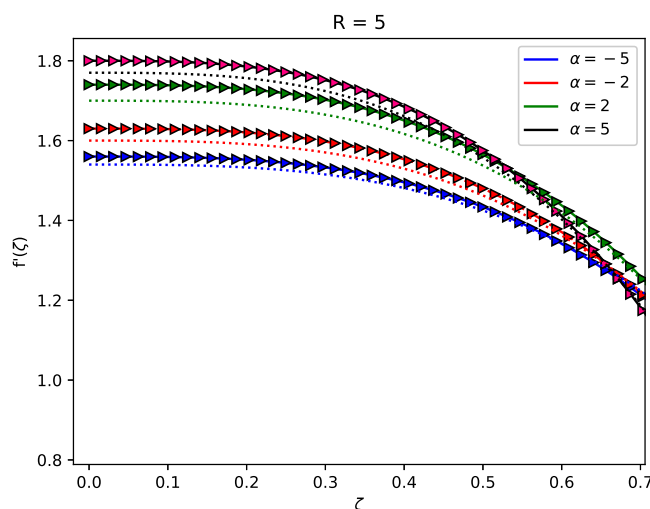
برای بررسی تاثیرات کسر حجمی، عدد رینولدز و نرخ اتساع در دیواره‌های نفوذپذیر بدن در مدل جریان انتقال حرارت نانوسیال طلا-مس خون، با استفاده از زبان برنامه‌نویسی پایتون، حالت‌های مختلف این عوامل تاثیرگذار را بررسی کرده‌ایم. ابتدا با در نظر گرفتن $\alpha = 3$ ، برای مقادیر مختلف کسر حجمی ϕ ، نتیجه اعمال روش تجزیه آدومیان را روی مدل (۱) در شکل ۱ نشان داده‌ایم.



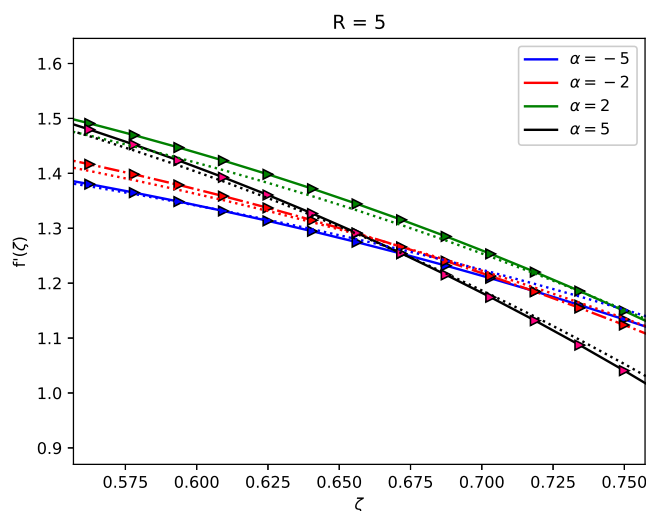
شکل ۱. تاثیر کسر حجمی بر سرعت انتقال حرارت نانوسیال طلا-مس خون در مدل (۱)

همان طور که در شکل ۱ مشاهده می‌شود، با افزایش کسر حجمی، سرعت انتقال حرارت نانوسیال کم می‌شود. در شکل (۲)، با در نظر گرفتن $R = 5$ یعنی تزریق ۵ واحد نانوذره طلا و یا مس در سیال پایه (خون)، نرخ اتساع دیواره نفوذپذیر بدن را نشان داده‌ایم. واضح است که با کاهش نرخ اتساع دیواره، سرعت انتقال حرارت بیشتر می‌شود. در همه شکل‌ها، خط‌های ساده، مربوط به نانوذره طلا و نقطه‌چین‌ها مربوط به نانوذره مس هستند. در شکل ۳ نیز، نمای نزدیک‌تری از نتایج را می‌بینید.

یکی از پارامترهای بسیار مهم در بررسی انتقال حرارت نانوسیالات، عدد رینولدز است. در شکل ۴، برای عدد رینولدز متفاوت و $\alpha = 3$ جواب‌های عددی مدل (۱) نشان داده شده است. با توجه به نمودار شکل ۴ در می‌یابیم که سرعت جریان انتقال حرارت نانوسیال طلا-مس با افزایش عدد رینولدز سرعت انتقال حرارت در دیواره‌های نفوذپذیر بدن افزایش می‌یابد.



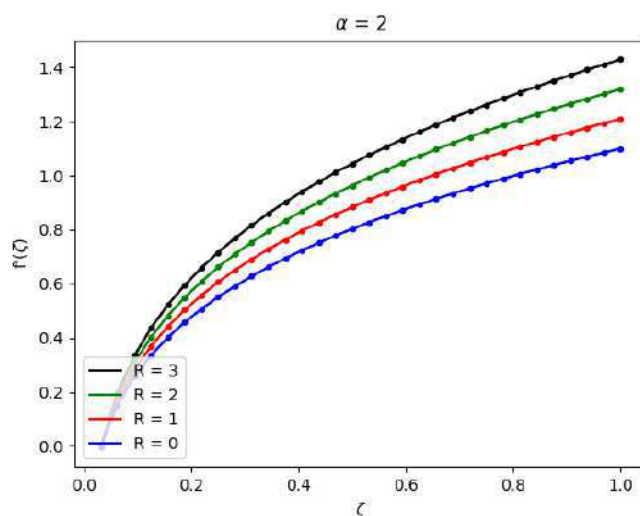
شکل ۲. تاثیر نرخ اتساع دیواره بر سرعت انتقال حرارت نانوسیال طلا-مس خون در مدل (۱)



شکل ۳. نمای نزدیک تر از قسمتی از نمودار ۲

۴. نتیجه گیری

سیالات معمولی مانند آب، روغن یا خون قابلیت انتقال حرارت پائینی را دارند. اما با اضافه کردن چند واحد نانوذره در آنها می توان این قابلیت مهم را افزایش داد. در مقاله حاضر، مدل جریان انتقال حرارت نانوسیال طلا-مس خون را در نظر گرفتیم. برای بررسی اثرات کسر حجمی، عدد رینولدز و نرخ اتساع در دیواره های نفوذپذیر بدن، مدل را با روش عددی تجزیه آدیامان حل نمودیم و نمودار نتایج بدست آمده را تفسیر کردیم و دریافتیم که در این مدل با افزایش عدد رینولدز، سرعت انتقال حرارت نانوسیال افزایش می یابد و کاهش نرخ اتساع دیواره های نفوذپذیر در بدن و افزایش کسر حجمی، باعث کاهش سرعت انتقال حرارت نانوسیال می شود.



شکل ۴. تاثیر عدد رینولدز بر سرعت انتقال حرارت نانوسیال طلا-مس خون در مدل (۱)

مراجع

- [1] O. Aliu, H. Sakidin, J. Foroozesh, N. Yahya, "Lattice Boltzmann application to nanofluids dynamics-A review." Journal of Molecular Liquids, 112284, 2019.
- [2] A. SubramanyamReddy, S. Srinivas, K. Jagadeshkumar, "Blood-gold/coppernanofluid flow between expanding or contracting permeable walls with slip effects." Materials Today: Proceedings, 9, 351-360, 2019.

The effect of volume fraction, Reynolds number and dilation rate of permeable wall of gold-copper nanofluid heat transfer fluid using numerical method of Adomian decomposition method

AllahBakhsh Yazdani Cherati¹, Zohre Azimi²

^{1,2} Faculty of Science, Mazandaran University, Babolsar, Iran

yazdani@umz.ac.ir

Abstract— In this paper, the effects of volume fraction, Reynolds number and dilation rate on the permeable walls of the body in the gold-copper-nanofluid heat transfer model of blood are investigated. For this purpose, we consider blood as the base fluid in which units of gold or copper nanoparticles are injected. The mathematical model of this phenomenon is in the form of non-linear equation of the fourth order. In this paper, the Adomian decomposition method is used to numerically solve this nonlinear model with boundary conditions. According to the obtained results, it can be understood that with increasing the number of gold-copper nanoparticles in the base fluid, what will be the thermal properties.

Keywords—Reynolds number, nanofluid flow, Dilation rate of permeable wall, Volume fraction, Adomian decomposition method

PDF Compressor Free Version



پوسترها

همه پوسترها به زبان انگلیسی هستند. آن‌ها را می‌توانید در بخش انگلیسی کتابچه ببینید.

Posters

All posters are in English. You can find them in the English section of the Booklet.

PDF Compressor Free Version



ریاضیات زیستی

Biomathematics

PDF Compressor Free Version



سخنرانی‌ها

Lectures

درآمدی بر ریاضیات زیستی

غلامرضا رکنی لموکی*

دانشکده ریاضی، آمار و علوم کامپیوتر، دانشکدگان علوم، دانشگاه تهران، تهران، ایران

* نویسنده مسئول: rokni@ut.ac.ir

چکیده: ریاضیات زیستی در سده بیست و یکم بسیار مورد توجه قرار گرفته است، ولی جنبه هایی از این توجهات به ویژه چگونگی شکل گیری آن همچنان ناگفته باقی مانده است. در این مقاله به اختصار به مسیری که در این راه طی شده است پرداخته می شود و به برخی از افق های پیش رو اشاره می گردد.

کلید واژه ها: ریاضیات زیستی، زیست ریاضی، نظریه های پایه، رنه دکارت، گالیلهو گالیله

۱- مقدمه

اغلب این طور تصور می شود که رابطه ریاضیات و زیست شناسی در سده بیستم شکل گرفته است و در سده های شانزدهم تا نوزدهم رابطه ای به قوت رابطه ریاضیات و فیزیک میان زیست شناسی و ریاضیات برقرار نبوده است. این پیش فرض زمانی مورد تردید قرار می گیرد که به نقش ریاضی دانان در شکل گیری تفکر مدرن در زیست شناسی توجه گردد. در سده بیستم مثال های بسیار شاخصی از شکل گیری فعالیت های زیست شناسانه توسط ریاضی دانان وجود دارد. هر چه به انتهای سده بیستم و آغاز سده بیست و یکم نزدیک می شویم، این شاخص ها قدرت مند تر می گردند. از جمله مسائلی که با جدیت مورد توجه ریاضی دانان قرار گرفته می توان به دیابت، قلب، غدد درون ریز، دستگاه عصبی، بینایی، بیو مکانیک، و تنفس و مدل های ریاضی آنها اشاره کرد [۱، ۲]. از دیگر تاثیرات متقابل ریاضیات و زیست شناسی، تاثیر بر جنبه های فلسفی و قوانین کلی حیات است. از افراد صورت دهنده مرز های نوین ریاضیات و زیست شناسی می توان به نوربرت وینر با نظریه سایبرنتیک اشاره کرد که مفهومی بین رشته ای بر اساس رابطه میان انسانها و ماشینها است. نظریه معادلات دیفرانسل، دستگاه های دینامیکی و نظریه کنترل، ابزار هایی بوده اند که توسط ریاضی دانان مورد استفاده قرار گرفتند. سده بیست و یکم طبیعتی متفاوت دارد. گویا باید انتظار ورود زیست شناسان را به حوزه ریاضیات داشته باشیم، به گونه ای به سختی بتوان تشخیص داد که ریاضی دان نیستند.

حضور ریاضی در حوزه های زیستی امری است که قدمت بسیار دارد به طوری که ریاضی معیار سنجش بسیاری از رخداد های زیستی بوده است، از ثبت داده ها تا به کارگیری منطق و روش شناسی ریاضی برای درک کارگرد مفاهیم زیستی. این دیدگاه با ابداع آنالیز ریاضی که صورت توسعه یافته حساب بی نهایت کوچک های نیوتن است، قوت گرفت و ریاضی در قامت پای ثابت گفتمان های زیستی قرار گرفت. در طی زمان ریاضی گسترش یافت و پا به پای آن نگرشی نوین در زیست شناسی تولد یافت که با عنوان ریاضیات زیستی شناخته می شود.

بر این اساس، ریاضیات زیستی مانند بسیاری دیگر از علوم بشری زاده ذهن و فکر بشر است و خلقت آن مرهون تقابل دو طرفه تجربه و اندیشه است. از این روست که برای آن پیدایش را قائلیم. از دیدی دیگر، مانند همه حوزه های دانش بشری هنگام ظهور در عالی ترین قامت ممکن خود قرار نداشته ولی در طی زمان تحول یافته و بر عمق آن افزوده شده است. این تحول در راستای تجربه مسائل نو و در راستای اندیشه ها و روش های نوین قرار داشته است. این امر موجب شناخت و معرفتی متفاوت برای انسان از حوزه های زیستی شد که بدون استفاده از چارچوب این اندیشه نوین اصولا مقدور نبود. به عنوان نمونه ای قدیمی از استفاده منطق ریاضی، و نه لزوما تکنیک ریاضی، در حوزه زیست می توان به مطالعه رولو [۱۶] در زمینه دیابت اشاره کرد. از دیگر موارد می توان مطالعه به دانزیگر [۱۷] و کشف پدیده نوسان-آرمش در تیروئید اشاره کرد. از دیدگاه های مبتنی بر نظریه های مدرن ریاضی مانند نظریه کنترل می توان به حوزه متابولیسم و ساختارهای بلوک دیگرامی و فلوچارتی آن، و نیز از دیگر نمونه های نگرش ریاضیات زیستی به مسائل پزشکی می توان به مطالعه دینامیکی مدیریت واحد های مراقبت های پزشکی مانند آی سی یو [۱۸] اشاره کرد.

ولی این همه انتظاری نیست که ممکن است ما از ریاضیات زیستی داشته باشیم. از عنوان ریاضیات زیستی، عنوان جدیدی نیز منشعب شده است که زیست ریاضی است. ریاضیات زیستی مفاهیم زیستی را به دنیای ریاضی وارد می کند و با ابزارهای ریاضی به ارائه استنباط هایی در باره آنها می پردازد. از دهه های پایانی سده بیستم حوزه هایی مانند علوم اعصاب ریاضی، علوم اعصاب محاسباتی و نظایر آن در این چارچوب شکل گرفتند. در مقابل زیست ریاضی به مسائل زیست شناسی در درون حوزه زیست شناسی با وارد کردن ابزار ریاضی می پردازد. در همین دوران حوزه هایی مانند سیستم بیولوژی، بیو انفورماتیک و نظایر آن در این چارچوب شکل گرفتند. این دو زمینه روز به روز به یکدیگر نزدیک تر می شوند به گونه ای که گاهی تمایز میان آنها دشوار است. در ریاضیات زیستی، مسائل نوین زیست شناسی برای ریاضی نقشی ایده بخش دارند، چنان که در سده های پیشین مکانیک برای ریاضی ایده بخشی می کرد. در زیست ریاضی، نقش ریاضی چون یک ابزار نوین است، چنان که از دیر باز میکروسکوپ ابزار مرسوم زیست شناسی بوده است [۱۹].

PDF Compressor Free Version

برای یک بررسی اجمالی به سده شانزدهم تا کنون اشاره می کنیم. جزییات بسیار زیادی در زمینه ریاضیات زیستی و زیست ریاضی پیش از این دوره و نیز در طی این دوره وجود دارد که طرح و شرح و بسط آنها نیازمند کارهای منسجمی است. در این مجمل، به اختصار به نوگرایی دکارت در دانش پزشکی و تنوع وجوه در دیدگاه های گالیله می پردازیم. سپس اشاره ای خواهیم داشت به سده بیستم و پس از آن.

۲- دکارت و نوگرایی در دانش پزشکی، و گالیله با وجوه متنوع

دکارت به عنوان نخستین فیلسوف نوگرای غرب و نیز به عنوان یک ریاضی دان بر نوع تفکر علمی جهان تاثیر شگرفی نهاد. در اثر مشهور دکارت با عنوان «گفتار در روش هدایت درست عقل» [۳] ضمن بر شمردن نقائص دانش بشری در حوزه پزشکی، به ایده هایی اشاره می کند که بر اساس آن به ارائه جزییاتی دقیق از بدن انسان بپردازد و قوانینی قابل اطمینان در پزشکی دریافت کند. او نوید توجه ای ویژه از جانب ریاضی دانان به زیست شناسی را بدست می دهد. پیش بینی او در طی زمان به وقوع پیوست. دکارت بر تاریخ پزشکی تاثیری عمیق داشته است [۱].

گالیله در تحولات چند سده اخیر بسیار دخیل بوده است. ما او را با نظریه نسبیت گالیله و کتاب «گفتار پیرامون دو علم جدید» [۴] می شناسیم و او را یک فیزیکدان، نورشناس، و کیهان شناس می دانیم. ولی باید به یاد داشته باشیم که او فیلسوفی است که بنیانگذار فلسفه طبیعی نوین و موثر بر بسیاری از تجربه های فکری بشر امروزی است. اندیشه های او هنوز محل مناقشه است [۷]، [۸]، [۱۲]. در حوزه زیست شناسی، گالیله از سه وجه مهم برخوردار است. او ابتدا به مدت سه سال دانشجوی پزشکی بوده است. دیدگاه گالیله در مطالعات فلسفه طبیعی در سایر حوزه های علوم مانند پزشکی و آناتومی نهادینه شد. رد توصیف قدیمی بدن انسان توسط او هم وزن رد هیات بطلمیوسی و فلسفه طبیعی ارسطو شمرده می شود. گالیله با ساخت تلسکوپ و میکروسکوپ ابزار را سر منشاء اکتشافات خود قرار داد و تاثیری شگرف و بدون نیاز به توضیح بر دانش پزشکی و زیست شناسی نهاد. گالیله، در وجه سوم خود، به عنوان فیزیکدان صاحب اثر «گفتار پیرامون دو علم جدید»، استاد و مبداء بیو مکانیک است و با به کار گیری مفاهیم استاتیک و دینامیک و قوانین مقیاس بندی خود ارتوپدی مدرن را شکل داد [۱۳].

از دوران دکارت و گالیله تا سده بیستم چند سده فاصله است که در هر مقطعی از آن گام های سترگی در راستای تعمیق ریاضیات زیستی برداشته شد. در نهایت، عنوان ریاضیان زیستی در سده بیستم نهادینه گردید.

۳- سده بیستم و پس از آن

بر اساس منابع موجود، سال ۱۹۲۰ را می توان به عنوان سال تولد ریاضیات زیستی خواند [۱۴]. نگارش منابع جامعی که در ریاضیات زیستی از سال ۱۹۴۰ آغاز شده اند [۶]، [۱۰]. در ابتدا کتاب ها عنوان هایی مانند «پرسشها»، «روشها» و «مبانی» داشته اند. هر چه به پایان سده بیستم نزدیکتر می شویم، عنوان ها به صورتی جدی تر مانند «مقدمه»، «مدل»، و در نهایت «ریاضیات زیستی» صورت می پذیرند و تک نگاره ها شکل می یابند. سابقه مجلات ریاضیات زیستی نیز به دوره زمانی ۱۹۴۰ و یا کمی قبل از آن بر می گردد. در نیمه دوم سده بیستم، همایش ها نیز در حوزه ریاضیات زیستی ظاهر می گردند که خبر از جامعه ای در حال شکل گیری در میان ریاضی دانان می دهد.

در سال های پایانی سده بیستم تا دو دهه اخیر سده بیست و یکم شاهد شکل گیری نظریه های پایه در زیست شناسی بر اساس دیدگاه ریاضی هستیم. این دیدگاه وضعیت یکطرفه پرداختن به زیست شناسی از جانب ریاضی دان ها را تغییر می دهد و زیست شناسان را به افرادی فعال در حوزه ساخت ابزار ریاضی مورد نیاز برای درک زیست شناسانه تبدیل می کند. یکی از این حوزه های مهم، نظریه ریاضی تکامل است [۱۱]. از حوزه های دیگر می توان به نظریه های کلاسیک مانند متریک ششبهانی [۹] که از جمله راه های ورود به دنیای زیست ریاضی جدید هستند اشاره کرد. همانگونه که در طی چند سده اخیر، تمایز میان فیزیکدان و ریاضی دان غیر ممکن شد، در آینده شاهد زیست شناسانی خواهیم بود که به اندازه یک فیزیکدان ریاضیدان نیز هستند.

پیدایش ریاضیات زیستی، همانند سایر علوم، محصول سده ها اندیشه بشری است و بالندگی آن محصول دقت نظر و ژرف اندیشی است که همچنان ادامه دارد.

مراجع:

- [1] Bayon H. P., René Descartes, 1596-1650, A Short Note on His Part in the History of medicine, *Proceedings of the Royal Society of Medicine*, Vol. 43, No. 11, pp. 783-785, 1950.
- [2] Mahan, Clare M., Chin Long Chiang, and John B. O'Sullivan, Mathematical Modeling of Early Diabetes Mellitus, *Mathematical Biosciences*, Vol. 84, No. 1, pp. 23-35, 1987.
- [3] René Descartes, Discourse on the Method of Rightly Conducting one's Reason and Seeking Truth in the Sciences, 1637.
- [4] Galileo Galilei (1564-1642), Dialogue Concerning the Two Chief World Systems, 1632.
- [5] Nielsen P. M., Le Grice I. J., Smail B. H., and Hunter P. J., Mathematical Model of Geometry and Fibrous Structure of the Heart, *American Journal of Physiology*, 260, 4, Pt. 2, H1365-78, 1991.

PDF Compressor Free Version



- [6] Rashevsky N., *Advances and Applications of Mathematical Biology*, The University of Chicago press, 1940.
- [7] Righini A., Galileo's New Paradigm: The Ultimate Inconvenient Truth, Challenging the Paradigm, *The Legacy of Galileo Symposium*, pp. 3-9, 2019.
- [8] Righini A., The Human and Scientific Tale of Galileo, Challenging the Paradigm, *The Legacy of Galileo Symposium*, pp. 101-119, 2019.
- [9] Shashahani S., A New Mathematical Framework for the Study of Linkage and Selection, *Memories of American Mathematical Society*, 211, 1979.
- [10] Swan G. W., A Bibliography of Mathematical Biology, In van den Driessche P, (eds) *Mathematical Problems in Biology*, Lecture Notes in Biomathematics, Vol 2. Springer, 1974.
- [11] Woese C. R., A New Biology for a New Century, *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, Vol. 68, No. 2, pp. 173-186, 2004.
- [12] Zanatta A., F. Zampieri, C. Basso, and G. Thiene, Galileo Galilei(1564-1642): Science vs. Faith, *Global Cardiology and Science Practice*, Vol. 2, pp. 10, 2017.
- [13] Jastifer J. R., L. H. Toledo-Pereyra, and P. A. Gustafson, Galileo(1564-1642)'s Contribution to Modern Orthopaedics, *Journal of Investigative Surgery*, Vol. 24, No. 4, 2011.
- [14] Israel G., On the Contribution of Volterra and Lotka to the Development of Modern Biomathematics, *History and Philosophy of the Life Sciences*, Vol. 10, No. 1, pp.37 - 49, 1988.
- [15] Rokni Lamouki, G. R., A view of relation between Biology and Mathematics: From 17th to 21st Century, *Iranian Journal of Biology*, Vol. 4, No. 8, pp. 7-25, 2021.
- [16] Rollo J., An Account of two Cases of the Diabetes Mellitus, *Annals of Medicine*, VI, pp. 85-105, 1797.
- [17] Danziger L., Elmergreen GL. The thyroid-pituitary homeostatic mechanism. *Bull. Math. Biol.*, 18:1-13, 1956.
- [18] Rokni Lamouki, G. R., Maleki, F., and Hajhosseini, A., A mathematical model for the admission process in intensive care units, *Commun Nonlinear Sci Numer Simulat*, 19, 8-18, 2014.
- [19] Cohen J. E., Mathematics Is Biology's Next Microscope, Only Better; Biology Is Mathematics' Next Physics, Only Better, *PLoS Biol* 2(12): e439, 2004.



On Biomathematics

Gholam Reza Rokni Lamouki*

School of Mathematics, Statistics and Computer Science, College of Science, University of Tehran, Tehran, Iran

* Corresponding Author: rokni@ut.ac.ir

Abstract— Mathematical Biology receives vast attention in the 21st century, but some parts of this attention such as its forming path are unclear. In this paper, this part is briefly discussed. Some of the future views are mentioned.

Keywords—Biomathematics, Mathematical Biology, Fundamental Theories, Rene Descartes, Galileo Galilei.

PDF Compressor Free Version



پوسترها

Posters

دینامیک‌ها و انشعاب‌های یک مدل اپیدمیک زمان گسسته SIR

مریم صمدی بروجنی^{۱*}، رضا خوش‌سیر قاضیانی^۲، زهره اسکندری شهرکی^۳

^۱ دانشکده علوم ریاضی، دانشگاه شهرکرد، شهرکرد، ایران

^۲ دانشکده علوم ریاضی، دانشگاه شهرکرد، شهرکرد، ایران

^۳ دانشکده علوم ریاضی، دانشگاه شهرکرد، شهرکرد، ایران

mayam.samadi9322@gmail.com

چکیده: این مقاله به بررسی رفتارهای دینامیکی یک مدل اپیدمیک زمان گسسته SIR می‌پردازد. پایداری نقطه ثابت اندمیک بررسی خواهد شد. نشان می‌دهیم که این مدل دارای انشعاب‌های هم بعد-۱ و هم بعد-۲ است. با استفاده از روش امتداد پیوسته و شبیه سازی عددی نتایج تحلیلی را ارزیابی کرده و رفتارهای پیچیده‌تر سیستم را تعیین می‌کنیم.

کلید واژه‌ها: مدل اپیدمیک زمان گسسته، پایداری، انشعابات هم بعد-۱ و ۲، شبیه سازی عددی، امتداد پیوسته

۱. مقدمه

شیوع وسیع آنفولانزا و وبا در قرن نوزدهم و کاهش شدید و بروز این بیماری در سال‌های بعد باعث شد که این سوال در اذهان اپیدمیولوژیست‌ها پدید آید که چرا بعضی بیماری‌های عفونی به ناگاه ایجاد اپیدمی کرده و بعد از بین رفته‌اند. طراحی یک مدل اپیدمیولوژیک بر مبنای ریاضیات تحت عنوان مدل SIR در پاسخ به این مدل شکل گرفت [۱، ۲، ۳، ۴، ۵]. هدف از بررسی مدل ریاضی همه‌گیری‌ها شناسایی مکانیسم‌هایی است که چنین الگوهای را تولید و نیز ارائه توصیفی منطقی از این اتفاقات به منظور فراهم کردن ابزار لازم برای کنترل بیماری است. یکی از عوامل مهم در بررسی بیماری‌های همه گیر عدد سرایت پایه یا نرخ شیوع یا نرخ تولید مثل اصلی یعنی R_0 است. این پارامتر شاخصی است برای اندازه‌گیری توان شیوع عوامل بیماری‌زا. از SIR برای ارزیابی توانایی یک بیماری عفونی برای حمله به یک جامعه استفاده می‌شود.

ما از مدل اپیدمیک زمان گسسته SIR زیر استفاده می‌کنیم.

$$(1) \quad \begin{cases} S_{n+1} = S_n + h(A - dS_n - \lambda S_n I_n), \\ I_{n+1} = I_n + h(\lambda S_n I_n - (d+r)I_n), \\ R_{n+1} = R_n + h(rI_n - dR_n), \\ N_{n+1} = N_n + h(S_n + I_n + R_n). \end{cases}$$

در این رابطه $N(t)$ ، $R(t)$ ، $I(t)$ و $S(t)$ نشان دهنده تعداد افراد مستعد، عفونی و بهبود یافته و تعداد کل افراد در زمان t هستند. A نرخ تولید جمعیت و d نرخ مرگ و میر طبیعی و r نرخ بهبودی افراد عفونی و λ نرخ ابتلا تعریف می‌شوند.

در پژوهش [۶] محققان دریافتند تعداد تولید مثل اصلی مدل (۱) برابر $R_0 = \frac{\beta A}{d(d+r)}$ است.

در این پژوهش ما روی رفتارهای دینامیکی مدل (۱) تمرکز داریم که شامل انشعاب هم بعد-۱ و ۲ و پدیده‌ی آشوب تحت تاثیر دو پارامتر h و λ می‌باشد [۷، ۸، ۹]. می‌بینیم که رفتار دینامیکی مدل (۱) برابر رفتار دینامیکی مدل زیر است

$$(2) \quad \begin{cases} S_{n+1} = S_n + h(A - dS_n - \lambda S_n I_n), \\ I_{n+1} = I_n + h(\lambda S_n I_n - (d+r)I_n). \end{cases}$$

PDF Compressor Free Version



Network on Research and Postgraduate Education in Biophysics, Biotechnology and Environmental Health

پارامترهای h و λ را به عنوان پارامترهای انشعاب انتخاب می‌کنیم تا وجود انشعاب‌های هم بعد-۱ و ۲ را برای مدل (۲) با استفاده از نظریه انشعاب ثابت کنیم. (i) اگر نرخ تولید مثل اولیه $1 < R_0$ باشد، آنگاه مدل (۲) یک نقطه ثابت بدون بیماری $E_0 = (\frac{A}{d}, 0)$ را دارد.

(ii) اگر نرخ تولید مثل اولیه $1 > R_0$ باشد، آنگاه مدل (۲) دارای دو نقطه ثابت بدون بیماری $E_0 = (\frac{A}{d}, 0)$ و نقطه ثابت اندمیک $E_1 = (S^*, I^*)$ است که $I^* = \frac{A\lambda - d(d+r)}{\lambda(d+r)}$ و $S^* = \frac{d+r}{\lambda}$. اگر نرخ تولید مثل اولیه $1 < R_0$ باشد، آنگاه داریم:

$$(i) \quad E_0 = (\frac{A}{d}, 0) \text{ مجانبی پایدار است هرگاه } \frac{2}{d} < h < \max\{\frac{2}{d}, \frac{2d}{d(d+r)}\}.$$

$$(ii) \quad E_0 = (\frac{A}{d}, 0) \text{ ناپایدار است، هرگاه } h > \max\{\frac{2}{d}, \frac{2d}{d(d+r)-A\lambda}\} \text{ یا } \frac{2}{d} < h < \frac{2d}{d(d+r)-A\lambda}.$$

$$(iii) \quad E_0 = (\frac{A}{d}, 0) \text{ غیرهذلولوی است، هرگاه } h = \frac{2}{d} \text{ یا } h = \frac{2d}{d(d+r)-A\lambda}. \text{ اگر نرخ تولید مثل اولیه } 1 > R_0 \text{ باشد، داریم}$$

$$(i) \quad E_1(S^*, I^*) \text{ مجانبی پایدار است، هرگاه یکی از شرایط زیر برقرار باشد.}$$

$$A) \quad (dR_0)^2 - \Psi(A\lambda - d(d+r)) \geq 0, \quad 0 < h < h_*,$$

$$B) \quad (dR_0)^2 - \Psi(A\lambda - d(d+r)) < 0, \quad 0 < h < h_{**}.$$

$$(ii) \quad E_1(S^*, I^*) \text{ ناپایدار است، هرگاه یکی از شرایط زیر برقرار باشد.}$$

$$A) \quad (dR_0)^2 - \Psi(A\lambda - d(d+r)) \geq 0, \quad h > h_{***},$$

$$B) \quad (dR_0)^2 - \Psi(A\lambda - d(d+r)) < 0, \quad h > h_{**},$$

$$C) \quad (dR_0)^2 - \Psi(A\lambda - d(d+r)) \geq 0, \quad h_* < h < h_{***}.$$

$$(iii) \quad E_1(S^*, I^*) \text{ غیرهذلولوی است، هرگاه یکی از شرایط زیر برقرار باشد.}$$

$$A) \quad (dR_0)^2 - \Psi(A\lambda - d(d+r)) \geq 0, \quad h = h_* \text{ یا } h_{***},$$

$$B) \quad (dR_0)^2 - \Psi(A\lambda - d(d+r)) < 0, \quad h = h_{**}.$$

که

$$h_* = \frac{A\lambda - (d+r)\sqrt{(dR_0)^2 - \Psi(A\lambda - d(d+r))}}{(d+r)[A\lambda - d(d+r)]},$$

$$h_{**} = \frac{A\lambda}{(d+r)[A\lambda - d(d+r)]},$$

$$h_{***} = \frac{A\lambda + (d+r)\sqrt{(dR_0)^2 - \Psi(A\lambda - d(d+r))}}{(d+r)[A\lambda - d(d+r)]}.$$

۲. انشعاب‌های هم بعد-۱ برای نقطه ثابت $E_1(S^*, I^*)$

(i) در سیستم (۲) در نقطه ثابت $E_1(S^*, I^*)$ به ازای مقدار پارامتر $\lambda = \frac{(d+r)^2 dh}{A(dh+hr-1)}$ انشعاب فلیپ ناتباهیده رخ می‌دهد.

$$t'_{PD} : (x, y, \lambda) = \left(\frac{A(hd+hr-1)}{(d+r)^2 dh}, \frac{A}{(d+r)^2 h}, \frac{(d^2 h^2 + dh^2 r - \Psi)(d+r)}{Ah(dh+hr-2)} \right),$$

که $h \neq \frac{2}{d+r}$ در این حالت انشعاب فلیپ ناتباهیده رخ می‌دهد به شرط آنکه

$$\frac{(d^2 h^2 + dh^2 r - \Psi)^2 (d+r)(dh+hr-2)(d^2 h + dhr - 2d - r)}{(dh-2)^2 (d^2 h^2 + dh^2 r - \Psi dh - \Psi hr + \Psi) A^2} \neq 0.$$

(ii) در سیستم (۲) به ازای مقدار پارامتر $\lambda = \frac{(d+r)^\gamma dh}{A(dh+hr-\gamma)}$ در نقطه ثابت E_1 انشعاب نایمارک ساکر ناتباهیده رخ می‌دهد.

$$t_{NS} : (x, y, \lambda) = \left(\frac{A(hd + hr - \imath)}{(d+r)dh}, \frac{A}{(d+r)\imath h}, \frac{(d+r)\imath dh}{A(dh + hr - \imath)} \right),$$

که در آن $h > \frac{1}{d+r}$ است.

۳. انشعاب‌های هم‌بعد-۲ برای نقطه ثابت E_1

در این قسمت، d ، r را پارامترهای ثابت و λ و h را پارامترهای آزاد در نظر می‌گیریم. سیستم (۲) انشعاب‌های موضعی

هم‌بعد-۲ زیر را دارد. در نقطه $t_{R2} : (x, y, \lambda, h)$ که

$$x = \frac{\sqrt{A(d+r+\sqrt{r(d+r)})}}{d(d+r)}, \quad y = -\frac{\sqrt{(-d+\sqrt{r(d+r)})}A}{(d+r)^2},$$

$$\lambda = \mathfrak{r} \frac{(d+r)^{\mathfrak{r}} d}{A(d+r+\sqrt{dr+r^{\mathfrak{r}}})}, \quad h = \mathfrak{r} \frac{d+r+\sqrt{dr+r^{\mathfrak{r}}}}{d(d+r)},$$

یک انشعاب رزونانس ۱:۲ ناتباهیده رخ می‌دهد. در نقطه $(x, y, \lambda, h) : t_{R3}$ که

$$x = \frac{\imath A(d+r+\sqrt{\Im d^{\Im}-\Im dr+r^{\Im}})}{\Im d(d+r)}, \quad y = -\frac{\imath (-d+\sqrt{-\Im d^{\Im}-\Im dr+r^{\Im}}-r)A}{(d+r)^{\Im}},$$

$$\lambda = \frac{(d+r)^{\Upsilon} d}{A(d+r+\sqrt{-\Upsilon d^{\Upsilon} - \Upsilon dr + r^{\Upsilon}})}, \quad h = \frac{\Upsilon d+r+\sqrt{-\Upsilon d^{\Upsilon} - \Upsilon dr + r^{\Upsilon}}}{\Upsilon \frac{d(d+r)}{A}},$$

یک انشعاب رزونانس ۱:۳ ناتباهیده است. در نقطه $t_{R\pi} : (x, y, \lambda, h)$

$$x = \frac{\sqrt{A(d+r+\sqrt{-d^r+r^r})}}{d(d+r)}, \quad y = -\frac{\sqrt{(-d+\sqrt{-d^r+r^r}-r)A}}{(d+r)^r},$$

$$\lambda = \frac{(d+r)^{\mathfrak{r}} d}{A(d+r+\sqrt{-d^{\mathfrak{r}}+r^{\mathfrak{r}}})}, \quad h = \frac{d+r+\sqrt{-d^{\mathfrak{r}}+r^{\mathfrak{r}}}}{d(d+r)},$$

یک انشعاب رزونانس ۱:۴ ناتباهیده است.

۴. تحلیل عددی انشعاب‌های E_1

در این قسمت، تحلیل عددی انشعابات مدل (۲) با استفاده از جعبه ابزار $MatcontM$ انجام می‌شود.

با استفاده از $MatcontM$ یک امتداد عددی از نقطه ثابت E_1 را به دست می‌آوریم. با در نظر گرفتن $A = 12, d = 0.4, r = 0.24$

و $h = 2/971$ به عنوان پارامترهای ثابت و در نظر گرفتن $x = 1/42$ و $y = 0/98$ به عنوان مقادیر اولیه برای نقطه ثابت E_1 و λ

به عنوان پارامتر انشعاب، گزارش $MatcontM$ به صورت زیر است.

$x = (۳/۰۰۰۰۰۰۰ \circ /۰۰۰۰۰۰۰ \circ /۲۱۳۳۳۳)$ در BP یک انشعاب

$x = (0.201908 \ 1.748808 \ 3.169762)$ در PD یک انشعاب

ضریب فرم نرمال PD برابر $0.2 - 4/120299e$

$x = (1/422248, 0/986095, 0/449992)$ در NS یک انشعاب

و ضریب فرم نرمال NS برابر $0.1 - 4.155^\circ e$.

طبق قضیه ۳، نقطه ثابت E_1 دارای انشعاب‌های فلیپ (تناوب دو برابر) و نالمارک ساگر است که در آن نقطه فلیپ به‌عنوان PD و

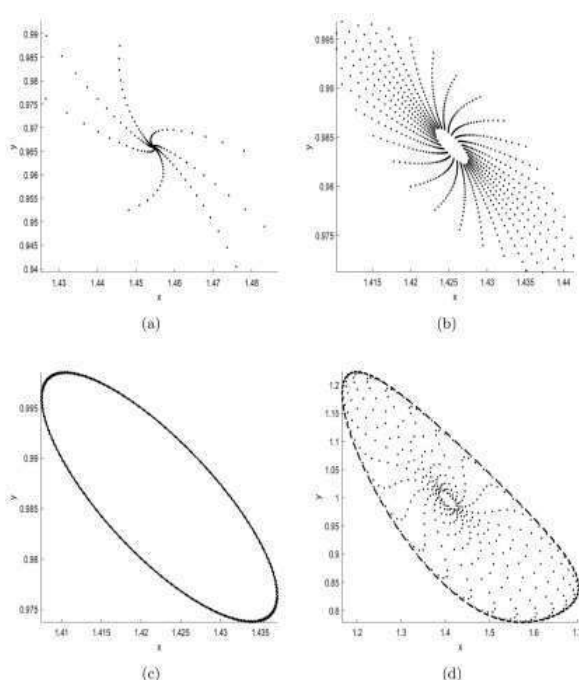
PDF Compressor Free Version



Network on Research and Postgraduate Education in Biophysics, Biotechnology and Environmental Health

نایمارک ساکر با NS نشان داده می‌شود. همچنین وجود انشعاب تبادل پایداری در E_1 باعث می‌شود که در گزارش $MatcontM$ به عنوان BP شناسایی شود. (شکل (۱) و (۲) را ببینید)

شکل ۱: امتداد نقطه ثابت E_1 در صفحه x و λ . نقطه انشعاب (BP) ، نقطه نایمارک ساکر (NS) و نقطه تناوب دو برابر (PD) بیان شده در قضایای ۳ و ۴

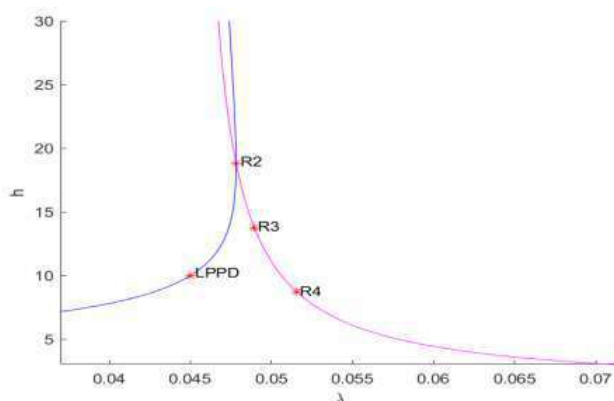


شکل ۲: (a) تصویر فاز سیستم (۲) برای $r = 0.24$, $A = 1/2$, $h = 2.971$ و $d = 0.4$. (b) آشوب قبل از انشعاب نایمارک ساکر برای $\lambda = 0.44$. (c) انشعاب نایمارک ساکر برای $\lambda = 0.449$. (d) منحنی پایای بسته ایجاد شده پس از انشعاب نایمارک ساکر برای $\lambda = 0.45$ و $\lambda = 0.455$.

همچنین طبق قضایای (۳) و (۳) نقطه ثابت E_1 انشعاب‌های روزنانس ۲:۱ و ۳:۱ دارد. در شکل (۳) منحنی NS ارائه شده است.

شکل ۳: منحنی انشعاب نایمارک ساکر تشکیل شده از انشعاب روزنانس ۲:۱ ($R2$)، روزنانس ۳:۱ ($R3$) و انشعاب چان سینر (CH)

به کمک قضایای (۳) و (۳) نقطه ثابت E_1 انشعاب‌های روزنانس ۲:۱، ۳:۱ و ۴:۱ دارد که گزارشات $MatcontM$ آن‌ها را با نمادهای $R2$ ، $R3$ و $R4$ نشان می‌دهد. شکل (۵) را ببینید.



شکل ۴: منحنی انشعابهای NS و PD

شکل ۵: منحنی انشعاب نایممارک ساکر و دو منحنی فلد مرتبه چهارم که از نقطه R_4 شروع می‌شوند.

شکل ۶: (a) منحنی NS تکرار چهارم. (b) منحنی PD تکرار چهارم.

مراجع

- [1] Allen, L. J., & Burgin, A. M. (1998). Comparison of deterministic and stochastic SIS and SIR models. Department of Mathematics and Statistics Technical Report Series, 98-003.
- [2] Bjørnstad, O. N., Finkenstädt, B. F., Grenfell, B. T. (2002). Dynamics of measles epidemics: estimating scaling of transmission rates using a time series SIR model. Ecological monographs, 72(2), 169-184.
- [3] Cao, H., Wu, H., & Wang, X. (2020). Bifurcation analysis of a discrete SIR epidemic model with constant recovery. Advances in Difference Equations, 2020(1), 1-20.
- [4] Li, J., Ma, Z., & Brauer, F. (2007). Global analysis of discrete-time SI and SIS epidemic models. Mathematical Biosciences Engineering, 4(4), 699.
- [5] Din, Q. (2016). Qualitative behavior of a discrete SIR epidemic model. International Journal of Biomathematics, 9(06), 1650092.
- [6] Hu, Z., Teng, Z., & Zhang, L. (2014). Stability and bifurcation analysis in a discrete SIR epidemic model. Mathematics and computers in Simulation, 97, 80-93.
- [7] Kuznetsov, Y. A. (2013). Elements of applied bifurcation theory (Vol. 112). Springer Science Business Media.
- [8] Kuznetsov, Y. A., & Meijer, H. G. (2019). Numerical bifurcation analysis of maps: from theory to software (Vol. 34). Cambridge University Press.
- [9] Eskandari, Z., & Alidousti, J. (2020). Stability and codimension 2 bifurcations of a discrete time SIR model. Journal of the Franklin Institute, 357(15), 10937-10959.

Dynamics and bifurcation of a discrete time SIR model

1st Maryam Samadi Borujeni^{1*}, 2nd Reza Khoshsiar Ghaziani², 3rd Zohreh Eskandari Shahraki³

¹ Mathematical Science, University of Shahrekord, Shahrekord, Iran

² Mathematical Science, University of Shahrekord, Shahrekord, Iran

³ Mathematical Science, University of Shahrekord, Shahrekord, Iran

maryam.samadi9322@gmail.com

PDF Compressor Free Version

Abstract— In this paper, a discrete-time epidemic model SIR is investigated. The stability of the endemic fixed point will be investigated. It has been shown that this model is affected by both codimension -1 and codimension-2 branches. Numerical simulation not only confirms the results of the analysis but also examines more complex behaviors from the model to the fourth order iteration.

Keywords—Discrete time epidemic model, Stability, Codimension-1 bifurcation, Codimension-2 bifurcation, Numerical simulation, Numerical continuation.



بررسی miRNA های کلیدی در سرطان مبتنی بر سرور آنلاین miRcancer

فرهاد کمندی^۱، محمدرضا عمادزاده^۲، مجتبی رنجبر^۳، سید امیرحسین محمدزاده حسینی مقری^۴

^۱ دانشکده زیست فناوری، دانشگاه تخصصی فناوری های نوین آمل، آمل، ایران

^۲ میکروبیولوژی، علوم پزشکی بابل، بابل، ایران

^۳ دانشکده زیست فناوری، دانشگاه تخصصی فناوری های نوین آمل، آمل، ایران

^۴ دانشکده زیست فناوری، دانشگاه تخصصی فناوری های نوین آمل، آمل، ایران

ranjbarmf@gmail.com

چکیده: سرطان دومین علت مرگ و میر در جهان پس از بیماری‌های قلبی و عروقی به شمار می‌آید. میکرو RNA ها (miRNA) گروهی از RNA های کوچک غیر کد کننده با طولی حدود ۱۹-۲۵ نوکلئوتید هستند که از نظر تکاملی به شدت محافظت شده اند و در تنظیم بیان ژن در سطح بعد از رونویسی نقش مهمی ایفا می‌کند. آنها نقش حیاتی را در فرآیندهای بیولوژیکی بدن همچون چرخه سلولی، رشد سلولی، تمایز سلولی و مرگ برنامه ریزی شده سلولی دارند.

هدف: در این مطالعه هدف ما بررسی miRNA های کلیدی در سرطان مبتنی بر سرور آنلاین miRcancer می‌باشد.

مواد و روش: در این مطالعه پس از دانلود داده از پایگاه miRcancer، به عنوان یک منبع آنلاین داده های تایید شده میکرو RNA در سرطان، داده های خام با استفاده از کد های دستوری در نرم افزار Excel بررسی شد و داده های نرمال شده توسط نرم افزار Graphpad Prism به نمایش درآمد. یافته‌ها: نهایتاً ما به ۳ میکرو RNA کلیدی شامل has-miR-21، has-miR-145 و has-miR-34a که برترتیب در ۲۶۱، ۱۴۴ و ۱۳۷ مطالعه in-vitro اثبات رسیده دست یافتیم. از این میان has-miR-21 در ۲۵۵ مطالعه سطح بیان بالا و تنها در ۶ مطالعه بیان پایین داشته و در مقابل، دو میکرو RNA has-miR-34a و miR-145 در اکثر مطالعات بیان پایینی داشتند که برترتیب در ۱۳۴ و ۱۲۵ مطالعه اثبات گشت و تنها در ۱۰ و ۱۲ مطالعه سطح بیان بالایی داشتند.

نتیجه‌گیری: ۳ میکرو RNA کلیدی شامل has-miR-21، has-miR-145 و has-miR-34a به عنوان اهداف امیدوار کننده در درمان انواع سرطان‌ها شناسایی و معرفی شدند.

کلمات کلیدی: میکرو RNA ها، سرطان، سرور آنلاین miRcancer

۱- مقدمه

سرطان دومین علت مرگ و میر در جهان پس از بیماری‌های قلبی و عروقی به شمار می‌آید. تا به امروز، پژوهشگران پیشرفت های قابل توجه ای در شناخت علل مختلف سرطان های انسان نموده اند. واژه "سرطان" به بیش از ۲۷۷ نوع بیماری مربوط می‌شود. دانشمندان مراحل تولید سرطان ها را تعیین کرده که چندین ژن موتاسیوندار باعث از هم گسیخته شدن نظم طبیعی تقسیم و تمایز سلول ها می‌شود. اختلالات ژنتیکی از طریق وراثتی و غیروراثتی موجب تحولات جدیدی در تنظیم رشد و تمایز سلولی می‌شود. [۱، ۲]. گروهی از ژن ها بطور مکرر باعث ایجاد ناهنجاری در سلول می‌شوند و نقش به سزایی در سرطانی شدن سلول بازی می‌کنند که شامل آنکوژن ها، ژن های مهارکننده تومور، ژن های ترمیم کننده DNA و ژن های آپوپتوتیک ۲ می‌شوند [۳]. به کمک پیشرفت های تکنولوژی در بیوانفورماتیک و تکنیک های مولکولی، اطلاعات زیادی بدست آمده که در شناخت زودرس بیماری سرطان کمک خواهد کرد و همچنین غربالگری به موقع برای بعضی از سرطان ها کمک موثری در تشخیص زودرس آن می‌نماید. اثرات دارو ها را روی بیماری های سرطان میتوان مدیریت و حتی عوارض جوانی آنها را پیشبینی کرد. در سال های اخیر مطالعات ژنتیک مولکولی اساس مکانیسم تولید سرطان ها را توجیه کرده است. نتیجه کل این مطالعات مولکولی منجر به این شد که سرطان ها جز بیماری های ژنتیکی هستند [۴].

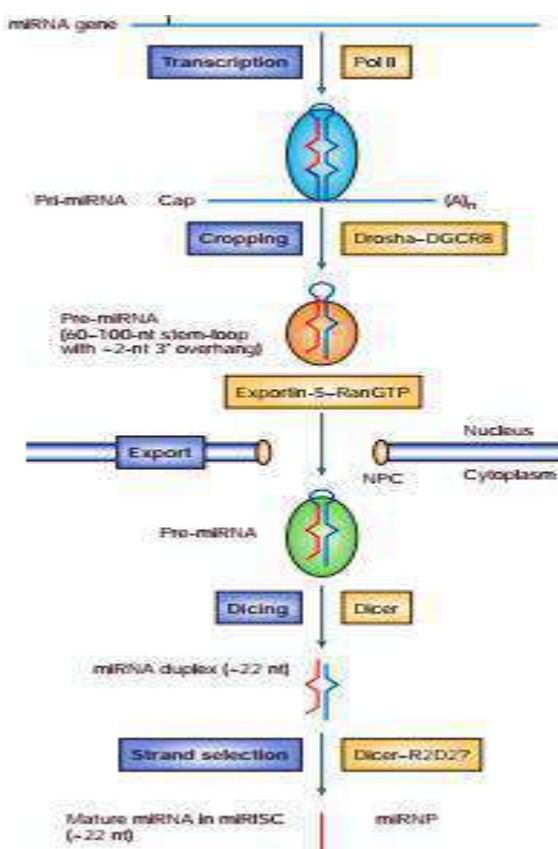
میکرو RNA ها (miRNAs) گروهی از RNA های کوچک غیر کد کننده با طولی حدود ۱۹-۲۵ نوکلئوتید هستند که از نظر تکاملی به شدت محافظت شده اند و در تنظیم بیان ژن در سطح بعد از رونویسی نقش مهمی ایفا می‌کند. آنها این عمل را با اتصال به توالی مکمل خود در توالی ۳' mRNA هدف انجام می‌دهند و به همین دلیل نقش حیاتی را در فرایندهای بیولوژیکی بدن همچون چرخه سلولی، رشد سلولی، تمایز سلولی و مرگ برنامه ریزی شده سلولی

¹ oncogenes

² apoptotic genes

PDF Compressor Free Version

دارند [۵]. مطالعات پیشنهاد می کنند که در طیف وسیعی از سرطان ها، تغییر در بیان miRNA رخ می دهد. miRNA ها چندین فرایند مرتبط با سرطان همانند تکثیر، آپوپتوز، مهاجرت و تهاجم را نیز کنترل می کنند [۶، ۷]. میکرو RNA ها در ترشح انسولین، خون سازی^۳ و همچنین در سیستم دفاعی و بیماری های ویروسی نیز دخالت دارند [۸]. تغییرات بیان میکرو RNA در سرطان، نخستین بار در لوسمی مزمن لنفاوی دیده شد [۹]. در حال حاضر میکرو RNA ها به عنوان یک عامل تنظیم کننده و کنترلی مهم در تنظیم بیان ژن در سطح پس از رونویسی مطرح می باشند. میکرو RNA ها در طی مسیری از روی ژن های microRNA ها در ژنوم رونویسی می شوند. به این صورت که ابتدا pri-microRNA توسط RNA پلی مراز ۳ از روی ژن نسخه برداری می شود و سپس به وسیله یک آنزیم RNase III به نام Drosha و پروتئین کمکی DGCR8 قسمتی از ساختار ثانویه آن برش داده می شود و به pre-microRNA با طول تقریبی ۷۰ نوکلئوتید با ساختار ثانویه ساقه و حلقه تبدیل می شود. سپس توسط اکسپورتین ۵ و فاکتور کمکی Ran-GTP از هسته به سیتوپلاسم منتقل می شود. در سیتوپلاسم با اتصال یک آنزیم RNase II به نام Dicer، میکرو RNA تبدیل به یک RNA ۲۲ نوکلئوتیدی توسط آنزیم می شود. سپس این میکرو RNA بالغ توانایی اتصال به mRNA هدف را از طریق برهم کنش بین دو توالی مکمل را خواهد داشت [۱۰]. با استفاده از مطالعات بیوانفورماتیک مشخص شده است که حدود ۳۰٪ از بیان ژن های کد کننده ی پروتئین های ژنوم انسان توسط میکرو RNA ها کنترل و تنظیم می شود [۱۱].



شکل ۱ مدل سنتز میکرو RNA [۱۲]

تغییرات میزان بیان microRNA ها در انواع بدخیمی ها در سرطان از جمله سرطان کولورکتال، پروستات، کبد، مثانه و تیروئید گزارش شده است [۱۳]. گزارشات نشان دهنده رابطه ی معنی داری میان افزایش بیان برخی از میکرو RNA ها و سرکوب بیان ژن های سرکوب کننده تومور و به دنبال آن افزایش تکثیر سلولی، تهاجم و ناپایداری ژنومی و در نهایت افزایش پیشرفت سرطان است [۱۵]. میکرو RNA ها مولکول های پایدار هستند که از تخریب به واسطه ی RNase حفاظت شده می باشند که این امر باعث توانمند کردن این مولکول ها به عنوان نشانگر های مولکولی در رشته های مختلف زیست شناسی شده است [۱۶]. اخیرا از میکرو RNA ها یا از anti-microRNA ها به تنهایی یا همراه با دارو ها، شیمی درمانی ها و رادیودرمانی برای درمان سرطان استفاده شده است [۱۷].

۲- مواد و روش

³ Hematopoiesis

⁴ Chronic lymphocytic leukemia (CLL)

PDF Compressor Free Version



Network on Research and Postgraduate Education in Biophysics, Biotechnology and Environmental Health

۱-۲ سرور miRCancer

در این مطالعه از دیتا بیس miRCancer (<http://mirccancer.ecu.edu/>) به عنوان یک منبع آنلاین داده های تایید شده سرطان مرتبط با میکرو RNA برای بررسی عملکرد میکرو RNA ها در بافت های سرطانی مختلف استفاده شد [۱۸]

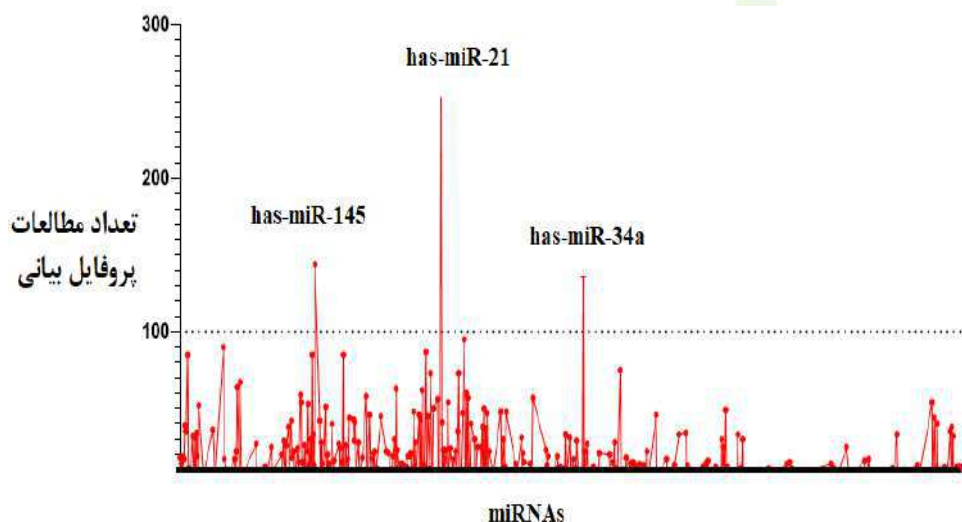
۲-۲ تجزیه و تحلیل آماری

داده های خام پس از استخراج و بازیابی از سرور آنلاین miRCancer با استفاده از کد های دستوری در نرم افزار Excel و داده های نرمال شده توسط نرم افزار Graphpad Prism به نمایش درآمد.

۳- یافته ها

۱-۳ انتخاب میکرو RNA های کلیدی

پس از استفاده از کد های دستوری در نرم افزار Excel، از تمامی میکرو RNA هایی که در پژوهش های آزمایشگاهی پروفایل بیانی معینی را به نمایش گذاشتند، ما به ۳ میکرو RNA کلیدی شامل has-miR-21، has-miR-145، has-miR-34a که به ترتیب در ۲۶۱، ۱۴۴ و ۱۳۷ مطالعه in-vitro به اثبات رسیده دست یافتیم (شکل ۲).

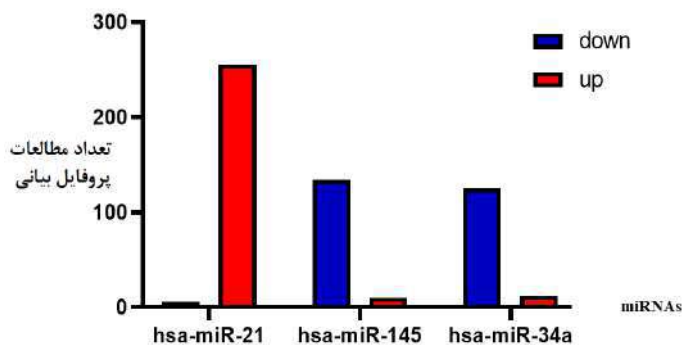


نمودار ۱. فراوانی مطالعات ۳ میکرو RNA کلیدی شامل has-miR-145، has-miR-21 و has-miR-34a در این مقاله.

۲-۳ بررسی پروفایل بیانی میکرو RNA های کلیدی

از بین ۳ میکرو RNA های کلیدی و پر مطالعه و بررسی پروفایل بیانی آنها نشان دادیم که اکثر میکرو RNA های کلیدی شامل has-miR-21، has-miR-145 و has-miR-34a به ترتیب سطح بیان بالا، پایین و پایین را از خود نشان دادند (شکل ۳). طبق جدول ۱ از این میان has-miR-21 در ۲۵۵ مطالعه سطح بیان بالا و تنها در ۶ مطالعه بیان پایین داشته و در مقابل دو میکرو RNA has-miR-145 و has-miR-34a در اکثر مطالعات بیان پایینی داشتند که به ترتیب در ۱۳۴ و ۱۲۵ مطالعه اثبات گشت و تنها در ۱۰ و ۱۲ مطالعه سطح بیان بالایی داشتند.

PDF Compressor Free Version



نمودار ۲- بررسی پروفایل بیانی ۳ میکرو RNA های کلیدی در این مقاله.

miRNAs	up	down
mir-21	255	6
mir-145	10	134
mir-34a	12	125

جدول ۱- تعداد پروفایل بیانی ۳ میکرو RNA های کلیدی در این مقاله.

۴- بحث و نتیجه گیری

مطالعات Yang و همکاران در سال ۲۰۱۳، نشان داد که miRNA-34a/c در سرطان پستان با متاستاز، کمتر بیان می شود و رابطه معکوس با مهاجرت و تهاجم سلولی دارد. آزمایش های تاییدی آنها نشان داد که افزایش بیان miRNA-34a در in-vitro باعث کاهش تهاجم و مهاجرت سلول های سرطانی شده. عملکرد miRNA-34a/c تا حدی توسط ژن هدف Fra-1، که یک انکوژن بالقوه در سرطان سینه است، تنظیم می شود. در ادامه آنها پیشنهاد کردند که miRNA-34a می تواند کاندید مناسبی برای درمان سرطان پستان باشد [۱۹]. You و همکاران در سال ۲۰۱۹، مشاهده کردند که بیان miRNA-21 در سرطان کولون نسبت به بافت مجاور نرمال آن افزایش قابل توجهی داشته است. و با متاستاز و تهاجم و متاستاز غدد لنفاوی در ارتباط بود [۲۰]. Wang و همکاران در سال ۲۰۰۹، نشان دادند که miRNA-145 در رده سلولی MCF-7 در مقایسه با رده سلولی نرمال اپیتلیال پستان انسان MCF10A کاهش بیان دارد. افزایش بیان miRNA-145 با استفاده از پلاسمید باعث مهار رشد رده سلولی MCF-7 و القای آپوپتوز شد. با مطالعات بیوانفورماتیک نشان دادند که ناحیه غیر کد شونده (3'UTR) ها ژن PTKN به طور مستقیم به miRNA-145 متصل می شود. در ادامه با افزایش بیان miRNA-145 در رده سلولی MCF-7 میزان بیان PTKN با کاهش mRNA کاهش یافت [۲۱]. Feng Zeng و همکاران در سال ۲۰۱۷، نشان دادند که بیان پروتئین CD44 در سرطان معده افزایش می یابد و باعث پیازشرفت سلولی های بنیادی سرطانی (CSC) با ساختار اسفنجی می شود. آنها miRNA-145 را با آزمایش های تاییدی به عنوان هدف mRNA ی CD44 معرفی کردند که با کاهش بیان miRNA-145 بیان CD44 افزایش می یابد که باعث مقاومت دارویی در درمان سرطان معده می شود [۲۲]. Zou و همکاران در سال ۲۰۱۲، مشاهده کردند که miRNA-145 در ۱۰۶ بافت سرطانی پستان در مقایسه با بافت نرمال به مقدار قابل توجهی کاهش بیان دارد که نقش مهمی در رگ زایی تومور، تهاجم و رشد تومور دارد. آنها مشاهده کردند که بیان miRNA-145 رابطه معکوس با مراحل بدخیمی در سرطان پستان دارد و VEGF و N-RAS را به عنوان اهداف miRNA-145 معرفی کردند. آنها اضافه کردند که miRNA-145 می تواند نقش مهمی در پیشرفت سرطان پستان داشته باشد و می تواند به عنوان عامل درمانی و تشخیصی مورد استفاده قرار بگیرد [۲۳]. Nugent و همکاران در سال ۲۰۱۲، مشاهده کردند که میزان miRNA-34a در سرم (circulating miR-34a) بیماران مبتلا به سرطان پستان و کلورکتال کاهش یافته است [۲۴].

۵- منابع

- [1] Vogelstein, B., et al., Genetic alterations during colorectal-tumor development. New England Journal of Medicine, 1988. 319(9): p. 525-532.
- [2] Vogelstein, B. and K.W. Kinzler, Cancer genes and the pathways they control. Nature medicine, 2004. 10(8): p. 789-799.
- [3] Weinstein, I.B. and A.K. Joe, Mechanisms of disease: oncogene addiction—a rationale for molecular targeting in cancer therapy. Nature clinical practice Oncology, 2006. 3(8): p. 448-457.

⁵ Cancer stem cell
⁶ sphere formation

PDF Compressor Free Version



- [4] Manning, A., et al., Molecular profiling techniques and bioinformatics in cancer research. European Journal of Surgical Oncology (EJSO), 2007. 33(3): p. 255-265.
- [5] Schneider, B.G., et al., Promoter DNA hypermethylation in gastric biopsies from subjects at high and low risk for gastric cancer. International journal of cancer, 2010. 127(11): p. 2588-2597.
- [6] Croce, C.M., Causes and consequences of microRNA dysregulation in cancer. Nature reviews genetics, 2009. 10(10): p. 704-714.
- [7] Ha, M. and V.N. Kim, Regulation of microRNA biogenesis. Nature reviews Molecular cell biology, 2014. 15(8): p. 509-524.
- [8] Giovannetti, E., et al., Molecular mechanisms underlying the role of microRNAs (miRNAs) in anticancer drug resistance and implications for clinical practice. Critical reviews in oncology/hematology, 2012. 81(2): p. 103-122.
- [9] Calin, G.A., et al., Frequent deletions and down-regulation of micro-RNA genes miR15 and miR16 at 13q14 in chronic lymphocytic leukemia. Proceedings of the national academy of sciences, 2002. 99(24): p. 15524-15529.
- [10] Brennecke, J., et al., Principles of microRNA-target recognition. PLoS Biol, 2005. 3(3): p. e85.
- [11] Lim, L.P., et al., Vertebrate microRNA genes. Science, 2003. 299(5612): p. 1540-1540.
- [12] Kim, V.N., MicroRNA biogenesis: coordinated cropping and dicing. Nature reviews Molecular cell biology, 2005. 6(5): p. 376-385.
- [13] Sun, K., et al., MicroRNA-221 inhibits CDKN1C/p57 expression in human colorectal carcinoma. Acta Pharmacologica Sinica, 2011. 32(3): p. 375-384.
- [14] Reis, S.T., et al., miR-21 may acts as an oncomir by targeting RECK, a matrix metalloproteinase regulator, in prostate cancer. BMC urology, 2012. 12(1): p. 1-7.
- [15] Buscaglia, L.E.B. and Y. Li, Apoptosis and the target genes of microRNA-21. Chinese journal of cancer, 2011. 30(6): p. 371.
- [16] To, K.K., et al., MicroRNAs in the prognosis and therapy of colorectal cancer: From bench to bedside. World journal of gastroenterology, 2018. 24(27): p. 2949.
- [17] Caldas, C. and J.D. Brenton, Sizing up miRNAs as cancer genes. Nature medicine, 2005. 11(7): p. 712-714.
- [18] Xie, B., et al., miRCancer: a microRNA-cancer association database constructed by text mining on literature. Bioinformatics, 2013. 29(5): p. 638-644.
- [19] Yang, S., et al., MicroRNA-34 suppresses breast cancer invasion and metastasis by directly targeting Fra-1. Oncogene, 2013. 32(36): p. 4294-4303.
- [20] You, C., et al., Expression of miR-21 and miR-138 in colon cancer and its effect on cell proliferation and prognosis. Oncology letters, 2019. 17(2): p. 2271-2277.
- [21] Wang, S., et al., miR-145 inhibits breast cancer cell growth through RTKN. International journal of oncology, 2009. 34(5): p. 1461-1466.
- [22] Zeng, J.-F., et al., MicroRNA-145 exerts tumor-suppressive and chemo-resistance lowering effects by targeting CD44 in gastric cancer. World journal of gastroenterology, 2017. 23(13): p. 2337.
- [23] Zou, C., et al., MiR-145 inhibits tumor angiogenesis and growth by N-RAS and VEGF. Cell cycle, 2012. 11(11): p. 2137-2145.
- [24] Nugent, M., N. Miller, and M. Kerin, Circulating miR - 34a levels are reduced in colorectal cancer. Journal of surgical oncology, 2012. 106(8): p. 947-952.



Network on Research and Postgraduate Education in Biophysics, Biotechnology and Environmental Health

Investigation of key miRNAs in cancer based on miRCancer online server

1st Farhad Kamandi¹, 2nd Mohammad Reza Emadzadeh², 3rd * Mojtaba Ranjbar³, 4th Seyed Amir Hossein Mohammadzadeh Hosseini Moghri

¹ biotechnology, University of Special Modern Technology, amol, iran

² microbiology, Babol Medical Sciences, Babol, Iran

³ biotechnology, University of Special Modern Technology, amol, iran

⁴ biotechnology, University of Special Modern Technology, amol, iran

ranjbarmf@gmail.com

Abstract— Cancer is the second leading cause of death in the world after cardiovascular disease. MicroRNAs (miRNAs) are a group of small non-coding RNAs with a length of about 19-25 nucleotides that are highly evolutionarily conserved and play an important role in regulating gene expression at the post-transcriptional

PDF Compressor Free Version



level. They play a vital role in the body's biological processes such as cell cycle, cell growth, cell differentiation, and programmed cell death.

Objective: In this study, our aim is to investigate key miRNAs in cancer tissue based on the miRCancer online server

Materials and Methods: In this study, after downloading data from the miRCancer database, as an online source of micro-RNA validated data on cancer, the raw data were analyzed using grammatical codes in Excel software and the data normalized and visualized by Graphpad Prism software.

Results: Finally, we obtained 3 key microRNAs including has-miR-21, has-miR-145, and has-miR-34a, which were proven in 261, 144, and 137 in-vitro studies, respectively. Of these, has-miR-21 had high expression levels in 255 studies and low expression in only 6 studies. In contrast, two micro-RNAs, has-miR-145 and has-miR-34a, had low expression in most studies, And 125 studies were proven and only 10 and 12 studies had a high level of expression.

Conclusion: Three key microRNAs including has-miR-21, has-miR-145, and has-miR-34a were identified and introduced as promising targets in the treatment of various cancers.

Keywords— *microRNAs, cancer, miRCancer*



Network on Research and Postgraduate Education in Biophysics, Biotechnology and Environmental Health



کاربرد ریاضیات در علوم زیستی

آزاده نیرومند^۱ و طیبه کوچک پور^۲

^۱ گروه زیست شناسی، دانشگاه پیام نور، تهران، ایران

^۲ گروه ریاضی، دانشگاه پیام نور، تهران، ایران

a_niroomand@pnu.ac.ir

چکیده:

زیست شناسی ریاضی (همچنین به عنوان زیست ریاضی یا زیست شناسی ریاضی و نظری نیز شناخته می شود) شاخه ای از زیست شناسی است که از مدل های ریاضی و تجزیه و تحلیل و بازنمایی موجودات زنده برای بررسی سیستم های حاکم بر ساختار، توسعه و رفتار سیستم های بیولوژیکی و درون آن استفاده می کند. ریاضیات زیستی با استفاده از ابزارهای ریاضیاتی جهت مطالعه سامانه های زیستی تمرکز می کند و به دنبال نمایش ریاضیاتی و مدل سازی فرایندهای زیستی با استفاده از فنون و ابزارهای ریاضیات کاربردی بوده که در پژوهش ها می توانند مفید واقع شوند. زیست شناسی ریاضی برای حل مسائل به جای استفاده از آزمایش ها برای اثبات نظریه هایی مانند همتهای زیست شناسی تجربی خود، بر رویکرد و تحلیل نظری تر تکیه می کند. در این مقاله سعی بر یاد آوری این نکته داریم که هیچ دانشی بدون ریاضیات امکان پذیر نیست. ریاضیات علم نظر و پایه تفکر آدمی است و موضوع آن، یافتن، توصیف و درک نظم است که در وضعیت های ظاهراً پیچیده و بی نظم نهفته است. نظریه های انتزاعی ریاضی بستگی مستقیمی با طبیعت دارند و می توانند برای تفسیر آن به کار روند. با مروری بر هندسه فرکتال، دنباله فیبوناچی، تقارن و کاربرد آنها در علوم زیستی نظمی را توصیف می کنیم که در وضعیت های ظاهراً پیچیده بیولوژی نهفته است.

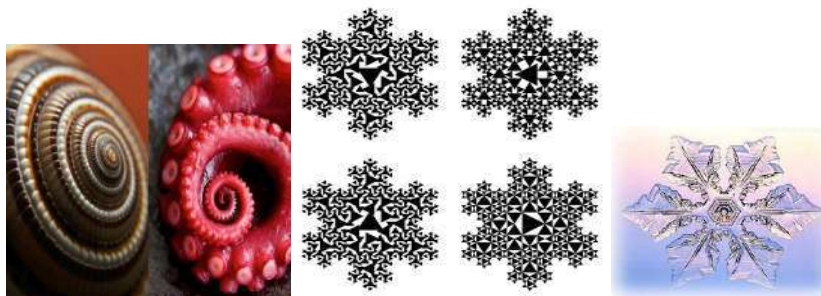
کلید واژه ها: ریاضیات زیستی، فیبوناچی، تقارن، هندسه فرکتال، نسبت طلایی.

۱- مقدمه

هندسه کلاسیک شامل شکل های منظم مانند مثلث، مربع و مستطیل است که توسط فیثاغورس و .. پایه گذاری شده اند و در مصنوعات ساخته شده توسط بشر مناسب می باشند. این هندسه در توصیف، سنجش و پیش بینی شکلهای ناهموار و غیر خطی طبیعت ناتوان است. در قرن نوزدهم وقتی ریاضی دانان با پدیده های نادری مانند مجموعه ی کانتور، تابع وایرشتراس منحنی صفحه پرکن پئانو و مانند آنها روبرو شدند که آنها را وادار به بازنگری بعضی از مفاهیم کرد. این موجودات چیزی جز فرکتال ها نبودند که در ابتدای قرن بیستم بررسی آن ها به بسط و تعمیم نظریه ی هندسی مجموعه هایی با بعد صحیح و کسری منجر گردید. کلمه ی فرکتال را اولین بار مندلبرایت در سال ۱۹۷۵ به کار برده است.

یکی از کاربردهای فرکتال ها در رمز کردن تصاویر و فشرده سازی اطلاعات است. با کمک کامپیوتر می توان تصاویر زیبایی از اشیای واقع در طبیعت مانند سرخس ها، درختها، ابرها، کوه ها و غیره تولید کرد. با ترکیب چند فرکتال مناظر و تصاویر زیبایی پدید می آید و تا هر درجه از دقت تقریب بهتری می توان به دست آورد. مثال دیگری از فرکتال ها برف دانه کخ می باشد که مثالی از خمی پیوسته است که با خودش تلاقی نداشته و در هر جزء آن نمایی از خودش وجود دارد، به عبارت دیگر هر قسمت آن با خودش مشابه است. (۱). خودتشابهی مرتبط با هندسه فرکتال که در نمونه های طبیعت دیده شده اند، این سوال را پیش روی ما قرار می دهد که چنین پدیده هایی به طور تصادفی اتفاق می افتد یا از یک نظم مشخص تابعیت می کند.

PDF Compressor Free Version

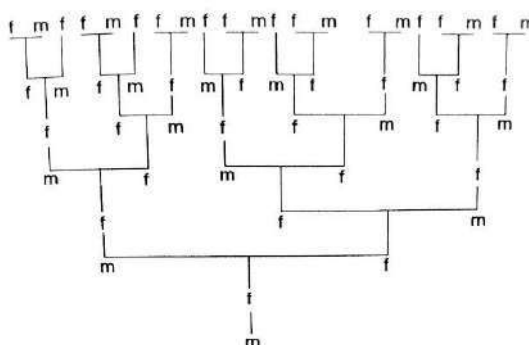


شکل ۱- انواع اشکال فرکتال در طبیعت

دنباله فیبوناچی

در شرایطی که هنوز یک معادله مشخص برای پدیده های طبیعت کشف نشده است، دنباله فیبوناچی و قوانین نسبت طلایی نقطه شروعی برای پیدا کردن روشی است که می تواند بعضی از پدیده های طبیعت را توصیف کند.

یک مثال از اعداد فیبوناچی توصیف ژن شناسی زنبورها بر حسب اعداد فیبوناچی است (۲). به این ترتیب که زنبور نر یا زنبور بیکار از تخم های بارور نشده سر در می آورند. تخم های بارور فقط زنبورهای ماده را بوجود می آورند. آنها یا کارگر می شوند یا ملکه، بنابراین شجره ی خانواده یک زنبور تنها را می توان مانند شکل ۲ رسم کرد.



شکل ۲- ژن شناسی زنبورهای مذکر (بی کار)، نر = m، ماده = f.

بین مقادیر مختلف اعداد فیبوناچی روابط متفاوتی مورد نظر قرار می گیرد یکی از این روابط نسبت

$$\frac{F_{n+1}}{F_n}$$

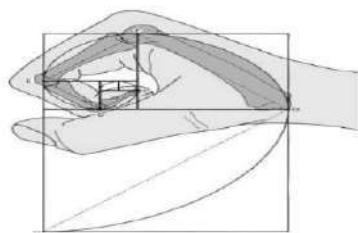
است که با افزایش n به نسبت طلایی میل می کند که با حرف یونانی τ نشان داده می شود.

یکی دیگر از شکل های سطح که به نسبت طلایی وابستگی دقیقی دارد مستطیل طلایی است. این مستطیل دارای اضلاعی هست که نسبت آنها برابر τ است. این مستطیل طلایی را می توان به یک مربع و یک مستطیل طلایی دیگر تقسیم کرد. این تورم اعداد خطی مستطیل را با عامل τ و مساحت آن را از طریق عامل τ^2 کاهش می دهد. با اتصال راسهای این سلسله از مستطیل های طلایی به کمک خم های مناسب مارپیچی بدست خواهد آمد که به محل تلاقی قطره های مستطیل های طلایی همگرا خواهد بود. این مارپیچ را مارپیچ طلایی می نامند. در طبیعت مارپیچ گوش انسان، صدف و مشت دست انسان به طور تقریبی به این مارپیچ طلایی مشابهت دارد.

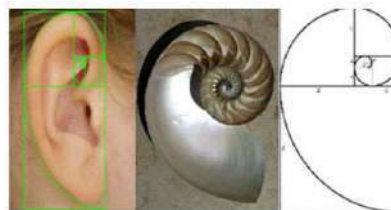
PDF Compressor Free Version



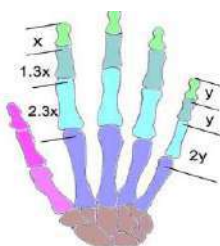
Network on Research and Postgraduate Education in Biophysics, Biotechnology and Environmental Health



شکل ۴- دست انسان روی مستطیل طلایی قرار دارد، با تقریب های مارپیچ طلایی



شکل ۳- مارپیچ طلایی در طبیعت



شکل ۵- طول بند انگشتان

در بدن انسان مثالهایی از دنباله فیبوناچی (نسبت های طلایی) موجود است، ولی تا کنون در مورد این مطلب زیاد بحث نشده است. دکتر ویلیام مطرح کرد که با مشت کردن دست، مارپیچ فیبوناچی شکل می گیرد. هندسه این شکل را می توان برپایه نسبت طول بندهای انگشتان و بر اساس ماهیچه های بازکننده و جمع کننده انگشتان (شست و نشانه) تخمین زد (۳). اما به سبب فقدان آمار و داده های مستند تجربی، معرفی حیزون طلایی با درجه ی خوبی از اطمینان قابل احراز نبوده است. در سال ۱۹۹۸، کوپتا تایید نمود که حرکت بندهای انگشتان بر الگوی تقریبی از حیزون طلایی دلالت می کند (۴).

نسبت قانون طلایی در تعریف آناتومی زیبایی نیز مطرح شده است. در حالت کلی، زیبایی صورت با تقارن آناتومیک در ارتباط است. یکی از طرح های اصلی صورت انسان، دهان و دندان می باشد. دندان پزشکی کوشیده است تا پارامترهای لبخند زیباشناختی را از دریچه کمی توصیف کند.

سال ۱۹۸۲، در ارتباط با نظم دندان ها و لبخند زیبا تحقیقات گسترده ای توسط ریکتس Ricketts انجام شد و از نسبت طلایی برای معالجه بیمارانش استفاده کرد (۵).

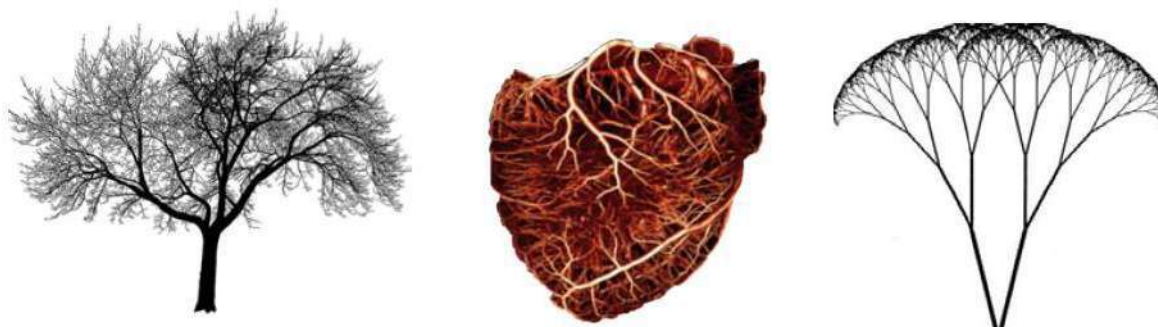
علت احتمالی این امر این است که ایده زیبایی خود یک اصطلاح ذهنی است و به طور ثابت قابل تعریف شدن نیست. در اصل تنوع زیستی، زیبایی را تشکیل می دهد در حالی که نسبت طلایی تناسب و تقارن در طراحی معماری را در طبیعت برجسته می کند.

رگهای خونی و آوندهای گیاهان

اگرچه رگهای خونی بدن انسان و آوندهای گیاهان ساختار فیزیولوژی متفاوتی دارند ولی عملکرد پایه ای و ظاهر بصری شباهت هایی دارند. اساس ساختار شبکه آوندی تقریباً مشابه اشکالی است که توسط هندسه فرکتال بوجود می آید. خواص ریاضی این ساختارها توسط خود تشابهی در هندسه فرکتال خلق می شود.

مچسون Mitchison در سال ۱۹۷۷ نشان داد که آرایش قرار گرفتن برگ روی ساقه از الگوی فیبوناچی پیروی می کند. اشریفان نیز بیان کرد، تعداد انشعابات که از رگ های قلب خارج می شود نیز دارای همین الگو است که این ادعا با مطالعاتشان روی ضایعات اسکروویک در عروق در آنجا نیز توزیعشان توزیع دنباله فیبوناچی است، تقویت شد.

PDF Compressor Free Version



شکل ۶- مقایسه بین درختان، رگهای خونی قلب و تصویر فراکتال.



Network on Research and Postgraduate Education in Biophysics, Biotechnology and Environmental Health

ژنوم انسان و فیبوناچی و فرکتال ها:

این احتمال که الگوی ساختاری DNA یک فرکتال باشد اولین بار به وسیله مندل بوت MENDEL BOLT مطرح شد. در اوایل ۱۹۹۰ برپایه نظریه اش، ثابت شد که ژنوم انسان شامل رفتار فرکتال، دنباله های فیبوناچی و نسبت طلایی است (۷و ۶).

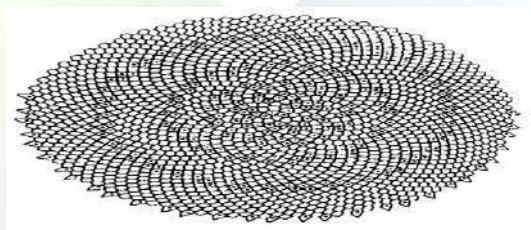
گیاه شناسی، جانورشناسی، تقارن، دنباله فیبوناچی و هندسه فرکتال

به دلیل اینکه تحقیقات بیشتری برای کشف نقش فیزیولوژیکی زیست شناسی لازم می باشد. فهم نقش کاربردی مفاهیم ممکن است کلیدی برای پیشرفت های کوانتومی در زمینه های مختلف مانند هوش مصنوعی، مهندسی پزشکی و ... می باشد.

نسبت طلایی در بسیاری از دستگاههای زیستی نقش آفرینی می کند. این نقش که به شکل های گوناگون جلوه گر شده است می تواند به خواص ریاضی نسبت طلایی ارتباط پیدا کند.

در رابطه با مارپیچ های رشد فیبوناچی گل آفتاب گردان که یکی از موضوعات مورد علاقه زیست شناسانی هست که در زمینه ریاضی کار می کنند را بررسی می کنیم. این گل بزرگ یکی از مشخص ترین و زیباترین نمونه های قوانین مخفی ریاضیات در طبیعت است، برای مثال دنباله فیبوناچی که هر ردیف در آن مجموع دو ردیف قبل است که در بسیاری از میوه ها از آناناس تا مخروط کاج دیده شده است.

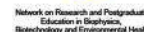
گل آفتابگردان یک مثال شناخته شده در چنین موردی است. یک الگوی مارپیچ شامل مارپیچ های ساعتگرد و پاد ساعتگرد، دنباله اعداد فیبوناچی هستند و به اندازه کلی گل و یک دانه ویژه بستگی دارند.



شکل ۷- نمونه یک دانه گل آفتابگردان

شاید شگفت آورترین رشد مارپیچ مرتبط با نسبت طلایی در شاخه نرم تنان، در حفره ی نوعی از حلزون ها (ناتیلوس Nautilus پومپیلوس) دیده شده است. این نوع حلزون در رده شکم پایان (گاستروپودا) Gastropoda قرار دارد. یک صدف متشکل از تعدادی حفره است. همانطور که جانور رشد می کند، حفره های بزرگتر را به شکل مارپیچ می سازد و حفره های کوچک تر بدون استفاده را می پوشاند. نسبت حجم حفره های متوالی به نسبت طلایی مرتبط است.

PDF Compressor Free Version



تقارن در علوم زیستی

بیشتر سیستمهای بیولوژیک دارای نمودی از تقارن هستند. تقارن با استفاده از نظریه گروه‌ها رسمیت پیدا می‌کند. این نظریه نه تنها به تقارن هندسی سیستم بلکه در تقارن دینامیکی آنها نیز به کار گرفته می‌شود. ایده‌ی اصلی تقارن دینامیکی و نظریه وشاخگی در گونه‌زایی، جنبش جانوری و قشر بینابین شکل پوشش پروتئینی ویروس در ارتباط است.

در بین گیاهان عالی، گیاهان گلدار آشکارترین تقارن پنج محوری را نمایان می‌کنند، گیاهان گل دار به دو رده تک لپه ای ها و دو لپه ای ها تقسیم می‌شوند. تک لپه ای ها دارای تقارن سه، شش یا دو محوری هستند. گلبرگ و دو لپه ای ها دارای تقارن چهار یا پنج محوری است. تقارن پنج محوری بر حسب شکل گلبرگ، می‌تواند اکیداً دورانی یا اینکه همزمان دورانی و انعکاسی باشد.

در سلسله جانوران عمومی ترین تقارن، تقارن پنج محوری در خارپوستان موجود است. رده لاله و شان از این شاخه که بیشتر آن ها از بین رفته و تنها از طریق سنگواره خود شناخته می‌شوند. اکثر اندام های این رده دارای تقارن پنج محوری و در برخی موارد تقارن ده محوری را به نمایش می‌گذارند.

نتیجه گیری

در کشف منشأ حیات به واسطه ی ریاضیات، رویداد نسبت طلایی، دنباله های فیبوناچی و تقارن در بسیاری از جنبه های زندگی در سطح کره زمین و در عالم گیاهی مشاهده شده است. از آنجایی که شناسایی به طور گسترده در زمینه های غیر زیستی مانند معماری و هنر بررسی شده، به خوبی در بیولوژی و بیولوژی انسان بررسی نشده است. اخیراً کارهایی در جهت بررسی پدیده ها در سطوح مختلف و سیستمهای آناتومی و فیزیولوژی انسان از ارتوپدی، دندانپزشکی، مارپیچ گوش انسان، سیستم قلبی عروقی تا ژنوم انسان، مستند شده است.

مراجع

- [۱] رضایی، مانی. (۱۳۷۰) هندسه فرکتال. مجله ریاضی دانشجویان دانشگاه صنعتی شریف، شماره سوم.
- [۲] معتمدی، منصور (ترجمه) ۱۳۸۵. نسبت طلایی و اعداد فیبوناچی. انتشارات خانه ریاضیات اصفهان.
- [3] Gupta A, Rash GS, Somia NN, Wachowiak MP, Jones J, Desoky A. The motion path of the digits. J Hand Surg Am. 1998; 23: 1038-1042.
- [4] Hamilton R, Dunsmuir RA. Radiographic assessment of the relative lengths of the bones of the fingers of the human hand. J Hand Surg Br. 2002; 27: 546-548.
- [5] Perez JC. Codon populations in single-stranded whole human genome DNA are fractal and fine-tuned by the Golden Ratio 1.618. Interdiscip Sci. 2010;2: 228-240.
- [6] Persaud, D. and P. O'Leary, J. Fibonacci Series, Golden Proportions, and the Human Biology. Austin Journal of Surgery. 2(5).2015.
- [7] Ricketts RM. The biologic significance of the divine proportion and Fibonacci series. Am J Orthod. 1982; 81: 351-370.

Application of mathematics in life sciences

Azadeh Niroomand¹ and Tayebeh Kochackpour²

¹* Department of Biology, Payame noor University, Tehran, Iran

² Department of Mathematic, Payame noor University, Tehran, Iran
a_niroomand@pnu.ac.ir

Abstract—Mathematical biology (also known as biomathematics or mathematical and theoretical biology) is a branch of biology that uses mathematical models and analyses and representations of living organisms to

PDF Compressor Free Version



examine the systems that govern structure, development, and behavior of and within biological systems. Mathematical biology relies on a more theoretical approach and analysis to solve problems rather than using experiments to prove theories like its experimental biology counterpart. In this article we try to remind you that no knowledge is possible without mathematics. Mathematics is the science of thought and the basis of human thought and it is about finding, describing and understanding the order that lies in seemingly complex and chaotic situations. Abstract mathematical theories are directly related to nature and can be used to interpret it. With a review of fractal geometry, we describe the Fibonacci sequence, symmetry, and their application in the regular biological sciences which lies in the seemingly complex situations of biology.

Keyword- Biological Mathematics, Fibonacci, Symmetry, Fractal Geometry, Golden Ratio



Network on Research and Postgraduate Education in Biophysics, Biotechnology and Environmental Health



PDF Compressor Free Version



آمار زیستی

Biostatistics

PDF Compressor Free Version



سخنرانی‌ها

Lectures

تحلیل بقاء بلندمدت بیماران سرطان کولورکتال با استفاده از مدل شفایافته غیر آمیخته

ریحانه صادقی^۱، حبیب الله اسماعیلی^۲، سعیده حاجبی خانیکی^۳، سودابه شهید ثالث^۴، وحید قوامی^۵*

^۱ دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

^۲ دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

^۳ دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

^۴ مرکز تحقیقات سرطان، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

^۵ دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

ghavamiv@mums.ac.ir



Network on Research and Postgraduate Education in Biophysics, Biotechnology and Environmental Health

چکیده: سرطان کولورکتال رایج ترین دلیل مرگ بر اثر سرطان در ایران است. هدف این مطالعه ارزیابی عوامل مرتبط با بقا و احتمال شفایافتگی بیماران سرطان کولون و رکتال با استفاده از مدل نیمه پارامتری شفایافته غیر آمیخته است. در این مطالعه کوهورت گذشته نگر، تعداد ۳۱۱ بیمار که طی سال های ۲۰۰۶ تا ۲۰۱۱ در بیمارستان امید مشهد مورد درمان قرار گرفته بودند، به مدت ۹ سال تا سال ۲۰۲۰ مورد پیگیری قرار گرفتند. میزان بقاء ۵ ساله بیماران دارای سرطان کولون و رکتال به ترتیب برابر ۰/۵۴ (۰/۶۱، ۰/۴۵) و ۰/۵۷ (۰/۶۵، ۰/۴۸) (۰/۹۵ CI) بود. نسبت شفایافتگی بیماران دارای سرطان کولون و رکتال به ترتیب ۴۴٪ و ۴۰٪ بود. سن و مرحله بیماری به عنوان عوامل مرتبط با بقا و شفایافتگی هر دو نوع سرطان کولون و رکتال شناخته شد. در حالیکه سابقه مصرف موارد مخدر خطر مرگ را صرفاً در بیماران کولون افزایش داد، اضافه وزن به عنوان یک عامل محافظتی در بیماران سرطان رکتال شناخته شد. استفاده از مدل های شفایافته در مواردی که داده ها شرایط برازش این مدل را دارا باشند توصیه می شود.

کلید واژه ها: آنالیز بقا، مدل نیمه پارامتری شفایافته غیر آمیخته، کسر شفایافتگی، سرطان کولون، سرطان رکتال

مقدمه

سرطان دومین عامل مرگ و میر در جهان است (۱). پس از بیماری های قلبی عروقی و حوادث، سرطان سومین عامل مرگ و میر در ایران است (۲). سرطان کولورکتال سومین سرطان شایع و دومین عامل مرگ ناشی از سرطان در جهان است (۳). بروز سرطان کولورکتال در ۲۵ سال گذشته به طور چشمگیری افزایش یافته است (۴). از آنجایی که سرطان کولورکتال برای مدت طولانی بدون علامت است، اگر در این دوره تشخیص داده شود، اغلب قابل درمان است (۵). در اتیولوژی، رفتار بالینی و ویژگی های پاتولوژیک، سرطان کولون در مقابل رکتوم تفاوت وجود دارد (۶). مدل های کلاسیک برای تجزیه و تحلیل بقا فرض می کنند که همه افراد در صورت پیگیری طولانی مدت، پیشامد مورد علاقه را تجربه خواهند کرد. با این حال، این فرض که همه افراد مستعد هستند، ممکن است همیشه درست نباشد زیرا بخشی از بیماران پس از پیگیری کافی، پیشامد مورد علاقه را تجربه نمی کنند. در نتیجه، استفاده از مدل های رایج بقا و نادیده گرفتن این افراد با بقای طولانی مدت (افراد شفایافته) منجر به برآورد بیش از حد بقای افراد مستعد می شود (۷). بنابراین استفاده از مدل های کلاسیک در چنین شرایطی مناسب نیست و استفاده از مدل های شفایافته توصیه می شود (۸). دو دسته اصلی برای مدل های شفایافته شامل مدل های شفایافته آمیخته و غیر آمیخته وجود دارد (۹). مدل های شفایافته غیر آمیخته دارای مزیت ساختار مخاطر متناسب در مقایسه با مدل های شفایافته آمیخته هستند. همچنین دارای تفسیر بیولوژیکی و کاربرد محاسباتی آسان تری هستند (۱۰). از آنجایی که سرطان کولورکتال شایع ترین علت مرگ و میر ناشی از سرطان در ایران است، هدف ما تجزیه و تحلیل بقای طولانی مدت بیماران سرطان کولون و رکتوم با استفاده از مدل نرخ شفایافته غیر آمیخته بود.

روش تحقیق

این مطالعه همگروهی گذشته نگر بر روی ۳۱۱ بیمار مبتلا به سرطان کولورکتال انجام شد. اطلاعات از کلیه بیماران مبتلا به بدخیمی های کولون و رکتوم که در فاصله سال های ۱۳۸۵ تا ۱۳۹۰ تحت اولین درمان در بیمارستان امید مشهد قرار گرفته اند، جمع آوری شد. همه بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال که اولین درمان خود را در بیمارستان امید دریافت کردند، در این مطالعه وارد شدند. در حالیکه معیارهای خروج، سابقه قبلی سرطان کولورکتال بود. زمان شروع مطالعه، تاریخ عمل جراحی، و زمان پایان مطالعه، تاریخ مرگ به دلیل کولورکتال یا آخرین تاریخ تایید شده سانسور شدن بود. متغیرهای وارد شده در این مطالعه شامل جنسیت، شاخص توده بدنی (BMI)، سن در زمان تشخیص، وضعیت تاهل، قومیت، سابقه خانوادگی، نوع اولین درمان، سابقه مصرف دخانیات و سابقه مصرف مواد مخدر، مرحله بندی سرطان (AJCC) بودند (۱۱). مطالعه حاضر در کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی مشهد تایید شده است (کد تایید:

PDF Compressor Free Version

IR.MUMS.REC.1399.356. فراوانی و میانگین به ترتیب برای توصیف متغیرهای کیفی و کمی استفاده شد. وجود یک کسر شفایافته در نمونه قبل از برازش مدل شفایافته و همچنین پیگیری کافی با استفاده از نمودار کاپلان-مایر و آزمون‌های معرفی شده توسط مالر و ژو مورد ارزیابی قرار گرفت (۸). مدل شفایافته غیر آمیخته نیمه پارامتری بر روی داده‌ها برازش داده شد. انتخاب متغیرها با استفاده از روش پسر و انجام شد.

$$S_{pop}(t) = \exp(-\theta F_0(t)) \quad (1)$$

در این مدل، تابع بقا به صورت فرمول (۱) می‌باشد، که $F_0(t) = 1 - S_0(t)$ یک تابع توزیع سره است. اگر x و β به ترتیب بردارهای متغیرهای مستقل و ضرایب پارامترها باشند، با استفاده از $\theta = \exp(x'\beta)$ احتمال شفایافتگی برابر است با: $\exp(-\theta)$. بنابراین یک ضریب رگرسیون منفی منجر به کسر شفایافتگی بزرگتر و مخاطره بزرگتر برای بیماران مستعد می‌شود، در صورتی که متغیر مربوطه یک مقدار مثبت دارد (۱۲). توصیف و تحلیل داده‌ها در نرم‌افزار R (نسخه ۳.۶) انجام شد و مدل شفایافته غیر آمیخته با پکیج micoPTCM اجرا شد. سطح معنی‌داری برای تمامی آزمون‌های آماری ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

در مجموع ۳۱۱ بیمار با میانگین سنی $55/5 \pm 14/0$ سال (محدوده‌ی ۱۶ تا ۸۴ سال) در مطالعه وارد شدند. شاخص توده بدنی بیشتر بیماران در محدوده نرمال بوده است و ۵۴ درصد از بیماران مرد بودند. میانگین زمان بقا $2972/94$ روز ($95\% \text{ CI: } 2694/96 - 3252/93$) بود. ۱۶۹ مورد سرطان کولون ($54/3\%$) و ۱۴۲ مورد سرطان رکتوم ($45/7\%$) بود. مشخصات بیماران در جداول ۱ و ۲ با توجه به سرطان کولون یا رکتوم ارائه شده است. نرخ بقای ۱، ۳ و ۵ ساله برای بیماران مبتلا به سرطان کولون به ترتیب $0/85$ ، $0/79$ و $0/89$ ، $95\% \text{ CI: } 0/79 - 0/89$ ، $0/62$ ، $95\% \text{ CI: } 0/54 - 0/69$ و $0/54$ ، $95\% \text{ CI: } 0/45 - 0/61$ بود. به طور مشابه، نرخ بقای ۱، ۳ و ۵ ساله برای بیماران مبتلا به سرطان رکتوم $0/89$ ، $95\% \text{ CI: } 0/82 - 0/93$ و $0/65$ ، $95\% \text{ CI: } 0/56 - 0/73$ و $0/57$ ، $95\% \text{ CI: } 0/48 - 0/65$ بود. نمودارهای بقای کاپلان-مایر از هر دو سرطان کولون و رکتوم در پایان مطالعه به صورت مسطح بودند، که نشان دهنده حضور افراد شفایافته در مطالعه است (نمودار ۱). نتایج آزمون‌های مالر و ژو، دو فرض اساسی مدل‌های شفایافته، یعنی وجود بیماران با بقای طولانی مدت و کافی بودن پیگیری را تایید کرد. نمودارهای بقای هر دو گروه تقریباً یکسان بود، با این تفاوت که نرخ بقای بیماران سرطان رکتوم کمی بیشتر از کولون بود، در حالی که نمودار کولون زودتر مسطح شد.

بر اساس روش پسر، متغیرهای سن، مرحله بیماری و سابقه مصرف مواد مخدر به عنوان عوامل معنی‌دار در مجموعه داده سرطان کولون انتخاب شدند و نوع اولین درمان، قومیت، سن، مرحله بیماری و شاخص توده بدنی در سرطان رکتوم انتخاب شدند. نتایج در جدول ۳ ارائه گردیده است. طبق جدول ۳، سن و مرحله بیماری تأثیر قابل توجهی بر احتمال شفایافتگی و بقای بیماران مستعد، در سرطان کولون و رکتوم دارد. بیمارانی که در مرحله I و II بودند، شانس بیشتری برای شفایافتگی داشتند و بیماران مستعد در مراحل III و IV در مقایسه با بیمارانی که در مرحله اولیه بودند، پیشامد مورد نظر را زودتر تجربه کردند. از نظر سن، افراد جوانتر شانس بیشتری برای شفایافتگی داشتند. در حالی که بیماران سرطان کولون با سابقه مصرف مواد مخدر شانس کمتری داشتند. جدول ۳ همچنین تأثیر قابل توجه نوع اولین درمان، قومیت و شاخص توده بدنی را بر بیماران سرطان رکتوم نشان می‌دهد. بیمارانی که شیمی درمانی را به عنوان اولین اقدام درمانی دریافت کرده بودند، در مقایسه با بیمارانی که تحت عمل جراحی قرار گرفتند، شانس کمتری برای درمان داشتند. از نظر قومیت، افرادی که فارس بودند، احتمال شفایافتگی بیشتری داشتند. به همین ترتیب بیماران با شاخص توده بدنی بین ۲۵ و ۲۹/۹ در مقایسه با افراد عادی، احتمال شفایافتگی بیشتری داشتند. بین جنسیت، وضعیت تاهل، سابقه خانوادگی، سابقه مصرف سیگار و احتمال شفایافتگی و بقای بیماران سرطان کولون و رکتوم رابطه معنی‌داری وجود نداشت. پس از برازش مدل شفایافته غیر آمیخته، کسر شفایافتگی برآورد شده برای بیماران سرطان کولون و رکتوم به ترتیب $0/44$ و $0/40$ بود.

بحث و نتیجه‌گیری

درمان بیماری‌های مختلف از جمله سرطان در سال‌های اخیر پیشرفت چشمگیری داشته است که منجر به بهبودی بخشی از بیماران شده است و در نتیجه این افراد پیشامد مورد مطالعه مثلاً مرگ یا عود را تجربه نمی‌کنند (۱۳). مدل‌های نرخ شفایافتگی این کسر از افراد شفایافته را در تحلیل بقا در نظر می‌گیرند (۱۲). هدف ما در این مطالعه تحلیل بقای طولانی مدت بیماران مبتلا به سرطان کولون و رکتوم، و همچنین بررسی عوامل مرتبط با مرگ در هر یک از آنها، با استفاده از مدل‌های نرخ شفایافتگی غیر آمیخته بود. سرطان کولورکتال یکی از نگرانی‌های عمده در کشورهای توسعه یافته است، که سلول‌های بدخیم در ناحیه کولون یا رکتوم یافت می‌شوند (۱۴).

در مطالعه ما، نتایج نشان داد که مراحل پیشرفته بیماری و سن بالاتر از عوامل مرتبط با بقا و احتمال شفایافتگی بیماران سرطان کولون و رکتوم در نظر گرفته شدند. به همین ترتیب در مطالعه، در مطالعه van der sijp و همکاران، سن به عنوان پیش‌بینی کننده مرگ و میر کوتاه مدت و عوارض بیشتر، در سرطان کولون و رکتوم شناخته شده است (۱۵). همچنین در مطالعه Morrison و همکاران، سن پیش‌بینی کننده علت مرگ و میر در سرطان کولون و رکتوم به شمار می‌آمد (۱۶). در مطالعه van Eeghen و همکاران، سن بر بقای بیماران مبتلا به سرطان کولون مؤثر گزارش شد (۱۷). با این حال، در مطالعه Loocha و همکاران، بین سن و بقای بیماران سرطان کولورکتال رابطه معنی‌داری وجود نداشت (۱۸). در پیش‌بینی بقای بیماران سرطان کولورکتال، مرحله بیماری متغیر مهمی است مطالعه انجام شده توسط Li و همکاران، با نتایج حاصل از مطالعه ما مطابقت داشت و مرحله بیماری مرتبط با بقای بیماران سرطان کولون و رکتوم بود (۱۹). همچنین در مطالعه Liska و همکاران، مرحله بیماری بر عود بیماران سرطان کولون مؤثر گزارش شده است (۲۰). به طور مشابه، در مطالعات Chu و

PDF Compressor Free Version

همکاران، و Loocha و همکاران، مرحله سرطان با بقای بیماران سرطان کولورکتال مرتبط بود (۲۱ و ۲۲). با توجه به نتایج به دست آمده، اضافه وزن احتمال شفا یافتگی را در بیماران سرطان رکتوم افزایش می‌دهد. همچنین در مطالعه Morrison و همکاران، بین شاخص توده بدنی و بقای بیمار در هر دو سرطان رابطه معنی‌داری وجود نداشت (۱۶). مطالعه انجام شده توسط صبری و همکاران، بقای کمتری در افراد با سابقه مصرف مواد مخدر نسبت به سایر بیماران سرطان کولورکتال نشان داد (۲۳). این رابطه معنادار بین سابقه مصرف مواد مخدر و بقای بیماران، در مطالعه گوهری و پارسایی نیز ذکر شده است (۲۴ و ۲۵)، در حالی که در مطالعه ما، سابقه مصرف مواد مخدر فقط با بقای کمتر بیماران سرطان کولون مرتبط بود. در این مطالعه سابقه استعمال دخانیات تأثیری بر بقای سرطان کولون و رکتوم نداشت. در مطالعه Morrison و همکاران، خطر مرگ ناشی از سرطان کولون و رکتوم در افراد سیگاری در مقایسه با افرادی که هرگز سیگار مصرف نمی‌کردند، بیشتر بود (۱۶). بر اساس نتایج، بیمارانی که برای اولین بار شیمی درمانی دریافت کرده‌اند، بیشتر در معرض خطر مرگ ناشی از سرطان رکتوم هستند. در مطالعه Sanoff و همکاران، در میان بیماران ۷۵ ساله یا بیشتر سرطان کولون، افرادی که شیمی درمانی دریافت کردند، خطر مرگ کمتری داشتند (۲۶). با این حال، هیچ ارتباطی بین آن و سرطان کولون در مطالعه ما یافت نشد. تفاوت‌های نژادی و قومی بر شیوع عوامل خطر سرطان کولورکتال تأثیر می‌گذارد و پاسخ افراد به این بیماری در نژادها و قومیت‌ها متفاوت است (۲۷). در مطالعه حاضر، قومیت تنها با مرگ ناشی از سرطان رکتوم مرتبط بود. به همین ترتیب، نتیجه مطالعه Berger و همکاران، با مطالعه ما مطابقت داشت (۲۸). بر اساس نتایج، بین سابقه خانوادگی سرطان و جنسیت با سرطان کولون یا رکتوم رابطه معنی‌داری وجود نداشت. تفاوت در نتایج با مطالعات قبلی ممکن است به دلیل نوع بیمارانی باشد که در مطالعه قرار گرفته‌اند و از نظر متاستاز متفاوت‌اند.

نقطه قوت این مطالعه، پیگیری طولانی مدت آن است و اینکه تاکنون هیچ مطالعه‌ای عوامل مرتبط با بقای بیماران سرطان کولون و رکتوم را به طور جداگانه بررسی نکرده است. مطالعه حاضر قادر به بررسی عوامل موثر بر بقای طولانی مدت سرطان کولورکتال بود. پیشنهاد می‌شود مطالعات بیشتری برای بررسی سایر متغیرهای بالینی و ارزیابی عوامل موثر بر بقای بیماران سرطان کولون و رکتوم با استفاده از مدل نرخ شفا یافتگی آمیخته و مدل نرخ شفا یافتگی غیر آمیخته با رویکرد بیزی انجام شود.

جدول ۱: آمار توصیفی برای متغیرهای کمی به تفکیک کولون و رکتوم

متغیرهای کمی	سرطان کولون	سرطان رکتوم
سن (سال) *	۱۴/۲۰ ± ۵۶/۳۵	۱۳/۹۱ ± ۵۴/۵۱
شاخص توده بدنی (وزن به کیلوگرم بر مجذور قد به متر) *	۲۳/۰۴ ± ۴/۶۱	۴/۵۹ ± ۲۲/۶۸
زمان بقا (روز) **	۳۰۲۸/۰۸ و ۲۳۶۳/۱۳	۳۰۱۵/۹۲ (۲۶۰۰/۰۷ و ۳۴۳۱/۷۶)

(فاصله اطمینان ۹۵٪) میانگین **، انحراف استاندارد ± میانگین *

جدول ۲: ویژگی‌های بیماران به تفکیک سرطان کولون و رکتوم

متغیرها *	سرطان کولون	سرطان رکتوم
جنسیت		
مرد	۸۶ (۵۰/۹)	۸۲ (۵۷/۷)
زن	۸۳ (۴۹/۱)	۶۰ (۴۳/۳)
شاخص توده بدنی		
کمتر از ۱۸/۵	۲۷ (۱۶/۰)	۲۷ (۱۹/۱)
بین ۱۸/۵ تا ۲۵	۹۴ (۵۵/۶)	۷۰ (۴۹/۶)
بین ۲۵ تا ۳۰	۳۰ (۱۷/۸)	۳۶ (۲۵/۵)
بالای ۳۰	۱۸ (۱۰/۷)	۸ (۵/۷)
نوع اولین درمان		
جراحی	۱۲۳ (۷۳/۸)	۷۶ (۵۳/۵)
شیمی درمانی	۴۶ (۲۷/۲)	۶۶ (۴۶/۵)
قومیت		
فارس	۱۴۹ (۸۸/۲)	۱۲۰ (۸۴/۵)
غیر فارس	۲۰ (۱۱/۸)	۲۲ (۱۵/۵)
مرحله بیماری		
I-II	۶۵ (۳۸/۵)	۵۹ (۴۱/۸)
III-IV	۱۰۴ (۶۱/۵)	۸۲ (۵۸/۲)
وضعیت تاهل		
مجرد	۴ (۲/۴)	۴ (۲/۸)
متاهل	۱۵۲ (۸۹/۹)	۱۳۳ (۹۳/۷)
غیره	۱۳ (۷/۷)	۵ (۳/۵)
سابقه خانوادگی سرطان		
بله	۵۰ (۲۹/۶)	۲۷ (۱۹/۰)

PDF Compressor Free Version

۱۱۵(۸۱/۰)	۱۱۹(۷۰/۴)	خیر	
۳۰(۲۱/۱)	۱۸(۱۰/۷)	بله	سابقه مصرف دخانیات
۱۱۲(۷۸/۹)	۱۵۱(۸۹/۳)	خیر	
۱۹(۱۳/۴)	۲۰(۱۱/۸)	بله	سابقه مصرف مواد مخدر
۱۲۳(۸۶/۶)	۱۴۹(۸۸/۲)	خیر	
۶۶(۴۶/۵)	۸۳(۴۹/۱)	بله	فوت به علت سرطان
۷۶(۵۳/۵)	۸۶(۵۰/۹)	خیر	

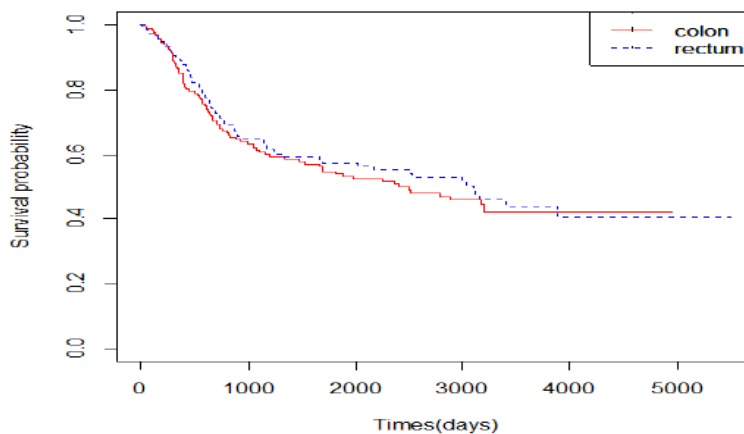
* فراوانی (درصد)



Network on Research and Postgraduate Education in Biophysics, Biotechnology and Environmental Health

جدول ۳: نتایج بر اساس مدل شفا یافته غیر آمیخته به تفکیک سرطان کولون و رکتوم

سرطان کولون	متغیرها	برآورد	خطای استاندارد	پی-مقدار
سن		۰/۰۱۸	۰/۰۰۸	۰/۰۲۰
مرحله بیماری	I-II	۱/۲۰۹	۰/۲۶۳	<۰/۰۰۱
	III-IV			
سابقه مصرف مخدر	بله	۰/۶۴۹	۰/۲۷۸	۰/۰۲۰
	خیر			
سرطان رکتوم				
سن		۰/۰۳۵	۰/۰۱۰	۰/۰۰۱
شاخص توده بدنی	کمتر از ۱۸/۵	۰/۰۴۶	۰/۳۴۵	۰/۸۹۳
	بین ۱۸/۵ تا ۲۵			
	بین ۲۵ تا ۳۰	۰/۹۵۴	۰/۴۱۰	۰/۰۲۰
	بالای ۳۰	۰/۴۶۷	۰/۴۵۸	۰/۳۰۸
نوع اولین درمان	جراحی	۰/۵۵۹	۰/۲۶۲	۰/۰۳۳
	شیمی درمانی			
مرحله بیماری	I-II	۱/۱۴۸	۰/۳۰۵	۰/۰۰۰۱
	III-IV			
قومیت	فارس	۰/۹۷۳	۰/۳۳۱	۰/۰۰۳
	غیر فارس			



نمودار ۱- برآورد بقای کیلان-مایر به تفکیک بیماران سرطان کولون و رکتوم

PDF Compressor Free Version



مراجع

- [1] GBD 2015 Risk Factors Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet* 2016;388:1659-1724
- [2] Simonian M, Khosravi S, Mortazavi D, Bagheri H, Salehi R, Hassanzadeh A, Mosallaei M. Environmental Risk Factors Associated with Sporadic Colorectal Cancer in Isfahan, Iran. *Middle East Journal of Cancer*. 2018 Oct 1;9(4):318-22.
- [3] Keum N, Giovannucci E. Global burden of colorectal cancer: emerging trends, risk factors and prevention strategies. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*. 2019 Dec;16(12):713-32.
- [4] Looha MA, Pourhoseingholi MA, Hosseini SV, Khodakarim S. Mismeasured Covariate in the Long-Term Survival of Colorectal Cancer. *Galen Medical Journal*. 2019 Jul 8;8:1413.
- [5] Agah SH, Ghasemi AB, Rezaei MA, Ashayeri N, Fereshtehnejad SM, Mohammad Sadeghi H. Frequency determination of polyps and colorectal tumors among patients who underwent colonoscopy in Shariati hospital. *Razi Journal of Medical Sciences*. 2009 Jan 15;15:13-8.
- [6] Kapiteijn E, Liefers GJ, Los LC, Klein Kranenbarg E, Hermans J, Tollenaar RA, Moriya Y, Van De Velde CJ, Van Krieken JH. Mechanisms of oncogenesis in colon versus rectal cancer. *The Journal of pathology*. 2001 Sep;195(2):171-8.
- [7] Corbière F, Commenges D, Taylor JM, Joly P. A penalized likelihood approach for mixture cure models. *Statistics in medicine*. 2009 Feb 10;28(3):510-24.
- [8] Maller, R. A., Zhou, S: *Survival analysis with long term survivors*. Wiley:New York. 1996.
- [9] Othus M, Barlogie B, LeBlanc ML, Crowley JJ. Cure models as a useful statistical tool for analyzing survival. *Clinical Cancer Research*. 2012 Jul 15;18(14):3731-6.
- [10] D. S. Ming-Hui Chen, Joseph G. Ibrahim, "A new Bayesian model for survival data with a surviving fraction", *Journal of the American Statistical Association*, vol. 94, no. 447, pp. 909-919, 1999.
- [11] Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Annals of surgical oncology*. 2010;17(6):1471-4.
- [12] Vahidpour M. Cure rate models (Doctoral dissertation, École Polytechnique de Montréal);2016.
- [13] Asano J, Hirakawa A, Hamada C. Assessing the prediction accuracy of cure in the Cox proportional hazards cure model: an application to breast cancer data. *Pharmaceutical statistics*. 2014 Nov;13(6):357-63.
- [14] Aykan NF. Red meat and colorectal cancer. *Oncology reviews*. 2015 Feb 10;9(1).
- [15] van der Sijp MP, Bastiaannet E, Mesker WE, van der Geest LG, Breugom AJ, Steup WH, Marinelli AW, Tseng LN, Tollenaar RA, van de Velde CJ, Dekker JW. Differences between colon and rectal cancer in complications, short-term survival and recurrences. *International Journal of Colorectal Disease*. 2016 Oct 1;31(10):1683-91.
- [16] Morrison DS, Batty GD, Kivimaki M, Smith GD, Marmot M, Shipley M. Risk factors for colonic and rectal cancer mortality: evidence from 40 years' follow-up in the Whitehall I study. *J Epidemiol Community Health*. 2011 Nov 1;65(11):1053-8.
- [17] van Eeghen EE, Bakker SD, van Bochove A, Loffeld RJ. Impact of age and comorbidity on survival in colorectal cancer. *Journal of gastrointestinal oncology*. 2015 Dec;6(6):605.
- [18] Looha MA, Pourhoseingholi MA, Hosseini SV, Khodakarim S. Mismeasured Covariate in the Long-Term Survival of Colorectal Cancer. *Galen Medical Journal*. 2019 Jul 8;8:1413.
- [19] Li M, Li JY, Zhao AL, Gu J. Colorectal cancer or colon and rectal cancer?. *Oncology*. 2007;73(1-2):52-7.
- [20] Liska D, Stocchi L, Karagkounis G, Elagili F, Dietz DW, Kalady MF, Kessler H, Remzi FH, Church J. Incidence, patterns, and predictors of locoregional recurrence in colon cancer. *Annals of surgical oncology*. 2017 Apr 1;24(4):1093-9.
- [21] Chu QD, Zhou M, Medeiros KL, Peddi P, Kavanaugh M, Wu XC. Poor survival in stage IIB/C (T4N0) compared to stage IIIA (T1-2 N1, T1N2a) colon cancer persists even after adjusting for adequate lymph nodes retrieved and receipt of adjuvant chemotherapy. *BMC cancer*. 2016 Dec 1;16(1):460.
- [22] AzizmohammadLooha M, Zarean E, Pourhoseingholi MA, Hosseini SV, Azimi T, Khodakarim S. Analyzing the long-term survival of patients with colorectal cancer: a study using parametric non-mixture cure rate models. *International Journal of Cancer Management*. 2018 Sep 30;11(9).
- [23] Sabouri S, Esmaily H, Shahid Sales S, Emadi M. Determining related factors to survival of colorectal cancer patients using cox regression. *medical journal of mashhad university of medical sciences*. 2018;61(4):1083-92.
- [24] Gohari MR, Biglarian A, Bakhshi E, Pourhoseingholi MA. Use of an artificial neural network to determine prognostic factors in colorectal cancer patients. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2011 Jan 1;12(6):1469-72.
- [25] Parsaee R, Fekri N, SHAHID SS, AFZAL AM, SHAARBAF EE, Esmaily H. Prognostic factors in the survival rate of colorectal cancer patients. *Journal of North Khorasan University* 2014;7(1):45-53
- [26] Sanoff HK, Carpenter WR, Stürmer T, Goldberg RM, Martin CF, Fine JP, McCleary NJ, Meyerhardt JA, Niland J, Kahn KL, Schymura MJ. Effect of adjuvant chemotherapy on survival of patients with stage III colon cancer diagnosed after age 75 years. *Journal of Clinical Oncology*. 2012 Jul 20;30(21):2624.
- [27] Stoffel EM, Murphy CC. Epidemiology and mechanisms of the increasing incidence of colon and rectal cancers in young adults. *Gastroenterology*. 2020 Jan 1;158(2):341-53.
- [28] Berger MD, Yang D, Sunakawa Y, Zhang W, Ning Y, Matsusaka S, Okazaki S, Miyamoto Y, Suenaga M, Schirripa M, Lenz AM. Impact of sex, age, and ethnicity/race on the survival of patients with rectal cancer in the United States from 1988 to 2012. *Oncotarget*. 2016 Aug 16;7(33):53668.



Analyzing the Long-Term Survival of Colorectal Cancer Patients Using Non-Mixture Cure Rate Model

1st Reihaneh Sadeghi¹, 2nd Habibollah Esmaily², 3rd Saeedeh Hajebi Khaniki³, 4th Soodabe Shahid Sales⁴, 5th *Vahid Ghavami⁵

¹ School of Health, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran.

² School of Health, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran.

³ School of Health, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran.

⁴ Cancer Research Center, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

⁵ School of Health, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

ghavamiv@mums.ac.ir

Abstract— Colorectal cancer is the most common cause of cancer death in Iran. The aim of this study was to evaluate the factors related to survival and the cure fraction of colon and rectal cancer patients using Semi-Parametric Non-Mixture Cure Model. In this retrospective cohort study, 311 patients who were treated at Omid Hospital in Mashhad from 2006 to 2011 were followed for 9 years until 2020. The 5-year survival rate of patients with colon and rectal cancer was were 0.54 (%95 CI:(0.45, 0.61)) and 0.57 (%95 CI:(0.48,0.65)), respectively. The cure fraction of patients with colon and rectal cancer were 44% and 40%, respectively. Age and stage of the disease were identified as factors associated with survival and cure of both colon and rectal cancers. While a history of drug use only increased the risk of death in colon patients, overweight was recognized as a protective factor in rectal cancer patients. The use of cured models is recommended in cases where the data meet the fitting conditions of these models.

Keywords—: Survival Analysis, Semi-Parametric Non-Mixture Cure Model, Cure Fraction, Colon Cancer, Rectal Cancer

خوشه‌بندی راهنماییده مجموعه داده‌های ژنی

ساجده مرادنیا^۱، موسی گلعلی‌زاده^۲

گروه آمار، دانشگاه تربیت مدرس، تهران

*Sajedeh.moradnia@modares.ac.ir

چکیده: خوشه‌بندی از جمله روش‌های چند متغیره آماری است که به کشف اطلاعات مفید از مجموعه‌ای از داده‌ها منجر می‌شود. اجرای این روش برای تحلیل داده‌های بعد بالا و به ویژه داده‌های زیستی با چالش‌های عدیده‌ای روبرو است. برای حل بخشی از این مشکلات، تلاش‌های بسیاری در راستای توسعه روش‌های کاهش بعد داده‌ها صورت گرفته است. با این حال، نقش متغیرهای پاسخ در این روش‌ها نادیده گرفته می‌شوند. در مقابل، خوشه‌بندی راهنماییده، به دلیل استفاده از اطلاعات نهفته در متغیرهای پاسخ، یافتن متغیرهای موثر، بهره‌گیری از رویکرد کاهش بعد داده‌ها و تسريع سرعت محاسباتی خوشه‌بندی عملکرد بهتری در کاربردهای واقعی خواهد داشت. مقاله حاضر جزئیاتی از چنین رویکردی را نشان می‌دهد و به مسائل نظری و کاربردی موضوع نیز می‌پردازد.

کلید واژه‌ها: داده‌های بعد بالا، داده‌های بیان ژنی، خوشه‌بندی، خوشه‌بندی راهنماییده، کاهش بعد.

۱. مقدمه

خوشه‌بندی راهنماییده^۱ یکی از روش‌های خوشه‌بندی است که با استفاده از اطلاعات متغیر پاسخ، به گروه‌بندی متغیرها می‌پردازد. دلتینگ و بوهلمن، این نوع خوشه‌بندی را در مطالعه داده‌های ژنی برای تعیین نوع بافت سرطانی معرفی کردند [۲]. لازم به اشاره است که مجموعه داده‌های ژنی مثالی از داده‌های بعد بالا است که در آن‌ها تعداد ژن‌های (متغیرهای) اندازه‌گیری شده برای هر مشاهده (معمولا بیمار) به هزاران ژن (معمولا ۲۰۰۰ تا ۸۰۰۰ متغیر) می‌رسد. اما، بنا به اعتقاد زیست‌شناسان تنها ژن‌های مؤثر، در تعیین و پیش‌بینی نوع بافت سرطانی، اثرگذار هستند و مسئله مهم در مواجهه با چنین مجموعه داده‌هایی، مطالعه و کشف ارتباط بین بیان ژنی و نوع بافت سرطانی است. پیش از این، در مواجهه با داده‌های ژنی و برای گروه‌بندی آن‌ها، به طور گسترده‌ای از خوشه‌بندی ناراهنماییده استفاده می‌شد [۳]. به عنوان مثال، خوشه‌بندی سلسله مراتبی از جمله الگوریتم‌های ناراهنماییده است که مجموعه‌هایی از ژن‌های همبسته با رفتارهای مشابه را براساس رویکرد گام به گام دسته‌بندی می‌کند. اما می‌توان حدس زد که نه تنها نمایش هزاران خوشه در ساختار درختی تا حدی چالش‌برانگیز خواهد بود، بلکه در صورت انجام آن نیز سبب دشواری‌های عدیده‌ای در تحلیل گروه‌ها می‌شود. در روش‌های خوشه‌بندی ناراهنماییده دیگر نیز، حتی با استفاده از گراف‌های جدید، به راحتی نمی‌توان گروه‌هایی از ژن‌ها را که در طبقه‌بندی متغیر پاسخ نقش دارند، یافت. زیرا این روش‌ها، ژن‌ها را تنها براساس شباهت‌هایشان و بدون استفاده از اطلاعات متغیر پاسخ، گروه‌بندی می‌کنند. اما، انتظار می‌رود خوشه‌بندی راهنماییده در مواجهه با چنین داده‌هایی می‌تواند عملکرد خوبی داشته باشد.

¹Supervised clustering

PDF Compressor Free Version



هدف خوشه‌بندی راهنماییده، یافتن گروه‌هایی از ژن‌هاست که همبستگی زیادی با متغیر پاسخ دارند. پیشینه این روش به فعالیت هستی و همکاری‌های باز می‌گردد که در آن، طی روشی دو مرحله‌ای، ابتدا با استفاده از خوشه‌بندی ناراهنماییده سلسله مراتبی خوشه‌های نامزد بسیاری تولید می‌شدند [۶]. سپس میانگین بیان ژنی هر خوشه به عنوان متغیر ورودی برای مدل در نظر گرفته شده و تنها گروه‌های اندکی از ژن‌ها که حاوی بیشترین اطلاعات مفید برای جداسازی بودند، شناسایی می‌شدند. گام دوم که متکی بر اطلاعات اضافی درخصوص متغیر پاسخ است، سبب قرار گرفتن این نوع خوشه‌بندی در دسته‌ی الگوریتم‌های راهنماییده می‌شود.

از این رو می‌توان گفت که خوشه‌بندی راهنماییده به طور مستقیم متغیر پاسخ را در فرآیند خوشه‌بندی مشارکت می‌دهد. این نوع خوشه‌بندی ضمن استفاده از اطلاعات متغیرهای پیشگو، اطلاعات نهفته در متغیر پاسخ را نیز برای امر خوشه‌بندی به کار می‌برد [۱]. این رویکرد تا حدود زیادی شبیه به روش حداقل مربعات جزئی^۲ است که در ساختار راهنماییده به ترکیبات خطی متغیرهای پیشگویی که دارای بیشترین همبستگی با متغیر پاسخ هستند، ارزش بیشتری می‌دهد. روش حداقل مربعات جزئی، روشی سریع، کارآمد و بهینه است و در مواجهه با داده‌های بعد بالا عملکرد بسیار خوبی دارد [۵].

دتلینگ و بوهلمن با معرفی الگوریتم راهنماییده ویلما^۳، خوشه‌بندی را با در نظر گرفتن متغیر پاسخ، بر روی داده‌های گلوب^۴ اجرا کردند [۱]. این مجموعه داده ژنی، شامل مقداری از بیان ژن‌هاست که از ۳۰۵۱ ژن مربوط به ۳۸ بیمار دارای سرطان خون، تشکیل شده است. ۲۷ بیمار دارای سرطان از نوع لوسمی لنفوبلاستی حاد (ALL) و ۱۱ بیمار دارای سرطان از نوع سرطان خون حاد میلوئیدی (AML) هستند [۴]. بدین ترتیب، خوشه‌بندی راهنماییده ضمن شناسایی ژن‌های ضروری داده‌های سرطان خون، امکان پیش‌بینی نوع سرطان بیماران جدید را نیز فراهم می‌کند.

۲. الگوریتم ویلما

در این بخش الگوریتمی راهنماییده از شباهت‌ها و اثرهای متقابل در میان متغیرهای پیشگو برای خوشه‌بندی در فضاها بعد بالا ارائه می‌شود. انتظار می‌رود چنین رویکردی برای یافتن گروه‌هایی از ژن‌های مؤثر در داده‌های بعد بالا مناسب باشد. مدل تصادفی پایه برای داده‌های بعد بالا، با متغیر پاسخ رسته‌ای به صورت زوج‌های تصادفی (X, Y) با مقادیر $\mathbb{R}^p \times \mathbb{Y}$ هستند به طوری که $X \in \mathbb{R}^p$ بیانگر بیان ژنی ژن‌هاست که با میانگین صفر و واریانس یک استاندارد شده‌اند. مجموعه $\mathbb{Y}$ برای متغیر پاسخ، مقادیر عددی از مجموعه $\mathbb{Y} = \{0, 1, \dots, K-1\}$ هستند که K نمایانگر تعداد حالات متغیر پاسخ است. برای سادگی بحث و فهم آسان مطالب پیش رو، K برابر ۲ در نظر گرفته می‌شود. فرض کنید، تنها تعداد کمی از ژن‌ها تعیین‌کننده وضعیت متغیر پاسخ هستند. آن‌گاه می‌توان احتمال شرطی

$$(1) \quad P(Y = 1 | X) = f(\tilde{X}) = f(\tilde{X}_{C_1}, \tilde{X}_{C_2}, \dots, \tilde{X}_{C_q})$$

را تعریف کرد که در آن $f(\cdot)$ تابعی غیرخطی از $\mathbb{R}^q$ به $[0, 1]$ است. مجموعه $\{C_1, \dots, C_q\}$ جایی که $q \ll p$ خوشه‌هایی از ژن‌ها هستند به طوری که $\{C_i\}_{i=1}^q \subset \{1, \dots, p\}$ و به ازای $i \neq j$ ، $C_i \cap C_j = \emptyset$. فرض کنید $\tilde{X}_{C_i} \in \mathbb{R}$ نشان‌دهنده نماینده هر خوشه C_i است، از آن جایی که محقق به دنبال خوشه‌هایی با ژن‌های مشابه است، ترکیب خطی ساده

$$(2) \quad \tilde{X}_{C_i} = \frac{1}{|C_i|} \sum_{g \in C_i} \alpha_g X_g$$

بهترین انتخاب برای $\tilde{X}_{C_i}$ است که در آن $|C_i|$ تعداد ژن‌های موجود در خوشه C_i و $\alpha_g \in \{-1, 1\}$. در این صورت، امکان مشارکت ژن خاص g و همچنین مقدار بیان ژنی $-X_g$ در محاسبه مقدار (۲) فراهم می‌شود. در نتیجه، با ژن‌های دارای بیان ژنی کم و زیاد، به

²Partial least squares

³Wilma

⁴Golub

PDF Compressor Free Version

طور متقارن رفتار شده و با میانگین‌گیری، از به کار رفتن ژن‌هایی با قطبیت‌های متفاوت (یعنی یکی با بیان ژنی کم متعلق به کلاس صفر و دیگری با بیان ژنی کم متعلق به کلاس یک) جلوگیری می‌شود. با این حال، یافتن زیرمجموعه‌ای از p متغیر (ژن) و تشکیل خوشه‌های $\{C_1, \dots, C_q\}$ با ساختار احتمالاتی دشوار است. بنابراین، ارائه روشی محاسباتی که به صورت تقریبی (۱) را حل کرده و از نظر تجربی نتایج خوبی را به همراه داشته باشد، ضروری بنظر می‌رسد.

در الگوریتم خوشه‌بندی راهنماییده، ژن‌ها یکی پس از دیگری به خوشه اضافه شده و در هر مرحله، ژن‌هایی که به غلط به خوشه اضافه شده‌اند، حذف می‌شوند. این عمل تا زمان تثبیت خوشه ادامه می‌یابد و سپس تشکیل خوشه جدید آغاز می‌شود. بر این اساس، فرض کنید که $(x_1, y_1), \dots, (x_n, y_n)$ طوری که $x_j \in \mathbb{R}^p$ و $y_j \in \{0, 1\}$ ، n تحقق مستقل و هم‌توزیع از بردار تصادفی (X, Y) باشند و بیان‌های ژنی x_j با میانگین صفر و واریانس یک مرکزی شده‌اند. طبیعی است که برای خوشه‌بندی درست، لازم است تابع هدف خاصی مد نظر قرار گیرد، به این مفهوم که آن باید کمی، کارآمد و دارای قابلیت با توانایی جداسازی خوشه با نگاه به وضعیت متغیر پاسخ باشد. از آن جایی که هدف یافتن زیرمجموعه‌هایی از ژن‌ها با قدرت تفکیک دقیق در مسائل دوحالتی است، دتلینگ و بوهمن آماره آزمون ویلکاکسون را که به عنوان تابع امتیاز رتبه محور ناپارامتری به کار برده می‌شود، برای انجام این امر پیشنهاد دادند و این معیار را ویلما نامیدند [۱]. با پیروی از آن‌ها، امتیاز ژن i -ام از بردار n -بعدی مقادیر مشاهده‌شده ژن‌ها یعنی $\xi_i = (x_{i1}, \dots, x_{in})$ به صورت

$$(3) \quad \text{Score}(\xi_i) = s(\xi_i) = \sum_{j \in N_+} \sum_{l \in N_-} 1_{[x_{ij} \geq x_{il}]}$$

قابل محاسبه است که در آن، مقدار بیان ژنی ژن i در مورد پاسخ j و N_k نشان‌دهنده مجموعه‌ای از $\{1, \dots, n\}$ بافت‌های سرطانی از نوع $k \in \{0, 1\}$ است. با توجه به رابطه (۳)، تابع امتیاز به طور غیرمستقیم از اطلاعات موجود در متغیر پاسخ استفاده می‌کند و بنابراین می‌تواند به عنوان معیاری برای خوشه‌بندی راهنماییده تلقی شود. تابع امتیاز در رابطه (۳) می‌تواند مانند معیاری شمارشی نیز تفسیر شود، به طوری که برای هر آزمایشی که دارای مقدار پاسخ صفر است، تعداد حالت‌هایی از کلاس یک که مقدار بیان ژنی کمتری نسبت به کلاس صفر دارند، می‌شمارد و سپس این مقادیر را باهم جمع می‌کند.

محاسبه امتیاز برای خوشه ژنی C_i نیز از طریق مقادیر نمایندگان مشاهده‌شده $\xi_{C_i} = (x_{C_i,1}, \dots, x_{C_i,n})$ قابل محاسبه است. با در نظر گرفتن تابع امتیاز به عنوان آماره آزمون ویلکاکسون، امکان ترتیب‌بندی ژن‌ها و خوشه‌ها براساس میزان معنی‌دار بودن‌شان برای جداسازی متغیر پاسخ (نوع بافت سرطانی) وجود دارد. با فرض این که مقادیر بیان ژنی یک ژن یا خوشه خاص، منجر به تفکیک دقیق کلاس‌ها شود، مقادیر بیان ژنی برای تمام نمونه‌های دارای پاسخ صفر، معمولاً کمتر از آن‌هایی است که متعلق به کلاس یک هستند و برعکس. در حالتی که جداسازی دقیق اتفاق بیفتد، مقدار تابع امتیاز کمترین مقدار صفر ($s_{\min} = 0$) و در غیر این صورت، ماکزیم مقدار $s_{\max} = n_0 n_1$ خود را خواهد گرفت.

همان‌طور که اشاره شد، استفاده از داده‌های بیان ژنی استانداردشده، منجر به جلوگیری از به کار رفتن ژن‌هایی با قطبیت‌های مختلف (ژنی با بیان ژنی کم متعلق به کلاس صفر و ژن دیگری با بیان ژنی کم متعلق به کلاس یک) می‌شود. در این راستا، هدف آن است که تمام ژن‌ها با بیان ژنی کم، به کلاس صفر اختصاص یابند و این هدف تنها با استفاده از تغییر علامت مقادیر ξ_i برای تمام ژن‌های $i \in \{1, \dots, p\}$ محقق می‌گردد.

با پیروی از دتلینگ و بوهمن و معرفی $\alpha_g \in \{-1, 1\}$ می‌توان اطلاعات ژن‌های پیشگو درباره متغیر پاسخ را به صورت رابطه

$$\tilde{\xi}_i = \alpha_i \xi_i = \begin{cases} \xi_i & s(\xi_i) \leq \frac{s_{\max}}{4} \\ -\xi_i & s(\xi_i) > \frac{s_{\max}}{4} \end{cases}$$

نوشت [۱]. در واقع، تغییر علامت هم‌ارز با قراردادن α_g برابر ۱- در رابطه (۲) برای تمام ژن‌هایی است که دارای مقادیر بیان ژنی کمتری برای کلاس یک نسبت به کلاس صفر هستند. پس از اعمال عملگر تغییر علامت برای ژن‌های واجد شرایط، امتیازات تمام ژن‌ها



Network on Research and Postgraduate Education in Biophysics, Biotechnology and Environmental Health

PDF Compressor Free Version



در ماتریس بیان ژنی برابر با

$$(4) \quad s(\tilde{\xi}_i) = \min(s(\xi_i), s_{\max} - s(\xi_i))$$

خواهد بود و تمام ژن‌ها قطبیت مشابهی خواهند داشت. حال می‌توان با خیال آسوده، با میانگین‌گیری، مقادیر بیان ژنی خوشه‌ها را محاسبه کرد.

اگرچه تابع امتیاز تغییر یافته دارای قابلیت‌های فراوانی است، اما در برخی مواقع عملکرد خوبی ندارد. به عنوان مثال، مواردی وجود دارد که به دلیل گسسته بودن دامنه تابع امتیاز، امتیاز تعدادی از ژن‌های پیشگو در طول فرآیند خوشه‌بندی تقریباً برابر (صفر) می‌شود. لذا، ضروری است تابع امتیاز مد نظر به طریقی اصلاح شود. برای این منظور، دتلینگ و بوهملن تابع حاشیه

$$(5) \quad \text{Margin}(\xi_i) = m(\xi_i) = \min_{l \in N_1} (x_{il}) - \max_{j \in N_0} (x_{ij})$$

را معرفی کردند که مقیاسی پیوسته برای تفکیک متغیر پاسخ است [۱]، که در آن N_1 و N_0 همان نمادها در رابطه (۳) هستند. توجه شود که مقدار تابع حاشیه مثبت خواهد بود اگر و تنها اگر تابع امتیاز صفر باشد و $\tilde{\xi}_i$ به طور کامل و به بهترین نحو، متغیر پاسخ را تفکیک نماید و در غیر این صورت، منفی خواهد بود. در واقع، تابع حاشیه میزان اختلاف بین مقادیر بیان ژنی کم با متغیر پاسخ یک و بیان ژنی بالا با متغیر پاسخ صفر را اندازه‌گیری می‌کند. هرچه مقدار تابع حاشیه بیشتر باشد، انتظار می‌رود جداسازی و خوشه‌بندی به صورتی ساده‌تر و بهتر انجام شود.

نتیجه‌گیری

خوشه‌بندی راهنمایده ژن‌ها در داده‌های بعد بالا ابزاری مهم در زمینه تشخیص پزشکی است [۷] که مقاله حاضر به تشریح آن پرداخت. الگوریتم مرتبط با این روش، به شناسایی گروه‌هایی از ژن‌ها که قدرت توضیح بالایی در مورد بافت مورد نظر دارند، می‌پردازد و می‌تواند برای پیش‌بینی دقیق برچسب‌های کلاس نمونه‌های جدید استفاده شود. به طور خلاصه، الگوریتم ویلما در صدد است، ژن‌ها را به گونه‌ای خوشه‌بندی کند که تمایز انواع بافت‌های مختلف تا حد امکان ساده باشد. آن‌ها الگوریتم راهنمایده ویلما را بر روی داده‌های ژنی گلوب به کار گرفتند. این مجموعه داده شامل مقادیری از بیان ژن‌هاست که از ۳۰۵۱ ژن مربوط به ۳۸ بیمار دارای سرطان خون، تشکیل شده است. ۲۷ بیمار دارای سرطان از نوع لوسمی لنفوبلاستی حاد (ALL) و ۱۱ بیمار دارای سرطان از نوع سرطان خون حاد میلوئیدی (AML) هستند [۴]. بدین ترتیب، خوشه‌بندی راهنمایده ضمن شناسایی ژن‌های ضروری داده‌های سرطان خون، امکان پیش‌بینی نوع سرطان بیماران جدید را نیز فراهم می‌کند.

مراجع

- [1] M. Dettling, P. Bühlmann, Supervised clustering of genes, *Genome. Biol. Res.* pp. 0069.1–0069.15, 2002.
- [2] M. Dettling, P. Bühlmann, Finding predictive gene groups from microarray data, *Journal of Multivariate Analysis*, vol. 90, pp. 106-131, Jul 2004.
- [3] M. B. Eisen, P. T. Spellman, P. O. Brown, and D. Botstein, Cluster analysis and display of genome-wide expression patterns, *Proceedings of the national academy of sciences*, vol. 95, pp. 14863-14868, Dec 1998.
- [4] T.R. Golub, D.K. Slonim, P. Tamayo, C. Huard, M. Gaasenbeek, J.P. Mesirov, H. Coller, M.L. Loh, J.R. Downing, M.A. Caligiuri, and C.D. Bloomfield, Molecular classification of cancer: class discovery and class prediction by gene expression monitoring, *science*, vol. 286, pp. 531-537, Oct 1999.
- [5] M. Haenlein, and A. M. Kaplan, A beginner's guide to partial least squares analysis, *Understanding Statistics*, vol. 3, pp. 283-297, Nov 2004.
- [6] T. Hastie, R. Tibshirani, D., Botstein, and P. Brown, Supervised harvesting of expression trees, *Genome Biology*, vol. 2, pp. 1-12, Jan 2001.
- [7] J. N. Weinstein, T. G. Myers, P. M. O'Connor, S. H. Friend, A. J. Fornace, K. W. Kohn, T. Fojo, S. E. Bates, L. V. Rubinstein, N. L. Anderson, and J. K. Buolamwini, An information-intensive approach to the molecular pharmacology of cancer, *Science*, vol. 275, pp. 343-349, Jan 1997.



Network on Research and Postgraduate Education in Biophysics, Biotechnology and Environmental Health

PDF Compressor Free Version



Supervised Clustering of Gene Datasets
*Sajedeh Moradnia¹, Mousa Golalizadeh²

Department of Statistics, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran

*Sajedeh.moradnia@modares.ac.ir

Abstract— Clustering is one of the multivariate statistical methods that leads to the discovery of useful information from bag of data. To implement this method for analyzing high-dimensional data, especially biological data is encountered with various challenges. To solve portions of these challenges, considerable efforts have been made to develop some methods for reducing the dimension of data. However, the role of dependent variables is ignored in invoking these methods. Instead, supervised clustering has promising performance in real application due to the use of the inherent information in the response variables, the data dimension reduction facilities and the increase of clustering computations. Current paper shows a detail of this approach and also provides the theoretical and applied aspects of it.

Keywords—*High dimensional data, Gene expression data, Clustering, Supervised clustering, Dimension reduction.*



PDF Compressor Free Version



پوسترها

Posters

PDF Compressor Free Version

مطالعه‌ی طولی میزان نقص توجه - بیش فعالی بر اساس پرسشنامه‌ی کانرز در دانشجویان دانشگاه صنعتی امیرکبیر

*شیدانصاری نسب^۱، فرناز قاسمی^۲ و زهرا تابان‌فر^۳

^۱ دانشکده‌ی مهندسی پزشکی، دانشگاه صنعتی امیرکبیر، تهران، ایران

^۲ دانشکده‌ی مهندسی پزشکی، دانشگاه صنعتی امیرکبیر، تهران، ایران

^۳ دانشکده‌ی مهندسی پزشکی، دانشگاه صنعتی امیرکبیر، تهران، ایران

*sh.ansarinasab@aut.ac.ir



Network on Research and Postgraduate Education in Biophysics, Biotechnology and Environmental Health

چکیده: اختلال نقص توجه- بیش فعالی، یکی از شایع‌ترین اختلال‌های شناخته شده در زمینه‌ی توجه است که در زندگی فردی و اجتماعی افراد مشکلات زیادی را ایجاد می‌کند. در این پژوهش به مطالعه‌ی طولی میزان نقص توجه- بیش فعالی بر اساس پرسشنامه‌ی غربالگری کانرز در دانشجویان دانشگاه صنعتی امیرکبیر و در ادامه‌ی پژوهش‌های انجام گرفته در سال‌های ۱۳۸۹ و ۱۳۹۳ در این دانشگاه پرداخته شده‌است. اطلاعات استخراج شده از مطالعه‌ی طولی علاوه بر گزارش تغییرات زمانی متغیر مورد بررسی، امکان ادغام نتایج حاصل را نیز به دست می‌دهد. در این پژوهش ابتدا پرسشنامه‌ی غربالگری کانرز توسط ۳۲۷ نفر از دانشجویان دانشگاه صنعتی امیرکبیر تکمیل گردید. سپس نمرات T محاسبه شده از این پرسشنامه‌ها در چهار گروه بی‌توجهی، بیش فعالی، ADHD و شاخص ADHD در پنج بازه‌ی ۴۰، ۴۵-۴۰، ۵۵-۴۵، ۶۰-۵۵ و ۶۰+ دسته‌بندی گردید. پس از بررسی میزان تجانس داده‌ها در گروه‌های مختلف یکی از انواع مدل‌های اثر ثابت یا اثر تصادفی برای ادغام نتایج حاصل از سه پژوهش مورد استفاده قرار گرفت. نتایج حاکی از وجود تفاوت معنی‌دار (سطح معنی‌داری ۰/۰۵) تنها در نمرات T بالای گروه بیش فعالی است. افراد در سه گروه بی‌توجهی، ADHD و شاخص ADHD در محدوده‌ی نرمال قرار دارند. اما از نظر معیار بیش فعالی، در نمرات بالای این معیار از سال ۱۳۸۹ تا ۱۳۹۳ سیر صعودی داشته‌اند.

کلید واژه‌ها: اختلال نقص توجه- بیش فعالی، پرسشنامه‌ی غربالگری کانرز، مطالعه‌ی طولی، عدم تجانس، اندازه‌ی اثر.

۱- مقدمه

توجه یکی از مهم‌ترین فعالیت‌های شناختی مغز است که امروزه به دلیل تأثیر زیادی که در سایر فعالیت‌های مغزی دارد، به‌طور ویژه مورد توجه محققان و پژوهشگران قرار گرفته‌است. توجه یکی از موضوعاتی است که در روانشناسی و علوم اعصاب شناختی نیز بسیار به آن پرداخته شده و یکی از زمینه‌های اصلی تحقیق در آموزش و پرورش است. از طرف دیگر در زمینه توجه اختلالات متعددی وجود دارد که شایع‌ترین آن‌ها اختلال نقص توجه- بیش فعالی^{۳۹} (ADHD) است. این اختلال از سنین کودکی آغاز شده و ممکن است تا بزرگسالی ادامه پیدا کند [۱]. علائم این اختلال در بزرگسالان به‌صورت احساس بی‌قراری ذهنی، گم کردن وسایل شخصی، قطع کردن مکرر سخن دیگران، قدم زدن مفرط، پرت شدن حواس در حین صحبت با دیگران، روحیه‌ی بی‌ثبات و از کوره در رفتن نمایان می‌شود [۲]. از این‌رو تشخیص صحیح و به‌هنگام این اختلال بسیار مهم به‌نظر می‌رسد چراکه افراد مبتلا به این اختلال با مشکلات زیادی مواجه هستند. در این پژوهش به مطالعه‌ی طولی میزان نقص توجه- بیش فعالی بر اساس پرسشنامه کانرز در دانشجویان دانشگاه صنعتی امیرکبیر در طی چند سال اخیر و در ادامه پژوهش‌های پیشین [۳، ۱] پرداخته شده است. تاکنون تحقیقات زیادی در رابطه با اختلال ADHD و درمان آن صورت گرفته‌است. در سال ۲۰۱۱ میلادی (۱۳۹۰ شمسی) یک مطالعه‌ی طولی از نوع هم‌گروهی به‌منظور بررسی رابطه‌ی بین مصرف داروهای درمانی اختلال ADHD و افزایش ریسک ابتلا به بیماری‌های قلبی- عروقی در آمریکای شمالی صورت گرفت. این مطالعه‌ی طولی از ۱۲،۲۰۰،۴۳۸ نفر که شامل کودکان و جوانان در بازه سنی ۲ تا ۲۴ سال است تشکیل شده بود که در این بین ۷۷۳،۶۶۷ نفر از داروهای ADHD استفاده کرده‌اند. در ابتدا تمامی بیماری‌های قلبی- عروقی در این افراد قبل از مصرف داروهای ضد اختلال نقص توجه- بیش فعالی ثبت شد. نتیجه‌ی مطالعه نشان داد که هیچ‌گونه ارتباط معنی‌داری (سطح معنی‌داری ۰/۰۵) بین افزایش خطر ابتلا به بیماری‌های قلبی- عروقی و مصرف داروهای ADHD وجود ندارد [۴]. در یک مطالعه‌ی طولی دیگر Ek و همکاران به بررسی عملکرد تحصیلی افراد مبتلا به اختلال ADHD و دیگر مشکلات رفتاری و آموزشی آن‌ها پرداختند. بدین منظور یک جمعیت ۵۹۱ نفره از کودکان ۱۱-۱۰ ساله در نظر گرفته شد و نمرات نهایی ۵۳۶ نفر از آن‌ها در سن ۱۶ سالگی مورد بررسی قرار گرفت. در این نمونه ۳۹ نفر دارای اختلال ADHD، ۸۰ نفر دارای دیگر مشکلات رفتاری و آموزشی و ۴۱۷ نفر به‌عنوان گروه کنترل در نظر گرفته شدند. نتایج نشان داد که میانگین نمرات افراد مبتلا به اختلال ADHD و دیگر مشکلات رفتاری و آموزشی نسبت به گروه کنترل پایین‌تر است (سطح معنی‌داری ۰/۰۰۱). همچنین تمامی معیارهای اندازه‌گیری IQ در این افراد در سن ۱۱-۱۰ سالگی با نمرات درسی آن‌ها در سن ۱۶ سالگی

³⁹ Attention Deficit Hyperactivity Disorder

PDF Compressor Free Version

به طور مثبتی مرتبط بودند. نتایج این پژوهش نشان داد اختلال ADHD و دیگر مشکلات رفتاری و آموزشی می تواند به عملکرد ضعیف درسی افراد مبتلا منجر شود [۵]. در سال ۱۳۸۹ پژوهشی با هدف تعیین عالی ترین سطح توجه انجام شد. در این پژوهش از روش آنالیز مؤلفه های مستقل برای تجزیه و تحلیل پتانسیل های وابسته به رخدادهای مغزی استفاده شده است. آزمون عملکرد پیوسته روی ۵۰ شرکت کننده بزرگسال برای سنجش سطح توجه ماندار انجام گرفت. این افراد براساس نتیجه آزمون و مصاحبه روانپزشک متخصص به پنج کلاس تقسیم شدند که آخرین کلاس در برگرفته افراد مبتلا به اختلال ADHD بود. در فاز اولیه این پژوهش از پرسشنامه کانرز برای جمع آوری اطلاعات استفاده شده که توسط ۴۰۰ شرکت کننده تکمیل شد. نتایج این قسمت از پژوهش نشان داد که اکثر شرکت کنندگان در هر چهار گروه توجه در محدوده نرمال قرار دارند [۳]. در سال ۱۳۹۳ پژوهشی دیگر با هدف غربالگری افراد بزرگسال دارای اختلال نقص توجه- بیش فعالی در بازه سنی ۱۸ سال و بالاتر با استفاده از پرسشنامه غربالگری کانرز انجام گرفت. پرسشنامه توسط ۵۵۷ نفر تکمیل شد و معیار T، در ۴ گروه بی توجهی، بیش فعالی، کمبود توجه - بیش فعالی و شاخص ADHD به دست آمد. بر اساس این معیار افراد برای انجام آزمون عملکرد پیوسته انتخاب شدند. در این پژوهش از تحلیل عاملی برای تعیین عوامل پنهان پرسشنامه استفاده شد. با توجه به نتایج تحلیل عاملی فاکتور هفتم بیشترین تأثیر را در واریانس کل نشان داد، که این فاکتور بیشتر متأثر از مقیاس بی توجهی بوده است [۱]. مطالعات انجام شده در زمینه این اختلال در دانشگاه صنعتی امیرکبیر همگی از نوع مقطعی است بدین معنا که اطلاعات در یک برهه از زمان جمع آوری گردیده است. پژوهش حاضر به مطالعه طولی از نوع مقطعی دو پژوهش ذکر شده پرداخته است. با توجه به این که افراد مورد بررسی در این مطالعه با مطالعات قبلی تفاوت دارند، مطالعه طولی از نوع مقطعی تکرار شده است. در مطالعات طولی برخلاف مطالعات مقطعی که داده ها در یک برهه از زمان جمع آوری می شوند، جمع آوری و تحلیل داده ها در طول زمان صورت می گیرد در نتیجه روشی قدرتمند برای توصیف تغییرات درازمدت در جامعه مورد نظر بوده و می تواند به یک الگوی رفتاری منظم که بیانگر این تغییرات دراز مدت می باشد، منجر شود. با بررسی تغییرات رفتاری این افراد در طول زمان می توان آگاهی های بیشتری را در رابطه با عوامل تأثیرگذار بر تشدید یا تقلیل این نوع اختلال جمع آوری کرد و گامی مفید در جهت کنترل این نوع اختلال به خصوص در افراد بزرگسال برداشت [۶].

۲- روش تحقیق

روش رایج برای غربالگری اختلال نقص توجه- بیش فعالی، پرسشنامه کانرز است [۳] که علائم و رفتارهای مربوط به آن را گزارش می کند. در این پژوهش از نسخه گزارش از خود آن استفاده شده که برای بزرگسالان ۱۸ سال به بالا طراحی شده است. این پرسشنامه دارای ۳۰ سوال است که در پایان نتایج را در چهار گروه دسته بندی می کند:

- (۱) گروه A بیانگر میزان بی توجهی و شامل ۹ سوال است که این ۹ سوال شامل موارد زیر هستند:
- اشتباهی که به علت کم دقتی اتفاق می افتد، کم توجه هست، گوش نمی کند، حواس پرت و فراموش کار است.
- (۲) گروه B بیانگر بیش فعالی و حرکات تکانشی است و شامل ۹ سوال است؛ مانند بی قراری، صحبت زیاد، عدم توانایی در یکجا نشستن.
- (۳) گروه C بیانگر میزان ADHD بوده و مجموع سوالات دو گروه A و B (مجموعاً ۱۸ سوال) آن را تعیین می کنند. این زیرگروه علائم کم توجهی/بیش فعالی و حرکات تکانشی را یکجا مورد بررسی قرار می دهد.
- (۴) گروه D بیانگر شاخص ADHD است و شامل ۱۲ سوال می باشد. این زیرگروه علائم کلینیکی ADHD را اندازه گیری می کند.

سوالات پرسشنامه به صورت چهارگزینه ای بوده و گزینه های آن شامل "اصلاً درست نیست"، "فقط کمی درست است"، "نسبتاً درست است" و "کاملاً درست است" بوده است. این گزینه ها به ترتیب با صفر، ۱، ۲ و ۳ وزنی می شوند و در پایان نمرات خام گروه های چهارگانه حساب می شوند و سپس با توجه به جنسیت و سن، نمرات T مربوط به هر گروه، از کلید پرسشنامه استخراج می شود. معیار T یک معیار استاندارد است که پارامتر اندازه گیری شده را براساس سن و جنس به گونه ای نرمالیزه می کند که این پارامتر به صورت عددی از صفر تا ۱۰۰ با میانگین ۵۰ و انحراف معیار ۱۰ باشد. با به دست آمدن معیار T می توان مقایسه را در چهار گروه انجام داد که این مقایسه روی داده های خام قابل اعمال نیست. مقادیر بالای T بیانگر مشکل در فرد و مقادیر پایین آن نشانه عملکرد خوب فرد می باشد. در ابتدا پرسشنامه غربالگری کانرز در برنامه اکسل و همچنین فرم گوگل طراحی شد. پرسشنامه طراحی شده در فرم گوگل همراه متنی کوتاه توسط مرکز انفورماتیک دانشگاه صنعتی امیرکبیر به ایمیل تمامی دانشجویان و فارغ التحصیلان این دانشگاه ارسال گردید. ۳۲۷ نفر از دانشجویان پرسشنامه را تکمیل کردند. پس از بررسی، پاسخ های کامل از ناقص جدا شد. اطلاعات و نمرات T حاصل از پاسخ ها با استفاده از پرسشنامه برای تمامی افراد ثبت گردید و برای ادامه فرایند پروژه مورد استفاده قرار گرفت. در این پژوهش دو نوع آنالیز انجام شده است: (۱) آنالیز منفرد که در آن نتایج به دست آمده از پرسشنامه کانرز در چهار معیار به صورت مجزا آنالیز توصیفی شده است. (۲) آنالیز ترکیبی که شامل آنالیزهای طولی است که نتایج به دست آمده از پرسشنامه کنونی به عنوان یک نقطه زمانی در ادامه مطالعات پیشین [۱، ۳] در نظر گرفته شده است. در این بخش ابتدا با استفاده از نمودار Q-Q و اعمال آزمون لیلی-فوسر، نرمال بودن توزیع نمرات T در گروه های چهارگانه توجه و بازه های پنج گانه آن ها بررسی شد. با توجه به غیرنرمال بودن توزیع نمرات T در چهار گروه توجه و بازه های پنج گانه آن ها، برای بررسی وجود رابطه معنی داری بین گروه ها از آزمون غیرپارامتری کروسکال-والیس در سطح معنی داری ۰/۰۵ استفاده شد. سپس آزمون تعقیبی روی گروه بیش فعالی و بازه های پنج گانه آن اعمال گردید. در راستای این امر، ۲۴ فرضیه در ارتباط با وجود تفاوت معنی دار میان میان نمرات T در چهار گروه توجه و بازه های پنج گانه آن ها در نظر گرفته شد تا به کمک ارزیابی این فرضیه ها ارتباط بین میزان نقص توجه- بیش فعالی افراد در این سه پژوهش و در طول



Network on Research and Postgraduate Education in Biophysics, Biotechnology and Environmental Health

PDF Compressor Free Version

زمان مشخص گردد. از آنجایی که در پاسخگویی افراد به این پرسشنامه فاکتورهای مختلفی از جمله عوامل محیطی و ژنتیکی تأثیرگذار می باشد علاوه بر مطالعه تغییرات در طول زمان، بررسی عدم تجانس نیز در این مطالعات انجام گرفته است. فرض اولیه در بررسی عدم تجانس این است که اطلاعات از نمونه های متعلق به یک جمعیت اولیه ی یکسان جمع آوری شده است. بر اساس نتیجه ی حاصل از آزمون عدم تجانس و بررسی اثرات تصادفی و ثابت افراد یکی از انواع مدل های اثر ثابت و اثر تصادفی برای توصیف داده ها استفاده شده است. در پایان اندازه ی اثر نهایی بسته به مدل محاسبه شده است. در این پژوهش تمامی آنالیزهای انجام گرفته برای بررسی نرمال بودن توزیع نمونه ها، آزمون های معنی داری برای بررسی وجود اختلاف های معنی دار و آزمون های تعقیبی در نرم افزار متلب نسخه ی ۲۰۲۰، و آنالیزهای مربوط به بررسی عدم تجانس، محاسبه ی اندازه اثر کلی و رسم نمودارهای جنگلی در نرم افزار R و با استفاده از افزونه ی متافور انجام گرفته است.

۳- یافته ها

در بخش اول این پژوهش به توصیف نمونه های آماری سه پژوهش مورد بررسی پرداخته شده است. در جداول ۱ و ۲ به ترتیب ویژگی های فضای نمونه ای پژوهش اخیر و گزارش تعداد افراد براساس تفکیک سن و جنسیت در سه پژوهش گزارش شده است. اطلاعات مربوط به معدل، قد، وزن و در نتیجه شاخص توده ی بدنی افراد در دو پژوهش سال های ۱۳۸۹ و ۱۳۹۳ در دسترس نبوده است. تعداد افراد در نمونه های سال های ۱۳۸۹، ۱۳۹۳ و ۱۳۹۷ به ترتیب شامل ۵۵۷، ۳۲۷ نفر بوده که همگی دانشجویان یا فارغ التحصیلان دانشگاه صنعتی امیرکبیر می باشند. در جدول ۳ آماره های توصیفی نمرات T در چهار گروه توجه و اندازه اثر کلی حاصل از ادغام نمرات T سه پژوهش در گروه های مربوطه آورده شده است.

در بخش دوم پژوهش پس از اجرای آزمون کروسکال-والیس بر روی نمرات T در چهار گروه توجه و بازه های پنج گانه آن ها در سه پژوهش نتایج به شرح زیر به دست آمده است:

۱- تفاوت معنی داری میان میان میان نمرات T در معیار بیش فعالی در سه پژوهش دیده می شود (سطح معنی داری ۰/۰۵). بر اساس نتایج آزمون تعقیبی مشاهده شد بین میان نمرات T در این معیار در پژوهش های سال ۱۳۸۹ و ۱۳۹۷ تفاوت معنی داری در سطح معنی داری ۰/۰۵ وجود دارد. اما بین پژوهش سال ۱۳۹۳ با دو پژوهش سال ۱۳۸۹ و ۱۳۹۷ تفاوت معنی داری در معیار بیش فعالی دیده نمی شود.

۲- تفاوت معنی داری میان میان نمرات T در معیار بیش فعالی در بازه ی ($60 <$) در سه پژوهش دیده می شود (سطح معنی داری ۰/۰۵). بر اساس نتایج آزمون تعقیبی مشاهده شد بین میان نمرات T در این معیار در بازه ی ($60 <$) در پژوهش های سال ۱۳۸۹ و ۱۳۹۳ تفاوت معنی داری در سطح معنی داری ۰/۰۵ وجود دارد. اما بین پژوهش سال ۱۳۹۷ با دو پژوهش سال ۱۳۸۹ و ۱۳۹۳ تفاوت معنی داری دیده نمی شود.

در دیگر گروه های توجه و بازه های پنج گانه آن ها تفاوت معنی دار میان میان میان نمرات T در سطح معنی داری ۰/۰۵ در سه پژوهش دیده نشده است. در شکل ۱ نمودارهای جنگلی حاصل از ادغام نمرات T سه پژوهش در هر چهار گروه توجه آورده شده است. در تمامی این نمودارها اندازه اثر کلی حاصل از ادغام سه پژوهش با یک لوزی نشان داده شده است که مرکز آن نشان دهنده ی اندازه اثر کلی و دو رأس عرضی آن نشان دهنده ی بازه ی اطمینان است. در ادامه نمودارهای میانگین و انحراف استاندارد گروه های چهارگانه توجه و بازه های پنج گانه آن ها در شکل ۲- الف تا ۲- د به ترتیب آورده شده است. در این نمودارها نقاط زمانی ۱، ۲ و ۳ به ترتیب پژوهش های انجام شده در سال های ۱۳۸۹، ۱۳۹۳ و ۱۳۹۷ را نشان می دهد.

جدول ۱- ویژگی های فضای نمونه ای سه پژوهش مورد بررسی

ویژگی	انحراف معیار $\pm$ میانگین (میان)		
	سال ۱۳۸۹	سال ۱۳۹۳	سال ۱۳۹۷
سن	۲۴/۴۲ $\pm$ ۵/۹۳ (۲۴)	۲۵/۵۰ $\pm$ ۵/۹۱ (۲۵)	۲۴/۷۵ $\pm$ ۴/۳۹ (۲۴)
معدل	-	-	۱۶/۵۱ $\pm$ ۱/۶۸ (۱۶/۹۱)
قد	-	-	۱۷۳/۴۶ $\pm$ ۹/۸۶ (۱۷۴)
وزن	-	-	۷۰/۱۷ $\pm$ ۱۵/۵۲ (۶۹/۵)
شاخص توده بدنی (BMI)	-	-	۲۳/۱۶ $\pm$ ۴/۰۱ (۲۳)



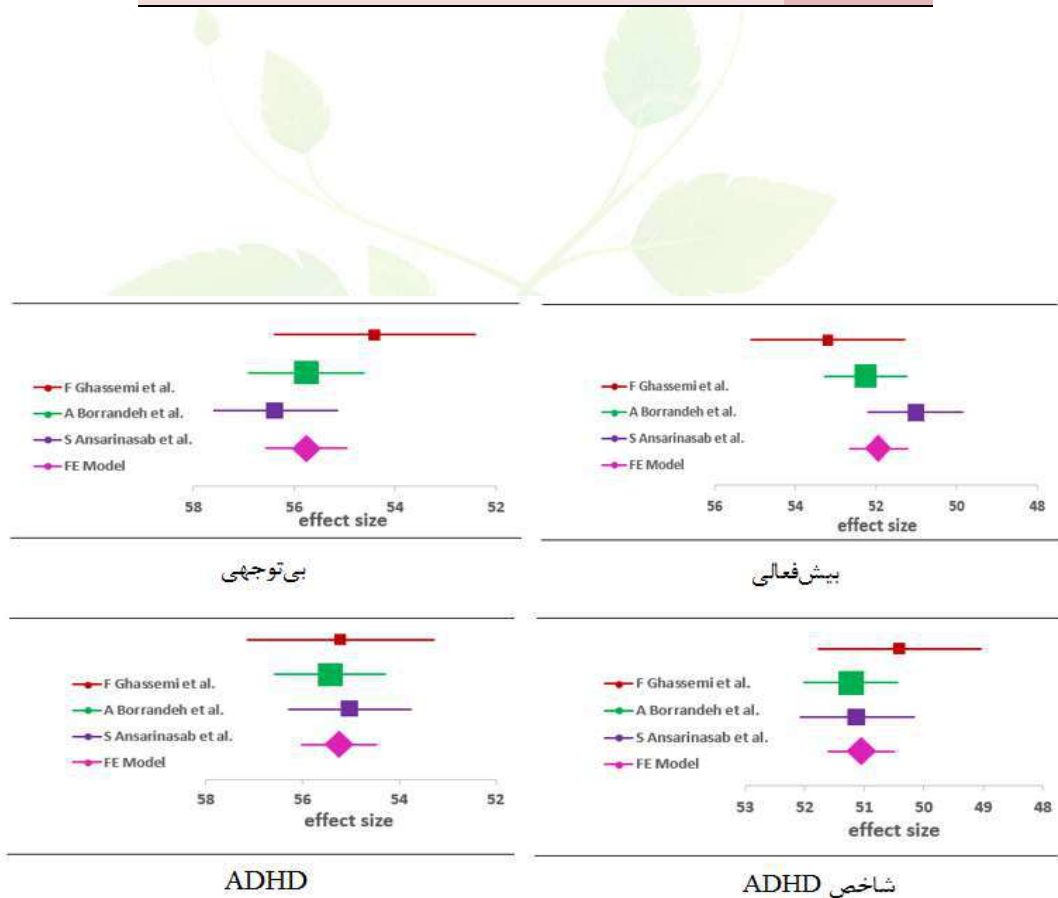
Network on Research and Postgraduate Education in Biophysics, Biotechnology and Environmental Health

جدول ۲- گزارش تعداد افراد براساس تفکیک سن و جنسیت در سه پژوهش مورد بررسی

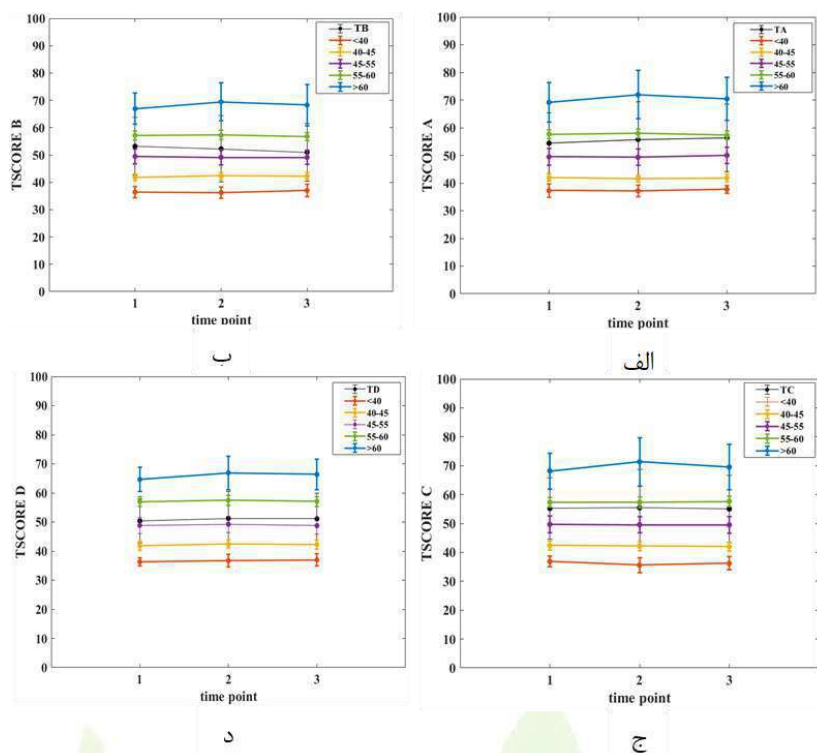
بازه‌های سنی							جنسیت	سال
۲۹<	۲۶-۲۹	۲۴-۲۶	۲۲-۲۴	۲۰-۲۲	۱۸-۲۰	مذکر	مونث	
٪۱۴	٪۱۴	٪۱۶	٪۱۹	٪۲۷	٪۱۰	٪۴۷	٪۵۳	۱۳۸۹
٪۱۹	٪۱۵	٪۲۲	٪۲۵	٪۱۳	٪۶	٪۶۴	٪۳۶	۱۳۹۳
٪۱۲	٪۱۹	٪۲۱	٪۲۸	٪۱۳	٪۷	٪۶۲	٪۳۸	۱۳۹۷
انحراف معیار ± میانگین (میان)								
اندازه اثر کلی			گروه					
			سال ۱۳۸۹	سال ۱۳۹۳	سال ۱۳۹۷			
[۵۴/۹۷,۵۶/۵۷]			۵۴/۴۰±۱۱/۰۱ (۵۴)	۵۵/۷۶±۱۳/۵۵ (۵۳)	۵۶/۳۹±۱۲/۲۴ (۵۴)	بی توجهی		
[۵۱/۲۲,۵۲/۶۶]			۵۳/۱۹±۱۰/۵۷ (۵۲)	۵۲/۲۵±۱۲/۱۰ (۵۱)	۵۱/۰۲±۱۰/۹۵ (۵۰)	بیش‌فعالی		
[۵۴/۴۷,۵۶/۰۲]			۵۵/۳۱±۱۰/۶۷ (۵۵)	۵۵/۴۳±۱۳/۳۵ (۵۴)	۵۵/۰۲±۱۱/۶۵ (۵۴)	ADHD		
[۵۰/۵۱,۵۱/۶۱]			۵۰/۴۱±۷/۵۸ (۵۰)	۵۱/۲۳±۹/۲۰ (۵۰)	۵۱/۱۱±۸/۸۳ (۵۰)	شاخص ADHD		

توصیفی نمرات T و اندازه اطمینان چهار زیرمقیاس

جدول ۳- آماره‌های اثر کلی به همراه بازه‌های پرسشنامه در سه پژوهش



شکل ۱- نمودارهای جنگلی مربوط به اندازه اثر کلی حاصل از ادغام نتایج سه پژوهش در هر چهار زیرمقیاس پرسشنامه



شکل ۲- نمودارهای میانگین و انحراف استاندارد گروه‌های الف) بی‌توجهی ب) بیش‌فعالی ج) ADHD و د) شاخص ADHD

۴- بحث و نتیجه‌گیری

نتایج به‌دست آمده از مطالعه‌ی طولی در این پژوهش، به‌صورت زیر تشریح می‌گردد:

۱- دانشجویان دانشگاه صنعتی امیرکبیر از سال ۱۳۸۹ تا ۱۳۹۷ از نظر میزان بی‌توجهی تغییرات قابل توجهی نداشته‌اند.

۲- براساس نتایج به‌دست آمده، دانشجویان دانشگاه صنعتی امیرکبیر از نظر معیار بیش‌فعالی به‌طور کلی در سال ۱۳۸۹ (میانگین ۵۳/۱۹۲۸) در سطح بالاتری نسبت به سال ۱۳۹۷ (میانگین ۵۱/۰۲۴۵) قرار دارند در حالی که تفاوت معنی‌داری از این نظر در سال ۱۳۹۳ (میانگین ۵۲/۲۵۷۰) با سال ۱۳۸۹ و ۱۳۹۷ وجود ندارد.

۳- دانشجویان دانشگاه صنعتی امیرکبیر از نظر معیار بیش‌فعالی در سال ۱۳۹۳ (میانگین ۶۹/۴۷۲۰) در سطح بالاتری نسبت به سال ۱۳۸۹ (میانگین ۶۶/۹۵۲۹) قرار گرفته‌اند. درحالی‌که از این نظر تفاوت قابل توجهی در سال ۱۳۹۷ (میانگین ۶۸/۳۰۶۵) با سال‌های قبل مشاهده نمی‌شود.

۴- دانشجویان دانشگاه صنعتی امیرکبیر از سال ۱۳۸۹ تا ۱۳۹۷ از نظر معیار ADHD تفاوت قابل توجهی نداشته‌اند.

۵- دانشجویان دانشگاه صنعتی امیرکبیر از سال ۱۳۸۹ تا ۱۳۹۷ از نظر معیار شاخص ADHD تفاوت قابل توجهی نداشته‌اند.

نتایج حاصل از مطالعات پیشین در دانشگاه صنعتی امیرکبیر در زمینه اختلال نقص توجه- بیش‌فعالی نشان داده‌اند که نمرات اکثر افراد جامعه در ۴ گروه توجه در محدوده‌ی نرمال قرار دارند. با توجه به نتایج به‌دست آمده در این پژوهش دانشجویان دانشگاه صنعتی امیرکبیر از نظر معیارهای بی‌توجهی، بی‌توجهی- بیش‌فعالی و شاخص ADHD تفاوت قابل توجهی در طول زمان نداشته‌اند اما از نظر معیار بیش‌فعالی، در نمرات بالای این معیار از سال ۱۳۸۹ تا ۱۳۹۳ سیر صعودی داشته‌اند. مطالعات نشان داده‌اند که یکی از عوامل مهم تأثیرگذار بر میزان اختلال نقص توجه- بیش‌فعالی در کودکان و بزرگسالان محیط است، هر چند که نباید تأثیر بسیار مهم ژنتیک را در این امر نادیده گرفت [۷، ۸]. در واقع عوامل محیطی همچون الگوی غذایی افراد، سبک زندگی و حتی معماری محیط زندگی افراد بر روی این اختلال تأثیرگذار می‌باشد. دانشجویان دانشگاه صنعتی امیرکبیر که همگی در یک محیط آموزشی قرار گرفته‌اند و ساعات زیادی از روز را در محیط یکسان می‌گذرانند به‌طور ناخودآگاه تحت تأثیر عوامل محیطی یکسانی از جمله تغذیه‌ی مشابه در دانشگاه، الگوهای آموزشی یکسان و حتی میزان تنش‌ها و استرس‌های تقریباً مشابه می‌باشند در نتیجه در طول زمان تغییرات قابل توجهی در این اختلال در آن‌ها دیده نشده‌است؛ در نمونه‌ی مربوط به پژوهش سال ۱۳۸۹، ۵۶٪ افراد در بازه‌ی سنی ۱۸-۲۴ و در پژوهش سال ۱۳۹۷، ۴۸٪ افراد در این بازه‌ی سنی قرار دارند و در کل نمونه‌ی سال ۱۳۸۹ جوان‌تر بوده که این خود می‌تواند دلیلی بر بالاتر بودن نمرات بیش‌فعالی این پژوهش نسبت به پژوهش سال ۱۳۹۷ باشد. طبق مطالعات اختلال بی‌توجهی یا نقص‌توجه-

PDF Compressor Free Version

بیش فعالی از کودکی تا دوران بزرگسالی نیز ادامه می یابد، هر چند که با افزایش سن ممکن است از میزان بیش فعالی افراد کاسته شود [۹، ۱۰]. اختلال ADHD معمولاً در دوران بزرگسالی نادیده گرفته می شود و اقدامی در جهت درمان آن صورت نمی گیرد. در نتیجه بسیار شایع است که دانشجویان با وجود داشتن اختلال نقص توجه- بیش فعالی، اقدام مؤثری در راستای درمان آن انجام ندهند. بنابراین میزان این اختلال در طول زمان تغییرات چندانی ندارد مگر این که اقدامی جمعی (مثلاً کنترل محیط دانشگاه) در راستای درمان آن صورت گیرد.

نمودار مشکی در شکل های ۲-ج و ۲-د نشان می دهد که دانشجویان دانشگاه صنعتی امیرکبیر از نظر معیارهای ADHD و شاخص ADHD تغییرات قابل ملاحظه ای در طول زمان نداشته اند. در مقابل نمودار مشکی در شکل ۲-الف نشان دهنده یک سیر صعودی در معیار بی توجهی و در طول زمان، و نمودار مشکی در شکل ۲-ب نشان دهنده یک سیر نزولی در معیار بیش فعالی و در طول زمان است. با توجه به افزایش روزافزون استفاده از اینترنت و تلفن های همراه هوشمند در طی این سال ها می توان این موضوع را حاصل گذران بیشتر وقت دانشجویان در محیط های مجازی و در نتیجه کاهش توجه آن ها به محیط بیرونی و همچنین کاهش میزان تحرک و جنب و جوش آن ها دانست. این نتیجه گیری همسو با نتایج مطالعات پیشین [۱۱، ۱۲] در زمینه ی ارتباط میان میزان اعتیاد به اینترنت و اختلال نقص توجه- بیش فعالی است. نتایج این پژوهش ها نشان داده است که میان اعتیاد به اینترنت و بی توجهی ارتباط مستقیم و میان اعتیاد به اینترنت و بیش فعالی ارتباط معکوس وجود دارد.

مراجع:

- [1] Barrandeh A. Providing continuous performance test database for people with Attention Deficit Hyperactivity Disorder and control group [Bachelor Thesis]: Amirkabir University of Technology; 2015.
- [2] Kooij J, Bijlenga D, Salerno L, Jaeschke R, Bitter I, Balazs J, et al. Updated European Consensus Statement on diagnosis and treatment of adult ADHD. *European psychiatry*. 2019;56:14-34.
- [3] Ghassemi F. The relationship of enduring attention with dependent potentials brain event [Ph.D Thesis]: Amirkabir University of Technology; 2011.
- [4] Cooper WO, Habel LA, Sox CM, Chan KA, Arbogast PG, Cheetham TC, et al. ADHD drugs and serious cardiovascular events in children and young adults. *New England Journal of Medicine*. 2011;365:1896-904.
- [5] Ek U, Westerlund J, Holmberg K, Fernell E. Academic performance of adolescents with ADHD and other behavioural and learning problems—a population-based longitudinal study. *Acta Paediatrica*. 2011;100:402-6.
- [6] Caruana EJ, Roman M, Hernández-Sánchez J, Solli P. Longitudinal studies. *Journal of thoracic disease*. 2015;7:E537.
- [7] Froehlich TE, Anixt JS, Loe IM, Chirdkiatgumchai V, Kuan L, Gilman RC. Update on environmental risk factors for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Current psychiatry reports*. 2011;13:333.
- [8] Livingstone LT, Coventry WL, Corley RP, Willcutt EG, Samuelsson S, Olson RK, et al. Does the environment have an enduring effect on ADHD? A longitudinal study of monozygotic twin differences in children. *Journal of abnormal child psychology*. 2016;44:1487-5.۰۱
- [9] Gentile JP, Atiq R, Gillig PM. Adult ADHD: diagnosis, differential diagnosis, and medication management. *Psychiatry (Edgmont)*. 2006;3:25.
- [10] Targum SD, Adler LA. Our current understanding of adult ADHD. *Innovations in clinical neuroscience*. 2014;۱۱:۳۰;
- [11] Vatani F, Azadimanesh P, Poursharifi H, Osfoori M. Interment Addiction and Symptoms of Attention-deficit Hyperactivity Disorder in University Students. *Journal of Mazandaran University of Medical Sciences*. 2016;25:334-7.
- [12] Weinstein A, Yaacov Y, Manning M, Danon P, Weizman A. Internet Addiction and Attention Deficit Hyperactivity Disorder Among Schoolchildren. *The Israel Medical Association Journal: IMAJ*. 2015;17:731-4.

Longitudinal Study of ADHD Based on Conners Questionnaire in Amirkabir students University

*Sheida Ansarinassab¹, Farnaz Ghassemi², Zahra Tabanfar³

¹ Biomedical Engineering Department, Amirkabir University of Technology, Tehran, Iran

² Biomedical Engineering Department, Amirkabir University of Technology, Tehran, Iran

³ Biomedical Engineering Department, Amirkabir University of Technology, Tehran, Iran

*sh.ansarinassab@aut.ac.ir

PDF Compressor Free Version



Abstract— Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) is one of the most common well-known attention disorder that creates many problems in individuals' personal and social life. In this research, a longitudinal study is conducted to investigate temporal changes of ADHD based on Conners questionnaire in the students of Amirkabir University of Technology and the following research done in 1389 and 1393 in this university. The data extracted from the longitudinal study enables the integration of results and the calculation of the overall effect size and provides information about the time variations of the variables. In this study, Conners questionnaire was completed by 327 participants from Amirkabir University. Then the results are grouped into four inattention, hyperactivity, ADHD, and ADHD index categories in five intervals of <40, 40-45, 45-55, 55-60, and >60. After investigating the data heterogeneity, one of the fixed-effect or random-effect models was used to describe the overall effect size. The results showed a significant difference (significance level 0.05) only in the high scores of the hyperactivity group. The participants in all groups of inattention, ADHD, and ADHD index are within normal range. But in the hyperactivity group, the high scores on this criterion have been rising from 1389 to 1393.

Keywords— ADHD, Conners Questionnaire, Longitudinal Study, Heterogeneity, Effect Size



PDF Compressor Free Version

بررسی اثر سن بر روی ضخامت کورتکس مغز در افراد سالم بر اساس تصاویر MRI

ایمان سربیشه^۱، لیلی تاپاک^{۲*}، علیرضا فلاحی^۳، جواد فردمال^۴، مجید صادقی فر^۵، محمد رضا ناظم زاده^۶، جعفر مهوری حبیب آبادی^۷

^۱دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران

^۲دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران

^۳دانشگاه صنعتی همدان-همدان، ایران

^۴دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران

^۵دانشکده علوم پایه، دانشگاه بوعلی سینا، همدان، ایران

^۶دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

^۷دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

نویسنده مسئول:

لیلی تاپاک، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران

l.tapak06@gmail.com

چکیده: کورتکس مغز (قشر) مسئول کلیه رفتارهای ارادی انسان است. گفتار، خلق و خوی، شخصیت، حافظه، بینایی تحت تاثیر آتروفی کورتکس مغز هستند. کورتکس مغز به صورت طبیعی با افزایش سن دچار آتروفی می شود. اما مطالعات کمی در این زمینه انجام شده است هدف مطالعه حاضر بررسی تغییرات کورتکس مغز در نواحی مختلف با افزایش سن در افراد سالم است. یک مدل رگرسیونی برای ارزیابی ضخامت کورتکس مغز وابسته به سن بکاربرده شد و نواحی که تحت تاثیر متغیر سن آتروفی معنی دار داشتند مشخص و معرفی شدند. از میان ۲۰ فرد سالم مورد مطالعه ۱۰ فرد (۵۰ درصد) زن و ۱۰ فرد (۵۰ درصد) مرد بودند سن این افراد از ۱۶ تا ۴۶ سال بود. با افزایش سن در نیمکره چپ در لوب قدامی و لوب پس سری و در نیمکره راست در لوب آهیانه ای آتروفی معنی دار ($p\text{-value} < 0.011$) در کورتکس مغز مشهود بود. یافته های ما نواحی از کورتکس مغز که متاثر از افزایش سن به صورت طبیعی دچار آتروفی می شوند را نشان می دهد. همچنین یافته های ما آتروفی در لوب قدامی را در نیمکره چپ به صورت مشهود نسبت به سایر نواحی نشان می دهد.

واژگان کلیدی: ضخامت کورتکس مغز، حجم ماده خاکستری، آتروفی، تصاویر تشدید مغناطیسی.

۱- مقدمه

افزایش طبیعی سن با افت در عملکردهای شناختی ۴۰ مختلف مانند مهارت های اجرایی و حافظه فرد همراه است در حقیقت این تغییرات در عملکرد شناختی، با افزایش سن فرد حتی در غیاب یک بیماری عصبی رخ می دهد (۱). مطالعات قبلی نشان دادند که این نقایص به وجود آمده با افزایش طبیعی سن، ناشی از ناهنجاری های کانونی در کاهش حجم ماده خاکستری مغز و ضخامت کورتکس مغز می باشد (۲). لذا بررسی تاثیر سن بر روی ضخامت کورتکس (قشر) مغز که مسئول کلیه رفتارهای ارادی انسان مانند گفتار، خلق و خوی، شخصیت، حافظه، بینایی و ... مورد توجه بسیاری از متخصصان مغز و اعصاب است.

در دهه های گذشته تصویر برداری تشدید مغناطیسی (MRI) نقش مهمی در بررسی زوال عقل ایفا کرده است این تصاویر حساسیت و کنتراست بالایی در آشکار کردن جزئیات و ساختار بافت های نرم از جمله مغز دارند. در مطالعات اخیر با استفاده از داده های استخراج شده از تصاویر MRI مغز افراد، نشان داده شده است که با افزایش سن ضخامت کورتکس (قشر) مغز یا حجم ماده خاکستری کاهش می یابد مطالعات نشان دادند که آتروفی در ضخامت کورتکس مغز به طور ویژه در ناحیه لوب قدامی و هیپوکامپ رخ می دهد (۳) بنابراین کاهش حجم ماده خاکستری و یا آتروفی ضخامت کورتکس مغز در این نواحی باعث ایجاد

40 Cognitive function

41 Magnetic resonance imaging

PDF Compressor Free Version

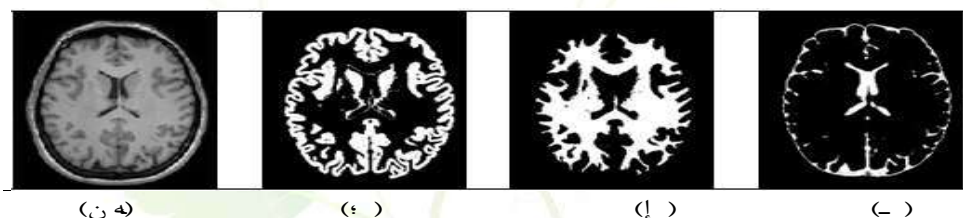
اختلال در کارکرد این نواحی از مغز می شود نواحی ذکر شده در یادگیری، حافظه، برنامه ریزی و سایر فعالیت های پیچیده ذهنی دخیل هستند. اثر سن بر روی ضخامت کورتکس مغز در مطالعات کمی مورد بررسی قرار گرفته است. به عنوان مثال در مطالعه ای که توسط فچیل و همکاران انجام شده است (۴) به بررسی اثر پیری بر روی ضخامت کورتکس مغز و حجم هیپوکامپ پرداختند آن ها به دنبال این بودند تا بررسی کنند با پیری طبیعی چه مشکلاتی برای فرد به صورت طبیعی در اثر آتروفی ضخامت کورتکس مغز رخ می دهد لازم به ذکر است یک از فاکتورهای مهم در میزان آتروفی ضخامت کورتکس سبک زندگی افراد است. مطالعات نشان داده اند که کورتکس مغز به صورت طبیعی با افزایش سن دچار آتروفی می شود. اما در این مطالعات نواحی خاص از کورتکس مغز که بیشتر تحت تاثیر افزایش سن قرار می گیرند، معرفی نشده است. هدف مطالعه حاضر بررسی تغییرات ضخامت کورتکس مغز در نواحی مختلف با افزایش سن در افرادی است که هیچ بیماری عصبی نداشته اند.

۲- روش تحقیق:

در این تحقیق از تصاویر MRI ۲۰ فرد سالم که توسط دستگاه اسکنر سه تسلا از کمپانی زیمنس ۴۲ مدل پریزما در آزمایشگاه ملی نقشه برداری مغز ایران ثبت شده بود استفاده شده است. برای تحلیل داده ها در مطالعه حاضر از نرم افزار R نسخه ۴.۱.۰ استفاده شده است.

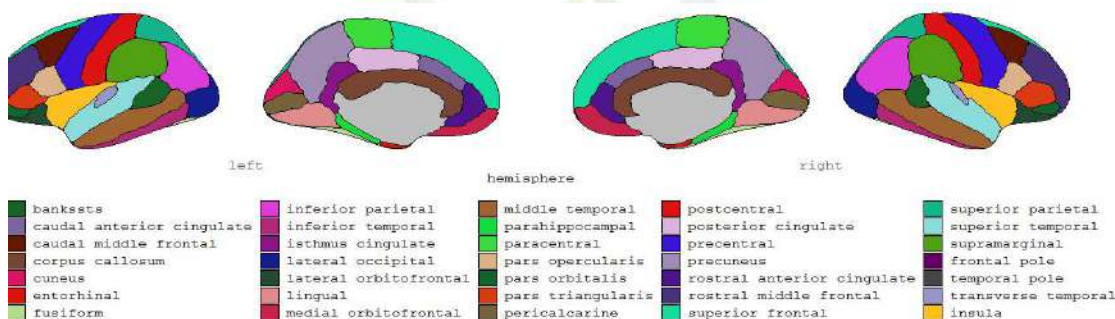
۲-۱- پردازش تصاویر و اندازه گیری ضخامت کورتکس مغز

برای پردازش تصاویر از روش ریخت سنجی و کسل ۴۳ (VBM) در نرم افزار SPM12 استفاده شد پیش پردازش تصاویر به این شکل است که در تصویر MRI مغز هر فرد سه بافت ماده خاکستری، ماده سفید و مایع نخاع مغزی توسط نرم افزار SPM12 از هم جدا می شود (شکل شماره ۱) سپس تصویری که شامل ماده خاکستری است وارد نرم افزار FREESURFER می شود با استفاده از این نرم افزار در قالب اطلس راهول دیسیکان-کیلیانی که سطح کورتکس مغز (شامل ماده خاکستری است) در هر نیمکره به ۳۴ ناحیه و ۵ لوب تقسیم بندی می شود (لوب قدامی ۱۱ ناحیه، لوب گیجگاهی ۹ ناحیه، لوب آهیانه ای ۵ ناحیه، لوب پس سری ۴ ناحیه و لوب سینگولیت ۵ ناحیه) (۵) میانگین ضخامت کورتکس مغز در هر ۶۸ ناحیه اندازه گیری شد. نرمال سازی مکانی به فضای MNI با روش VBM بود تا تصاویر از نظر ابعاد مغز یکسان و در نهایت بتوان آنها را با یکدیگر مقایسه کرد. تقسیم بندی کورتکس مغز در اطلس راهول دیسیکان-کیلیانی به همراه اسم هر ناحیه در شکل شماره ۲ توسط نرم افزار R نمایش داده شده است.



شکل شماره ۱- تقطیع تصویر MRI توسط نرم افزار SPM12

((الف) تصویر MRI همراه با جمجمه- (ب) تصویر فقط شامل ماده خاکستری- (پ) تصویر فقط شامل ماده سفید- (ت) تصویر فقط شامل ماده نخاع مغزی))



شکل ۲- نواحی آناتومیک کورتکس مغز انسان بر اساس تقسیم بندی اطلس دیسیکان-کیلیانی با استفاده از پکیج ggseg و ggplot2 و ggseg3d در نرم افزار R

42 Siemens

43 Voxel-based morphometry

PDF Compressor Free Version

با توجه به شکل شماره ۲ در دو ستون میانی نواحی که به رنگ خاکستری نمایش داده شده است نواحی هستند که دو نیمکره به هم می‌رسند و ضخامت کورتکس در این نواحی اندازه‌گیری نمی‌شود.

۲-۲- روش تجزیه و تحلیل داده‌ها:

یک مدل رگرسیونی برای ارزیابی ضخامت کورتکس مغز وابسته به سن بکاربرده شد و با استفاده از معیار نرخ کشف اشتباه^{۴۴} نواحی که تحت تاثیر متغیر سن آتروفی معنی‌دار داشتند مشخص و معرفی شدند.

۳-۲- یافته‌ها

۲۰ فرد سالم مورد مطالعه ۱۰ فرد (۵۰ درصد) زن و ۱۰ فرد (۵۰ درصد) مرد بودند سن این افراد از ۱۶ تا ۴۶ سال بود. میانگین سن افراد حاضر در مطالعه $27/95 \pm 6/32$ بود.

میانگین ضخامت کورتکس مغز به ازای هر ده سال افزایش سن در جدول ۱ نمایش داده شده است. اگر به رده‌های مختلف سن در جدول ۱ توجه کنیم روند کاهش ضخامت کورتکس مغز را افزایش سن می‌بینیم، آیا این کاهش معنی‌دار است؟

جدول ۱ میانگین ضخامت کورتکس مغز را به ازای هر ده سال افزایش سن

	کل	۲۶-۱۶	۳۶-۲۷	۴۶-۳۷
تعداد	۲۰	۱۲	۶	۲
جنسیت				
زن	۱۰	۷	۳	۱
مرد	۱۰	۵	۳	۱
انحراف معیار $\pm$ میانگین ضخامت کورتکس	۲/۶۲۶	۲/۶۷۵	۲/۵۶۳	۲/۵۲۱

با برازش مدل رگرسیونی به داده‌ها به تفکیک برای هر ناحیه (۶۸ ناحیه موجود است که ۶۸ مدل رگرسیونی مختلف به داده‌ها برازش داده شده است) مقدار ضریب رگرسیونی برای متغیر سن در هر ناحیه و همچنین پی-مقدار برای فرضیه‌های $i = 1, 2, \dots, 68$ محاسبه و در جدول ۲ ثبت شده است.

مدل رگرسیونی برازش داده شده به داده‌ها به صورت زیر است.

$$(i) = \beta_0(i) + \text{سن} * \beta_1(i) + \varepsilon(i) \quad i = 1, 2, 3, \dots, 68$$

از معیار نرخ کشف اشتباه به روش بنجامینی و هاشبرگ^{۴۵} برای مقایسه همزمان ضرایب معنی‌دار در سطح ۰/۰۵ استفاده شد مقدار بحرانی که برای مقایسه همزمان ضرایب معنی‌دار بدست آمد ۰/۱۱ بود و در نهایت نواحی که پی-مقدارهای آن‌ها کمتر از ۰/۱۱ بود به عنوان نواحی معنی‌دار مشخص شد این نواحی در جدول ۳ ثبت و در شکل ۳ تصور سازی شده‌اند. معنی‌داری در این نواحی به این معنی است که با افزایش سن آتروفی ضخامت کورتکس مغز در این نواحی به صورت مشهودتری اتفاق می‌افتد.

^{۴۴} False discovery rate
^{۴۵} Benjamini-Hochberg

PDF Compressor Free Version

جدول ۲ خلاصه خروجی مدل رگرسیونی برازش داده شده به داده‌های تصاویر MRI

ناحیه	مقدار آماره T نیمکره		مقدار ضریب رگرسیونی β نیمکره		p-value نیمکره	
	چپ	راست	چپ	راست	چپ	راست
Bankssts	-۲/۶۸	-۱/۰۱	-۰/۰۱۶	-۰/۰۰۵	۰/۰۱۵	۰/۳۲۱
caudal anterior cingulate	-۱/۲۳	-۰/۸۲	-۰/۰۱۰	-۰/۰۰۶	۰/۲۳۳	۰/۴۲۱
caudal middle frontal	-۲/۸۷	-۱/۸۵	-۰/۰۱۷	-۰/۰۱۱	۰/۰۱۰	۰/۰۷۹
Cuneus	-۱/۴۲	-۰/۹۶	-۰/۰۰۶	-۰/۰۰۵	۰/۱۷۰	۰/۳۴۸
Entorhinal	۲/۱۸	۰/۴۵	-۰/۰۱۷	-۰/۰۰۵	۰/۰۴۲	۰/۶۵۷
Fusiform	-۱/۰۴	-۰/۶۳	-۰/۰۰۴	-۰/۰۰۲	۰/۳۱۰	۰/۵۳۰
inferior parietal	-۴/۶۸	-۳/۴۰	-۰/۰۱۶	-۰/۰۱۲	.	۰/۰۰۲
inferior temporal	-۰/۴۳	-۱/۷۰	-۰/۰۰۲	-۰/۰۱۰	۰/۰۶۷	۰/۱۰۴
isthmus cingulate	۰/۷۴	۰/۵۴	۰/۰۰۴	-۰/۰۰۲	۰/۰۴۷	۰/۵۹۱
lateral occipital	-۱/۱۵	-۰/۵۱	-۰/۰۰۴	-۰/۰۱۶	۰/۲۶۲	۰/۶۱۲
lateral orbitofrontal	-۲/۱۸	-۳/۲۴	-۰/۰۰۸	-۰/۰۱۴	۰/۰۴۳	۰/۰۰۴
Lingual	-۱/۶۸	-۱/۶۲	-۰/۰۰۶	-۰/۰۰۴	۰/۱۰۹	۰/۱۲۱
medial orbitofrontal	-۱/۹۵	-۱/۴۰	-۰/۰۱۰	-۰/۰۰۹	۰/۰۶۵	۰/۱۷۵
middle temporal	-۲/۰۱	-۱/۷۰	-۰/۰۰۸	-۰/۰۰۸	۰/۰۵۸	۰/۱۰۵
Parahippocampal	-۰/۶۷	-۰/۸۷	-۰/۰۰۷	-۰/۰۰۹	۰/۰۵۰	۰/۳۹۳
Paracentral	-۱/۶۳	-۲/۰۹	-۰/۰۰۸	-۰/۰۱۴	۰/۱۹۹	۰/۰۵۰
pars opercularis	-۳/۰۳	-۱/۹۶	-۰/۰۱۳	-۰/۰۰۹	۰/۰۰۸	۰/۰۶۴
pars orbitalis	-۲/۸۲	-۰/۶۰	-۰/۰۱۵	-۰/۰۰۳	۰/۰۰۹	۰/۵۵۱
pars triangularis	-۴/۵۸	-۲/۷۴	-۰/۰۱۶	-۰/۰۰۹	۰/۰۰۳	۰/۰۱۳
Pericalcarine	-۲/۲۴	-۰/۱۲	-۰/۰۱۲	.	۰/۰۳۷	۰/۹۰۵
Postcentral	-۲/۵۵	-۱/۳۴	-۰/۰۰۸	-۰/۰۰۶	۰/۰۱۹	۰/۱۹۶
posterior cingulate	-۲/۹۴	-۱/۹۴	-۰/۰۱۷	-۰/۰۰۹	۰/۰۰۸	۰/۰۶۷
Precentral	-۲/۹۰	-۱/۲۷	-۰/۰۱۵	-۰/۰۱۱	۰/۰۰۹	۰/۲۱۷
Precuneus	-۴/۳۳	-۳/۹۳	-۰/۰۱۲	-۰/۰۱۸	.	.
rostral anterior cingulate	-۲/۸۹	-۲/۸۱	-۰/۰۱۷	-۰/۰۱۸	۰/۰۰۹	۰/۰۱۱
rostral middle frontal	-۲/۰۸	-۲/۱۷	-۰/۰۰۹	-۰/۰۱۰	۰/۰۵۱	۰/۰۴۳
superior frontal	-۲/۲۳	-۲/۱۴	-۰/۰۱۵	-۰/۰۱۳	۰/۰۳۸	۰/۰۴۵
superior parietal	-۲/۵۱	-۲/۵۴	-۰/۰۱۱	-۰/۰۱۰	۰/۰۲۱	۰/۰۲۰
superior temporal	-۲/۲۵	-۲/۱۸	-۰/۰۱۰	-۰/۰۱۰	۰/۰۳۶	۰/۰۴۲
supramarginal	-۵/۱۴	-۴/۲۶	-۰/۰۱۷	-۰/۰۱۵	.	.
frontal pole	-۲/۹۴	-۰/۸۰	-۰/۰۲۳	-۰/۰۰۶	۰/۰۰۸	۰/۴۳۳
temporal pole	-۰/۵۲	-۱/۵۴	-۰/۰۰۵	-۰/۰۱۷	۰/۶۰۸	۰/۱۳۹
transverse temporal	-۲/۰۰	-۲/۴۹	-۰/۰۱۵	-۰/۰۱۶	۰/۰۵۹	۰/۰۲۲
insula	-۳/۱۳	-۰/۶۴	-۰/۰۱۵	-۰/۰۰۳	۰/۰۰۵	۰/۵۲۹

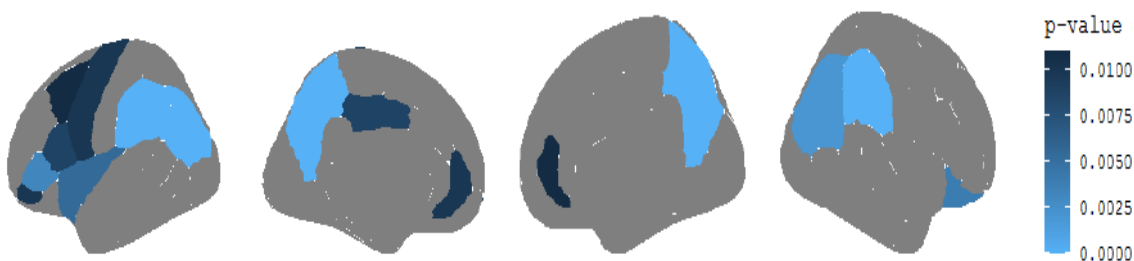
PDF Compressor Free Version

جدول ۳: نواحی معنی دار در سطح ۰.۰۱۱ معیار نرخ کشف اشتباه

لوب	ناحیه	نیمکره
قدامی	caudal middle frontal	چپ
	lateral orbitofrontal	راست
	frontal pole	چپ
	pars opercularis	چپ
	pars orbitalis	چپ
	pars triangularis	چپ
	Precentral	چپ
پس سری	Precuneus	چپ
	inferior parietal	چپ
	Supramarginal	چپ
سینگولیت	posterior cingulate	چپ
	rostral anterior cingulate	چپ
	rostral anterior cingulate	راست
آهیانه‌ای	Supramarginal	راست
	inferior parietal	راست
	Precuneus	راست
گیجگاهی	Insula	چپ

نیمکره چپ

نیمکره راست



شکل ۳: نواحی از کورتکس مغز که با افزایش سن دچار آتروفی معنی دار می‌شوند

PDF Compressor Free Version



۳- بحث و نتیجه گیری

در مطالعه حاضر تغییرات ضخامت کورتکس مغز وابسته به سن مورد بررسی قرار گرفت. آتروفی کورتکس مغز در نیمکره چپ در ۶ ناحیه از لوب قدامی و ۳ ناحیه از لوب پس سری و در لوب سینگولیت در نواحی posterior cingulate و rostral anterior cingulate و در لوب گیجگاهی تنها در ناحیه insula دیده شد و در نیمکره راست در ۳ ناحیه از لوب آهیانه‌ای و در ناحیه lateral orbitofrontal از لوب قدامی و در ناحیه rostral anterior cingulate از لوب سینگولیت دیده شد.

راز^{۴۶} و همکاران (۶) آتروفی ضخامت کورتکس مغز وابسته به سن را در نواحی لوب قدامی نشان دادند. همچنین در مطالعه ای که توسط پروسکووک^{۴۷} و همکاران (۳) به منظور مقایسه اثر سن بیولوژیکی بر روی ضخامت کورتکس مغز انجام شد. آن‌ها به این نتیجه رسیدند که سن بیولوژیکی در نواحی از لوب قدامی در هر دو نیمکره و در لوب گیجگاهی در ناحیه superior temporal و در لوب آهیانه‌ای در ناحیه supramarginal باعث آتروفی ضخامت کورتکس مغز می‌شود.

بنابراین نتایج مطالعه حاضر آتروفی کورتکس مغز با افزایش سن در نواحی لوب قدامی را مطابق با مطالعه راز و همکاران و مطالعه پروسکووک و همکاران تایید می‌کند همچنین نتایج این مطالعه آتروفی در ضخامت کورتکس مغز در لوب آهیانه‌ای در ناحیه supramarginal را مطابق با مطالعه پروسکووک و همکاران تایید می‌کند اما مطالعه حاضر آتروفی در لوب گیجگاهی در ناحیه superior temporal را تایید نمی‌کند.

در نهایت یافته‌های ما بیانگر این است که آتروفی در لوب قدامی در نیمکره چپ مغز مشهودتر بود این قسمت از مغز حافظه، احساسات، تعاملات اجتماعی را کنترل می‌کند. در مطالعه حاضر محدودیت‌هایی وجود داشت که از آن جمله می‌توان به کم بودن حجم نمونه و اطلاعات در دسترس اشاره داشت.

- [1] Lee JS, Kim S, Yoo H, Park S, Jang YK, Kim HJ, et al. Trajectories of physiological brain aging and related factors in people aged from 20 to over-80. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2018;65(4):1237-46.
- [2] Sowell ER, Peterson BS, Thompson PM, Welcome SE, Henkenius AL, Toga AW. Mapping cortical change across the human life span. *Nature neuroscience*. 2003;6(3):309-15.
- [3] Proskovec AL, Rezich MT, O'Neill J, Morsey B, Wang T, Ideker T, et al. Association of Epigenetic Metrics of biological age with cortical thickness. *JAMA network open*. 2020;3(9):e2015428-e.
- [4] Fjell AM, McEvoy L, Holland D, Dale AM, Walhovd KB, Initiative AsDN. What is normal in normal aging? Effects of aging, amyloid and Alzheimer's disease on the cerebral cortex and the hippocampus. *Progress in neurobiology*. 2014;117:20-40.
- [5] Desikan RS, Ségonne F, Fischl B, Quinn BT, Dickerson BC, Blacker D, et al. An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest. *Neuroimage*. 2006-۹۶۸:۳۱۸۰-۸۰.
- [6] Raz N. Aging of the brain and its impact on cognitive performance: Integration of structural and functional findings. 2000.

⁴⁶ Raz

⁴⁷ Proskovec

Evaluation of the effect of age on the cortical thickness in healthy individuals on MRI images

Iman Sarbisheh ¹, Lily Tapak ^{2*}, Alireza Fallahi ³, Javad Fardmal ⁴, Majid Sadeghifar ⁵, Mohammad Reza Nazemzadeh ⁶, Jafar Mahori Habibabadi ⁷

¹ Faculty of Public Health, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran

² Faculty of Public Health, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran

³ Hamadan University of Technology-Hamadan, Iran

⁴ Faculty of Public Health, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran

⁵ Faculty of Basic Sciences, Bu Ali Sina University, Hamadan, Iran

⁶ Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

⁷ Faculty of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

Corresponding Author

Lily Tapak, Faculty of Public Health, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran

l.tapak06@gmail.com

Abstract

The cerebral cortex is responsible for all human voluntary behaviors. Speech, mood, personality, memory, and vision are affected by atrophy of cortical thickness. The cortical thickness naturally atrophies with aging. However, few studies have been performed in this field. The aim of the present study was to investigate changes in the cortical thickness in different areas with aging among healthy individuals. high-resolution MRI (3 Tesla) images of 20 healthy individuals were recorded at the National Brain Mapping Center of Iran. cortical thickness in different areas was measured using FREESURFER software in all 68 regions of the Diskan Kiliani atlas using Voxel base morphometry, and a regression model was used to assess cortical thickness using the criterion. Using The false discovery rates, the areas that were significantly atrophied by age were identified.

Among the 20 healthy individuals studied, ten (50%) were female and ten (50%) were male, ranging from 16 to 46 years of age. Significant atrophies (p-value <0.011) were seen in the left hemisphere in the anterior and posterior lobes, and also in the right hemisphere in the parietal lobe.

Our findings show areas of the cerebral cortex that naturally atrophy as a result of aging. Our findings also confirm atrophy of the anterior lobe for left hemisphere more visibly than for other areas.

Keywords: Cortical thickness, Atrophy, Magnetic resonance imaging

PDF Compressor Free Version

اعتبار سنجی نسخه فارسی پرسشنامه اعتیاد به اینترنت: مقایسه‌ی مدل MIMIC با MG- در دانشجویان

جمشید جمالی^{۱*}، فاطمه عسکریان^۱، وحید قوامی^۱، سعید اخلاقی^۱

^۱ گروه آمار زیستی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

*نویسنده مسئول: جمشید جمالی؛ jamalij@mums.ac.ir



Network on Research and Postgraduate Education in Biophysics, Biotechnology and Environmental Health

چکیده: امروزه، اینترنت جزء لاینفک زندگی روزمره افراد است. در کنار مزایای فراوان اینترنت، آثار مخرب آن خصوصاً در حوزه سلامت مورد بحث است. پرسشنامه IAT از کاربردی‌ترین ابزارهای تشخیصی اعتیاد به اینترنت است. تحلیل عملکرد افتراقی گویه‌ها، بخش مهمی از توسعه ابزار و اعتبارسنجی یک پرسشنامه محسوب می‌گردد. تحلیل عملکرد افتراقی با هدف جلوگیری از نتایج نادرست، به بررسی یکسان بودن درک افراد از گویه‌های پرسشنامه در زیرگروه‌های مختلف می‌پردازد. در این مطالعه برآنیم تا به بررسی اعتبارسنجی نسخه فارسی پرسشنامه IAT در میان دانشجویان علوم پزشکی مشهد بپردازیم. در این مطالعه مقطعی که به بررسی عملکرد افتراقی پرسشنامه IAT می‌پردازد، ۳۱۷ نفر از دانشجویان دانشگاه علوم پزشکی مشهد شاغل به تحصیل در نیمه دوم سال تحصیلی ۹۸-۱۳۹۷ مورد بررسی قرار گرفتند. دانشجویان به صورت نمونه‌گیری طبقه‌ای انتخاب شدند. اطلاعات مورد نیاز در این مطالعه با استفاده از پرسشنامه اعتیاد به اینترنت یانگ و چک لیست اطلاعات جمعیت شناختی و ویژگیهای رفتاری جمع آوری شد. جهت بررسی افتراق سوالات از مدل‌های مدل چند شاخصی چند علیتی (MIMIC) و مدل چند شاخصی چند علیتی چندگروهی (MG-MIMIC) استفاده گردید. میانگین سن دانشجویان 22.72 ± 4.01 سال بود. میانگین زمان استفاده از اینترنت 4.18 ± 2.51 ساعت در شبانه روز بود. نتایج مدل‌های MIMIC بیانگر عدم وجود افتراق در هر یک از سوالات پرسشنامه IAT است. همچنین در نظر گرفتن ساختار گروه‌بندی تأثیر چندانی در تشخیص سوالات فاقد هم‌ارزی نداشته است، چرا که در مدل MG-MIMIC، نتایج تقریباً مشابه با مدل MIMIC بدست آمد. با توجه به عدم وجود افتراق قابل توجه در سوالات IAT و برقراری فرض هم‌ارزی مقیاس آن، مقایسه نمرات بین افراد در دو گروه جنسی از اعتبار کافی برخوردار است و می‌توان این مطالعه را پشتیبانی تجربی از پرسشنامه IAT به عنوان ابزاری معتبر و از نظر ساختاری با ثبات، دانست.

کلید واژه‌ها: اعتیاد به اینترنت، مدل چند شاخصی چند علیتی، مدل چند شاخصی چند علیتی چندگروهی، دانشجویان، دانشگاه علوم پزشکی مشهد

۱- مقدمه

امروزه اینترنت به عنوان یکی از فن‌آوری‌های سودمند و ابزاری قوی در راستای پیشرفت و بالندگی زندگی بشر معرفی شده است، اما از سویی دیگر، اینترنت می‌تواند مورد سوء استفاده قرار گیرد و استفاده بیش از حد آن، مخرب و اعتیاد آور باشد. مطالعات پیشین نشان داده اند که بین اعتیاد به اینترنت و سلامت روان رابطه منفی معنی‌دار وجود دارد؛ بدین معنا که با افزایش اعتیاد به اینترنت سلامت روان کاهش می‌یابد (۱-۶).

مطالعات زیادی نشان داده‌اند که اعتیاد به اینترنت، منجر به بسیاری از واکنش‌های جانبی مانند افسردگی، اضطراب، خصومت، حساسیت بین فردی، روان‌پریشی، نشانه‌های روان‌شناختی، فقدان انرژی فیزیولوژیکی، اختلال خواب، اختلال عملکرد، ضعف ایمنی، علائم عاطفی، علائم رفتاری و مشکلات سازگاری اجتماعی می‌گردد (۷-۱۱). همچنین اعتیاد به اینترنت به طور قابل توجهی با برخی از اختلالات روان‌پزشکی مانند سوء مصرف الکل، کمبود توجه و بیش‌فعالی همراه است (۱۲، ۲).

بنا به نتایج حاصل از وب سایت آمار جهانی اینترنت، تعداد کاربران اینترنت در سراسر دنیا در ژوئن سال ۲۰۱۹، حدود ۴/۵ میلیارد نفر گزارش شده است و بر این اساس، ضریب نفوذ اینترنت در دنیا ۵۸/۸ درصد جمعیت آن و در ایران ۷۶ درصد گزارش شده است. سهولت دسترسی به اینترنت، حرکت به سمت جهان الکترونیکی، غنی‌سازی دنیای مجازی با محتوای دیجیتالی باکیفیت‌تر و جذاب‌تر و دلایل دیگر باعث افزایش کاربران اینترنت و در نتیجه افزایش میزان اعتیاد به اینترنت می‌شود. در ایران نیز، احتمال شیوع اعتیاد به اینترنت بخصوص در میان جوانان وجود دارد. چرا که جوانان به ویژه دانشجویان به دلیل ویژگی‌های محیطی، روانی و اجتماعی آسیب‌پذیرتر هستند. عوامل متعددی به این آسیب‌پذیری نسبت داده شده است: دانشجویان نسبتاً بیشتر از اینترنت استفاده می‌کنند و ممکن است دسترسی نامحدود به اینترنت ارائه شده توسط دانشگاه (از طریق Wi-Fi) داشته باشند. اغلب دانشجویان توسط اساتید خود برای استفاده از اینترنت جهت اهداف دانشگاهی تشویق می‌شوند. تمایل بیشتر به استفاده از آخرین ابزارها، فن‌آوری‌ها و نرم‌افزارهای موجود در اینترنت، کنترل کمتر توسط والدین، جوان بودن، نیازها، حس کنجکاوی و دانستن آنها نیز از دیگر دلایل محبوبیت اینترنت در این قشر است. شناسایی و بررسی تعداد رو به افزایش کاربران معتاد به اینترنت می‌تواند در راستای بهبود سلامت روان جامعه مثرتر باشد.

PDF Compressor Free Version



Network on Research and Postgraduate Education in Biophysics, Biotechnology and Environmental Health

روایی و پایایی یک ابزار باینر اعتبار آن ابزار است. تاکنون روش‌های مختلفی برای ارزیابی روایی پرسش‌نامه‌ها از جمله روایی محتوا، روایی صوری و روایی سازه مطرح گردیده‌است (۱۳). تا کنون در بحث روایی سازه تمام توجهات معطوف به سوالات بود و اهمیت متغیرهای زمینه‌ای جمع‌آوری شده، در نظر گرفته نمی‌شد. اخیراً جنبه جدیدی از روایی سازه بنام DIF یا تحلیل عملکرد افتراقی مطرح گردیده است که متغیرهای زمینه‌ای را نیز مورد توجه قرار می‌دهد. تحلیل عملکرد افتراقی در پرسش‌نامه به این مطلب می‌پردازد که آیا برای دو فرد از گروه‌های مختلف با سطح یکسانی از توانایی، احتمال انتخاب گزینه‌ای مشخص از یک سوال، متفاوت است؟ به عبارت دیگر، درک افراد در زیر گروه‌های مختلف جنسی، سنی، قومی و ... از سوالات یک پرسش‌نامه متفاوت است؟ اگر چنین باشد سوال مورد نظر افتراق را آشکار خواهد کرد. اهمیت این موضوع به این خاطر است که اگر برداشت افراد از سوالات پرسش‌نامه‌ها یکسان نباشد، مقایسه نمرات بین افراد در گروه‌های مختلف نامعتبر خواهد بود. لذا با استفاده از تحلیل عملکرد افتراقی می‌توان درک افراد در گروه‌های متفاوت (مانند جنسیت) در پاسخ به سوالات پرسش‌نامه را بررسی نمود و از تفاسیر نامناسب جلوگیری کرد (۱۴). مدل MIMIC و مدل MG-MIMIC دو رویکرد جدید از روش‌های پارامتری تحلیل عملکرد افتراقی از خانواده مدل‌های معادلات ساختاری است. در مدل MIMIC، متغیر گروه‌بندی به عنوان یک متغیر مستقل در مدل قرار می‌گیرد و مدل برازش داده می‌شود. اما مدل MG-MIMIC، در هر گروه جداگانه مدل را برازش داده و سپس به بررسی ضرایب مدل‌ها می‌پردازد.

با توجه به مفهوم سوالات پرسش‌نامه IAT چنین به نظر می‌رسد که درک دانشجویان دختر و پسر نسبت به سوالات پرسش‌نامه مذکور متفاوت است و یکی از مسائل مهم در ارزیابی پرسش‌نامه‌ها که کمتر مورد توجه قرار می‌گیرد، این است که تفاوت بین توزیع افراد دو گروه مرجع و کانونی، ممکن است به دلیل وجود روایی درونی پرسش‌نامه زیر سوال رود. بنابراین، انجام تحلیل افتراقی به منظور بررسی روایی پرسش‌نامه امری ضروری به نظر می‌رسد. همچنین انجام مطالعه‌ای حاضر هم از نظر بالینی و هم از نظر آماری ضرورت دارد. زیرا بر اساس دانش ما مطالعه‌ای تاکنون به مقایسه‌ی دو مدل MIMIC و MG-MIMIC در بررسی فرض هم‌ارزی مقیاس سوالات پرسش‌نامه‌ها نپرداخته است. از لحاظ بالینی نیز مطالعه‌ای فرض هم‌ارزی مقیاس پرسش‌نامه‌ی IAT را بین دو گروه جنسی، مورد بررسی قرار نداده است. بنابراین در این طرح بر آن شدیم که برای اولین بار به مقایسه‌ی دو مدل MIMIC و MG-MIMIC در بررسی فرض هم‌ارزی مقیاس بین دو گروه جنسی در پرسش‌نامه IAT بپردازیم.

۲- مواد و روش‌ها:

در این مطالعه توصیفی-تحلیلی که به صورت مقطعی صورت گرفت، جامعه آماری شامل تمامی دانشجویان مشغول به تحصیل در دانشگاه علوم پزشکی مشهد در نیم سال دوم تحصیلی سال ۹۸-۱۳۹۷ بود. دانشجویان با استفاده از روش نمونه‌گیری طبقه‌ای با تخصیص متناسب با حجم دانشجویان هر دانشکده از دانشکده‌های بهداشت، پرستاری، پزشکی، دندانپزشکی، داروسازی و پیراپزشکی انتخاب شدند. در این روش، ابتدا هر دانشکده به عنوان یک طبقه در نظر گرفته شد و سپس با روش نمونه‌گیری تصادفی ساده از هر دانشکده به تعداد متناسب با حجم دانشجویان آن، نمونه گرفته می‌شود. معیارهای ورود به مطالعه در این پژوهش، تمایل به شرکت در مطالعه و تحصیل در دانشگاه علوم پزشکی مشهد در نیم سال تحصیلی دوم ۹۸-۱۳۹۷ است. معیار عدم ورود، مهمان بودن دانشجو بود. پژوهشگر بعد از دادن اطلاعات مختصری درباره پرسشنامه و هدف مطالعه، پرسشنامه را در اختیار آنها قرار داد. اطلاعات به صورت خود گزارشی از طریق دو پرسشنامه اطلاعات دموگرافیک، پرسشنامه سنجش اعتیاد اینترنتی یانگ (IAT) جمع‌آوری گردید. در پرسشنامه اطلاعات دموگرافیک ویژگی‌هایی نظیر سن، جنس، رشته تحصیلی، وضعیت تأهل، نام دانشکده، میانگین زمان استفاده روزانه اینترنت در یک ماه گذشته بررسی شد. پرسش‌نامه‌ی سنجش اعتیاد اینترنتی یانگ (IAT) مشتمل بر ۲۰ سؤال بر مبنای مقیاس لیکرت پنج درجه‌ای شامل هرگز، به ندرت، گاهی، اغلب و همیشه می‌باشد که به ترتیب نمره ۱ تا ۵ را به خود اختصاص می‌دهند (۹). دامنه‌ی نمرات بین ۲۰ تا ۱۰۰ و کسب نمره‌ی بالاتر، نشانه‌ی وابستگی بیشتر به اینترنت است. روایی و پایایی این پرسشنامه به روش‌های سنتی قبلاً در ایران به اثبات رسیده است (۹). در مطالعه‌ای که با هدف بررسی ویژگی‌های روان سنجی پرسشنامه یانگ در سال ۲۰۱۰ توسط علوی و همکارانش بر روی ۲۳۳ دانشجو صورت گرفت. بهترین نقطه برش این پرسشنامه ۴۶ بدست آمد. بدین صورت که امتیاز بیش از ۴۶ را نشانگر وجود اعتیاد اینترنتی در فرد دانسته اند (۹). در مطالعه حاضر، از سه مدل تحلیل عاملی تأییدی، MIMIC و MG-MIMIC برای ارزیابی مقیاس پرسش‌نامه IAT می‌پردازیم.

مدل MIMIC دارای قابلیت‌های متنوع، از جمله توانایی کنترل متغیر مخدوش‌گر، تشخیص افتراقی چند متغیر بطور همزمان، تشخیص انواع مختلف افتراق، عدم نیاز به حجم نمونه بزرگ در گروه‌ها و عدم نیاز به بررسی فرض تک بعدی بودن در تحلیل هم‌ارزی مقیاس پرسش‌نامه‌ها است (۱۵، ۱۶).

مدل MG-MIMIC نیز مزایای مطرح شده در مدل MIMIC را دارا است. علاوه بر آن، این مدل دارای محدودیت‌های کمتری نسبت به مدل MIMIC است. در مدل MIMIC پارامترهای واریانس و کواریانس در تمام گروه‌ها برابر فرض شده‌اند و واریانس شرطی متغیر وابسته در همه سطوح متغیرهای مستقل همگن است. در حالی که مدل MG-MIMIC محدودیت یکسان بودن پارامترهای واریانس و کواریانس بین گروه‌ها را ندارد. بنابراین برآورد پارامتر و استنتاج آماری تحت تأثیر برقراری و یا نقض این فرض قرار نمی‌گیرد. عبارت ساده‌تر در مدل MIMIC فرض می‌شود DIF در همه رسته‌های متغیر کیفی همگن است، در حالی که در مدل MG-MIMIC می‌تواند همگن نباشد.

پس از گرفتن مجوزهای لازم برای انجام پژوهش و با رعایت ملاحظات اخلاقی لازم در حین انجام پژوهش از قبیل محرمانه نگه‌داشتن اطلاعات و کسب رضایت آگاهانه آزمودنی‌ها برای شرکت در مطالعه و توضیح در مورد اهداف و نحوه تکمیل پرسش‌نامه‌ها، پرسش‌نامه‌ها و چک لیستی حاوی اطلاعات جمعیت شناختی در بین شرکت کنندگان توزیع گردید. بعد از تکمیل، اطلاعات جهت تجزیه و تحلیل مورد بررسی قرار گرفت. بعد از ورود اطلاعات به نرم افزار AMOS و Mplus، از نمودارها و جداول فراوانی برای توصیف داده‌ها و از مدل‌های MIMIC و MG-MIMIC برای ارزیابی مقیاس پرسش‌نامه IAT استفاده شد. برای تفسیر نتایج، سطح معناداری $P < 0.05$ در نظر گرفته شد.

۳- نتایج

میانگین سن دانشجویان $22/72 \pm 4/01$ سال بود. $59/9\%$ دانشجویان (۱۹۷ مورد) دختر و $16/2\%$ (۳۲ نفر) از آنها متأهل بوده اند. $41/1\%$ دانشجویان (۱۳۲ مورد) پسر و $9/1\%$ (۱۲ نفر) از آنها متأهل بوده اند. $7/32\%$ دانشجویان (۲۴ نفر) استعمال دخانیات داشته اند. میانگین نمره پرسشنامه IAT در این مطالعه $40/92 \pm 11/70$ بود که براساس نقطه برش $29/5, 46$ دانشجویان (۸۷ نفر) اعتیاد به اینترنت داشتند.

نتایج حاصل از برازش مدل MIMIC (جدول ۱) نشان داد هیچ یک از سوالات پرسشنامه در رده های مختلف متغیرهای جنسیت، وضعیت تاهل و دانشکده افتراق ندارند لیکن متغیر سن دارای اثر معنی دار بر نمره اعتیاد به اینترنت بود. نتایج حاصل از برازش مدل MG-MIMIC (جدول ۲) نشان داد هیچ یک از سوالات پرسشنامه در دو گروه جنسی با کنترل متغیرهای وضعیت تاهل، گروه سنی و دانشکده افتراق ندارند. معیارهای نیکویی برازش دو مدل برازش یافته در جدول ۳ آورده شده است. با توجه به مقادیر شاخص های نیکویی برازش از جمله CFI ، TLI ، $RMSEA$ و χ^2/df در جدول فوق، می توان دریافت که مدل MG-MIMIC برازش بهتری نسبت به مدل MIMIC به داده ها داشته است.

با توجه به نتایج حاصل از جدول فوق، متغیرهای مخدوش گر وضعیت تاهل، دانشکده و سن در هیچ یک از دو گروه جنسی بر متغیر پنهان نمره اعتیاد به اینترنت اثر گذار نیستند ($P\text{-Value} > 0/05$). نتایج حاصل از مدل MIMIC، عدم وجود افتراق در سوالات پرسشنامه IAT را نشان داد و روایی مقیاس آن را تایید کرد. همچنین نتایج حاصل از مدل MG-MIMIC نشان داد که در نظر گرفتن ساختار گروه بندی تاثیر چندانی در تشخیص سوالات فاقد هم ارزی نداشته است، چرا که نتایج تقریباً مشابهی با مدل MIMIC به دست آمد.

جدول ۱: ارزیابی اثر متغیرهای مخدوش کننده بر متغیر پنهان اعتیاد به اینترنت با استفاده از مدل MIMIC

سن		دانشکده		وضعیت تاهل		جنسیت	
P-Value	γ (SE)	P-Value	γ (SE)	P-Value	γ (SE)	P-Value	γ (SE)
$1/010$	$0/041(0/02)$	692	$0/014(0/03)$	807	$0/052(0/21)$	421	$0/98(0/12)$
*	-	*	-	*	-	*	*

جدول ۲: ارزیابی اثر متغیرهای مخدوش کننده بر متغیر پنهان اعتیاد به اینترنت با استفاده از مدل MG-MIMIC

سن		دانشکده		وضعیت تاهل		جنسیت
P-Value	γ (SE)	P-Value	γ (SE)	P-Value	γ (SE)	
$0/261$	$0/022(0/02)$	$0/927$	$-0/004(0/04)$	$0/779$	$0/66(0/24)$	دختر
$0/309$	$-0/032(0/03)$	$0/300$	$0/063(0/06)$	$0/118$	$0/062(0/39)$	پسر

جدول ۳: مقایسه شاخص های نیکویی برازش هر دو مدل MIMIC و MG-MIMIC

P-Value	RMSEA	TLI	CFI	$\chi^2(df)$	χ^2/df	پرسشنامه IAT
$<0/001$	$0/062$	$0/935$	$0/942$	$530/381(241)$	$2/201$	مدل MIMIC
$<0/001$	$0/057$	$0/957$	$0/955$	$786/812(522)$	$1/507$	مدل MG-MIMIC

۴- بحث و نتیجه گیری

مطالعه حاضر به مقایسه مدل های MIMIC و MG-MIMIC در بررسی فرض هم ارزی مقیاس پرسشنامه IAT بین دانشجویان دختر و پسر با کنترل متغیرهای مخدوش کننده وضعیت تاهل، سن و دانشکده پرداخت. یافته های این مطالعه نشان داد که در مدل های MIMIC و MG-MIMIC افتراق یکنوا در هیچ یک از سوالات پرسشنامه IAT وجود ندارد و درک دانشجویان دختر و پسر از سوالات پرسشنامه IAT یکسان است.

برای تشخیص DIF غیر یکنوا در مدل MIMIC باید اثر متقابل گروه جنسی و اعتیاد به اینترنت را نیز به مدل اضافه کنیم. در حالی که در مدل MG-MIMIC افتراق غیر یکنوا می تواند بدون در نظر گرفتن این اثر متقابل در مدل مشخص شود. همچنین در صورت داشتن چندین متغیر مخدوشگر مانند این مطالعه، مدل MIMIC نسبت به MG-MIMIC از پیچیدگی بیشتری برخوردار است. چرا که در مدل MIMIC اثر سایر متغیرهای مخدوشگر مانند دانشکده و گروه سنی بر سوالات در دو گروه جنسی برابر فرض می شوند و در صورتی که بخواهیم محدودیت برابری این اثر را در دو گروه نداشته باشیم باید متغیرهای اثر متقابل گروه جنسی و هر متغیر مخدوشگر به مدل اضافه شود، این در حالی است که در مدل MG-MIMIC این محدودیت وجود ندارد و نیازی به اضافه کردن متغیرهای دیگر به مدل نیست. همچنین در مدل MIMIC پارامترهای واریانس و کواریانس در دو گروه جنسی برابر فرض می شوند، در حالی که در



PDF Compressor Free Version

مدل MG-MIMIC پارامترهای آن، محدودیت برابری بین گروه ها را ندارد. بنابراین برآورد پارامتر و استنتاج آماری تحت تاثیر برقراری و یا نقض این فرض قرار نمی گیرد. بعبارت ساده تر در مدل MIMIC فرض می شود DIF در همه رسته های متغیر کیفی همگن است، درحالی که در مدل MG-MIMIC می تواند همگن نباشد. با این وجود مطالعه ما نشان داد که در نظر گرفتن ساختار گروه بندی تاثیر چندانی در تشخیص سوالات فاقد هم ارزی نداشته است، چرا که در مدل MG-MIMIC با وجود عدم محدودیت در ناهمگن در نظر گرفتن واریانس شرطی متغیر وابسته، در همه سطوح متغیرهای مستقل نتایج تقریبا مشابه با مدل MIMIC بدست آمد.

مطالعه لای و همکاران که با هدف ارزیابی هم ارزی مقیاس پرسشنامه IAT در بین نوجوانان هنگ کنگ، ژاپن و مالزی با استفاده از روش MGCFA صورت گرفت نشان داد هیچگونه افتراقی در گویه های پرسشنامه IAT وجود ندارد و در نتیجه از این پرسشنامه برای مقایسات بین فرهنگی نیز می توان استفاده نمود (۱۷). در مطالعه لو و همکاران که به منظور بررسی عملکرد افتراقی پرسشنامه IAT با مدل MIMIC پرداخته بود گویه های ۱۸ و ۱۹ و ۲۰ پرسشنامه افتراق یکنوا داشتند که با نتایج حاصل از مطالعه ما مغایر است (۱۸).

میانگین نمره پرسشنامه IAT در این مطالعه بیشتر از مطالعه جونید طهیر و همکاران که بر روی دانشجویان علوم پزشکی هفت کشور جمهوری دومینیکن، مصر، گویان، هند، مکزیک، پاکستان و سودان صورت گرفته بود ($40/92 \pm 11/70$ در مقابل $39/65 \pm 17/84$ بود (۱۰).

بر اساس نتایج حاصل از این مطالعه بین سن و اعتیاد به اینترنت رابطه معنی داری وجود دارد. به طوری که با افزایش سن، اعتیاد به اینترنت کاهش یافت. این نتیجه با نتایج حاصل از مطالعه احمدی و همکاران (۱۹) و حاجی زاده میمنندی و همکاران (۲۰) همخوانی دارد. بر اساس نتایج مطالعه ما بین اعتیاد به اینترنت و میانگین زمان استفاده از اینترنت رابطه معنی داری وجود دارد. این نتیجه با مطالعات ویزشفر (۲۱)، وحیدی فر و همکاران (۲۲) و حاجی زاده میمنندی و همکاران (۲۰) همخوانی دارد. ممکن است تصور گردد که براساس مقدار زمان سپری شده در اینترنت، اعتیاد به اینترنت تشخیص داده می شود. در صورتی که مقدار زمان استفاده از اینترنت از مولفه های اعتیاد به آن نمی باشد. چه بسا کاربری زمان زیادی را در اینترنت به سر برد اما معتاد به آن تلقی نشود. یکی دیگر از یافته های این مطالعه، عدم وجود تفاوت در اعتیاد به اینترنت بین دانشجویان متأهل و مجرد است که این یافته با مطالعه شهبازی راد و همکاران همخوانی دارد (۲۳)، اما با مطالعه علوی همخوانی ندارد (۲۴). در توجیه این مسئله می توان گفت که در محدوده سنی این پژوهش، متأهلین در سال های ابتدایی تأهل به سر می برند که تاثیر چندانی بر اعتیاد به اینترنت نداشته است. بر اساس نتایج حاصل از این مطالعه، دختران و پسران در سطح یکسانی از اعتیاد به اینترنت قرار دارند. هم راستا با این نتیجه، می توان به مطالعه محمد علمگیرخان و همکارانش در سال ۲۰۱۵ اشاره کرد. وی در مطالعه ای مقطعی- تحلیلی، با عنوان بررسی اثر جنسیت و فعالیت بدنی بر اعتیاد به اینترنت در دانشجویان پزشکی نشان داد که فراوانی و نمره کل اعتیاد به اینترنت در مردان و زنان مشابه است. این نتیجه با نتیجه حاصل از مطالعه شهبازی راد و همکارانش که بر روی ۲۰۰ نفر از دانشجویان دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه صورت گرفته بود، مطابقت دارد (۲۳). همچنین با نتیجه حاصل از مطالعه خطیب زادگان و همکارانش که بر روی ۵۹۷ نفر از دانشجویان دانشگاه پیام نور سمنان، مبنی بر عدم وجود اختلاف در اعتیاد به اینترنت در دو گروه جنسی است، مطابقت دارد (۲۵). این در حالی است که آکتوچ و همکارانش در سال ۲۰۱۲ در مطالعه ای به بررسی اعتیاد به اینترنت در دو گروه جنسی با استفاده از پرسشنامه IAT پرداختند و نتایج حاصل از مطالعه آنها نشان داد که اعتیاد به اینترنت در بین زنان بیشتر از مردان است (۲۰). نتایج حاصل از مطالعه یونگ می هه و همکارانش نیز در سال ۲۰۱۴ بیانگر بالا بودن شیوع اعتیاد به اینترنت در دانشجویان پسر نسبت به دانشجویان دختر است. همچنین نتایج حاصل از مطالعه ما با مطالعات جموالمی و همکاران (۲۶)، علوی و همکاران (۲۴)، سیفی و همکاران (۲۷)، غلامیان و همکاران (۲۸) و صلیحی و همکاران (۲۹) همخوانی ندارد. این تفاوت می تواند ناشی از تفاوت ابزار سنجش اعتیاد به اینترنت، تفاوت در مدل آماری استفاده شده و یا تفاوت در ماهیت نمونه مورد مطالعه باشد و یا شاید بتوان کاهش روز افزون تبعیض جنسی در زمینه های آموزشی، شغلی و دیگر زمینه ها را از دلایل آن ذکر کرد.

در این مطالعه پارامترهای مدل با استفاده از روش حداقل مربعات وزنی با میانگین و واریانس تعدیل شده (WLSMV) که یک روش تصحیح شده WLS می باشد، برآورد گردید. عدم نیاز به پذیره زیربنایی نرمال بودن داده ها، نیاز به حجم نمونه کمتر نسبت به برآورد ML و WLS، برآورد دقیق تر بارعاملی و ارببی کمتر پارامترهای برآورد شده نسبت به روش MLR از جمله مزایای این روش محسوب می گردد (۳۰، ۳۱).

برتری اساسی مطالعه حاضر با مطالعات پیشین در این است که در مطالعات مذکور اعتیاد به اینترنت در دو گروه جنسی با یکدیگر مقایسه شده اند ولی درک افراد از سوالات پرسشنامه IAT در دو گروه با یکدیگر مقایسه نشده است و نمی توان نتیجه گرفت که این اختلاف واقعی است. این در حالی است که در مطالعه حاضر، قبل از هر گونه نتیجه گیری، درک دانشجویان دختر و پسر از سوالات پرسشنامه IAT با یکدیگر با استفاده از دو روش MIMIC و MG-MIMIC مقایسه شده است. از مزایای این مطالعه استفاده از از نمرات پنهان در هر دو مدل MIMIC و MG-MIMIC در بررسی فرض هم ارزی مقیاس پرسشنامه IAT است که سبب افزایش قابلیت مقایسه پذیری این دو مدل می شود. از دیگر مزایای این مطالعه، می توان به قابلیت های متنوع مدل های MIMIC و MG-MIMIC، از جمله امکان تشخیص افتراقی چند متغیره بطور همزمان، تشخیص انواع مختلف افتراق، عدم نیاز به حجم نمونه بزرگ در گروه ها، امکان کنترل اثر متغیرهای مخدوشگر و عدم نیاز به بررسی پیش فرض هایی چون تک بعدی بودن در تحلیل هم ارزی مقیاس پرسشنامه ها اشاره کرد.

مانند سایر پژوهش ها این مطالعه نیز عاری از محدودیت نبود. از جمله محدودیت های این مطالعه می توان به مقطعی و خوداظهاری بودن پرسشنامه مورد بررسی اشاره کرد. از دیگر محدودیت های این مطالعه تعداد کم دانشجویان دانشکده طب سنتی و دسترسی سخت به آنها است. همچنین باید توجه داشت که نتایج بدست آمده از عملکرد افتراقی و مقایسه میانگین نمرات اعتیاد به اینترنت براساس پرسشنامه IAT بین دانشجویان دختر و پسر در این پژوهش، به شهرستان مشهد اختصاص دارد. بنابراین در تعمیم نتیجه حاصل از این مطالعه به کل کشور، نمی توان با قاطعیت اظهار نظر کرد.

PDF Compressor Free Version

مراجع:

- [1] Lam LT. Internet gaming addiction, problematic use of the internet, and sleep problems: a systematic review. *Current psychiatry reports*. 2014;16(4):444.
- [2] Ho RC, Zhang MW, Tsang TY, Toh AH, Pan F, Lu Y, et al. The association between internet addiction and psychiatric comorbidity: a meta-analysis. *BMC psychiatry*. 2014;14:183.
- [3] Lebni JY, Togholi R, Abbas J, NeJhaddadgar N, Salahshoor MR, Mansourian M, et al. A study of internet addiction and its effects on mental health: A study based on Iranian University Students. *Journal of education and health promotion*. 2020;9:205.
- [4] Feizy F, Sadeghian E, Shamsaei F, Tapak L. The relationship between internet addiction and psychosomatic disorders in Iranian undergraduate nursing students: a cross-sectional study. *Journal of addictive diseases*. 2020;38(2):164-9.
- [5] Veisani Y, Jalilian Z, Mohamadian F. Relationship between internet addiction and mental health in adolescents. *Journal of education and health promotion*. 2020;9:303.
- [6] Yen JY, Ko CH, Yen CF, Wu HY, Yang MJ. The comorbid psychiatric symptoms of Internet addiction: attention deficit and hyperactivity disorder (ADHD), depression, social phobia, and hostility. *The Journal of adolescent health : official publication of the Society for Adolescent Medicine*. 2007;41(1):93-8.
- [7] Brenner V. Psychology of computer use: XLVII. Parameters of Internet use, abuse and addiction: the first 90 days of the Internet Usage Survey. *Psychological reports*. 1997;80(3 Pt 1):879-82.
- [8] Guan SS, Subrahmanyam K. Youth Internet use: risks and opportunities. *Current opinion in psychiatry*. 2009;22(4):351-6.
- [9] Young KS. Caught in the net: How to recognize the signs of internet addiction--and a winning strategy for recovery: John Wiley & Sons; 1998.
- [10] Tahir MJ, Malik NI, Ullah I, Khan HR, Perveen S, Ramalho R, et al. Internet addiction and sleep quality among medical students during the COVID-19 pandemic: A multinational cross-sectional survey. *PloS one*. 2021;16(11):e0259594.
- [11] Karimy M, Parvizi F, Rouhani MR, Griffiths MD, Armoon B, Fattah Moghaddam L. The association between internet addiction, sleep quality, and health-related quality of life among Iranian medical students. *Journal of addictive diseases*. 2020;38(3):317-25.
- [12] Chen CY, Chen IH, Pakpour AH, Lin CY, Griffiths MD. Internet-Related Behaviors and Psychological Distress Among Schoolchildren During the COVID-19 School Hiatus. *Cyberpsychology, behavior and social networking*. 2021;24(10):654-63.
- [13] Drost EA, perspectives. Validity and reliability in social science research. *Educ Res Rev*. 2011;38(1):105-23.
- [14] Karami H. An introduction to differential item functioning. *Int J Educ Psychol Assess*. 2012;11(2):59-76.
- [15] Jafari P, Sharafi Z, Bagheri Z, Shalileh S. Measurement equivalence of the KINDL questionnaire across child self-reports and parent proxy-reports: a comparison between item response theory and ordinal logistic regression. *Child psychiatry and human development*. 2014;45(3):369-76.
- [16] Jones RN. Identification of measurement differences between English and Spanish language versions of the Mini-Mental State Examination. Detecting differential item functioning using MIMIC modeling. *Medical care*. 2006;44(11 Suppl 3):S124-33.
- [17] Lai CM, Mak KK, Cheng C, Watanabe H, Nomachi S, Bahar N, et al. Measurement Invariance of the Internet Addiction Test Among Hong Kong, Japanese, and Malaysian Adolescents. *Cyberpsychology, behavior and social networking*. 2015;18(10):609-17.
- [18] Lu X, Yeo KJ, Guo F, Zhao Z. Factor structure and a multiple indicators multiple cause model of internet addiction test: the effect of socio-demographic and internet use variables. *Current Psychology*. 2020;39(3):769-81.
- [19] Sadat Ahmadi H, Zadehmuhammadi F, Masoumbeigi M, Sohrabi F. Prevalence of Internet Addiction and Its Relationship with Demographic Characteristics among Allameh Tabataba'i University Students. *Educ Psychol*. 2012;8(25):20-30.
- [20] Hajizadeh Meymandi M, Vakili Ghasemabad S, Mirmongereh A. A survey of the relationship between socio-psychological factors and internet addiction (Case study: Girl students of Yazd University) *Journal of Woman in Culture Arts*. 2016;8(4):473-92.
- [21] Vizshefer F. Assessment of Internet addiction in users of Internet cafes in Lar. *Ment Health*. 2005;7(25& 26):27-33.
- [22] Vahidi far H, Nabavi zadeh H, Ardebily fard M. Assessment of internet addiction among college students in North Khorasan University of Medical Sciences in Bojnourd, Iran. *J North Khorasan Uni of Med Sci*. 2014;5(5):1081-8.
- [23] Shahbazirad A, Mirderikvand f. The relationship of internet addiction with depression, mental health and demographic characteristic in the students of Kermanshah University of Medical Sciences. *journal of ilam university of medical sciences*. 2014;22(4):1-8.
- [24] Alavi SS, Alaghemandan H, Maracy MR, Jannatifard F, Eslami M, Ferdosi M. Impact of addiction to internet on a number of psychiatric symptoms in students of isfahan universities, iran, 2010. *Int J Prev Med*. 2012;3(2):122-7.
- [25] KhatibZanjani N, Agah H. The prevalence of internet addiction among the students of Payam Noor University, Semnan Province. *Interdiscip j virtual Learn med sci*. 2014;5(2):1-7.
- [26] Jamwali A, Shekhar C, Choudhary N. Internet addiction as a predictor of depression, anxiety and stress (DASS). *Int J Appl Home Sci*. 2016;3(3-4):110-7.
- [27] Seifi A, Ayati M, Fadaei M. The study of the relationship between internet addiction and depression, anxiety and stress among students of Islamic Azad University of Birjand. *Int J Economy, Management Social Sci*. 2014;3(12):28-32.
- [28] Gholamian B, Shahnazi H, Hassanzadeh A. The Prevalence of Internet Addiction and its Association with Depression, Anxiety, and Stress, among High-School Students. *Int J Pediatr*. 2017;5(4):4763-70.
- [29] Solhi M, Farhandi H, Armoon B. Internet addiction among B.Sc. students in Health Faculty, Tehran University of Medical Sciences. *Razi Journal of Medical Sciences*. 2013;20(106):40-7.
- [30] Li CH. Confirmatory factor analysis with ordinal data: Comparing robust maximum likelihood and diagonally weighted least squares. *Behavior research methods*. 2016;48(3):936-49.



PDF Compressor Free Version

- [31] Beauducel A, Herzberg PY. On the Performance of Maximum Likelihood Versus Means and Variance Adjusted Weighted Least Squares Estimation in CFA. *Struct Equ Modeling*. 2006;13(2):186-203.
- [32] Jones RN. Identification of measurement differences between English and Spanish language versions of the Mini-Mental State Examination. Detecting differential item functioning using MIMIC modeling. *Medical care*. 2006;44(11 Suppl 3):S124-33.
- [33] Lai CM, Mak KK, Cheng C, Watanabe H, Nomachi S, Bahar N, et al. Measurement Invariance of the Internet Addiction Test Among Hong Kong, Japanese, and Malaysian Adolescents. *Cyberpsychology, behavior and social networking*. 2015;18(10):609-17.
- [34] 18. Lu X, Yeo KJ, Guo F, Zhao Z. Factor structure and a multiple indicators multiple cause model of internet addiction test: the effect of socio-demographic and internet use variables. *Current Psychology*. 2020;39(3):769-81.
- [35] Tahir MJ, Malik NI, Ullah I, Khan HR, Perveen S, Ramalho R, et al. Internet addiction and sleep quality among medical students during the COVID-19 pandemic: A multinational cross-sectional survey. *PloS one*. 2021;16(11):e0259594.



Validation of the Persian version of the Internet Addiction Questionnaire: Comparison of MIMIC with MG-MIMIC in Students

1^{st*} Jamshid Jamali¹, 2nd Fatemeh Askarian¹, 3rd Vahid Ghavami¹, 4th Saeed Akhlaghi¹

¹Department of Biostatistics, School of Health, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran.

*Corresponding Author: Jamshid Jamali; jamalij@mums.ac.ir

Abstract--Introduction: Today, the Internet is an essential part of individuals daily lives. Alongside the many benefits that are available on the Internet, its harmful effects are particularly debated in the field of health. The Internet Addiction Test (IAT) is one of the most practical tools for diagnosing Internet addiction. Differential Item Functioning (DIF) analyses are an important part of instrument development and validation a questionnaire. DIF analysis with the aim of preventing incorrect results, evaluates how people in different subgroups comprehend the same questionnaire item. In this study, we intend to validate the Persian version of the IAT questionnaire among the students of Mashhad University of Medical Sciences.

Methods: In this cross-sectional study that examined Differential Item Functioning of the IAT questionnaire, 317 students of Mashhad University of Medical Sciences studying in the second semester of the 2018-2019 academic year were examined. Students were sampled through stratified random sampling. The data required in this study was collected using the Internet Addiction Questionnaire and the demographic Information and Behavioral Features Checklist. Multiple Indicator Multiple Causal Model (MIMIC) and Multiple Group Multiple Indicator Multiple Causal Model (MG-MIMIC) were used to investigate the differentiating of items.

Result : The mean age of students was 22.72 ± 4.01 years. The mean duration of Internet use was 4.18 ± 2.51 hours / day. The results of the MIMIC models indicated that there was no difference in each of the IAT questionnaire items. Also, considering the grouping structure did not have much effect on identifying DIF, because the results of the MG-MIMIC model were almost the same as the MIMIC model.

Conclusion: Due to the lack of significant DIF in IAT questions and holding the measurement invariance assumption, the comparison of scores between the two gender groups has sufficient validity. This study can be considered as empirical support for the IAT questionnaire as a valid and structurally stable tool.

Keywords—Internet Addiction, Differential Item Functioning, Multiple Indicator Multiple Causal Model (MIMIC), Multiple Group Multiple Indicator Multiple Causal Model (MG-MIMIC), Student, Mashhad University of Medical Sciences

PDF Compressor Free Version

برآورد عدد مولد پایه بیماری کووید ۱۹ با استفاده از فرایند شاخه ای با مهاجرت در داده های ایران

مریم رستگار^۱، محمد تقی شاکری^۲، وحید فکور^۳

۱- دانشجوی دکتری آمار زیستی، گروه آمار زیستی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.

۲- استاد آمار زیستی، گروه آمار زیستی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.

۳- دانشیار، گروه آمار، دانشکده علوم ریاضی، دانشگاه فردوسی مشهد، مشهد، ایران.

rastegarm981@mums.ac.ir

مقدمه و اهداف: ویروس جدید کرونا (کووید-۱۹) در ابتدا در پایان سال ۲۰۱۹ شناسایی شد و باعث بحران بهداشت جهانی شد. افزایش قابلیت انتقال ویروس که منجر به مرگ و میر زیاد شد، علاقه دانشمندان را در سراسر جهان برانگیخته است. بنابراین، روشها و مدلهای مختلفی به طور گسترده مورد بحث قرار گرفته است. برای کنترل انتقال Covid-19 مدل سازی ریاضی یک ابزار مهم برای برآورد پارامترهای کلیدی انتقال ویروس است به طور دقیق تر، فرایند های شاخه ای یکی از روشهای مدل بندی بیماری های واگیر می باشند هدف این مقاله توصیف دو مدل از دینامیک عفونت کووید-۱۹ است. برای این منظور کلاس خاصی از فرایندهای شاخه ای با دو نوع افراد در نظر گرفته شده است

روش کار: در این مقاله، یک روش فرایند شاخه ای دو حالتی را برای شیوع کووید-۱۹ در ایران استفاده شد. این مدل ها برای استفاده از آمارهای روزانه مشاهده شده فقط برای برآورد پارامتر اصلی عفونت و پیش بینی مقدار متوسط جمعیت غیر مشاهده شده از افراد آلوده در نظر گرفته شده اند. مؤلفه مهاجرت نیز در نظر گرفته شد. برآورد گره های هریس و لاکتاناگایف برای برآورد عدد مولد پایه به داده های کووید-۱۹ برازش داده شد.

یافته ها: بر اساس برآوردگر هریس عدد مولد پایه نزدیک یک و بر اساس برآوردگر ل لوتکا-ناگایف کمتر از یک برای عدد مولد پایه بدست آمد.

نتیجه گیری: با توجه به اینکه اگر عدد مولد پایه کمتر از یک شد بیماری می تواند کنترل شود و تعداد مبتلایان به صفر میل کند. البته لازمه اینکه عدد مولد پایه زیر یک باقی بماند، رعایت پروتکل های بهداشتی و انجام واکسیناسیون و سیاست های پیشگیرانه دولت می باشد.

واژه های کلیدی: فرایند شاخه ای، بیماری کووید ۱۹، عدد مولد پایه، اپیدمیولوژی، برآورد.



Estimation of basic reproduction number of Covid 19 disease using branching process with immigration in Iran data

Maryam Rastegar¹, Mohammad Taghi Shakeri², Vahid Fakoor Bafandeh³

1- PhD Student in Biostatistics, Department of Biostatistics, Faculty of Health, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran.

2- Professor of Biostatistics, Department of Biostatistics, Faculty of Health, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran.

3- Associate Professor, Department of Statistics, Faculty of Mathematical Sciences, Ferdowsi University of Mashhad, Mashhad-Iran.

1- Mohammad Taghi Shakeri, Address: Mashhad, Department of Biostatistics, Faculty of Health, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran. Email: ShakeriMT@mums.ac.ir

2- Vahid Fakoor Bafandeh, Address: Mashhad, Vakilabad Blvd., Ferdowsi University, Faculty of Mathematical Sciences, Department of Statistics, Email: fakoor@um.ac.ir

Abstract

Introduction and Objectives: The new corona virus (Covid-19) was initially identified at the end of 2019 and caused a global health crisis. Increased virus transmission, which has led to high mortality, has aroused the interest of scientists around the world. Therefore, different methods and models have been widely discussed. To control the transmission of Covid-19, mathematical modeling is an important tool for estimating the main parameters of virus transmission. More precisely, branching processes are one of the methods of modeling infectious diseases. Is. For this purpose, a special class of branching processes with two types of people is considered.

Methods: In this paper, a two-state branch process method was used for the prevalence of Covid-19 in Iran. These models are intended to use daily observational statistics only to estimate the main parameter of infection and to predict the average unobserved population of infected individuals. The immigration component was also considered. The Harris and Lotka-Nagaev estimators were fitted to Covid-19 data to estimate the basic reproduction number.

Results: According to Harris estimator, the basic reproduction number was close to one and according to Lotka-Nagaev estimator, less than one was obtained for the basic reproduction number.

Conclusion: Considering that if the basic reproduction number is less than one, the disease can be controlled and the number of patients tends to zero. Of course, it is necessary for the basic reproduction number to remain below one, to comply with health protocols and to carry out vaccinations and government preventive policies.

Keywords: Branching process, Covid-19, Basic reproduction number, epidemiology, estimation.

۱- مقدمه

در دسامبر سال ۲۰۱۹، موارد بسیاری از بیماری شبیه پنهومونی ویروسی سندرم حاد تنفسی (SARS) در ووهان چین مشاهده شد. بعداً، تأیید شد که ناشی از یک کروناویروس می باشد، در ۳۰ ژانویه سال ۲۰۲۰، سازمان جهانی بهداشت شیوع کووید-۱۹ را به عنوان یک وضعیت اضطراری جهانی اعلام کرد (۱). در ۱۱ فوریه سال ۲۰۲۰، سازمان جهانی بهداشت این بیماری های ۲۰۱۹ را با عنوان کووید ۱۹ نام برد و به عنوان ویروس جدید اعلام کرد. در ۱۱ مارس ۲۰۲۰ سازمان جهانی بهداشت، کووید-۱۹ همه گیر اعلام کرد. تا ۱۸ آوریل سال ۲۰۲۰، بیش از ۲۱۶۰۲۰۷ مورد در سطح جهان تأیید شد و کمیسیون بهداشت ملی چین (NHC) گزارش داد ۸۲۸۲۳۵ مورد در چین مبتلا شدند، که ۷۷۰۶۲ بهبودی و ۴۶۳۲ فوت شدند. در حال حاضر ۲۳۳،۶۲۷،۶۸۲ نفر در جهان مبتلا و ۴،۷۸۰،۷۲۷ فوت کرده اند. در ایران تا کنون ۵،۵۵۹،۶۹۱ مبتلا و ۱۱۹،۸۸۸ مورد فوت شده اند (۲).

در نگاهی به تاریخ پاندمی ها در دوران مختلف در می یابیم که بروز بیماری های واگیر از ابتدای حیات اجتماعی بشر، وجود داشته و همواره تهدیدکننده ی زندگی و تمدن انسانی بوده است. بیماری واگیر بخشی از تاریخ بشر است و تاکنون بارها انسان از این ناحیه ضربه خورده است، مانند بیماری کووید-۱۹ که باعث حدود ۱۸۰ میلیون مورد ابتلا و چهار میلیون مرگ در جهان شده است (۱). یکی از موارد مهم که در برآورد قدرت انتقال پذیری و سرایت یک بیماری واگیردار نقش اساسی دارد، عدد مولد پایه است. این مقدار که با R_0 نشان داده می شود، برابر میانگین تعداد افرادی از یک جمعیت مستعد بیماری است که توسط یک شخص بیمار آلوده می شوند. در مراقبت های بهداشتی و کنترل اپیدمیولوژی، هدف این است که R_0 کمتر از یک باشد. چون اگر R_0 کمتر از یک باشد، بیماری نمی

PDF Compressor Free Version

تواند همه گیر شود ولی اگر R_0 بیشتر از یک باشد، آنگاه با احتمال یک، بیماری همه گیر می شود و لازم است برای کاهش عدد مولد پایه به زیر یک، مداخله پزشکی مانند واکسیناسیون و رعایت پروتکل های بهداشتی صورت گیرد (۳).

یکی از روشهایی که عدد مولد پایه با آن برای بیماری های واگیر محاسبه می شود فرایند شاخه ای است. امروزه فرایند شاخه ای نقش مهمی را در علوم مختلف دارد. این نظریه تاکنون در حوزه های مختلف زیست شناسی مانند زیست شناسی مولکولی، زیست شناسی سلولی، اپیدمیولوژی و پزشکی مورد استفاده قرار گرفته است. فرایند شاخه ای یکی از فرایندهای تصادفی مهم است که از آن برای مدل کردن جمعیتی به کار می رود که در آن هر فرد از نسل n به تعدادی تصادفی k_n فرزند در نسل $n+1$ تولید کند، که k_n از یک توزیع مشخص انتخاب می شود. به دلیل وابسته بودن تعداد اعضا در هر نسل تنها به نسل قبل، این فرایند یک زنجیر مارکوف می سازد. این فرایندها به طور عمده برای مدل کردن تولید مثل در جمعیت های گوناگون به کار می روند.

تمرکز اصلی در نظریه ی فرایندهای شاخه ای احتمال انقراض است، که به حالتی اشاره دارد که پس از تعداد متناهی نسل، دیگر هیچ فردی باقی نماند. می توان نشان داد که با فرض شروع با یک نفر در نسل صفر، متوسط اندازه ی نسل n برابر است با m^n . اگر متوسط تعداد فرزندان هر نفر m باشد. اگر $m < 1$ باشد، آنگاه تعداد متوسط افراد به سمت صفر میل می کند که در این صورت طبق نابرابری مارکوف با احتمال ۱ منقرض می شود. از طرف دیگر، اگر $m > 1$ باشد، آنگاه احتمال انقراض کمتر از ۱ است. برای $m = 1$ ، در نهایت انقراض با احتمال ۱ رخ می دهد، مگر اینکه هر فرد دقیقاً یک فرزند داشته باشد (۳).

مسئله ی استنباط برای m ؛ به طور گسترده توسط آترایا و نی (۱۹۷۲)، هید (۱۹۷۶)، بهات و ادکی (۱۹۸۱)، ناگایف (۱۹۸۱)، ویکینی و وی (۱۹۹۰ و ۱۹۹۱) مورد مطالعه قرار گرفت. در حالت $m > 1$ یک برآوردگر طبیعی برآورد ناگایف^۴ یا برآوردگر نسبت می باشد که ناریب و بطور مجانبی نرمال است (۴). برآوردگر نسبت فقط از داده های نسل n و $n+1$ استفاده می کند. وقتی داده ها از همه نسل ها یعنی ۱ تا n ؛ در دسترس هستند، هریس (۱۹۴۸) و همچنین جاگز (۱۹۷۵) برآوردگر حداکثر درستنمایی ناپارامتری را برای m توسعه دادند که سازگار و بطور مجانبی نرمال است (۵).

در مراحل اولیه اپیدمی، هنگامی که بیشتر افراد مستعد ابتلا به عفونت هستند، ریاضیدانان می توانند شیوع بیماری را از فرد به شخص دیگر الگوبرداری کنند که اساساً یک "فرایند شاخه ای" تصادفی است.

اگر یک فرد آلوده به طور متوسط دو نفر دیگر را آلوده کند، تعداد افراد آلوده هر نسل دو برابر می شود. این ترکیب به عنوان رشد نمایی شناخته می شود.

البته یک فرد آلوده قطعاً قصد آلوده کردن دیگران را ندارد. عوامل زیادی در احتمال ابتلا به عفونت مؤثر است. در یک بیماری همه گیر، نرخ رشد بستگی به میانگین تعداد افرادی دارد که یک نفر می تواند مبتلا کند و مدت زمان لازم برای آنکه افراد آلوده شوند.

هدف از این مقاله، الگوسازی و برآورد رشد عفونت کووید ۱۹ در جمعیت است. برای این منظور یک کلاس خاص از فرایندهای شاخه ای با دو نوع از افراد آلوده بصورت ثبت روزانه ساخته و در نظر گرفته می شود. در واقع هدف شناسایی افراد "آلوده شده تشخیص داده نشده" و "آلوده شده" است. همچنین تعمیم این وضعیت با فرض در نظر گرفتن مؤلفه مهاجرت نیز بررسی شد. در این روش با استفاده از داده های مشاهده شده برای افراد آلوده به صورت ثبت روزانه کووید-۱۹ عدد مولد پایه برای ابتلا به عفونت برآورد شد.

مدل نظری مبتنی بر فرایند شاخه ای دو حالت در ادامه به تفصیل شرح داده شده است. صرف نظر از سادگی، مدل مزیت بزرگی دارد که فقط از داده های رسمی مشاهده شده آزمایشگاهی استفاده می شود.

روش تحقیق:

اشاره می شود که مدل در نظر گرفته شده چند منظوره است اما کاربرد در هر کشور خاص است زیرا اساساً به داده های رسمی آن کشور بستگی دارد. داده های مورد استفاده برای برآورد پارامترهای مدل از گزارش های رسمی سازمان بهداشت جهانی (WHO) استفاده شده است (۶).

توجه شود که داده های مشاهده شده تعداد مبتلایان جدید (روزانه) است که با $Z_2(n)$ مشخص می شوند. اطلاعات مربوط به تعداد مبتلایان ثبت نشده با $Z_1(n)$ مشخص می شود (غیرقابل مشاهده) است. تعداد اولیه $m_0 = EZ_1(n)$ نیز نامعلوم است. در اینجا n ، تعداد روز مربوطه از ابتدای آلودگی است. اگر فرض کنیم $Z_1(0) > 0$ و $Z_2(0) = 0$ برای $n = 1, 2, \dots$ آنگاه

PDF Compressor Free Version



Network on Research and Postgraduate Education in Biophysics, Biotechnology and Environmental Health

$$Z_1(n) = \sum_{j=1}^{Z_1(n-1)} \xi_1^{(1)}(n;j) \quad n = 1, 2, \dots \quad (1)$$

که $\xi_1^{(1)}(n;j)$ را می توان به عنوان تعداد فرزندان والد n ام تفسیر کرد. به عبارتی تعداد مبتلایان جدید توسط فرد مبتلای مشاهده شده n ام در روز n می باشد.

$$Z_2(n) = \sum_{j=1}^{Z_1(n-1)} \xi_2^{(1)}(n;j) \quad n = 1, 2, \dots \quad (2)$$

که $\xi_2^{(1)}(n;j)$ را می توان به عنوان تعداد مبتلایان جدید توسط فرد مبتلای مشاهده نشده n ام در روز n ام می باشد.

برآورد را می توان در مراحل زیر خلاصه کرد.

۱. بر اساس هر نمونه $Z_2(1), \dots, Z_2(n)$ ها، میانگین تعداد افراد آلوده جدید توسط یک فرد آلوده توسط برآوردهای نوع هریس⁴⁹، لوتکا-ناگایف⁵⁰ و کرامپ-هوو⁵¹، برآورد شده است که در بالا در نظر گرفته شد. معادلات سه برآوردگر را بصورت زیر می توان نوشت:

وقتی که $m > 1$ و n به اندازه کافی بزرگ باشد، برآورگر لاتکا ناگایف بصورت

$$\hat{m}_n = \frac{Z_2(n+1)}{Z_2(n)} \quad (3)$$

و برآورگر هریس بصورت

$$\tilde{m}_n = \frac{\sum_{i=2}^{n+1} Z_2(i)}{\sum_{j=1}^n Z_2(j)} \quad (4)$$

و برآورگر کرامپ-هوو بصورت

$$\bar{m}_n = \frac{\sum_{i=n+1}^{n+t} Z_2(i)}{\sum_{j=n}^{n+t-1} Z_2(j)} \quad (5)$$

خواهد بود (۷). با برآورد $m > 1$ می توان افراد آلوده شده که ثبت نشده اند (مشاهده نشده) را نیز برآورد کرد. که $A_1(n) = EZ_1(n)$ و می توان با برآوردهای لاتکانگایف و کرامپ هوو محاسبه کرد.

با برآورد m می توان مقدار متوسط افراد آلوده (مشاهده نشده) در جمعیت را نیز پیش بینی نمود. در موردی که فرض کنیم $Z_1(0) = 1$ باشد، $M_1(n) = EZ_1(n)$ را می توان به ترتیب با $\hat{m}_n^n$ یا $\tilde{m}_n^n$ یا $\bar{m}_n^n$ تقریب زد؛ در واقع این بدان معناست که می توان از سه نوع برآورد کننده برای تقریب متوسط افراد آلوده مشاهده نشده استفاده کرد.

$$\hat{M}(n) = \hat{m}_n^n, \quad \tilde{M}(n) = \tilde{m}_n^n, \quad \bar{M}(n) = \bar{m}_n^n \quad (*)$$

$$\hat{M}(n+k) = \hat{m}_n^{n+k}, \quad \tilde{M}(n+k) = \tilde{m}_n^{n+k}, \quad \bar{M}(n+k) = \bar{m}_n^{n+k}$$

حال اگر به جای (۱) فرایند شاخه ای با مهاجرت در نظر گرفته شود، فرایند بصورت زیر در نظر نوشته می شود.

⁴⁹ - Harris

⁵⁰ - Lotka-Nagaev

⁵¹ - Crump-Hove

PDF Compressor Free Version



$$Y_1(n) = \sum_{j=1}^{Y_1(n-1)} \xi_1^{(1)}(n_{ij}) + I_n \quad n = 1, 2, \dots \quad (6)$$

$$Y_2(n) = \sum_{j=1}^{Y_1(n-1)} \xi_2^{(1)}(n_{ij}) \quad n = 1, 2, \dots \quad (7)$$

$Y_1(n)$ تعداد کل افراد نوع مبتلای نوع ۱ (مشاهده نشده) در روز n ام که توسط افراد روز $(n-1)$ ام آلوده شده اند به علاوه مهاجران جدید آلوده I_n است. $Y_2(n)$ تعداد کل افراد آلوده رسمی ثبت شده در روز n ام است. میانگین مولفه مهاجرت را نیز بصورت $a = EI_n$ تعریف کرد. برآوردگرهای میانگین فرایند شاخه ای با مهاجرت به شرح ذیل خواهند بود.

اگر حالتی در نظر گرفته می شود که $m > 1$ و برای n به اندازه کافی بزرگ برآوردگر لاتکا ناگایف بصورت

$$\hat{m}_n = \frac{Y_2(n+1)}{Y_2(n)} \quad (8)$$

، برآوردگر هریس بصورت

$$\tilde{m}_n = \frac{\sum_{i=2}^{n+1} Y_2(i)}{\sum_{j=1}^n Y_2(j)} \quad (9)$$

و برآوردگر کرامپ-هوو بصورت

$$\bar{m}_n = \frac{\sum_{i=n+1}^{n+t} Y_2(i)}{\sum_{j=n}^{n+t-1} Y_2(j)} \quad (10)$$

می باشند (۱۲). با برآورد $m > 1$ می توان افراد آلوده شده که ثبت نشده اند (مشاهده نشده) را نیز برآورد کرد. که $EY_1(n) = A_1(n)$ و می توان با برآوردگرهای لاتکانگایف و کرامپ هوو محاسبه کرد.

با توجه به اینکه مدل بصورت فرایند شاخه ای با مهاجرت در نظر گرفته شد پس باید میانگین مولفه مهاجرت a نیز برآورد شود. اول از همه یک مورد خاص وجود دارد که اگر $a = m$ باشد آنگاه از برآوردگر هریس استفاده می شود.

$$\bar{A}_1(n) = \frac{\tilde{m}_n(\tilde{m}_n^n - 1)}{\tilde{m}_n - 1} \cdot m > 1; \bar{A}_1(n) = \tilde{m}_n n \cdot m = 1 \quad (11)$$

به طور کلی باید از برخی اطلاعات اضافی استفاده شود. به عنوان مثال ، اگر تعداد مهاجرین آلوده تا روز K ، I_K باشد، می توان میانگین مهاجرت افراد آلوده را برآورد کرد

$$a_n^* = \frac{1}{n} \sum_{k=1}^n I_k$$

$$\bar{A}_1(n) = \frac{a_n^*(\tilde{m}_n^n - 1)}{\tilde{m}_n - 1} \cdot m > 1; \bar{A}_1(n) = a_n^* n \cdot m = 1 \quad (12)$$

برای برآوردگرهای دیگر نیز می توان به طور مشابه عمل کرد

مقادیر متوسط تعداد مورد انتظار افراد آلوده ثبت نشده M_1 برای سه نوع برآوردگر محاسبه می شود. مقادیر میانگین تعداد مورد انتظار افراد آلوده ثبت نشده با برآوردگر هریس به صورت

$$M_1(s+k) = m_0 m^{s+k} = M_1(s) m^k$$

حال بجای m_0 مقدار $M_1(s)$ که متوسط افراد آلوده شده در روز s ام می باشد استفاده شده است. به منظور مطالعه، مقدار s را ۲۰ روز قبل از پایان داده های مشاهده شده تعیین می کنیم ، یعنی $s = n - 20$.

PDF Compressor Free Version



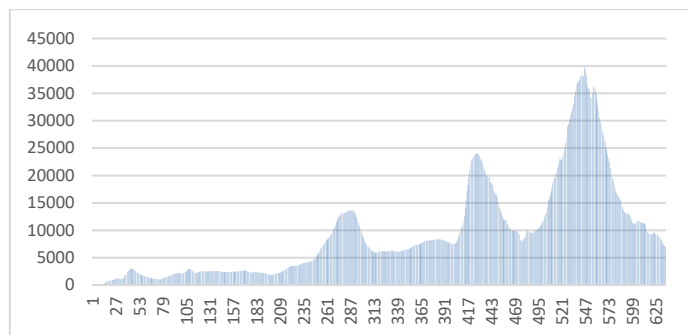
۲. نسبت $\alpha(n)$ افراد آلوده ثبت شده در میان جمعیت کل افراد آلوده در روز n ام تخمین زده می شود.

$$\alpha(n) = \frac{Z_2(n)}{\{Z_2(n) + M_1(n)\}}$$

۴. تعداد مورد انتظار افراد در مدل دارای مهاجرت $A_1(n) = EY_1(n)$ ، بر اساس برآوردگر هریس، در بالا (۱۲) محاسبه شد.

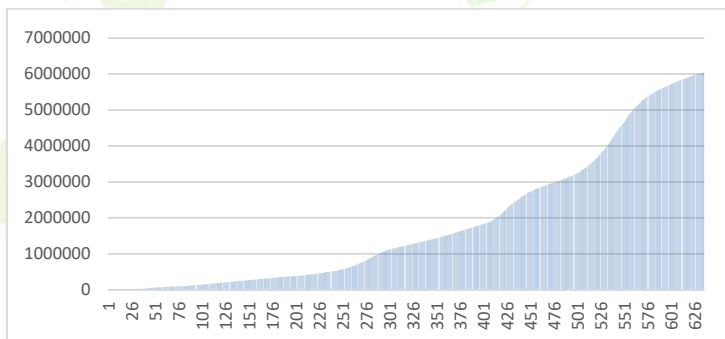
۵. برای نتایج بدست آمده فواصل اطمینان ۹۵٪ ارائه شده است.

در مرحله اول، رویکرد توصیف شده در بالا را با داده های گزارش شده کووید-۱۹ موارد ابتلای روزانه در ایران توسط سازمان جهانی بهداشت، نشان داده شد.



نمودار (۱): تعداد موارد تایید شده آزمایشگاهی روزانه کشور ایران تا ۱۶-۱۱-۲۰۲۱

در شکل ۱ می توان تعداد موارد تایید شده آزمایشگاهی روزانه کشور ایران مشاهده کرد. در این شکل داده های $Y_2(n)$ مشاهده می شود. مقادیر تجمعی مربوط کووید-۱۹ (تعداد کل موارد ثبت شده $\sum_{i=1}^n Y_2(i)$) در شکل ۲ ارائه شده است که رشد نمایی قوی را نشان می دهد.

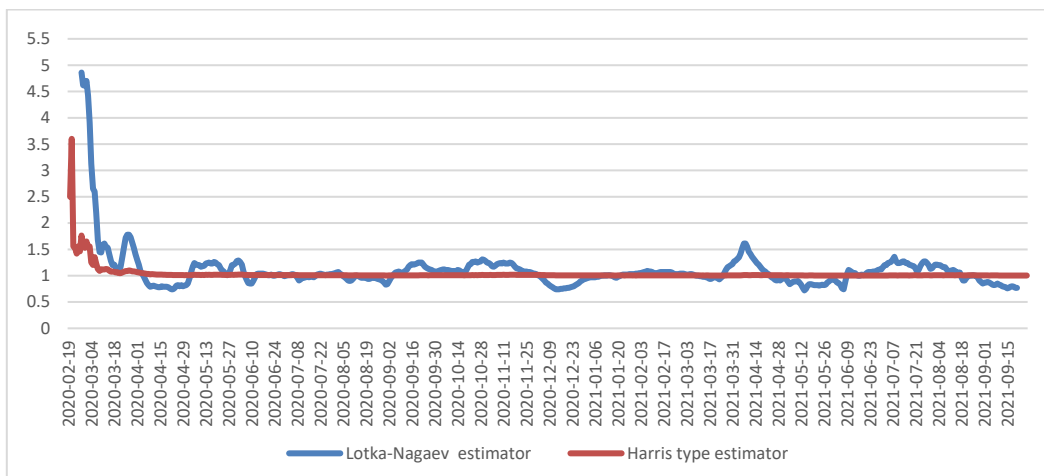


نمودار (۲): تعداد کل موارد ثبت شده کشور ایران تا تاریخ ۱۶-۱۱-۲۰۲۱

مقایسه بین برآوردگرهای نوع هریس و نوع لوتکا-ناگایف از میزان رشد (عدد مولد پایه) را می توان در شکل ۳ مشاهده کرد.

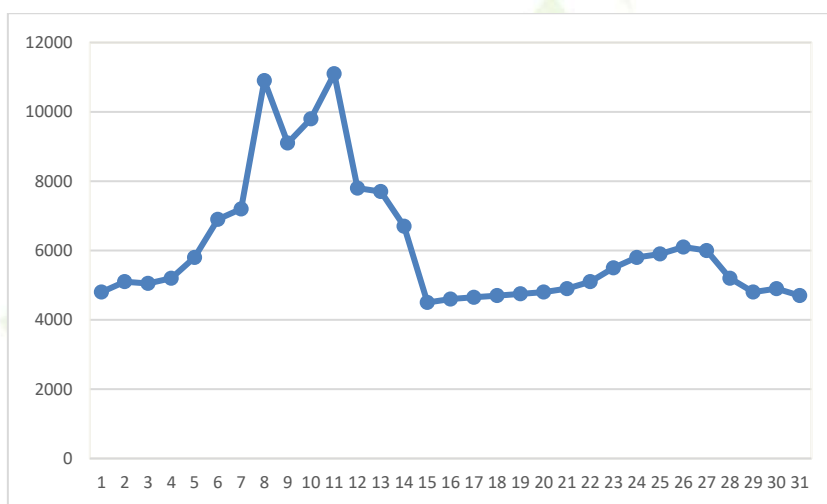
پس از مقادیر برآورد اولیه بزرگ، زیر ۱.۱ ثابت می شود، که توسط نظریه فرآیندهای شاخه ای به عنوان یک فرایند کمی فوق بحرانی تعیین می شود. که با رشد نمایی نشان داده شده در بالا مطابقت دارد. نتایج بعدی نشان می دهد که برآوردگر نوع هریس رفتار پایدار تری نسبت به برآوردگر نوع لوتکا-ناگایف دارد.

PDF Compressor Free Version



نمودار (۳): مقایسه بین برآوردهای نوع هریس و نوع لوتکا-ناگایف از میزان رشد (عدد مولد پایه)

مرحله بعدی محاسبه میانگین مقادیر مورد انتظار افراد آلوده ثبت نشده با برآوردهای هریس است که با $S=30$ شروع می شود (شکل ۴).



نمودار (۴): تعداد مورد انتظار از افراد آلوده ثبت نشده با مهاجرت (بر حسب هفته)

جدول (۱): برآورد میانگین فرایند شاخه ای و سایر پارامترهای مدل

K	$m_{(n-k)}$	$CI\ 95\%$	$Alpha(\alpha)$	$AI_{(n-k)}$	$MI_{(n-k)}$
4	1.0104	0.9212 - 1.0996	0.5949	62844	63252
3	1.0052	0.9179 - 1.0925	0.5963	63904	64319
2	1.0002	0.9146 - 1.0857	0.5917	63340	63751
1	1.0011	0.9166 - 1.0856	0.5490	55628	55989
0	1.0000	0.9162 - 1.0838	0.4739	48626	48941

در جدول (۱) رویکرد توصیف شده در بالا را با داده های گزارش شده روزانه کووید-۱۹ در ایران نشان داده شد. برآوردهای هریس m برای ۵ هفته آخر محاسبه شده است که مقداری نزدیک یک اما بیشتر از یک بدست آمد و همچنین برای نتایج بدست آمده فواصل اطمینان ۹۵٪ ارائه شد. نسبت α ، افراد آلوده ثبت

PDF Compressor Free Version

شده در میان جمعیت کل افراد آلوده برای ۵ هفته آخر که نشان دهنده روند افزایشی ثبت و شناسایی افراد مبتلا می باشد. تعداد مورد انتظار افراد در مدل دارای مهاجرت $A_1(n)$ ، بر اساس برآوردگر هریس محاسبه شد، مقادیر متوسط تعداد مورد انتظار افراد آلوده ثبت نشده M_1 نیز بدست آمد.

بحث:

در این پژوهش یک مدل فرایند شاخه ای دو حالتی به داده های کوید ۱۹ برازش داده شد و بر اساس آن میانگین تعداد افرادی که یک فرد مبتلا آلوده می کند به دو روش برآورد شد. برآورد هریس نسبت به برآوردگر لاتکا نایف پایدارتر بود و مقدار برآورد گر هریس نزدیک مقدار یک با یک فاصله اطمینان ۹۵ درصد نیز برای آن محاسبه شد که شامل مقدار بحرانی یک بود و برآوردگر ناگایف مقدار میانگین روز های اخیر را کمتر از یک نشان می دهد که نشان از احتمال کاهش و حتی صفر شدن موارد ابتلا می باشد. از جمله دلایلی که باعث کاهش عدد مولد پایه در این بیماری واگیر گردیده است افزایش پوشش واکسیناسیون می باشد که طبق گزارش سازمان جهانی بهداشت در ایران میزان پوشش واکسیناسیون تا ۲۶ سپتامبر ۲۰۲۱، ۵۱ درصد می باشد. برای پایان یافتن این بیماری همه گیر، باید بخش بزرگی از جهان در برابر این ویروس مصون باشند. ایمن ترین راه برای رسیدن به این هدف استفاده از واکسن است. واکسن ها فناوری ای هستند که بشریت در گذشته برای کاهش تعداد مرگ و میر بیماری های عفونی از آن استفاده می کرده است (۸). در مقاله ای که توسط Koutras و Mitrofanی نوشته شده بود، برای مدلسازی تمام مراحل انتقال از فرایندهای شاخه به منظور تجزیه و تحلیل گسترش شیوع ویروس کرونا در منطقه یونان استفاده شد و یک مدل هموار نمایی به داده ها برازش دادند (۹). Slavtchova-Bojkova با مطالعه ای تحت عنوان مدل فرایند شاخه ای برای همه گیری کروناویروس بیان داشت مدلهای عمومی فرایند شاخه ای برای توصیف شیوع عفونت در جمعیت معین مناسب تر و انعطاف پذیرتر از مدلهای زمان مجزا بود. به طور خاص، فرایند شاخه ای Crump-Mode-Jagers به عنوان گزینه مناسب برای مدل سازی بیماریهای عفونی با دوره کمون مانند سرخک، اوریون، آنفولانزای مرغی و غیره در نظر گرفته می شود. می توان اشاره کرد که روش توسعه یافته برای بیماریهای SIR (حساس-آلوده-حذف) و SEIR (حساس- در معرض عفونت- حذف) از نظر مدل های اپیدمیولوژیک قابل اجرا است (۱۰).

نتیجه گیری :

برآورد مقدار میانگین تولید مثل m به ما این امکان را می دهد تا فرایند آلودگی را به عنوان فوق بحرانی ($m > 1$)، بحرانی ($m = 1$) و غیر بحرانی ($m < 1$) طبقه بندی کنیم. در مورد فوق بحرانی میانگین رشد جمعیت مبتلا نمایی است، در حالت بحرانی میانگین رشد جمعیت مبتلا ثابت است و در مورد غیر بحرانی نیز کاهش متوسط جمعیت بصورت نمایی است. بر اساس برآوردگر هریس عدد مولد پایه نزدیک یک اما بر اساس برآوردگر لوتکا-ناگایف کمتر از یک شد که البته لازمه اینکه عدد مولد پایه زیر یک باقی بماند، رعایت پروتکل های بهداشتی و انجام واکسیناسیون و سیاست های پیشگیرانه دولت می باشد.

مراجع:

- [1] <https://covid19.who.int/>
- [2] <https://covid19.who.int/region/wpro/country/cn>
- [3] Brauer F, Driessche PD, Wu J. Lecture notes in mathematical epidemiology. Berlin, Germany. Springer. 2008;75(1):3-22.
- [4] Athreya KB, Ney PE, Ney PE. Branching processes. Courier Corporation; 2004 Mar 19.
- [5] Bhat BR, Adke SR. Maximum likelihood estimation for branching processes with immigration. Advances in Applied Probability. 1981 Sep;13(3):498-509.
- [6] World Health Organization. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situationreports/>
- [7] Yanev NM. Statistical inference for branching processes, Ch. 7 (143-168) in: Records and Branching processes, Ed. M. Ahsanullah, GP Yanev.
- [8] <https://www.worldometers.info/coronavirus/>
- [9] Mitrofanı IA, Koutras VP. A Branching Process Model for the Novel Coronavirus (Covid-19) Spread in Greece. International Journal of Modeling and Optimization. 2021 Aug;11(3).
- [10] Slavtchova-Bojkova M. Branching processes modelling for coronavirus (COVID-19) pandemic. In 13th International Conference on Information Systems and Grid Technologies, ISGT 2020 (Vol. 2020, p. 2656).

PDF Compressor Free Version

پیش بینی تعداد اعزام‌های حوادث ترافیکی اورژانس پیش بیمارستانی درون شهری مشهد

نگار سنگ سفیدی^۱، تکتام اکبری خلج^۲، وحید فکور^۳، جمشید جمالی^۴، وحید قوامی^۵*

^۱ دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

^۲ دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

^۳ دانشکده علوم ریاضی، دانشگاه فردوسی مشهد، مشهد، ایران

^۴ دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

^۵ دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

ghavamiv@mums.ac.ir



Network on Research and Postgraduate Education in Biophysics, Biotechnology and Environmental Health

چکیده: مقدمه: ایران یکی از کشورهای دارای بیشترین موارد جراحات و مرگ و میر ناشی از حوادث ترافیکی است و این موضوع سبب تخصیص حجم قابل توجهی از اعزام‌های اورژانس پیش بیمارستانی به تصادفات می‌شود. در این مطالعه قصد داریم به بررسی و پیش بینی روند تعداد اعزام‌های حوادث ترافیکی اورژانس پیش بیمارستانی درون شهری مشهد بپردازیم. مواد و روش‌ها: پژوهش حاضر یک مطالعه طولی بوده و شامل تعداد اعزام‌های حوادث ترافیکی اورژانس پیش بیمارستانی شهر مشهد از ابتدای سال ۲۰۰۹ تا انتهای سال ۲۰۱۸ است. روش آماری به کار رفته در این تحقیق، مدل سری زمانی بود و کلیه تجزیه و تحلیل‌ها توسط نرم افزار آماری R نسخه ۴.۰.۳ انجام گردید. یافته‌ها: ۷۴/۶ درصد تعداد مجروحین اعزام‌ها مربوط به مردان بود. هم‌چنین ۷۰/۳ درصد مجروحین را افراد زیر ۳۵ سال تشکیل داده‌اند. مدل آریما فصلی (۰،۱،۱)(۰،۱،۳) به عنوان بهترین مدل انتخاب و برای مدت سه سال این تعداد پیش‌بینی گردید. نتیجه‌گیری: مدل سری زمانی آریما فصلی (۰،۱،۱)(۰،۱،۳) به عنوان بهترین مدل انتخاب گردید و پیش‌بینی تعداد اعزام‌های حوادث ترافیکی اورژانس پیش بیمارستانی شهر مشهد برای سه سال آینده روند ثابتی را نشان داد.

کلید واژه‌ها: حوادث ترافیکی، اورژانس پیش بیمارستانی، سری زمانی، پیش بینی

۱- مقدمه

با گسترش روزافزون جمعیت و به تبع آن افزایش وسایل حمل و نقل، نیاز به سیستم‌های مدیریت حوادث ترافیکی، بیش از پیش احساس می‌شود. براساس آمارهای منتشر شده از سوی سازمان جهانی بهداشت (WHO) تقریباً ۱/۳۵ میلیون نفر در دنیا، سالیانه در اثر تصادفات جان خود را از دست می‌دهند که از این میزان ۹۳٪ آنان مربوط به کشورهای در حال توسعه می‌باشد. بر طبق پیش بینی سازمان جهانی بهداشت، سوانح ترافیکی در سال ۲۰۲۰ به سومین علت مرگ و میر و ناتوانی تبدیل خواهد شد (۱). به‌طور متوسط سالیانه بین ۲۰ تا ۵۰ میلیون نفر بر اثر حوادث ترافیکی دچار جراحات و یا معلولیت می‌شوند؛ سوانح ترافیکی در کشورهای با درآمد پایین اهمیت بیشتری دارد. باوجود اینکه تنها ۴۰ درصد از وسایل نقلیه مربوط به کشورهای با درآمد پایین می‌باشد، ولی مصدومیت و مرگ ناشی از سوانح ترافیکی در این کشورها بسیار بالا است؛ در سال ۲۰۱۸، براساس آمار و اطلاعات موسسه استاندارد و ارزیابی سلامت دانشگاه واشنگتن تلفات و مجروحین ناشی از حوادث ترافیکی در ایران، رتبه سوم را به خود اختصاص داده است (۲). البته تعداد کشته شدگان سوانح ترافیکی جاده‌ای در ایران در سال ۲۰۱۵، از هر ۱۰۰ هزار نفر ۳۲ نفر بوده که این عدد به ۲۰ در ۱۰۰ هزار نفر در سال ۲۰۱۸ کاهش یافته است (۳). در مقایسه با استانهای دیگر کشور، خراسان رضوی از نظر تصادفات در رده دوم قرار دارد و ۷۶ درصد از کل تلفات رانندگی در مرکز استان، شهر مشهد رخ داده است (۴-۵). مشهد با حدود یک میلیون نفر در حومه شهرها و جمعیتی معادل ۳،۲۷۲،۶۶۰، بیشترین جمعیت حومه در ایران را دارد و سالانه میزان ۲۰-۲۵ میلیون زائر می‌باشد و در نتیجه حوادث و به خصوص حوادث ترافیکی بخش جدایی ناپذیر زندگی در این کلان شهر است (۶). یکی از ارکان های مهم نظام ارائه خدمات بهداشتی درمانی، سیستم اورژانس پیش بیمارستانی است که با هدف خدمت رسانی به موقع مصدومان و بیماران نیازمند از جمله حوادث ترافیکی، نقش مهمی در کاهش تبعات ناشی از این حوادث دارد. لذا با داشتن اطلاعات دقیق از تعداد اعزام‌های حوادث ترافیکی در یک بازه زمانی می‌توان وضعیت آینده اعزام‌ها را پیش‌بینی نمود و بر اساس آن نسبت به توسعه و تجهیز مناسب پایگاه‌های اورژانس پیش بیمارستانی اقدام نمود. یکی از روش‌های آماری مناسب برای تجزیه و تحلیل داده‌هایی که در یک دوره زمانی و در نقاط مرتب شده‌ای از زمان ثبت شده‌اند، مدل‌های سری زمانی است که ترتیب مشاهدات در آن دارای اهمیت است (۷). سری زمانی در رشته‌های مختلف علوم از جمله آمار، مهندسی، اقتصاد، مدیریت، هواشناسی و ... کاربردهای فراوانی دارد (۸). اما ارائه الگویی مناسب برای تعداد اعزام‌های حوادث ترافیکی اورژانس پیش بیمارستانی، می‌تواند گامی مؤثر در هدایت منابع و بودجه کشور و همچنین توسعه و اصلاحات در زمینه سیاست گذاری‌های بهداشتی باشد (۹). مدل‌های آریما (ARIMA^{۵۲}) و آریمای فصلی (SARIMA^{۵۳}) از متداول‌ترین مدل‌های مورد استفاده در تحلیل داده‌های

^{۵۲} Autoregressive Integrated Moving Average

^{۵۳} Seasonal Autoregressive Integrated Moving Average



Network on Research and Postgraduate Education in Biophysics, Biotechnology and Environmental Health

PDF Compressor Free Version

سری زمانی حوادث ترافیکی در ایران و کشورهای دیگر است که در مطالعات مختلف به کار رفته است؛ از جمله مطالعه یوسف زاده و همکاران، در زنجان با هدف بررسی روند و پیش بینی تعداد تصادفات انجام شد که در آن مدل فصلی آریمای (۰,۱,۳)(۱,۱,۳) به عنوان بهترین مدل انتخاب و نتایج روند نزولی مرگ و میر ناشی از تصادفات را نشان داد (۱۰). جهت ارزیابی و پیش بینی تعداد تصادفات جاده ای در ایران مطالعه سری زمانی توسط پروانه و همکاران در سال ۲۰۱۸ صورت گرفت که در آن مجروحین به سه دسته مجروحین با خودرو، موتور-سیکلت و عابر پیاده تقسیم شدند؛ نتایج حاصل، بهترین مدل برازش شده برای مجروحین با خودرو را آریمای (۱,۰,۰) برای موتورسیکلت آریمای فصلی (۱,۰,۰)(۰,۲,۰) و برای عابرین پیاده آریمای فصلی (۱,۰,۱)(۰,۰,۱) و اوج تعداد تصادفات را در تابستان و کمترین تعداد مجروحین در اواخر پاییز و زمستان (دسامبر و ژانویه) نشان دادند (۱۱). برای درک روند تصادفات و تعیین قابلیت استفاده از مدل های سری زمانی طاهری و همکاران در سال ۲۰۱۹ به تجزیه و تحلیل مرگ و میر تصادفات در نجف آباد پرداختند و مدل آریمای غیر فصلی (۰,۰,۱) به عنوان بهترین مدل برای داده ها شناخته شد (۱۲). همچنین مطالعاتی در خارج از ایران به بررسی روند تصادفات با استفاده از مدل های سری زمانی پرداخته اند؛ به عنوان مثال، در مطالعه ی کیدان در سال ۲۰۲۱ مدل سازی روند جراحات، تصادفات مرگبار و کل تصادفات در منطقه آمهارا اتیوپی ۲۰۱۳ تا ۲۰۱۷ مورد بررسی قرار گرفت و بهترین مدل ها برای مجروحین آریمای فصلی (۱,۰,۰)(۰,۲,۰)، برای مرگ و میر تصادفی آریمای (۲,۰,۰) و برای کل تصادفات آریمای فصلی (۱,۰,۱)(۰,۰,۰) انتخاب شد و نتایج روند غیر کاهشی تصادفات را نشان داد (۱۳). یانگ و همکاران در سال ۲۰۱۵ به پیش بینی تعداد تصادفات رانندگی و میزان مرگ و میر و تعداد وسایل نقلیه درگیر در انگلستان پرداختند و نتایج آنها نشان داد سری زمانی به بهبود دقت پیش بینی مدل، به عنوان مرجعی برای تصمیم گیری بخش مدیریت ترافیک کمک کرده است (۱۴). قیس و همکاران در سال ۲۰۲۰ از مدل های سری زمانی آریما برای ارائه الگوی افراد آسیب دیده از تصادفات در شهر اربیل استفاده کردند و مدل آریمای فصلی (۱,۰,۱)(۰,۱,۰) به عنوان مناسب ترین و بهترین مدل پیش بینی انتخاب گردید و نشان دادند که تعداد مصدومان ناشی از حوادث ترافیکی روند کاهشی دارد (۱۵). رودریگز و همکاران در سال ۲۰۱۵ به مدل سازی روند آسیب های حوادث ترافیکی پرداختند و مدل آریمای فصلی را بدین منظور پیشنهاد دادند و در نهایت مدل سری زمانی فصلی (۱,۰,۰)(۰,۱,۲)(۰,۱,۲) برازش خوبی به داده ها نشان داد و نتایج اطلاعات مفیدی در مورد رفتار مرگ و میر و عوارض ناشی از حوادث ترافیکی در مناطق مشابه فراهم کرد (۱۶). آولا و همکاران در سال ۲۰۱۴ پژوهشی در خصوص تعداد تصادفات در غنا انجام دادند که در آن از مدل سری زمانی آریما برای مطالعه روندها و الگوهای تصادفات رانندگی استفاده کردند. نتایج سیر صعودی تصادفات را نشان داد و مدل آریمای (۰,۲,۱) به عنوان بهترین مدل شناخته شد (۱۷). با توجه به این نکته که تاکنون تعداد اعزام های اورژانس پیش بیمارستانی از طریق مدل های سری زمانی مورد بررسی قرار نگرفته است و این در حالی است که اعزام های حوادث ترافیکی اورژانس بخش قابل توجهی از توان سیستم اورژانس پیش بیمارستانی را به خود اختصاص می دهد، در این مطالعه قصد داریم به بررسی روند تعداد اعزام های حوادث ترافیکی درون شهری اورژانس پرداخته و پیش بینی مناسبی از تعداد اعزام برای سال های آتی ارائه نماییم.

۲- مواد و روش ها

مطالعه حاضر یک مطالعه طولی گذشته نگر است و داده ها مربوط به تمامی اعزام های حوادث ترافیکی اورژانس پیش بیمارستانی درون شهری مشهد از ژانویه سال ۲۰۰۹ تا دسامبر سال ۲۰۱۸ بود که از سامانه اتوماسیون اورژانس ۱۱۵ مشهد جمع آوری شده است. برای انجام سری زمانی تمام تحلیل ها با استفاده از نرم افزار R نسخه ۴.۰.۳ صورت گرفت. در تجزیه و تحلیل سری زمانی ممکن است هدف های زیادی وجود داشته باشد. این اهداف ممکن است به عنوان توصیفی، کشف، شناسایی مدل و پیش بینی به نوبه خود در نظر گرفته شوند (۱۸). سری زمانی مجموعه مشاهداتی است که به ترتیب زمان جمع آوری شده اند. تجزیه و تحلیل سری زمانی، تلاشی برای استخراج خلاصه اطلاعات آماری معنی دار از نقاط مرتب شده به ترتیب زمانی است. این کار برای تشخیص رفتار گذشته و همچنین پیش بینی رفتار آینده انجام می شود (۳۲). یک گام مهم در مدل بندی داده های سری زمانی شناسایی مولفه های تشکیل دهنده آن است که شامل چهار مولفه روند، مولفه فصلی، مولفه دوره و تغییرات نامنظم است. روند شامل الگوی بلند مدت افزایشی یا کاهشی در داده ها است که الزاما خطی نیست. مولفه فصلی به تغییراتی به شکل دوره های تناوبی کوتاه مدت اطلاق می شود که تحت تاثیر عواملی (مانند فصل، ماه، یا روزهای هفته) به وجود می آیند. این تغییرات به صورت منظم و چرخه ای روی یک دوره کمتر از یک سال عمر می کنند. برخی سری ها، غیر از اثرات فصلی، به علل دیگر، تغییراتی را در یک دوره نشان می دهند که با نوساناتی همراه هستند و چرخه ثابتی ندارند اما تاحدودی قابل پیشگویی اند. به بیانی دیگر تغییرات دوره ای شامل تکرار حرکات رو به بالا و پایین حول روند می باشد که مدت زمان این نوسانات معمولا حداقل دو سال است (۸) و تغییرات نامنظم که به حرکات پراکنده در سری زمانی که از الگوی منظم و مشخصی پیروی نکند تغییرات گفته می شود این نوسانات نامنظم معمولا ناشی از وقایع غیر معمول همچون زمین لرزه، اعتصاب، سیل، جنگ و غیره می باشد (۳۳). سری زمانی به دو نوع سری زمانی مانا و نامانا تقسیم می شود. مانایی یکی از مهمترین مباحث در مفاهیم سری های زمانی است. بسیاری از مدل های احتمال سری زمانی بر مبنای مانایی سری استوار هستند، بدین معنی که وقتی شوکی به یک سری زمانی مانا وارد شود، اثرات آن بر متغیر مورد نظر میرا است و به سمت صفر میل کرده و به تدریج از بین می رود (۱۹). مدل های ARIMA و SARIMA از متداول ترین مدل های مورد استفاده در تحلیل داده های سری زمانی حوادث ترافیکی در ایران و کشورهای دیگر است. مدل ARIMA(p,q,d) ترکیبی از مدل های اتورگرسیو (AR⁵⁴) و میانگین متحرک (MA⁵⁵) هستند. در مدل های AR مشاهدات فعلی سری زمانی تنها به مقادیر قبلی بستگی دارد در حالیکه مدل های MA برای توصیف یک سری زمانی به صورت ترکیب خطی از مقادیر خطاهای تصادفی جاری و قبلی مورد استفاده قرار می گیرد. فرم کلی یک مدل ARIMA(p,q,d) به صورت زیر است:

$$\phi_p(B)\nabla^d y_t = \theta_0 + \theta_q(B)e_t \quad (1)$$

که y_t پاسخ سری و $\nabla^d y_t = (1 - B)^d y_t$ که $B^d y_t = y_{t-d}$ می باشد؛ همچنین d مرتبه تفاضلی کردن مورد نیاز جهت مانایی سری، e_t نوفه سفید با میانگین صفر و واریانس σ_e^2 و $\phi_p(B)$ و $\theta_q(B)$ نیز به صورت زیر تعریف می شوند:

⁵⁴ Auto Regressive
⁵⁵ Moving Average

PDF Compressor Free Version

$$\phi_p(B) = (1 - \phi_1 B - \phi_2 B^2 - \dots - \phi_p B^p) \quad (2)$$

$$\theta_q(B) = (1 - \theta_1 B - \theta_2 B^2 - \dots - \theta_q B^q) \quad (3)$$

که $\phi_1, \phi_2, \dots, \phi_p$ پارامترهای AR، $\theta_1, \theta_2, \dots, \theta_q$ پارامترهای MA، p مرتبه بخش اتورگرسیو و q مرتبه میانگین متحرک است. در کاربرد گاهی اوقات سری دارای مؤلفه فصلی نیز می باشد که در هر S مشاهده تکرار می شود و در حقیقت S نشان دهنده طول مدت دوره فصلی است. مدل کلی SARIMA به صورت زیر است:

$$\phi_p(B)\phi_p(B^S)\nabla^d y_t = \theta_q(B)\theta_q(B^S)e_t \quad (4)$$

مدل را SARIMA با درجه $(p, d, q)(P, D, Q)_S$ در صورت زیر تعریف می شود:

$$\phi_p(B^S)\phi_p(B)(1-B)^d(1-B^S)^D y_t = \theta_q(B)\theta_q(B^S)e_t \quad (5)$$

$$\phi_p(B^S) = (1 - \phi_1 B^S - \phi_2 B^{2S} - \dots - \phi_p B^{pS}) \quad (6)$$

$$\theta_q(B^S) = (1 - \theta_1 B^S - \theta_2 B^{2S} - \dots - \theta_q B^{qS}) \quad (7)$$

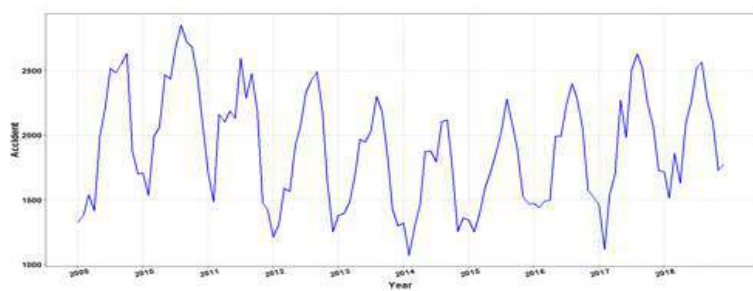
مدل کلی که در این پژوهش استفاده شده است، مدل SARIMA است که توانایی طبقه بندی طیف گسترده ای از سری های زمانی نامان را دارد. برای تشخیص مدل اولیه ابتدا نمودار سری زمانی رسم گردید. سپس داده ها از نظر مانایی مورد بررسی قرار گرفت. یک سری زمانی ممکن است در میانگین یا واریانس و یا هر دو نامان باشد. در این پژوهش برای برقراری ثبات واریانس از تبدیلات باکس-کاکس و برقراری مانایی در میانگین از تفاضلی کردن استفاده گردید (۲۱). نامانایی در میانگین بدین معنی است که سری هیچ میانگین ثابتی ندارد که در این حالت سری دارای روند است. روندها دارای سه الگوی ۱- روند قطعی ۲- روند تصادفی ۳- ترکیب روند قطعی و تصادفی هستند. در روند قطعی، سری حول یک روند قطعی و معین نوسان کرده و مسیر حرکت کلی متغیر در طول زمان قابل پیش بینی است و قطعیت دارد. روند تصادفی وضعیتی است که یک سری زمانی دارای روند مشخصی نیست و به طور تصادفی دچار تغییر روند می شود. مدل ترکیبی نیز از ترکیب روند قطعی و روند تصادفی به دست می آید. برای تشخیص وجود نامانایی در سری زمانی از آزمون ریشه واحد معروف به آزمون دیکی فولر تعمیم یافته استفاده گردید (۲۱-۲۲). همچنین از آزمون فلیپس پرون که مشابه آزمون دیکی فولر است و در مواردی که مانده ها می توانند دارای خودهمبستگی باشند نیز کمک گرفته شد (۲۲). آزمون کیاتواسکی، فیلپس، اسمیت و شین معروف به آزمون KPSS نیز برای بررسی مانایی در روند استفاده شد. پس از حذف نامانایی در داده ها خودهمبستگی ها را به منظور تعیین الگوی مناسب به داده ها به کمک نمودارهای ACF و PACF ارزیابی کردیم. سپس برای تشخیص یک مدل مناسب و برآورد پارامترهای آن، به بررسی میزان مناسبت مدل پرداختیم. این کار به دو روش ۱- تجزیه و تحلیل باقیمانده های مدل برازش شده و ۲- تجزیه و تحلیل مدل های که پارامترهای بیشتری دارند یعنی یک مدل کلی تر از مدل مشخص شده انجام شد. برای بررسی وجود خودهمبستگی در مانده های مدل از آزمون لجانگ باکس و بررسی نرمال بودن مانده های مدل از آزمون جارج-برا استفاده شد (۸). همچنین جهت مقایسه روش های مختلف پیش بینی و اندازه گیری دقت مدل برازش شده در یک سری زمانی از معیارهای دقت شامل RMSE، MAE و MAPE استفاده گردید (۲۴). برای این منظور داده ها را به دو دسته آزمون (۷۰ درصد) و آزمایش (۳۰ درصد) تقسیم کرده و مدل های ARIMA منتخب را برازش داده و سپس دقت را برای هر کدام از داده های آزمایش بررسی کردیم و هر کدام که معیارهای دقت بهتری برخوردار بود را به عنوان مدل مناسب تر انتخاب کردیم. در نهایت با استفاده از استراتژی مدل های باکس-جنکینز مدل نهایی را شناسایی کرده و توانستیم بر مبنای آن به پیش بینی رفتار آینده سری بپردازیم (۱۸).

۳- یافته ها

در این مطالعه اکثریت تعداد مجروحین اعزام های حوادث ترافیکی اورژانس را مردان با ۷۴/۶ درصد تشکیل دادند. میانگین سنی مجروحین 30.5 ± 16.3 سال بود و اکثریت مجروحین (۷۰/۳ درصد) را افراد کمتر از ۳۶ سال تشکیل دادند. از تعداد کل مأموریت های تصادفات اورژانس حدود ۷۴/۶ درصد مصدومین منتقل بیمارستان و ۱۲/۲ درصد در محل درمان و بقیه اعزام ها لغو شده بود. نمودار ۱ قسمت بالا، سری زمانی تعداد اعزام های حوادث ترافیکی را بر حسب ماه و سال نمایش داده است و نشان دهنده آن است که سری مانا نیست. این نمودار تغییرات فصلی قابل ملاحظه ای را در تعداد اعزام های تصادفی با طول دوره دوازده ماهه نشان داد. همان طور که مشاهده می شود، تعداد اعزام ها در فصل زمستان نسبت به فصل تابستان کمتر بود و این سیکل طی مدت مورد بررسی سالیانه تکرار شد. وجود خودهمبستگی های فصلی، حاکی از نامانایی در سری زمانی داده ها بود. در نمودار ۱ قسمت پایین، مقادیر تابع خودهمبستگی نمونه ای یک پدیده سینوسی-کسینوسی واضح را نشان داد که بسیار کند به سمت صفر میل کرد. به کمک تابع خودهمبستگی (ACF) و خودهمبستگی جزئی نمونه ای (PACF) به وجود نامانایی در سری مشاهدات پی بردیم. برای مدل بندی این سری ابتدا داده ها به دو بخش آموزش و آزمایش تقسیم شدند. در ادامه به منظور تشخیص نامانایی در واریانس از تبدیل باکس-کاکس استفاده شد. مقدار لامبدای پیشنهادی این تبدیل برابر ۰/۳ گزارش شد که پیشنهاد داد از مجذور داده های متغیر پاسخ استفاده شود. اما به دلیل اینکه بازه اطمینان (۱/۲، -۰/۶) در بردارنده عدد یک بود، لذا نیازی به استفاده از تبدیل توانی در سری زمانی نبود و به عبارتی داده ها در واریانس مانا بودند. نتایج آزمون دیکی فولر تعمیم یافته (ADF-test) و فیلپس-پرون (PP-test) وجود ریشه واحد را نشان دادند. این نتایج حاکی از وجود روند تصادفی در مدل بودند. همچنین براساس آزمون KPSS مانایی روند که به معنی وجود روند قطعی در داده ها است تایید شد (جدول ۱). در نهایت مدل پیشنهادی داده های دوبار تفاضلی شده، $ARIMA(1,1,0)(1,1,0)_{12}$ گردید. مقدار آماره لچونگ باکس به ارزش ۴۴/۰۸ و پی مقدار ۰/۰۰۱ نشان داد که مانده های مدل دارای خودهمبستگی بودند. برای برازش مدل های جامع تر از معیار آکائیک استفاده گردید. به این صورت که هر بار به مقادیر P ، Q و p به ترتیب یک مرتبه اضافه گردید و از بین مدل های حاصل مدل هایی که بهترین برازش را به داده

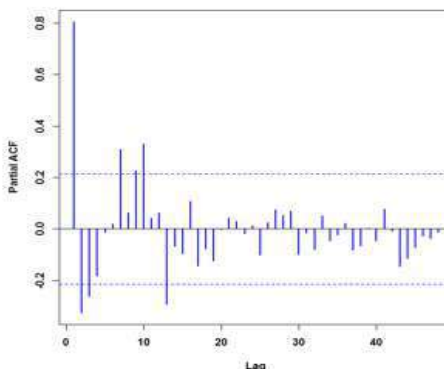
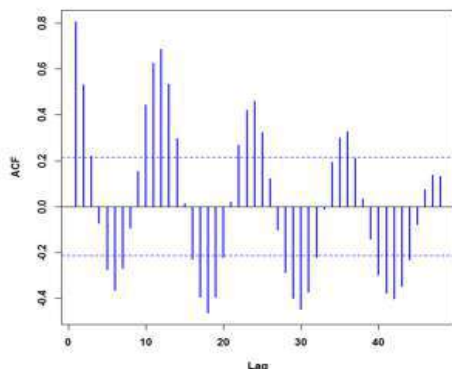
PDF Compressor Free Version

ها داشتند انتخاب شدند. معیارهای نیکویی برازش برای چهار مدل پیشنهادی در جدول ۲ گزارش شده است. همچنین مقدار پی آزمون لاجونگ-باکس در تمامی مدل ها بیشتر از ۰/۰۵ بود که عدم وجود خودهمبستگی در مانده ها را نشان داد. مقدار پی آزمون-جاگ برا در تمامی مدل ها بیشتر از ۰/۰۵ بود، بنابراین فرض نرمال بودن مانده ها تایید شد. معیارهای دقت پیش بینی چهار مدل انتخابی در جدول ۳ گزارش شده است. همان طور که مشاهده می شود همه معیارهای دقت پیش بینی مربوط به مدل $ARIMA(0,1,3)(0,1,1)_{12}$ نسبت به سایر مدل ها کمتر بود. بنابراین این مدل به عنوان بهترین مدل از بین مدل های پیشنهادی انتخاب گردید. پس از انتخاب مدل $ARIMA(0,1,3)(0,1,1)_{12}$ براساس معیار دقت پیش بینی، این مدل بر داده های آموزش برازش داده شد. مدل منتخب، برازش خوبی را به داده ها داشت. مجذور میانگین مربعات خطا برابر ۱۹۰/۸۶۴ بود. پس از مشخص شدن بهترین مدل برای برازش به سری زمانی داده ها و برآورد پارامترهای مربوط به آن، پیش بینی سری با استفاده از مدل منتخب $ARIMA(0,1,3)(0,1,1)_{12}$ انجام شد. نمودار ۲ پیش بینی سری زمانی تعداد اعزام های حوادث ترافیکی را برای ۳۶ ماه آینده نشان می دهد. خطوط قرمز مربوط به داده های واقعی، خطوط آبی خط چین، داده های برازش شده و خطوط قرمز مربوط به مقادیر پیش بینی می باشد. نتایج برای مدل آریما نشان داد که تعداد اعزام های حوادث ترافیکی اورژانس برای ۳ سال آینده روند ثابتی دارد.



ACF for Accident

PACF for Accident



نمودار ۱. سری زمانی و خود همبستگی و خودهمبستگی جزئی نمونه های تعداد اعزام های حوادث ترافیکی اورژانس شهر مشهد

جدول ۱. نتایج آزمون های مانایی در روند

آزمون KPSS		آزمون PP		آزمون ADF	
فرضیه صفر: مانایی روند		فرضیه صفر: وجود ریشه واحد (نامانایی)		فرضیه صفر: وجود ریشه واحد (نامانایی)	
آماره	۰/۱۱۷	آماره	-۲/۷۵۴	آماره	-۲/۱۱۷
P	۰/۱	p	۰/۲۶۶	P	۰/۵۲۷
نتیجه	مانایی روند	نتیجه	وجود ریشه واحد	نتیجه	وجود ریشه واحد

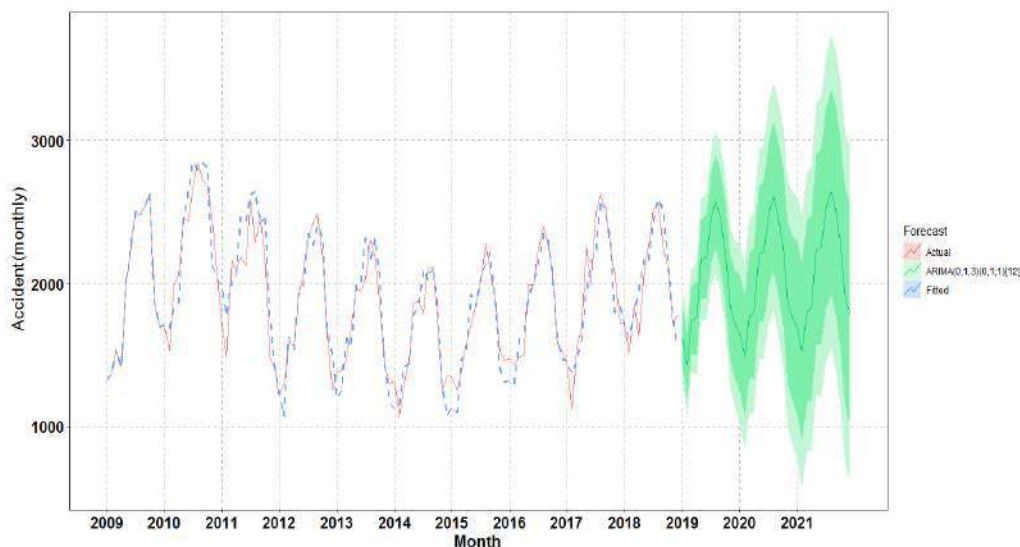
PDF Compressor Free Version

جدول ۲. برازش مدل های جامع تر تعداد اعزام های حوادث ترافیکی اورژانس

AICc	J-B	LBQ	ARIMA
۹۴۳/۲۸	۰/۷۴۳	۱۲/۸۰۲	$(0,1,3)(0,1,1)_{12}$
۹۵۶/۷۵	۰/۰۰۱	۱۵/۴۱۰	$(1,0,3)(0,1,1)_{12}$ fixed SMA1
۹۵۶/۲۲	۰/۰۷۳	۱۳/۴۵۱	$(1,0,3)(1,1,2)_{12}$ fixed MA2&SMA1
۱۱۲۸/۹۷	۱/۰۰۱	۱۹/۸۴۳	$(1,0,0)(1,0,1)_{12}$

جدول ۳. معیارهای دقت پیش بینی برای مدل های پیشنهادی تعداد اعزام های حوادث ترافیکی اورژانس.

MAPE	MAE	RMSE	
۷/۶۵۵	۱۴۹/۳۳۶	۱۹۰/۸۶۴	ARIMA(0,1,3)(0,1,1) ₁₂
۹/۳۸۵	۱۸۴/۵۸۴	۲۳۱/۱۴۵	ARIMA(1,0,3)(0,1,1) ₁₂
۸/۵۷۳	۱۶۵/۸۰۴	۲۰۳/۹۹۵	ARIMA(1,0,3)(1,1,2) ₁₂
۱۰/۰۷۴	۲۰۷/۳۵۳	۲۵۸/۰۷۸	ARIMA(1,0,0)(1,0,1) ₁₂



نمودار ۲. پیش بینی تعداد اعزام های حوادث ترافیکی اورژانس پیش بیمارستانی شهر مشهد برای سه سال آینده

۴- بحث

هدف از این مطالعه ارزیابی روند تعداد اعزام های حوادث ترافیکی اورژانس پیش بیمارستانی مشهد در مناطق درون شهری بین سال های ۲۰۰۹ تا ۲۰۱۸ و پیش بینی آن برای ۳ سال آینده با استفاده از تجزیه و تحلیل سری زمانی بود. در این تحقیق، مدل سری زمانی آریما به تعداد اعزام های حوادث ترافیکی برازش داده شد. نتایج برای این مدل نشان داد که تعداد اعزام ها از سال ۲۰۱۰ تا سال ۲۰۱۴ روند کاهشی و پس از آن روند افزایشی را داشته است. همچنین یافته های پیش بینی برای سه سال آینده بر اساس مدل $ARIMA(0,1,3)(0,1,1)_{12}$ ، روند ثابت را نشان داد. با توجه به اینکه مشهد یکی از بزرگترین شهرهای ایران بوده و هر ساله تعداد زیادی مسافر را در ماه های تعطیلی پذیرا می باشد افزایش تعداد اعزام های حوادث ترافیکی اورژانس پیش بیمارستانی قابل پیش بینی بود. از طرفی بیش از ۹۲ درصد تعداد اعزام های حوادث ترافیکی شهر مشهد در داخل منطقه شهری رخ داده و اورژانس پیش بیمارستانی تقریباً ۸۷ درصد

PDF Compressor Free Version



حوادث ترافیکی را پوشش می دهد. در مطالعه محمدیان و همکاران (۲۴) که به بررسی روند بروز تصادفات منجر به مرگ و میر و مصدومیت در مناطق درون شهری و برون شهری اصفهان طی سال های ۲۰۰۲-۲۰۱۰ پرداخته است، ۱۲۸۴۷۷ مصدوم مورد مطالعه قرار گرفت و بیشترین میزان رخداد مصدومیت های ناشی از تصادفات در مناطق درون شهری اتفاق افتاده است. وانگ و همکاران (۲۵) نیز مطالعه ای را در شهر گویانگ چین در سال ۲۰۱۷ بر روی ۲۰۳۰۴۹ مورد تصادف انجام دادند و به این نتیجه رسیدند که تعداد تصادفات در مناطق شهری بیشتر از حومه است که این نتایج هم سو با یافته های مطالعه حاضر می باشد. بهادری و همکاران (۲۶) مطالعه سری زمانی در خصوص مرگ های ناشی از حوادث ترافیکی بین سال های ۲۰۰۴ تا ۲۰۱۰ در ایران انجام دادند که در آن میزان مرگ ناشی از سوانح ترافیکی در ماه های تابستان بیشتر بود. همچنین مطالعه سری زمانی گذشته نگر در سال ۲۰۱۶ در ایران انجام شد که در آن نیز به بررسی میزان مرگ و میر ناشی از حوادث ترافیکی پرداخته شد و مدل آرمای فصلی جهت پیش بینی تعداد فوتی ناشی از تصادفات انتخاب گردید (۱۰). نتایج پژوهش حاضر نیز که با استفاده از مدل های سری زمانی انجام گردید نشان داد تعداد تصادفات در ماه اگوست (۱۰ مرداد تا ۱۰ شهریور) در فصل تابستان به طور قابل توجهی افزایش یافته است و در فصل زمستان ماه فوریه (۱۰ بهمن تا ۱۰ اسفند) کمترین تعداد را داشته است؛ از این رو نتایج مطالعه حاضر با مطالعات ذکر شده تطابق دارد. همچنین در این پژوهش مدل های فصلی سری زمانی، بهترین پیش بینی را برای تعداد اعزام های حوادث ترافیکی داشتند که با مطالعه ای که در سال ۲۰۱۹ برای پیش بینی تعداد افراد در تصادفات رانندگی در بزرگراه های تایلند و همچنین مطالعه دلاوری و همکاران در ایران انجام شد هم خوانی دارد (۲۷-۲۸). لازم به توضیح است که این مطالعه مربوط به دوران قبل از کرونا بوده و در دوران بعد از کرونا و با توجه به محدودیت های اجتماعی که در بیشتر کشورها اجرا شده است، نتایج تحت تاثیر قرار می گیرد؛ از جمله در مطالعه هاسمر و همکاران (۲۹) که در خصوص تعداد تصادفات رانندگی در شهر ماکاسار انجام شد مدل آرمای فصلی نشان داد که تعداد تصادفات در سال ۲۰۲۱ به میزان قابل توجهی کاهش یافته است. کروز و سارمنتو (۳۰) نیز در مطالعه ای نشان دادند که سیستم حمل و نقل و ترافیک بیشترین تاثیر را در زمان همه گیری کرونا داشته و تاثیر به سزایی در کاهش ترافیک بزرگراه ها داشته است. همچنین در مطالعه آقزوقلو در ترکیه (۳۱) کاهش چشمگیر تصادفات رانندگی، مرگ و میر و جراحات در ماه هایی که قرنطینه و ماندن در خانه اجرا شده بود مشاهده شد. البته با توجه به این نکته که در این مطالعه صرفا اعزام های اورژانس حوادث ترافیکی درون شهری مورد تحلیل قرار گرفت و بیشتر محدودیت های ترافیکی مربوط به حمل و نقل بین شهری بوده است تنها محدودیت تردد پس از ساعت ۹ یا ۱۰ شب سبب کاهش تردد و به تبع آن کاهش تعداد اعزام خواهد شد.

۵- نتیجه گیری

با توجه به نتایج بدست آمده و بررسی متون، می توان مدل های سری زمانی را روشی مناسبی برای پیش بینی تعداد اعزام های حوادث ترافیکی درون شهری اورژانس پیش بیمارستانی مشهد در نظر گرفت و این نتایج می تواند به سیاست گذاران نظام سلامت جهت تجهیز، تخصیص و توزیع آمبولانس ها بین مراکز مختلف اورژانس پیش بیمارستانی کمک کند. بر اساس نتایج مطالعه حاضر تعداد اعزام های حوادث ترافیکی اورژانس پیش بیمارستانی شهر مشهد برای سه سال آینده روند ثابتی را نشان داد.

۶- تشکر و قدردانی

این پژوهش حاصل بخشی از پایان نامه با عنوان "پیش بینی تعداد اعزام های حوادث ترافیکی اورژانس پیش بیمارستانی شهر مشهد و بررسی عوامل مرتبط با آن با استفاده از مدل رگرسیون سری-زمانی" در مقطع کارشناسی ارشد، مصوب دانشگاه علوم پزشکی مشهد در سال ۱۳۹۸ با کد اخلاق به شماره IR.MUMS.REC.1398.280 اخذ شده از کمیته ملی اخلاق در پژوهش های زیست پزشکی است. نویسندگان مراتب سپاس و قدردانی خود را از سازمان اورژانس پیش بیمارستانی و مدیریت حوادث دانشگاه مشهد که داده های مورد نیاز را در اختیار ما قرار دادند اعلام می نمایند.

مراجع:

- [1] Ihueze CC, Onwurah UO. Road traffic accidents prediction modelling: An analysis of Anambra State, Nigeria. Accident; analysis and prevention. 2018; 112:21-9.
- [2] The Institute for Health Metrics and Evaluation [Internet]. University of Washington; 2019. Available from: <http://www.healthdata.org/iran>.
- [3] Global status report on road safety [Internet]. World Health Organization; 2018; Available from <https://www.who.int/publications/i/item/9789241565684>.
- [4] Tenth Transportation Statistics report of Mashhad city: Transportation & Traffic Organization of Mashhad Municipality [Internet]. 2014; Available from: <https://traffic.mashhad.ir>
- [5] Thirteenth Transportation Statistics report of Mashhad city: Transportation & Traffic Organization of Mashhad Municipality [Internet]. 2017; Available from: [https:// traffic.mashhad.ir/web directory](https://traffic.mashhad.ir/web directory).
- [6] Atari J, Dijk MPV. Reaching the poor in Mashhad City: from subsidizing water to providing cash transfers in Iran. International Journal of Water. 2016; volume 10. [In Persian].

PDF Compressor Free Version

- [7] Cryer JD, Chan KS. Time series analysis: with applications in R. New York: Springer; 2008 Apr 4.
- [8] Markakis S, Wheelwright SC, Hyndman RJ. Forecasting methods and applications. John Wiley & sons; 2008.
- [9] Quddus MA. Time series count data models: An empirical application to traffic accidents. Accident Analysis and revention. 2008; 40(5):1732-41.
- [10] Yousefzadeh-Chabok S, Ranjbar-Taklimie F, Malekpouri R, Razzaghi A. A Time Series Model for Assessing the Trend and Forecasting the Road Traffic Accident Mortality. Arch Trauma Res. 2016; 5.
- [11] Parvareh M, Karimi A, Rezaei S, Woldemichael A, Nili S, Nouri B, et al. Assessment and prediction of road accident injuries trend using time- series models in Kurdistan. Burns & trauma. 2018;6(1):9.
- [12] Taheri Soodejani M, Mahmoodimanesh M, Abedi L, Ghaderi A. Traffic accident mortality in Najafabad, Iran: a time series model. J Inj Violence Res. 2019; 11(4 Suppl 2): Paper No. 48
- [13] Alemtsega K. Time Series Modeling of Road Traffic Accidents in Amhara Region. 2021.
- [14] Sun Y, Shao C, Ji X, Zhu L. Urban traffic accident time series prediction model based on combination of ARIMA and information granulation SVR. Journal of Tsinghua University. 2015;54:348-53.
- [15] Abdulqader QM, Hassan MT, Ahmad KH. Building a mathematical sarima model for forecasting the number of monthly injured people by traffic accidents in Erbil City. Technol Rep Kansai Univ. 2020;9(03-62):909-16.
- [16] Rodríguez JM, Peñaloza RE, Moreno Montoya J. Road traffic injury trends in the city of Valledupar, Colombia. A time series study from 2008 to 2012. PLoS one. 2015 Dec 10;10(12):e0144002.
- [17] Avuglah RK, Adu-Poku KA, Harris E. Application of ARIMA models to road traffic accident cases in Ghana. International journal of statistics and applications. 2014; 4(5):233-9.
- [18] Chatfield C, Xing H. The analysis of time series: an introduction with R. Chapman and hall/CRC; 2019 Apr 25.
- [19] Box GE, Jenkins GM, Reinsel GC, Ljung GM. Time series analysis: forecasting and control. John Wiley & Sons; 2015 May 29.
- [20] Sourì A. Econometrics (Volume 2) with the use of EVIEWS & STATA12; 1rd; 2014) [In Persian].
- [21] Patterson K. Unit Root Tests in Time Series Volume 2: Extensions and Developments. Palgrave Macmillan; 2012 Jul 6.
- [22] Maddala GS, Kim I-M. Unit Roots, Cointegration, and Structural Change. Cambridge University Press; 1999.
- [23] Peter C.B Phillips PP. Testing for a unit root in time series regression. Biometrika. 1988; 75(2): 335-46.
- [24] Mohammadian M, Hajare A, Hafshejan AM. Incidence Trends of Injury and Mortality from Traffic Accidents in Urban and Suburban Areas of Isfahan Province during 2002-2010. Journal of Police Medicine. 2014. [In Persian].
- [25] Wang W, Yuan Z, Yang Y, Yang X, Liu Y. Factors influencing traffic accident frequencies on urban roads: A spatial panel time-fixed effects error model. PLoS one. 2019; 14(4):e0214539.
- [26] Bahadori Monfared A, Soori H, Mehrabi Y, Rahmati Roudsar M, Esmaili A, Salehi M, et al. A model for prediction of on the rate of mortality due to road traffic accidents in Iran. Research-in-Medicine. 2013; 36(5):7-11. [In Persian].
- [27] Chanpanit T, Arkamanont N, Pranootnarapran N. Predicting the Number of People for Road Traffic Accident on Highways by Hour of Day. In2019 8th International Conference on Industrial Technology and Management (ICITM) 2019 Mar 2 (pp. 285-289). IEEE.
- [28] Delavary Foroutaghe M, Mohammadzadeh Moghaddam A, Fakoor V. Time trends in gender-specific incidence rates of road traffic injuries in Iran. PLoS one. 2019; 14(5):e0216462-e.29. Halim H, Bustam B, Saing Z. The Forecasting of a Traffic Accident in the Pandemic of Covid-19. Turkish Journal of Computer and Mathematics Education (TURCOMAT). 2021; 12(6):3664-9.
- [29] Cruz CO, Sarmento JM. The Impact of COVID-19 on Highway Traffic and Management: The Case Study of an Operator Perspective. Sustainability. 2021; 13(9):5320.
- [30] Oguzoglu U. COVID-19 lockdowns and decline in traffic related deaths and injuries. 2020.
- [31] Aileen Nielsen. Practical Time Series Analysis Prediction with Statistics & Machin Learning. First Edition. 2019. October. p. 13-1.



Forecasting the number of dispatches of prehospital emergency traffic accidents in Mashhad

Negar Sangsefidi ¹, Toktam Akbari Khalaj ², Vahid Fakoor ³, Jamshid Jamali, *Vahid Ghavami

¹ Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

² Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

³ Faculty of Mathematics, Ferdowsi University of Mashhad, Mashhad Iran

⁴ Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

⁵ Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

ghavamiv@mums.ac.ir

Abstract— Background and Aim: Iran is one of the countries with the highest number of injuries and deaths in traffic accidents, and this issue leads to the allocation of a significant volume of pre-hospital emergency dispatches to accidents. In this study we want to review and forecast the number of dispatches of pre-hospital emergency services for traffic accidents in Mashhad. Materials and Methods: This present time study is a longitudinal study and includes the number of dispatches of prehospital emergency traffic accidents in Mashhad from 2009 to 2018. The statistical method used in this research is time series methods. All analyzes were performed by statistical software R 4.0.3. Results The results showed that 74.6 percentage of the injured were men. 70.3 percentage of the injured were under 35 years old. Finally, Arima seasonal time series model (0, 1, 3) (0, 1, 1) selected as the best model among the other proposed models and this number forecasted for three years. Conclusion: The seasonal ARIMA model (0,1,3) (0,1,1) is the best model selected among the other models and the number of dispatches of prehospital emergency accidents in Mashhad showed for the next three years is a Constant trend.

Keywords— Traffic Accidents, Emergency Services, Time Series, Forecasting, Dispatches

اثر ویتامین دی بر افسردگی زنان یائسه: متآنالیز

زینب لطیفی

عضو هیئت علمی، دانشکده مهندسی، دانشگاه شهید چمران اهواز - پردیس صنعتی شهدای هویزه، سوسنگرد، ایران

z.latifi@scu.ac.ir

چکیده: هدف این مطالعه سیستماتیک و متآنالیز، بررسی ارتباط بین ویتامین دی و افسردگی در زنان یائسه است. در این تحقیق به صورت مرور سیستماتیک و متآنالیز، تمامی مقالات چاپ شده فارسی و انگلیسی بین سال‌های ۲۰۰۰ تا ۲۰۲۱ میلادی (۱۳۷۹ تا ۱۴۰۰ خورشیدی) بررسی شد. یافته‌های متآنالیز انجام شده در این تحقیق نشان داد که یک ارتباط معنادار بین میزان مصرف ویتامین دی و کاهش افسردگی در زنان یائسه وجود دارد ($OR=0.83 (0.69,1.16)$). در آنالیز به تفکیک نوع مطالعه دیده می‌شود که در مطالعات کارآزمایی بالینی تصادفی سازی شده، مصرف ویتامین دی بر کاهش افسردگی زنان یائسه معنادار نشده است ($OR=1.19 (0.88,1.59)$). اما در مطالعات کوهورت ($OR=0.71 (0.61,0.87)$) و مطالعات مقطعی ($OR=0.72 (0.65,1.10)$)، مصرف ویتامین دی به طور معناداری بر کاهش افسردگی زنان یائسه موثر می‌باشد. تحلیل متارگرسیون انجام شده، نشان می‌دهد که ارتباطی بین نسبت خطر مصرف ویتامین دی و زمان انجام مطالعات وجود ندارد.

کلیدواژه‌ها: یائسگی؛ ویتامین دی؛ افسردگی؛ متآنالیز؛ متارگرسیون.

۱- مقدمه

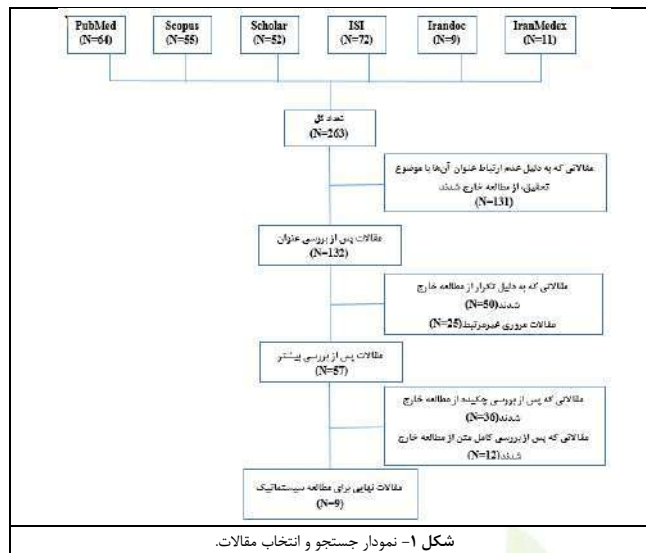
یائسگی یا منوپوز یکی از دوره‌های طبیعی زندگی اغلب زنان است که در آن قاعدگی برای همیشه متوقف می‌گردد و آنان دیگر قادر به بچه دار شدن نخواهند بود [۱-۲]. در واقع واژه یائسگی از ترکیب دو واژه قاعدگی و بند آمدن و قطع شدن شکل گرفته است [۳]. این معنی نشان از ورود زن به یک مرحله جدید دارد. در این زمان تخمدان‌ها به میزان کمتری هورمون‌های زنانه، به خصوص استروژن را ترشح کرده و سبب بروز علائم یائسگی می‌شوند. در ابتدا عادت ماهیانه نامرتب شده و سپس به طور کامل قطع می‌شود [۴-۵]. یائسگی معمولاً در حدود سن ۴۹ تا ۵۲ سالگی آغاز می‌شود [۶]. از منظر سازمان جهانی بهداشت، یائسگی عبارت است از قطع عادت ماهیانه زنان که به دلیل توقف فعالیت فولیکول‌های تخمدان روی می‌دهد و به پایان یافتن دوران باروری در زنان می‌انجامد. لذا زنانی که به مدت یک سال (دوازده ماه) عادت ماهیانه نداشته باشند، یائسه محسوب می‌شوند [۷-۸]. با افزایش امید به زندگی، اکثر زنان بیش از یک سوم زندگی خود را در دوران یائسگی می‌گذرانند [۹]. در مرحله یائسگی، زنان با مشکلات و عوارض بسیار زیادی روبه‌رو خواهند شد که زندگی آنان را تحت تاثیر قرار می‌دهد [۱۰]. از آن جهت که یائسگی اجتناب ناپذیر است و در زندگی هر زنی رخ می‌دهد، شناخت عوارض و مشکلات این دوران امری ضروری است [۱۱-۱۲]. عوارض دوران یائسگی بی‌شمار است و خوشبختانه هیچ کس همه آن‌ها را تجربه نمی‌کند. از جمله عوارض این دوران می‌توان به گرگرفتگی، درد عضلانی، خستگی، اختلال خواب، اختلالات پوستی، ادراری-تناسلی، آلزایمر، بیماری قلبی، پوکی استخوان و از جمله افسردگی اشاره کرد [۱۳]. در واقع، شایع‌ترین عارضه یائسگی، افسردگی است. در این دوران، زنان احساس یأس و استرس می‌کنند و از سوی دیگر، وجود فاکتورها و مشکلات استرس‌زا ممکن است باعث ایجاد افسردگی در این دوران شود [۱۴-۱۵]. تحقیقات نشان داده است که احتمال ابتلا به افسردگی در زنان دو برابر مردان است. هرچند دلایل آن به طور کامل مشخص نیست اما شواهدی وجود دارد که نشان می‌دهد بین میزان هورمون‌های تخمدان و اختلال خلقی ارتباطی وجود دارد [۱۶]. می‌توان گفت افسردگی با تاثیر گذاشتن بر کل ارگانیسم، تمامی حوزه‌های مختلف زندگی زنان را تحت تاثیر قرار می‌دهد، لذا پیشگیری از افسردگی و یا حتی تشخیص و درمان آن در زنان یائسه بسیار حائز اهمیت است. یکی از مهم‌ترین راه‌ها در پیشگیری و حتی تا حدودی درمان افسردگی، استفاده از ویتامین دی می‌باشد [۱۷-۱۸]. مصرف این ویتامین که بخش عمده‌ای از آن از طریق نور خورشید و به میزان کمتری از طریق غذا جذب بدن می‌شود می‌تواند از بروز افسردگی جلوگیری کند. از آن جایی که ویتامین دی یک ویتامین محلول در چربی است، برای فعال شدن آن به طور بیولوژیکی، نخست در کبد به ۲۵ هیدروکسی ویتامین دی هیدروکسیل می‌شود و در ادامه به ۲۵(۱) هیدروکسی ویتامین دی تبدیل می‌شود. حضور ۲۵(۱) هیدروکسی ویتامین دی در بافت مغز و وجود گیرنده‌های این ویتامین و آنزیم فعال‌کننده آن (۱- α هیدروکسیلاز) و سیتوکروم ۵۴۰ در آمیگدال (مرکز کنترل احساس و رفتار)، موجب تأثیر این ویتامین بر افسردگی شده است [۱۹-۲۰]. مطالعه مروری حاضر با هدف بررسی و جمع‌آوری اطلاعات چندین مطالعه در مورد تأثیر ویتامین دی بر افسردگی زنان یائسه و ارائه یک برآورد کلی و جامعی از نتایج مطالعات مربوطه انجام شد.

۲- روش تحقیق

در این مطالعه مروری، تمامی مقالات چاپ شده فارسی و انگلیسی بین سال‌های ۲۰۰۰ تا ۲۰۲۰ میلادی (۱۳۷۹ تا ۱۴۰۰ خورشیدی) بررسی شدند. برای این کار، در بانک‌های اطلاعاتی پایمد، اسکوپوس، اسکولار، آی اس آی، ایرانداک و ایران مدکس جستجو صورت گرفت. برای دستیابی به مقالات مرتبط، کلمات کلیدی ویتامین دی، افسردگی و یائسگی جستجو شدند که ۲۶۳ مقاله یافت شد. برای اطمینان بیشتر، مراجع هر کدام از مقالات یافت شده نیز جستجو شد.

PDF Compressor Free Version

پس از بررسی این مقالات از منظر مرتبط بودن عناوین آن‌ها با موضوع مورد تحقیق، عدم تکراری بودن و همچنین بررسی چکیده و کامل متن، تعداد ۹ مقاله انتخاب گردید در شکل ۱ نمودار جستجو و انتخاب مقالات نشان داده شده است.



۳- یافته‌ها

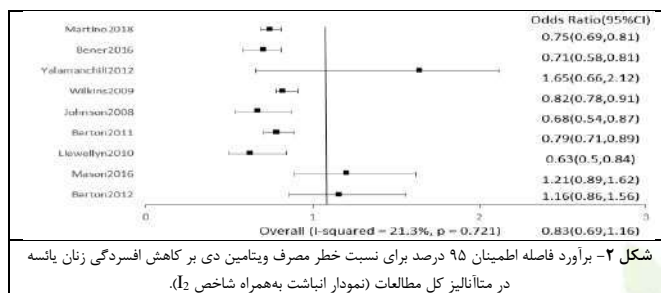
از مجموع ۲۶۳ مقاله‌ای که در ابتدای مطالعه بررسی شد، ۱۳۱ مقاله به علت عدم ارتباط عناوین آن‌ها با موضوع مورد تحقیق از مطالعه خارج شدند. از مابقی، ۵۰ مقاله تکراری و ۲۵ مقاله مروری غیرمرتبط بود که این نوع مقالات نیز از مطالعه خارج گردید. در ادامه، پس از بررسی چکیده، ۳۶ مقاله و پس از بررسی متن کامل، ۱۲ مقاله دیگر از مطالعه حذف گردید. در نهایت ۹ مقاله برای مطالعه انتخاب شد. از تعداد ۹ مقاله‌ای که مطالعه نهایی شدند، یک مورد در کشور قطر، دو مورد در کشور ایتالیا و شش مورد در ایالات متحده آمریکا انجام شده بود که شامل دو مورد مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی سازی شده، دو مورد مطالعه کوهورت و پنج مورد مطالعه مقطعی هستند. مجموع حجم نمونه مقالات مطالعه شده، ۱۲۰۶۱۲ نفر بودند. خلاصه‌ای از مطالعات بررسی شده در جدول ۱ آمده است.

جدول ۱- خلاصه‌ای از مطالعات بررسی شده

نویسنده و سال	مکان مطالعه شده	جامعه مطالعه شده	حجم نمونه	نوع مطالعه	نتایج
۱. بنر، ۲۰۱۶	قطر	زنان یائسه	۱۱۸۲	مقطعی	میزان ویتامین دی در گروه زنان یائسه افسرده کمتر از گروه زنان یائسه غیرافسوده است.
۲. میسون، ۲۰۱۶	ایالات متحده آمریکا	زنان یائسه	۲۱۸	کارآزمایی بالینی تصادفی سازی شده	در میان زنان یائسه ای که ویتامین دی دریافت می‌کنند، هیچ تغییر قابل توجهی در علائم افسردگی دیده نشد.
۳. برتون، ۲۰۱۲	ایالات متحده آمریکا	زنان یائسه	۳۶۲۸۲	کارآزمایی بالینی تصادفی سازی شده	زنانی که مکمل استفاده کردند نسبت به زنانی که دارونما استفاده کردند، علائم افسردگی تغییری نکرده است.
۴. مارتینو، ۲۰۱۸	مسینا، ایتالیا	زنان یائسه	۱۷۷	مقطعی	در زنان یائسه، یک ارتباط معنادار بین سطح اضطراب و میزان ویتامین دی وجود دارد.
۵. برتون، ۲۰۱۱	ایالات متحده آمریکا	زنان یائسه	۸۱۱۸۹	کوهورت	یک ارتباط معکوس بین ویتامین دی و علائم افسردگی در زنان یائسه است.
۶. ویلکینز، ۲۰۰۹	ایالات متحده آمریکا	افراد سالمند	۶۰	مقطعی	یک ارتباط مهم بین ویتامین دی و افسردگی در افراد آمریکایی-آفریقایی وجود دارد.
۷. جانسون، ۲۰۰۸	ایالات متحده آمریکا	بزرگسالان	۱۵۸	مقطعی	در شرکت کنندگان، فقر ویتامین دی ارتباط معناداری با افسردگی دارد.
۸. لولین، ۲۰۱۰	ایتالیا	بزرگسالان	۸۵۸	کوهورت	زنان سالمندی که کمبود ویتامین دی دارند نسبت به زنان سالمندی که به اندازه کافی ویتامین دی داشتند، علائم افسردگی قابل توجهی دارند.
۹. یالامانچی، ۲۰۱۲	ایالات متحده آمریکا	زنان یائسه	۴۸۸	مقطعی	در زنان سالمند یائسه، دریافت ویتامین دی، هیچگونه ارتباطی با افسردگی ندارد.

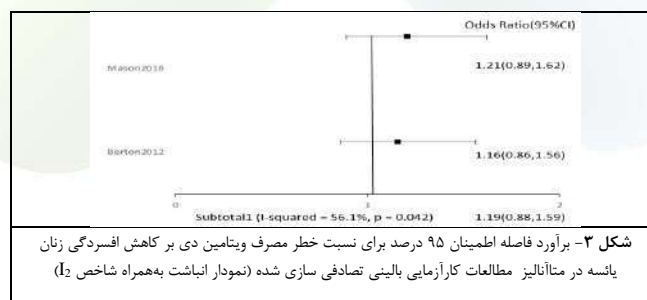
PDF Compressor Free Version

نتایج مطالعات با استفاده از روش متاآنالیز تحلیل شد. برای ارزیابی ناهمگنی مطالعات از شاخص I^2 استفاده شد. در صورت وجود ناهمگنی در مطالعات، از مدل اثرات تصادفی جهت ترکیب مطالعات استفاده می‌شود و در صورت همگنی در مطالعات از مدل اثرات ثابت استفاده می‌شود. شکل ۲ نمودار انباشت را نشان می‌دهد. مقدار شاخص مذکور برای کل مطالعات بررسی شده محاسبه شده است ($P=0.721$, $I^2=21.3\%$). با توجه به معنادر نشدن شاخص I^2 ، ترکیب داده‌ها مبتنی بر مدل اثرات ثابت انجام شد. همچنین، شکل ۲ نشان می‌دهد که مطالعات برتون-جانسون و همکاران در ۲۰۱۲ میلادی (۱۳۹۱ خورشیدی)، میسون و همکاران در ۲۰۱۶ میلادی (۱۳۹۵ خورشیدی) و یالامانچی و کالگر در ۲۰۱۲ میلادی (۱۳۹۱ خورشیدی) که خط یک را قطع کرده‌اند، از نظر آماری معنادر نیستند. بقیه اطلاعات نشان داده شده در شکل ۲ شامل نسبت خطر مصرف ویتامین دی بر کاهش افسردگی زنان یائسه به‌همراه فاصله اطمینان ۹۵ درصد می‌باشند. این نسبت برای کل مطالعات مقدار ۰/۸۳ با فاصله اطمینان ۹۵ درصد (۰/۶۹-۱/۱۶) محاسبه شده است. لذا می‌توان نتیجه گرفت که به غیر از مطالعات برتون-جانسون و همکاران در ۲۰۱۲ میلادی (۱۳۹۱ خورشیدی)، میسون و همکاران در ۲۰۱۶ میلادی (۱۳۹۵ خورشیدی) و یالامانچی و کالگر در ۲۰۱۲ میلادی (۱۳۹۱ خورشیدی)، مابقی مطالعات نشان می‌دهند که مصرف ویتامین دی بر کاهش افسردگی زنان یائسه موثر بوده است. این موضوع در مورد نتیجه کلی مطالعات نیز صدق می‌کند. به عبارتی، از کل مطالعات می‌توان نتیجه گرفت مصرف ویتامین دی بر کاهش افسردگی زنان یائسه تاثیر بسزایی دارد ($OR=0.83$).



۳-۱- مطالعات کارآزمایی بالینی تصادفی سازی شده

در دو مقاله‌ای که روش مطالعه، کارآزمایی بالینی تصادفی سازی شده است، تأثیر ویتامین دی بر افسردگی زنان یائسه بررسی شد [۲۱-۲۲]. در مطالعه برتون-جانسون و همکاران در ۲۰۱۲ میلادی (۱۳۹۱ خورشیدی)، تأثیر ۴۰۰ IU ویتامین دی ۳ همراه با ۱۰۰۰ mg کلکسیم روی افسردگی ۳۶۲۸ زن یائسه در ایالات متحده آمریکا بین سال‌های ۱۹۹۵ تا ۲۰۰۰ میلادی (۱۳۷۴ تا ۱۳۷۹ خورشیدی) صورت گرفت. شرکت کنندگان به دو گروه مکمل که همراه با دادن ۴۰۰ IU ویتامین دی ۳ همراه با ۱۰۰۰ mg کلکسیم روزانه و گروه دارونما تقسیم شدند. برای اندازه‌گیری علائم افسردگی از مقیاس بون استفاده شد. بعد از گذشت چهار سال، نسبت بخت داشتن علائم افسردگی (مقیاس بون بزرگتر یا مساوی ۰/۰۶) گروه زنان یائسه‌ای که ویتامین دی و کلکسیم مصرف کرده بودند در مقایسه با زنان گروه دارونما، ۱/۱۶ (فاصله اطمینان ۹۵ درصد: ۰/۸۶ و ۱/۵۶) گزارش شد. بنابراین نتایج نشان داد که در زنان یائسه مطالعه شده، بین استفاده از مکمل به همراه ویتامین دی ۳ و کلکسیم، و افسردگی رابطه‌ای وجود ندارد [۲۱]. در مطالعه میسون و همکاران در ۲۰۱۶ میلادی (۱۳۹۵ خورشیدی)، ۲۱۸ زن یائسه با داشتن مقادیر ۲۵ هیدروکسی ویتامین دی به مقداری بین ۳۲-۱۰۰ ng/ml و همچنین داشتن اضافه وزن، در سیاتل ایالات متحده آمریکا بین سال‌های ۲۰۱۰ تا ۲۰۱۲ میلادی (۱۳۸۹ تا ۱۳۹۱ خورشیدی) مطالعه شدند. میانگین سن و انحراف معیار آن‌ها ۵۹/۶±۵/۱ سال می‌باشد. این زنان برای برنامه ۱۲ ماهه کاهش وزن به دو گروه مساوی ۱۰۹ نفره تقسیم شدند؛ به گروه اول برنامه کاهش وزن و روزانه ۲۰۰۰ IU ویتامین دی ۳ داده شد و به گروه دوم علاوه بر برنامه کاهش وزن، روزانه دارونما تجویز شد. علائم افسردگی با استفاده از پرسشنامه علائم کوتاه بررسی شد. میانگین علائم افسردگی و انحراف معیار آن در گروه اول ۴۴/۹۶±۹/۲ و در گروه دوم ۴۴/۳۶±۶/۰۵ گزارش شد. لذا نتایج نشان داد که در گروه اول که شامل زنان یائسه‌ای بود که ویتامین دی دریافت کردند، هیچ تغییر معناداری در علائم افسردگی آن‌ها دیده نشد ($p=0.78$) [۲۲]. شکل ۳ نسبت خطر مصرف ویتامین دی بر کاهش افسردگی زنان یائسه به‌همراه فواصل اطمینان ۹۵ درصد در مطالعات کارآزمایی بالینی تصادفی سازی شده را نشان می‌دهد. این موارد برای کل مطالعات تصادفی سازی شده نیز محاسبه شده است که نتایج به دست آمده نشان می‌دهد که مصرف ویتامین دی بر کاهش افسردگی زنان یائسه موثر نمی‌باشد ($OR=1.19(0.88,1.59)$). همچنین، شاخص I^2 با مقدار ۵۶/۱ درصد و با $p=0.042$ حاکی از معناداری این شاخص و عدم تجانس در این نوع مطالعات در این پژوهش شده است. هر دو مطالعه در این جا خط یک را قطع کرده‌اند، لذا از نظر آماری معنادر نیستند.

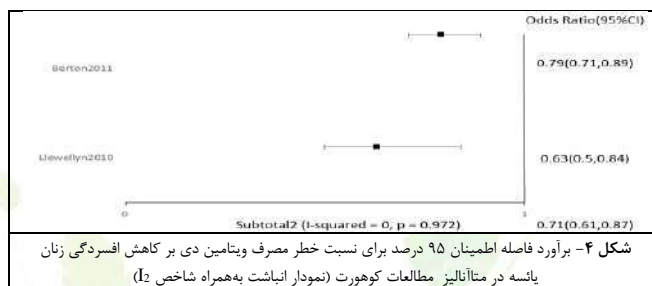




PDF Compressor Free Version

۲-۳- مطالعات کوهورت

در دو مقاله مطالعه کوهورت، تأثیر ویتامین دی بر افسردگی زنان یائسه بررسی شد [۲۳-۲۴]. در مطالعه برتون-جانسون و همکاران در ۲۰۱۱ میلادی (۱۳۹۰ خورشیدی)، ۸۱۱۸۹ زن بین سنین ۵۰ تا ۷۹ سال در ایالات متحده آمریکا مطالعه شد. میزان ویتامین دی شرکت کنندگان در ابتدای مطالعه اندازه گیری شد. علائم افسردگی آنان در ابتدای مطالعه و نیز سه سال بعد با استفاده از مقیاس بون بررسی شد. نتایج نشان داد که نسبت بخت شیوع علائم افسردگی زنانی که روزانه بیشتر از ۸۰۰ IU ویتامین دی دریافت کردند در مقایسه با زنانی که روزانه کمتر از ۱۰۰ IU ویتامین دی مصرف می کردند ۰/۷۹ (فاصله اطمینان ۹۵ درصد: ۰/۷۱-۰/۸۹) است. یافته های این مطالعه نشان می دهد که در زنان یائسه، بین میزان مصرف ویتامین دی و علائم افسردگی یک رابطه معکوس وجود دارد [۲۳]. در مطالعه لولین و همکاران در ۲۰۱۰ میلادی (۱۳۸۹ خورشیدی)، ارتباط بین سطح سرمی ۲۵ هیدروکسی ویتامین دی و ریسک افزایشی افت شناختی بر روی ۸۵۸ بزرگسال بالای ۶۵ سال در ایتالیا بین سال های ۱۹۹۸ تا ۲۰۰۶ انجام شد. افت شناختی با استفاده از آزمون کوتاه وضعیت ذهنی اندازه گیری شد. ریسک نسبی تعدیل یافته افت شناختی شرکت کنندگانی که کمبود ویتامین دی داشتند نسبت به کسانی که به میزان کافی ویتامین دی دریافت کردند برابر ۱/۶۰ (فاصله اطمینان ۹۵ درصد: ۰/۱۹-۱/۱۹) گزارش شده است. نتایج نشان داد که زنان سالمندی که به شدت کمبود ۲۵ هیدروکسی ویتامین دی داشتند علائم افسردگی بیشتری دارند [۲۴]. شکل ۴ نسبت خطر مصرف ویتامین دی بر کاهش افسردگی زنان یائسه به همراه فاصله اطمینان ۹۵ درصد در مطالعات کوهورت را بیان می کند. این موارد برای کل مطالعات کوهورت نیز محاسبه شده است و یافته ها نشان می دهد که مصرف ویتامین دی بر کاهش افسردگی زنان یائسه موثر می باشد ($OR=0.71(0.61,0.87)$). همچنین، شاخص I^2 با مقدار صفر و با $p=0.972$ حاکی از عدم معناداری این شاخص و تجانس این نوع مطالعات است. هر دو مطالعه در این جا خط یک را قطع نکرده اند، لذا از نظر آماری معنادار می باشند.

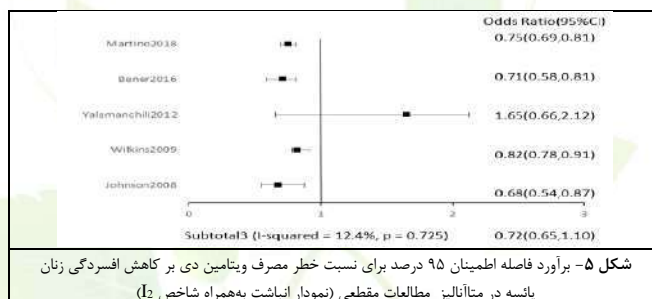


۳-۳- مطالعات مقطعی

در مطالعات مقطعی، تأثیر ویتامین دی بر افسردگی زنان یائسه بررسی شد [۲۵-۲۹]. مطالعه بنر و همکاران در ۲۰۱۶ میلادی (۱۳۹۵ خورشیدی) در قطر، ارتباط بین افسردگی و تراکم کم مواد معدنی در استخوان در دوره یائسگی و پس از یائسگی ۱۱۸۲ زن بین سنین ۴۵ تا ۶۵ سال و در بین سال های ۲۰۱۲ تا ۲۰۱۳ میلادی (۱۳۹۱ تا ۱۳۹۲ خورشیدی) انجام شد و همچنین میزان ۲۵ هیدروکسی ویتامین دی بررسی شد. زنان یائسه و زنان پس از یائسگی هر کدام به دو گروه افسرده و غیر افسرده تقسیم شدند. میانگین سن و انحراف معیار برای زنان یائسه افسرده $48/71 \pm 2/96$ ، زنان یائسه غیر افسرده $50/20 \pm 3/22$ ، زنان پس از یائسگی افسرده $58/55 \pm 3/27$ و زنان پس از یائسگی غیر افسرده $57/78 \pm 3/20$ می باشد. یافته ها، میزان میانگین و انحراف معیار سرم ۲۵ هیدروکسی ویتامین دی در گروه زنان یائسه افسرده $20/98 \pm 10/02$ ، گروه زنان یائسه غیر افسرده $26/02 \pm 11/06$ ، گروه زنان پس از یائسگی افسرده $19/46 \pm 10/17$ و گروه زنان پس از یائسگی غیر افسرده $24/86 \pm 11/03$ گزارش داده است. لذا نتایج نشان داد که میزان سرم ۲۵ هیدروکسی ویتامین دی در زنان یائسه افسرده و زنان پس از یائسگی افسرده کمتر از دو گروه غیر افسرده می باشد [۲۵]. در مطالعه جانسون و همکاران در ۲۰۰۸ میلادی (۱۳۸۷ خورشیدی) که در جورجیای ایالات متحده آمریکا بر روی ۱۵۸ آمریکایی با میانگین سنی ۷۷ سال (شامل ۱۲۸ زن یعنی ۸۱ درصد شرکت کنندگان) با هدف شناسایی وضعیت ویتامین دی و پاسخ به مکمل ویتامین دی صورت گرفته است، شرکت کنندگان بر حسب سرم ۲۵ هیدروکسی ویتامین دی به سه گروه تقسیم بندی شدند. گروه اول فقر ویتامین دی (ویتامین دی کمتر از 25 nmol/l)، گروه دوم کمبود ویتامین دی (میزان ویتامین دی بین $25-50 \text{ nmol/l}$) و در نهایت گروه سوم ویتامین دی مناسب و کافی (میزان ویتامین دی بیشتر از 50 nmol/l) دارند. ۸ درصد زنان در گروه اول، ۴۱ درصد در گروه دوم و ۵۲ درصد در گروه سوم قرار گرفتند. همچنین افسردگی که با مقیاس افسردگی سالمندان (بیش از مقدار ۱۱) اندازه گیری شد، ۹۸ نفر از شرکت کنندگان به ترتیب، ۵۶ درصد در گروه اول، ۱۲ درصد در گروه دوم و ۲۳ درصد در گروه سوم قرار گرفتند، لذا درصد بالای افراد در گروهی که فقر ویتامین دی دارند دیده می شود. به تعداد ۲۸ نفر از شرکت کنندگانی که مکمل مصرف نمی کردند (۸۹ درصد زن)، مولتی ویتامین به همراه روزانه ۱۰ میلی گرم ویتامین دی و ۴۵۰ میلی گرم کلسیم به مدت چهار ماه داده شد (۶ نفر پاسخگو و ۲۲ نفر غیر پاسخگو بودند). نتایج نشان داد که برای شرکت کنندگانی که فقر ویتامین دی (میزان ۲۵ هیدروکسی ویتامین دی کمتر از 25 nmol/l) داشتند، میزان کم ویتامین دی ارتباط معناداری با افسردگی، نوع وعده غذایی، میزان استفاده از دخانیات، میزان کم در معرض نور خورشید قرار گرفتن، مصرف داروهای ضد اضطراب و زوال عقلی دارد [۲۶]. در مطالعه مارتینو و همکاران در ۲۰۱۸ میلادی (۱۳۹۷ خورشیدی) که در مسینا ایتالیا بر روی ۱۷۷ زن یائسه با میانگین سن و انحراف معیار $65/5 \pm 8/22$ سال صورت گرفت، هدف، بررسی ارتباط بین ویتامین دی و شدت اضطراب بود. مقیاس اضطراب همیلتون اندازه گیری شد اضطراب و پرسشنامه افسردگی بک برای اندازه گیری سطوح افسردگی به کار رفته است. شرکت کنندگان بر حسب سطح ۲۵ هیدروکسی ویتامین دی به سه گروه تقسیم شدند. میانگین و انحراف معیار ویتامین دی در گروه اول، دوم و سوم به ترتیب $26/32 \pm 6/64$ ، $26/75 \pm 5/71$ و $28/9 \pm 5/62$ به دست آمد. میانگین ویتامین دی گروه سوم از گروه اول بیشتر است ($p < 0.05$). میانگین و انحراف معیار نمره هاما در گروه اول، دوم و سوم به ترتیب برابر $28/9 \pm 5/6$ ، $26/75 \pm 5/71$ و $26/52 \pm 6/64$ گزارش شده است لذا میانگین نمره هاما در گروه سوم در مقایسه با گروه اول کمتر است ($p < 0.05$). بنابراین نتایج نشان داد که ارتباط معناداری بین سطوح ۲۵ هیدروکسی ویتامین دی و نمره هاما وجود دارد ($r = -0.15$). همچنین میانگین و انحراف معیار افسردگی (نمره BDI-II) در گروه

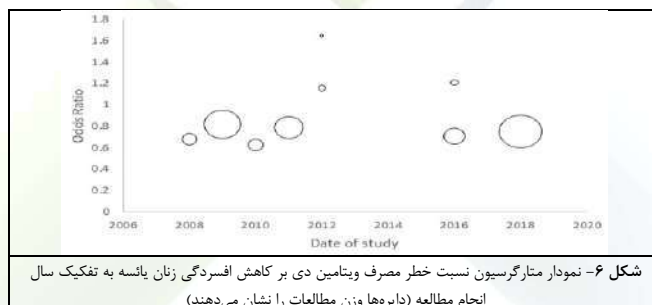
PDF Compressor Free Version

اول تا سوم به ترتیب $6/94 \pm 2/8$ ، $7/45 \pm 2/98$ و $6/75 \pm 3/32$ حاصل آمد. لذا مشاهدات نشان می‌دهد که میانگین افسردگی در گروه سوم که ویتامین دی بیشتری نسبت به گروه اول دارند، کمتر است. همچنین، بین نمره هاما و نمره BDI-II ارتباط معنادار است ($r=0/487$). یافته‌های این مطالعه نشان از ارتباط مقطعی بین سطح اضطراب و وضعیت ویتامین دی در بین زنان یائسه دارد [27]. ویلکینز و همکاران در 2009 میلادی (1388 خورشیدی) در میسوری ایالات متحده آمریکا با هدف بررسی اینکه آیا بیماری غیراسکلتی مانند افسردگی، اختلال شناختی و ناتوانی جسمی که با کمبود ویتامین دی همراه هستند در افراد سالمند آمریکایی-آفریقایی بیشتر دیده می‌شود یا خیر، 60 نفر سالمند (30 نفر آمریکایی-آفریقایی و 30 نفر آمریکایی-اروپایی) مطالعه شد. شرکت کنندگان آمریکایی-آفریقایی به دو گروه با کمبود ویتامین دی و گروه با ویتامین دی نرمال تقسیم شدند. نتایج نشان داد که شرکت کنندگان آمریکایی-آفریقایی با کمبود ویتامین دی نسبت به شرکت کنندگان آمریکایی-آفریقایی با ویتامین دی نرمال، میانگین افسردگی بیشتری (1/22 به 0/14) دارند. همچنین یافته‌ها نشان دادند که گروه آمریکایی-آفریقایی، میانگین سطح 25 هیدروکسی ویتامین دی کمتری (17/98 ng/ml) نسبت به گروه آمریکایی-اروپایی (25/2 ng/ml) دارند. ارتباط بین کمبود ویتامین دی و بیماری غیراسکلتی مانند افسردگی، اختلال شناختی و ناتوانی جسمی را در افراد آمریکایی-آفریقایی سالمند در این مطالعه تایید شد [28]. در مطالعه یالامانچی و گالاگر در 2012 میلادی (1391 خورشیدی)، در ایالات متحده آمریکا، تاثیر هورمون درمانی و کلسیتریول بر افسردگی و همچنین ارتباط با ویتامین دی روی 489 زن یائسه سالمند انجام شد. مقیاس افسردگی سالمند برای بررسی افسردگی استفاده گردید. شرکت کنندگان به چهار گروه تقسیم شدند؛ به گروه اول هورمون درمانی (HT)، استروژن کونژوگه روزانه به میزان 0/625 میلی گرم؛ به گروه دوم روزانه دو بار کلسیتریول به میزان 0/25 گرم؛ به گروه سوم ترکیبی از هورمون درمانی و کلسیتریول؛ و به گروه چهارم دارونما داده شد. نتایج نشان داد که هورمون درمانی (نسبت بخت: 1/65 با فاصله اطمینان 95 درصد: 0/66 و 2/12)، کلسیتریول (نسبت بخت: 1/15 با فاصله اطمینان 95 درصد: 0/43 و 3/11)، ترکیب هورمون درمانی و کلسیتریول (نسبت بخت: 1/01 با فاصله اطمینان 95 درصد: 0/36 و 2/80) تاثیر بر افسردگی ندارد. همچنین، میانگین و انحراف معیار مقدار نهایی مقیاس افسردگی سالمند برای گروه اول $5/1 \pm 4/4$ ؛ گروه دوم $3/9 \pm 3/9$ ؛ گروه سوم $4 \pm 4/4$ ؛ و گروه چهارم $4 \pm 4/4$ گزارش شد. لذا، یافته‌ها نشان دادند که در زنان یائسه سالمند، دریافت ویتامین دی ارتباطی با افسردگی ندارد [29]. شکل 5 نسبت خطر مصرف ویتامین دی بر کاهش افسردگی زنان یائسه به همراه فاصله اطمینان 95 درصد در مطالعات مقطعی را نشان داده است. این موارد برای کل مطالعات مقطعی نیز محاسبه شده است ($OR=0.72(0.65,1.10)$). همچنین، شاخص I^2 با مقدار 12/4 درصد و با $p=0.725$ حاکی از عدم معناداری این شاخص و تجانس این نوع مطالعات می‌باشد. به غیر از مطالعه یالامانچی و کالاگر در 2012 میلادی (1391 خورشیدی) که خط یک را قطع کرده و لذا از نظر آماری معنادار نمی‌باشد، مابقی مطالعات این بخش، از لحاظ آماری معنادار شده‌اند. لذا می‌توان نتیجه گرفت که در این نوع مطالعه، تاثیر مصرف ویتامین دی بر کاهش افسردگی زنان یائسه معنادار شده است.



۴-۳- متارگرسیون کل مطالعات

شکل ۶ نمودار مدل متارگرسیون کل ۹ مطالعه را در مقابل زمان مطالعات نشان می‌دهد. در شکل ۶ دیده شد که بر اساس متارگرسیون انجام شده، بین سال انجام مطالعه و نسبت خطر مصرف ویتامین دی بر کاهش افسردگی زنان یائسه ارتباط زیادی وجود ندارد.



۴-۲ بحث و نتیجه‌گیری

مطالعات متعددی در مورد تاثیر ویتامین دی بر افسردگی انجام شده است اما مطالعه حاضر، اولین مطالعه سیستماتیک و متآنالیز درباره تاثیر ویتامین دی بر افسردگی زنان یائسه می‌باشد. لذا مطالعه سیستماتیک و متآنالیز حاضر، به بررسی، جمع‌آوری و تحلیل اطلاعات در این زمینه پرداخته است. یافته‌های اکثر مطالعات بررسی شده در این تحقیق متآنالیز نشان داده‌اند که یک رابطه موثر و معناداری بین میزان مصرف ویتامین دی و افسردگی زنان یائسه وجود دارد. لذا، دریافت و تجویز ویتامین دی می‌تواند به پیشگیری، بهبود و یا حتی درمان افسردگی در زنان یائسه کمک کند. همچنین، با دادن مشاوره و راهنمایی بیشتر زنان

PDF Compressor Free Version

در دوره قبل از یائسگی، حین یائسگی و پس از یائسگی در زمینه مصرف ویتامین دی و دیگر ویتامین ها و تغذیه مناسب به آن ها می توان کمک شایانی کرد. نتایج مطالعات با استفاده از روش متاآنالیز تحلیل و بررسی شد. با توجه به معنادار نشدن شاخص $I_2=21.3\%$ ($P=0.721$)، وجود ناهمگنی در کل مطالعات رد شد. تجزیه و تحلیل داده ها نشان داد که مصرف ویتامین دی بر کاهش افسردگی زنان یائسه تاثیر بسزایی دارد ($OR=0.83(0.69,1.16)$). تحلیل داده ها بر اساس نوع مطالعه نیز انجام شد که یافته ها نشان داد که در مطالعات کارآزمایی بالینی تصادفی سازی شده، عدم تجانس وجود دارد ($I_2=56.1\%$ ، $P=0.042$) و مصرف ویتامین دی بر کاهش افسردگی زنان یائسه معنادار نشده است ($OR=1.19(0.88,1.59)$). نتایج متاآنالیز مطالعات کوهورت نشان می دهد که علاوه بر وجود تجانس در این نوع مطالعه ($I_2=0$ ، $P=0.972$)، تاثیر مصرف ویتامین دی بر کاهش افسردگی زنان یائسه معنادار شده است ($OR=0.71(0.61,0.87)$). همچنین، در مطالعات مقطعی نیز همگنی وجود دارد ($I_2=12.4\%$ ، $P=0.725$) و مصرف ویتامین دی بر کاهش افسردگی زنان یائسه موثر می باشد ($OR=0.72(0.65,1.10)$). از طرفی، مدل متارگرسیون کل مطالعات در مقابل زمان انجام مطالعات نشان می دهد که بین نسبت خطر مصرف ویتامین دی بر کاهش افسردگی زنان یائسه و سال انجام مطالعه ارتباط چندانی دیده نمی شود. در کل می توان این گونه نتیجه گرفت که یافته های اکثر مطالعات بررسی شده در مطالعه سیستماتیک و متاآنالیز حاضر نشان می دهد که مصرف ویتامین دی می تواند تاثیر معکوس بر افسردگی زنان یائسه داشته باشد و لذا با مصرف بیشتر ویتامین دی می توان باعث کاهش افسردگی زنان یائسه شد. با توجه به این که هدف مطالعات سیستماتیک و متاآنالیز، ارائه یک جمع بندی خوب و مناسب و همچنین نتیجه گیری درست از تحلیل مطالعات است، مطالعه حاضر با بررسی مطالعات با کیفیت، سعی در ارائه یک تفسیر کلی و مفید و یک نتیجه دقیق در زمینه ارتباط مصرف ویتامین دی و افسردگی در زنان یائسه کرده است. با وجود تلاش برای جستجوی تمامی مقالات در زمینه مربوطه، متأسفانه متون کامل بعضی از مطالعات در دسترس قرار نداشت که منجر به محدودیت مطالعه حاضر شده است.

مراجع:

- [1] J. Maddock, M.C. Geoffroy, C. Power, and E. Hypponen, "25-Hydroxyvitamin D and cognitive performance in mid-life," British Journal of Nutrition, vol. 111, pp. 904-914, 2014.
- [2] S. C. Larocque, and J. E. Kerstetter, "Dietary protein and vitamin D intake and risk of falls: A secondary analysis of postmenopausal women from the study of osteoporotic fractures," Journal of Nutrition in Gerontology and Geriatrics, vol. 34(3), pp. 305-318, 2015.
- [3] Gh. Hassanzadeh, S. Yekkezare, S. Vaziri, B. Soroorirad, and I. Darki, "Knowledge of women about menopause in Qazvin," Journal of Qazvin University of Medical Sciences, vol. 28, pp. 21-25, 2003.
- [4] Gallagher, J.C., Sai, A., Templin, T., and Smith, L. (2012). Dose Response to Vitamin D Supplementation in Postmenopausal Women. Annals of Internal Medicine, 156, 425-437.
- [5] W. J. G. Hoogendijk, P. Lips, M. G. Dik, D. J. H. Deeg, A. T. F. Beekman, and B. W. J. H. Penninx, "Depression is associated with decreased 25-Hydroxyvitamin D and increased parathyroid hormone levels in older adults," Archives of General Psychiatry, vol. 65(5), pp. 508-512, 2008.
- [6] J. Xu, M. Bartoces, A. N. Victoria, R. K. Dailey, J. Northrup, and K. L. Schwartz, "Natural history of menopause symptoms in primary care patients: A metronet study," Journal of the American Board of Family Practice, vol. 18(5), pp. 374-382, 2005.
- [7] Research on the menopause in the 1990s. Scientific Group. Journal of World Health Organization technical report series, vol. 866, pp. 1-107, 1996.
- [8] A. Tokmak, Öztürkkan, A. L. Güzel, M. Çınar, F. Çelik, and M. Uğur, "Evaluation of dietary intake of various vitamins in menopausal women with hot flashes," Journal of Clinical and Analytical Medicine, vol. 7(6), pp. 781-785, 2016.
- [9] M. A. Fritz, and L. Speroff, "Clinical gynecologic endocrinology and infertility. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2011, pp. 643-57.
- [10] Zh. Shadman, M. Akhoundan, N. Poorsoltan, B. Larijani, S. M. Arzaghi, and M. Khoshniat, "Factors associated with sexual function in Iranian women with type 2 diabetes mellitus: partner relationship as the most important predictor," Iranian Red Crescent Medical Journal, vol. 16(3), pp. e14941, 2014.
- [11] H. Janssen, M. Samson, and H. Verhaar, "Muscle strength and mobility in vitamin D-insufficient female geriatric patients: a randomized controlled trial on vitamin D and Calcium supplementation," Aging Clinical and Experimental Research, vol. 22, pp. 78-84, 2010.
- [12] C. Galesanu, and V. Mocanu, "Vitamin D deficiency and the clinical consequences," Revista Medico-Chirurgical a Societati De Medici Si Naturalisti Din Iasi, vol. 119(2), pp. 310-318, 2015.
- [13] F. Mehrabian, "A New approach to menopause," Isfahan University of Medical Sciences, 2000.
- [14] Sh. A. Bhatti, N. A. Shaikh, M. Irfan, and S. M. Irfan, "Vitamin D deficiency in fibromyalgia," Journal of Pakistan Medical Association, vol. 60(11), pp. 949-951, 2010.
- [15] Y. Milaneschi, W. Hoogendijk, P. Lips, A. C. Heijboer, R. Schoevers, A. M. Van Hemert, A. T. F. Beekman, J. H. Smit, and B. W. J. H. Penninx, "The association between low vitamin D and depressive disorders," Molecular Psychiatry, pp. 1-8, 2013.
- [16] J. Robbins, "The association of bone mineral density and depression in an older population," Journal of the American Geriatrics Society Jun, vol. 49(6), pp. 732-6, 2003.
- [17] D. Schlager, J. E. Schwartz, and E. J. Bromet, "Seasonal variations of current symptoms in a healthy population," The British Journal of Psychiatry, vol. 163, pp. 322-6, 1993.
- [18] B. Schneider, B. Weber, A. Frensch, J. Stein, and J. Fritz, "Vitamin D in schizophrenia, major depression and alcoholism," Journal of Neural Transmission, vol. 107(7), pp. 839-42, 2000.
- [19] D. Eyles, S. Smith, and R. Kinobe, "Distribution of the vitamin D receptor and 1 Alpha-Hydroxylase in human brain," Journal of Chemical Neuroanatomy, vol. 29, pp. 21-30, 2005.

PDF Compressor Free Version



- [20] K. Pruefer, T. Veenstra, and G. Jirikowski, "Distribution of 1, 25 Dihydroxyvitamin D3 receptor immunoreactivity in the rat brain and spinal cord," *Journal of Chemical Neuroanatomy*, vol. 16, pp. 135-145, 1999.
- [21] E. R. Bertone-Johnson, S. I. Powers, L. Spangler, J. Larson, Y. L. Michael, A. E. Millen, M. N. Bueche, E. Salmoirago-Blotcher, S. Wassertheil-Smoller, R. L. Brunner, I. Ockene, J. K. Ockene, S. Liu, and J. E. Manson, "Vitamin D supplementation and depression in the women's health initiative Calcium and vitamin D trial," *American Journal of Epidemiology*, vol. 176(1), pp. 1-13, 2012.
- [22] C. Mason, J. D. D. Tapsoba, C. Duggan, I. Imayama, C. Y. Wang, L. Korde, and A. McTiernan, "Repletion of vitamin D associated with deterioration of sleep quality among postmenopausal women," *Preventive Medicine*, vol. 93, pp. 166-170, 2016.
- [23] E. R. Bertone-Johnson, S. I. Powers, L. Spangler, R. L. Brunner, Y. L. Michael, J. C. Larson, A. E. Millen, M. N. Bueche, E. Salmoirago-Blotcher, S. Liu, S. Wassertheil-Smoller, J. K. Ockene, I. Ockene, and J. E. Manson, "Vitamin D intake from foods and supplements and depressive symptoms in a diverse population of older women," *The American Journal of Clinical Nutrition*, vol. 94(4), pp. 1104-1112, 2011.
- [24] D. J. Llewellyn, I. A. Lang, K. M. Langa, G. Muniz-Terrera, C. L. Phillips, A. Cherubini, L. Ferrucci, and D. Melzer, "Vitamin D and risk of cognitive decline in elderly persons," *Archives of Internal Medicine*, vol. 170(13), pp. 1135-1141, 2010.
- [25] A. Bener, N. M. Saleh, and D. Bhugra, "Depressive symptoms and bone mineral density in menopause and postmenopausal women: A still increasing and neglected problem," *Journal of Family Medicine and Primary Care*, vol. 5, pp. 143-9, 2016.
- [26] M. A. Johnson, J. G. Fischer, and S. Park, "Vitamin D deficiency and insufficiency in the Georgia older Americans nutrition program," *Journal of Nutrition for the Elderly*, vol. 27(1-2), pp. 29-46, 2008.
- [27] G. Martino, A. Catalano, F. Bellone, A. Sardella, C. Lasco, T. Capri, V. Langher, A. Caputo, R. Angela Fabio, and N. Morabito, "Vitamin D status is associated with anxiety levels in postmenopausal women evaluated for osteoporosis," *Mediterranean Journal of Clinical Psychology*, vol. 6(1), pp. 1-16, 2018.
- [28] C. H. Wilkins, S. J. Birge, Y. I. Sheline, and J. C. Morris, "Vitamin D deficiency is associated with worse cognitive performance and lower bone density in older African Americans," *Journal of the National Medical Association*, vol. 101(4), pp. 349-354, 2009.
- [29] V. Yalamanchili, J. C. and Gallagher, "Treatment with hormone therapy and calcitriol did not affect depression in older postmenopausal women: no interaction with estrogen and vitamin D receptor genotype polymorphisms," *Journal of Menopause*, vol. 19(6), pp. 697-703, 2012.



The Effect of Vitamin D on Depression in Menopausal Women: Meta-Analysis

Zeynab Latifi

Faculty of Engineering, Shohadaye Hoveizeh Campus of Technology, Shahid Chamran University of Ahvaz, Susangerd, Iran

z.latifi@scu.ac.ir

Abstract—This systematic and meta-analysis study aimed to investigate the relationship between vitamin D and depression in menopausal women. This research, in a systematic and meta-analysis review, all published Persian and English articles between 2000 and 2020 were searched. A meta-analysis performed on the studies of this study showed that there is a significant relationship between vitamin D levels and depression in menopausal women ($OR=0.83$ (0.69, 1.16)). In the analysis according to the type of study, it is observed that the randomized clinical trial, vitamin D was not significant in reducing depression in menopausal women ($OR= 1.19(0.88, 1.59)$). However, in cohort studies ($OR= 0.71(0.61, 0.87)$), as well as cross-sectional studies ($OR= 0.72(0.65, 1.10)$), vitamin D intake is significantly effective in reducing depression in menopausal women. Meta-regression analysis showed that there was no correlation between the odds ratio of vitamin D intake and the timing of studies.

Keywords—Menopause, Vitamin D, Depression, Meta-Analysis, Meta-Regression.

کشف و دسته‌بندی ژن‌های موثر بر اساس روش تصویر تصادفی

صدیقه نورانی پیلهرود^{*}، موسی گلعلی‌زاده

علوم ریاضی، تربیت مدرس، تهران، ایران
sedigheh.noorani@modares.ac.ir

چکیده:

تحقیق درباره خوشه‌بندی داده‌های بیان ژنی از دیرباز مورد توجه بسیاری از محققین بوده است. داده‌های مرتبط با ژن‌ها معمولاً از نوع بُعد بالا هستند به این معنی که تعداد متغیرها از تعداد مشاهدات بیشتر است. خوشه‌بندی چنین داده‌هایی به روش‌های مرسوم چالش‌های خاصی را به همراه دارد. برای مقابله با چنین مشکلاتی یک رویکرد جدید که توجه محققین بیشماری را به خود جلب کرده، روش تصویرهای تصادفی است. این رویکرد از یک مدل آمیخته گاوسی بهره می‌برد، ولی برای انتخاب دقیق این تصویرها از الگوریتم خاصی استفاده می‌شود. در مقاله حاضر عملکرد این روش از هر دو منظر نظری و کاربردی مورد بررسی قرار گرفته است و برتری آن بر روی تحلیل داده‌های واقعی مربوط به گروه‌بندی بیماران داده‌های لوسمی ۱۲ نشان داده شده است.

کلید واژه‌ها: داده‌های بُعد بالا، تصویر تصادفی، مدل آمیخته گاوسی، داده‌های بیان ژنی.

۱. مقدمه

با پیشرفت تکنولوژی محاسباتی، در بسیاری از حوزه‌های علمی مشاهده می‌شود که اکثر داده‌های جمع‌آوری شده اخیر از گونه بُعد بالا^۱ هستند. اطلاق چنین مفهومی به داده‌ها در واقع به وجود تعداد بیشتر متغیر (p) در مقایسه با تعداد نمونه (n) برمی‌گردد [۳]. خوشه‌بندی چنین داده‌هایی مشکلات تحلیلی و محاسباتی خاصی را به همراه دارد. یکی از مورد توجه‌ترین این مشکلات پدیده مشقت بُعدچندی^۲ است که توسط بلمن معرفی شده است [۲].

اخیراً، در دنیای تحلیل داده‌های بُعد بالا رویکردی تحت عنوان تصویر تصادفی^۳ (RP) پیشنهاد شد که ادعا می‌شود در مقایسه با سایر روش‌های کاهش بُعد اطلاعات کمتری را از دست می‌دهد [۱]. این روش مبتنی بر ایجاد تصویرهای تصادفی از داده‌های اولیه، انتخاب زیرمجموعه بسیار کوچک ولی بهینه از تصویرهای حاصل و سپس انجام خوشه‌بندی بر روی تصویرهای بهینه است. لازم به اشاره است که ایده اصلی این روش قبلاً در زمینه رده‌بندی راهنماییده مطرح و عملکرد موفقیت‌آمیز آن نشان داده شد [۴].

از نقطه نظر ریاضی، روش RP از تصویر کردن داده‌های اولیه بُعد بالا به ابعاد پایین‌تر با استفاده از یک ماتریس تصادفی که دارای ستون‌های متعامد^۴ با طول واحد هستند، بهره می‌برد. ایده اصلی روش RP در قالب یک لم آمده است [۸]. بنا به این لم، هر n نقطه p

¹High Dimension

²Curse of Dimensionality

³Random Projection

⁴Orthogonal

PDF Compressor Free Version

بُعدی می‌تواند به وسیله‌ی یک ماتریس تصادفی $A \in \mathbb{R}^{p \times d}$ با ستون‌های متعامد به صورت خطی روی مختصات $d = O(\frac{\log n}{\epsilon^2})$ که $d \ll p$ ، تصویر شود. در این حالت، فاصله‌های دو به دو نقاط برابر $1 \pm \epsilon$ است. به بیان دقیق‌تر، بعد از تصویر داده‌ها نامساوی زیر بین هر دو نقطه p بُعدی برقرار است:

$$(1 - \epsilon) \|x_i - x_j\|_2 \leq \|A^T x_i - A^T x_j\|_2 \leq (1 + \epsilon) \|x_i - x_j\|_2$$

که x_i به ازای $i = 1, \dots, n$ برداری p بُعدی و $\|\cdot\|_2$ نشان‌دهنده نرم L_2 است. یکی از کاربردهای مستقیم این لم در استفاده از روش RP در چارچوب خوشه‌بندی مدل‌مبنای داده‌های بُعد بالا این است که اگر دو چگالی در فضای بُعد بالا از هم فاصله کافی داشته باشند، انتظار می‌رود در فضای کاهش یافته d بُعدی همان فاصله حفظ شود. چنین نتیجه‌ای به همراه ایده مطرح شده در [۴] برای رده‌بندی راهنماییده، به محقق کمک می‌کند تا مجموعه‌ای از تصویرهای تصادفی مستقل با بُعد کم تولید کرده و برای هر یک از آن‌ها یک مدل آمیخته گاوسی^۵ (GMM) را به کار برد. لازم به اشاره است که برای مقایسه مدل‌ها استفاده از یک معیار آماری ضروری است که در مقاله حاضر از معیار اطلاع بیزی^۶ (BIC) استفاده شده است. روش محاسبه این معیار به شرح زیر است:

$$BIC = -2 \log(L) + k \log(n),$$

که L تابع درستنمایی مدل، n اندازه نمونه و k تعداد پارامترهای برآورده شده توسط مدل است. بیماری لوسمی ۱۲ (سرطان خون) یکی از شایع‌ترین نوع بیماری سرطان است. این بیماری به صورت غیرعادی مقدار بسیار زیادی سلول خونی تولید می‌کند. این سلول‌های خونی عملکرد صحیحی نسبت به سلول‌های نرمال نداشته و باعث می‌شوند تولید سلول‌های سفید خون متوقف شده و توانایی فرد را در مقابله با بیماری‌ها به حداقل برسانند. بیماری لوسمی مغز استخوان به دو نوع حاد و مزمن تقسیم می‌شود که در این مطالعه دو نوع لوسمی لنفوبلاستیک حاد^۷ (ALL) و لوسمی میلوئید^۸ (AML) مورد مطالعه قرار خواهند گرفت. AML شایع‌ترین شکل لوسمی حاد است که ۳ تا ۴ برابر بیشتر در بزرگسالان نسبت به ALL شایع است، با این حال، بروز AML کمتر از انواع دیگر تومورها است. برای مطالعات بیشتر در مورد این دو نوع لوسمی می‌توان به منابع [۱۰] و [۹] مراجعه کرد. پزشکان درصددند تا با مطالعه بر روی بیان‌های ژن بیماران بتوانند با استفاده از رفتارهای ژن‌های مشابه، راهکارهایی برای مطالعه و درمان این نوع سرطان خون بیابند. انتظار می‌رود با مطالعه بر روی مقادیر بیان ژن بیماران لوسمی ۱۲ از طریق علم آمار به روابط بین ژن‌ها پی برد.

با توجه به مطالب مطرح شده، ادامه مقاله حاضر به این ترتیب تدوین شده است که در بخش بعد، مطالب نظری مرتبط با روش تصویرهای تصادفی ارائه می‌شود. در بخش تحلیل مثال واقعی، نحوه پیاده‌سازی مطالب مطرح شده در این مقاله بر روی داده‌های بیان ژن مربوط به بیماری لوسمی ۱۲ تشریح می‌شود. در نهایت، نتیجه‌گیری و پیشنهادات آتی در راستای موضوع مقاله ارائه می‌شود.

۲. ساختار ریاضی روش تصویر تصادفی

بنابه [۴] به منظور جلوگیری از ضعف‌های عدیده مربوط به فضاهای بُعد بالا، یک راه‌حل ساده برای رویارویی با مشکلات محاسباتی مرتبط با بُعد بالا افزایش بردار متغیر پیشگو است. از نقطه نظر ریاضی، می‌توان نوشت:

$$Y^* = [Y, Y_c] = [XA, X\bar{A}],$$

^۵Gaussian Mixture Model

^۶Bayesian Information Criterion

^۷Acute Lymphatic Leukemia

^۸Acute Myeloid Leukemia

PDF Compressor Free Version



Network on Research and Postgraduate Education in Biophysics, Biotechnology and Environmental Health

که $Y \in \mathbb{R}^{n \times d}$ ماتریس داده‌های کاهش یافته موثر، $Y_c \in \mathbb{R}^{n \times (p-d)}$ ماتریس داده‌های کاهش یافته غیر موثر، $X \in \mathbb{R}^{n \times p}$ ماتریس داده‌های اولیه بُعد بالا، $A \in \mathbb{R}^{p \times d}$ ماتریس تصویر تصادفی و $\bar{A} \in \mathbb{R}^{p \times (p-d)}$ ماتریس متمم متعامد A است. ایده اصلی چنین ترفندی این است که خوشه‌بندی مدل مبنا بر اساس داده‌های کاهش یافته یعنی $Y = XA$ انجام شود به شرط آن که ساختار خوشه‌ها توسط ماتریس‌های بلوکی d بُعدی که تقریب مناسبی برای Y^* هستند به خوبی قابل تبیین باشند. برای جزئیات بیشتر در این خصوص می‌توان به [۱] مراجعه کرد.

همانطور که در مقدمه بیان شد یکی از روش‌های موثر و جدید برای انجام خوشه‌بندی مدل‌مبنای داده‌های بُعد بالا استفاده از ابزار تصویرهای تصادفی است. ایده کلی آن که در برگزیده تصویر کردن مرحله به مرحله، افزایش‌بندی مناسب داده‌ها و خوشه‌بندی در هر گام بود، توصیف شد.

در این بخش، الگوریتمی با عنوان الگوریتم خوشه‌بندی تصویر تصادفی گروهی برای افزایش‌بندی داده‌های اولیه X به گروه‌های G که توسط [۱] پیشنهاد شد، تشریح می‌شود که نحوه پیاده‌سازی خوشه‌بندی از طریق تصویرهای تصادفی را در عمل ممکن می‌کند. مراحل انجام الگوریتم به صورت زیر است:

- بر اساس یک اندازه خاص، B تصویر تصادفی مستقل d بُعدی تولید کنید. فرض کنید به ازای B ، $b = 1, \dots, B$ آن‌ها را A_b بنامیم.
- مدل آمیخته گاوسی برای G مولفه را بر روی داده‌های تصویر شده یعنی $Y = XA_b$ برازش دهید.
- افزایش داده‌های القا شده را ثابت نگه دارید.
- رگرسیون خطی Y_c بر روی $Y - Y_c$ نقش متغیر پاسخ و Y نقش متغیر پیش‌گو را داشته باشد-را برازش دهید که $Y_c = X\bar{A}_b$ و $\bar{A}_b$ ماتریس متمم متعامد A_b است.
- معیار BIC برای مدل آمیخته گاوسی و رگرسیون خطی معرفی شده را به دست آورید و آن دو را با هم جمع کنید.
- از میان تمامی تصویرها، تصویرهای تصادفی B^* که بالاترین مقادیر BIC را دارند، انتخاب کنید.
- با جمع‌بندی نتایج، بردار عضویت خوشه برای بهترین تصویرهای B^* را به دست آورید.
- داده‌های اولیه X را با توجه به عضویت توافقی مرحله‌ی قبل افزایش‌بندی کنید.

به منظور جلوگیری از انتخاب خوشه‌های بسیار مشابه یا نادرست، محققین راه‌حل‌های متنوعی را برای این مشکل پیشنهاد کردند. به عنوان مثال، بر اساس نتایج عددی و تجربیات شبیه‌سازی، مقادیر $B = 1000$ و $B^* = 100$ به عنوان مقادیر مناسب در [۱] پیشنهاد شد. لازم به ذکر است که B تعداد تصویرهای تولید شده و B^* تعداد تصویرهای بهینه است.

نشان داده شد که توزیع‌های مختلف با ابعاد بالا هنگامی که به طور تصادفی بر روی یک فضای بُعد پایین تصویر می‌شوند، بیشتر گاوسی به نظر می‌رسند [۶]. به علاوه، در [۵] ثابت شد که داده‌های حاصل از آمیزه دلخواه از G توزیع گاوسی می‌توانند به طور تصادفی در یک زیر فضایی از بُعد $O(\log G)$ نشانیده شوند، در حالی که ساختار گروه‌بندی داده‌ها تقریباً به طور کامل حفظ می‌شود. علاوه بر این، او نشان داد که اگر $d < \log G$ ، آن‌گاه عملکرد تصویر کردن مطلوب نخواهد بود. دلیل این امر آن است که در صورت اتفاق چنین حالتی می‌توان نتیجه گرفت بُعد تصویر شده مستقل از بُعد اولیه داده‌ها است. به زبان ساده، یعنی اینکه، d به n و p بستگی ندارد. برای اخذ تصمیم نهایی در این مورد به نتایج تجربی [۱] استناد می‌کنیم که انتخاب $d = O(10 \log G)$ را گزینه بسیار مناسبی برای اجرای روش RP اعلام کردند.

در بخش بعد در قالب تحلیل مثال واقعی خوشه‌بندی از طریق تصویر تصادفی و به ویژه عملکرد روش تصویرهای تصادفی گروهی و الگوریتم معرفی شده مورد ارزیابی قرار می‌گیرد.

PDF Compressor Free Version

۳. تحلیل مثال واقعی

در این مقاله داده‌های بیان ژن جمع‌آوری شده توسط [۷] مورد استفاده قرار گرفته است. این داده در بسته multtest در R موجود است. این داده شامل مقادیر بیان ۳۰۵۷ ژن از ۳۸ بیمار لوسمی ۱۲ است که ۲۷ بیمار دارای لوسمی ALL و ۱۱ بیمار لوسمی AML هستند.

به منظور کشف روابط بین ژن‌های بیمار، محاسبه ماتریس فواصل بین بیمار می‌تواند مفید فایده باشد. ماتریس فاصله برای ۳۸ بیمار مورد مطالعه در مثال واقعی محاسبه شد. طبق انتظار عناصر روی قطر اصلی صفر هستند و عناصر خارج قطر اگر مقدار بزرگی باشند به این معناست که عملکرد ژن‌های داده لوسمی دو بیمار مشابه نیستند و اگر مقدار فاصله آن‌ها کوچک باشد به این معناست که عملکرد ژن‌های دو بیمار مشابه هستند. طبق بررسی‌های انجام شده در بین تمامی مقادیر، کوچک‌ترین فاصله مربوط به سطر ۱۵ و ستون ۵ برابر ۲۷/۷۶۳ است و بدان معنا است که ۱۵ و ۱۵امین بیمار دارای ژن‌های مشابهی نسبت به هم در مقایسه با سایر بیماران هستند و احتمال آنکه در یک گروه از دو گروه لوسمی‌ها قرار بگیرند بیشتر است. همچنین بزرگترین فاصله مربوط به سطر ۳۳ و ستون ۲۱ و برابر ۶۲/۶۱۸ است. لذا، ۳۳ و ۲۱امین بیمار دارای ژن‌های متفاوتی نسبت به هم در مقایسه با سایر بیماران هستند و احتمال آنکه در یک گروه قرار بگیرند بسیار کم است. بنابراین می‌توان از فاصله‌ی مورد نظر به این موضوع پی برد که دو بیمار مبتلا به یک نوع لوسمی از دو نوع لوسمی مربوطه هستند یا خیر. اما واضح است که کنار هم قرار دادن تمامی زوج فاصله و تصمیم‌گیری درباره خوشه‌بندی بیماران بر اساس فواصل دوه‌دو ممکن نخواهد بود.

توجه شود که هدف اصلی از تحلیل داده‌های لوسمی این بود که با استفاده از اطلاعات مربوط به میزان بیان ژن و بدون بهره‌برداری از اطلاعات مربوط به نوع لوسمی هر یک از بیماران، افراد مورد مطالعه گروه‌بندی شوند. واضح است که روش‌های مرسوم تحلیل چند متغیره در برخورد با این داده‌ها به مشکل برخورد خواهند کرد. یکی از دلایل اصلی این امر آن است که بُعد داده‌ها (p) بیشتر از تعداد نمونه (n) است. به عبارتی علمی‌تر، داده‌های مورد مطالعه در این مقاله از نوع بُعد بالا هستند. از طرفی دیگر، کار کردن با تعداد ۳۰۵۷ متغیر عملاً بسیار سخت و زمان‌بر است، در نتیجه برای یافتن نتایج قابل ملاحظه بهتر است یا از بین تمامی متغیرها آنهایی که از اهمیت بالایی برخوردار هستند را انتخاب کرد یا اینکه بُعد داده‌ها را به طریقی کاهش داد.

مقاله حاضر به دنبال روشی بوده است که کمترین اطلاعات مفید را از دست دهد و رویکرد RP دارای این قابلیت است. در این قسمت از آن برای کاهش بُعد داده‌های لوسمی و سپس تحلیل‌های آماری مرتبط استفاده می‌شود. برای اجرای رویکرد تصویرهای تصادفی از الگوریتم $RPEClu$ با $B = 1000$ ، $B^* = 100$ و $d = 8$ استفاده شد. به علاوه، بنا به اطلاعات قبلی راجع به داده‌های این مقاله، تعداد گروه‌ها (خوشه‌ها) ثابت و برابر ۲ در نظر گرفته شد. با اعمال این محدودیت‌ها و با اجرای الگوریتم، معیار ARI برابر با ۱ به دست آمد. این معیار، عددی بین ۱- تا ۱ را اختیار می‌کند. در حالتی که ARI برابر با ۱ باشد، مطابقت کامل بین برجسب‌های واقعی و خوشه‌ای وجود دارد و در مقابل اگر مقدار این شاخص برابر با ۱- باشد نشانگر برجسب‌گذاری تصادفی در حین خوشه‌بندی است. خلاصه‌ای از نتایج حاصل از اجرای این الگوریتم در جدول ۱ مشاهده می‌شود. میانگین $BIC.GMM$ نشان دهنده میانگین

جدول ۱: شرح خلاصه‌ای از نتایج الگوریتم $RPEClu$ برای خوشه‌بندی داده‌های لوسمی.

مقدار	معیارهای خوشه‌بندی
۰/۸۹	ARI
-۱۷۱۲۲۷۸۲	میانگین BIC
-۵۹۱/۴۷۸۴	میانگین $BIC.GMM$
-۱۷۱۲۲۱۹۰	میانگین $BIC.reg$



Network on Research and Postgraduate Education in Biophysics, Biotechnology and Environmental Health

PDF Compressor Free Version

BIC تصاویرهای تولید شده مرتبط با مدل‌های آمیخته گاوسی، *BIC.reg* نشان دهنده میانگین *BIC* تصاویرهای تولید شده متناسب با مدل‌های رگرسیون خطی و میانگین *BIC* نشان دهنده میانگین *BIC* تصاویرهای تولید شده مرتبط با مدل کلی و اولیه است. مقدار *ARI* به دست آمده نشانگر کیفیت روش خوشه‌بندی مورد مطالعه است. مقدار آن تأییدی بر این است که خوشه‌بندی روش *RP* برای داده‌های لوسمی منجر به نتایج رضایت‌بخشی شده است.

نتیجه‌گیری

روش‌های متفاوتی برای غلبه بر مشکلات خوشه‌بندی داده‌های بُعد بالا به‌ویژه داده‌های مربوط به تحلیل ژن‌ها وجود دارد. یکی از رویکردهای اخیر برای مقابله با چنین مشکلی، روش *RP* است که در این مقاله از هر دو جنبه نظری و کاربردی مورد بررسی قرار گرفت. در این روش برای انجام خوشه‌بندی از الگوریتم خاصی استفاده می‌شود. همچنین عملکرد این الگوریتم در یک مثال واقعی بر اساس شاخص ارزیابی خوشه‌بندی نشان داده شد.

مراجع

- [1] Anderlucci, L., Fortunato, F. and Montanari, A. (2019), High-dimensional Clustering via Random Projections, Preprint ArXiv, 1909.10832.
- [2] Bellman, R. (1957), Dynamic Programming, Princeton University Press, Los Angeles.
- [3] Bouveyron, C., Girard, S. and Schmid, C. (2007), High-dimensional Data Clustering, Computational Statistics and Data Analysis, 52, 502-519.
- [4] Cannings, T. I. and Samworth, R. J. (2017), Random Projection Ensemble Classification, Journal of the Royal Statistical Society, Series B (Statistical Methodology), 79, 959-1035.
- [5] Dasgupta, S. (2000), Experiments with Random Projection, In Proceedings of the 16th Conference on Uncertainty in Artificial Intelligence, UAI '00, pages 143-151, San Francisco.
- [6] Diaconis, P. and Freedman, D. (1984), Asymptotics of Graphical Projection Pursuit. The Annals of Statistics, 701, 793-815.
- [7] Golub, T. R. Slonim, D. K. Tamayo, P., Huard, C., Gaasenbeek, M., Mesirov, J. P., and Bloomfield, C. D. (1999), Molecular Classification of Cancer: Class Discovery and Class Prediction by Gene Expression Monitoring, Science, 286, 531-537.
- [8] Johnson, W. B. and Lindenstrauss, J. (1984), Extensions of Lipschitz Mappings in to a Hilbert Space, Contemporary Mathematics, 26, 189-206.
- [9] Khwaja, A., Bjorkholm, M., Gale, R. E., Levine, R. L., Jordan, C. T., Ehninger, G., Linch, D. C. and others, (2016), Acute myeloid leukaemia, Nature reviews Disease primers, 2, 1-22.
- [10] Wang, T., Hamann, W. and Hartge, R (1983), Structural aspects of a placenta from a case of maternal acute lymphatic leukaemia, Placenta, 4, 185-195.

Detection and Classification of Effective Genes Based on Random Projection Method Nourani Pileh Roud, S., Golalizadeh, M.

Department of Statistics, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran.

sedigheh.noorani@modares.ac.ir

Abstract— Research on gene expression clustering has long been of interest to many researchers. Gene-related data are usually high-dimensional, meaning that the number of variables exceeds the number of observations. Clustering such data in conventional ways poses particular challenges. To deal with such problems, a new approach that has attracted the attention of countless researchers is the random projection method. This approach uses a mixed Gaussian model, but a special algorithm is used to accurately select these projections. In the present paper, the performance of this method has been



PDF Compressor Free Version

studied from both theoretical and practical perspectives and its superiority over the analysis of real data related to the grouping of leukemia 12 patients has been shown.

Keywords—*High-dimensional Data, Random Projection, Gaussian Mixed Model, Gene Expression Data.*



PDF Compressor Free Version



فیزیک زیستی

Biophysics

PDF Compressor Free Version



سخنرانی‌ها

Lectures

مدلی ریاضی برای رشد تومور به همراه رگزایی

برزو نظری

دانشکده فنی، دانشگاه تهران، تهران، ایران

borzoo.nazari@ut.ac.ir

چکیده: با استفاده از یک مدل تکثیرشونده-ساکن به بررسی مروری رشد یک تومور در حالتی می پردازیم که فرآیند رگزایی آن از مراحل اولیه عبور کرده و لایه های استاندارد آن از میان رفته است. مدل مورد نظر برپایه ی فرض کروی بودن است و اعوجاجات احتمالی از حالت کره بررسی می گردد.

کلید واژه‌ها: مدل تکثیرشونده-ساکن، رشد تومور، پایداری، مدل ریاضی.

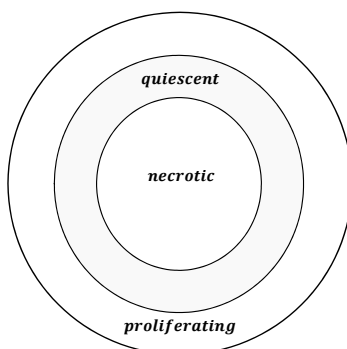
۱. مقدمه

اگر یک تومور در مراحل اولیه باشد فرایند رشد آن همانطور که خواهیم دید به طور نمایی اتفاق می افتد زیرا ارتباط آن با بافت های اطراف مستقیم است و مواد غذایی را با فرایند انتشار معمول دریافت می دارد [۱]. به تدریج که تومور بزرگ می شود نقاط دالی آن ارتباط مستقیم با محیط را از دست می دهند و لایه هایی در درون تومور تشکیل می شود. تومورها به طور معمول از سه لایه تشکیل شده اند. لایه ی مرکزی که مرده است و شامل سلولهایی است که به دلیل دسترسی نداشتن به منابع غذایی دچار مرگ شده اند و با آهنگ ثابتی از میان می روند. لایه ی ساکن که دربرگیرنده ی لایه ی مرده است به منابع غذایی دسترسی دارد ولی تکثیر نمی شود [۲]. لایه ی بیرونی که با دیگر بافت های میزبان تماس دارد تکثیر شونده است و با آهنگ مشخصی بزرگ می شود و بخش های زیرین آن به آرامی به لایه ی پایین تر تبدیل می شوند. گاه یک تومور به دلیل رگ سازی دارای چنین لایه هایی نیست و لایه های درونی به دلیل اینکه دارای عروق هستند به منابع غذایی دسترسی دارند و تکثیر می شوند. در این حالت تومور یک کل قویا یکدست و تکثیر شونده است و سرطانی شدن آن راحت تر اتفاق می افتد [۳]. اطلاع از اینکه یک تومور با چه آهنگی رشد می کند بسیار حیاتی است زیرا همانطور که خواهیم دید انحراف از شکل کروی اولیه ای که برای تومور فرض می کنیم به معنای سرطانی شدن آنست و در این حالت غالباً ناپایدار می شود [۴]. رابطه ای مستقیم میان پایداری و دست اندازی به بافت های اطراف وجود دارد. در این مقاله ساختار کلی یک تومور را با مدلی ریاضی توصیف می کنیم و سپس تومور دارای رگزایی را به عنوان حالتی خاص بررسی می کنیم که در آن لایه های داخلی وجود ندارند. [۵]

۲. ساختار یک تومور

در شکل ۱ فرم فرضی کروی برای یک تومور نشان داده شده است. فرض کنیم میزان مواد مغذی در هر نقطه ی تومور با تابع فضایی $\rho(x, y, z, t)$ بیان شود که در آن t بیانگر زمان است. نیز فرض کنیم اگر مقدار مواد مغذی به کمتر از مقدار $\rho_2(x, y, z, t)$ برسد سلولها می میرند و در لایه ی بیرونی این مقدار همواره بزرگتر از $\rho_1(x, y, z, t)$ باشد. بدیهی است در لایه ی ساکن که لایه ی میانی است این مقدار در بازه ی $\rho_1 < \rho < \rho_2$ قرار می گیرد. داده های آزمایش نشان می دهد که ضخامت لایه ی تکثیر شونده به صورت زیر به

PDF Compressor Free Version



شکل ۱: ساختار لایه ای یک تومور

چگالی مواد مغذی مربوط است [۸]:

$$h = \alpha \sqrt{\rho - \rho_1}$$

که در آن α_1 یک عدد ثابت است. فرض کنیم هر عنصر حجم dV لایه ی بیرونی با آهنگ βdV رشد می کند و میزان مصرف مواد مغذی در این عنصر هم با آهنگ γdV رشد کند. همانطور که قبلاً گفته شد آهنگ نابودی سلول های لایه ی داخلی ثابت است. فرض مهم دیگر تنش سطحی و در نتیجه فشار لایه ی بیرونی تومور را به انحنای اصلی آن در هر نقطه مربوط می کند و به صورت زیر است:

$$T \propto \kappa \rightarrow P = \theta_0 \kappa$$

که در آن $\theta_0 \kappa$ یک ثابت است. تکثیر و یا تبدیل سلولی ناشی از واپاشی در درون تومور ایجاد فشار داخلی جهت دار می کند و این به نوبه ی خود به سلول ها حرکتی را القا می کند که با سرعت زیر بیان می شود [۸]:

$$\vec{v}_- = -\vec{\nabla} P.$$

توجه شود که زیرخط منها برای تاکید بر اینست که سرعت درون تومور را در نظر داریم. بدیهی است که تومور را مانند یک سیال تراکم ناپذیر در نظر می گیریم اگر چه این فرض می تواند در تعدیل بعدی این فرمولبندی با قرار دادن یک پارامتر تنظیم کننده اصلاح گردد. اکنون توجه خود را به مرزهای سیستم که شامل مرزهای لایه های تومور است متمرکز می کنیم. در لایه بیرونی می توان رابطه ی زیر را برای پیوستگی مواد عبور کننده از سطح (شامل مواد مغذی و سلول های مرده ی احتمالی) در نظر گرفت:

$$(\vec{v}_+ \cdot \hat{n} - \vec{v}_- \cdot \hat{n}) dA = \beta h dA$$

که در آن v_+ سرعت در نزدیکی بیرون لایه ی بیرونی و v_- سرعت در نزدیکی داخل لایه ی بیرونی است. این رابطه بیان می دارد که آهنگ عبور مواد مغذی برابر با میزان مصرف این مواد در لایه ی بیرونی است و همان رابطه ی پایستگی جرم است و به صورت زیر قابل بیان است:

$$\vec{v}_+ \cdot \hat{n} - \vec{v}_- \cdot \hat{n} = \lambda_0 \sqrt{\rho - \rho_1}$$

که در آن λ_0 یک ثابت است و از رابطه ی (۱) استفاده کرده ایم. از آنجا که تومور را از نظر مولفه ی مماسی پایدار در نظر می گیریم یعنی حرکت سطحی مواد مغذی نداریم درباره ی مولفه ی مماسی سرعت داریم [۶]:



Network on Research and Postgraduate Education in Biophysics, Biotechnology and Environmental Health

$$\vec{v}_+ \times \hat{n} = \vec{v}_- \times \hat{n}$$

در نهایت برای آهنگ عبور مواد مغذی رابطه ی زیر را داریم:

$$\kappa \hat{n} \cdot \vec{\nabla} \rho dV = \gamma h dV \rightarrow \kappa \hat{n} \cdot \vec{\nabla} \rho = \mu \sqrt{\rho - \rho_0}$$

که در آن μ ثابت است. در رابطه ی اخیر تساوی اول همان بقای انرژی است که آهنگ عبور مواد مغذی از سطح را با میزان مصرف آن در تومور برابر می نهد. دو رابطه ی مهم که به صورت فرض هایی پنهان وجود دارند هم نیاز به تاکید و تصریح دارند. یکی از این روابط مربوط به آهنگ مرگ سلولی در درون تومور است. فرض کنیم آهنگ نابودی سلولی در درون تومور با $D(x, y, z, t)$ بیان شود. این تابع می تواند بیانگر مرگ طبیعی سلولی و یا وجود داروی ضد سرطان و یا سیستم ایمنی بدن فرد و یا ترکیبی از اینها باشد. داریم:

$$\vec{\nabla} \cdot \vec{v} = -D(x, y, z, t),$$

که در واقع سرعت حرکت سلولها را به آهنگ نابودی آن مربوط می کند و این همان بقای جرم است. از آنجا که مرگ سلولی در نواحی مختلف تومور با آهنگ متفاوت فرض شده است تابع D را به طور کلی می توان به صورت زیر برحسب تابع هویساید نوشت [۸] و [۷]:

$$D(x, y, z, t) = D_1 H(|\vec{X}| - |\vec{a}|) + D_2 H(|\vec{b}| - |\vec{X}|),$$

در این رابطه D_1 آهنگ مرگ برنامه ریزی شده ی سلولی در لایه ی بیرونی و لایه ی ساکن و D_2 آهنگ نابودی سلولی در لایه ی درونی یا همان لایه ی مرده است که به دلیل نرسیدن مواد غذایی رخ می دهد. بردار $\vec{X}$ هم بردار مکان است و $\vec{a}$ و $\vec{b}$ هم به ترتیب مکان لایه های مذکور است. به عنوان آخرین نکته برای تکمیل معادلات لازم در مدل مان فرض می کنیم که مواد مغذی در تعادل پخش در بیرون و درون تومور می باشند یعنی:

$$\Delta \rho = 0.$$

البته به طور طبیعی در فواصل دور باید فرض کنیم $\rho \rightarrow \rho_\infty$ که در آن ρ_∞ مقدار ثابتی است [۷].

۳. حل معادلات با فرض هندسه ی کروی

از ترکیب رابطه های (۳) و (۸) رابطه ی زیر برای فشار بدست می آید:

$$\Delta P = D.$$

اگر فرض کنیم شکل تومور کروی است با استفاده از رابطه ی مربوط به لاپلاسی برای مختصات کروی داریم:

$$\frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} (r^2 \frac{\partial P}{\partial r}) = D,$$

و با توجه به (۱۲) هم داریم:

$$\frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} (r^2 \frac{\partial \rho}{\partial r}) = 0.$$

PDF Compressor Free Version

با توجه به اینکه D در نواحی مختلف متفاوت است آن را ابتدا برای ناحیه y مرده حل می کنیم. بدیهی است که حل های داخلی (که همان حل در ناحیه y مرده است و شامل $r=0$ است) شامل جملات کولمبی نمی شوند و داریم:

$$P_{necrotic} = \frac{1}{6} D_2 r^2 + e_0,$$

$$\rho_{necrotic} = e_1,$$

برای ناحیه های میانی و بیرونی هم داریم:

$$P_{quie.,prolif.} = \frac{1}{6} D_1 r^2 + \frac{e_2}{r} + e_3,$$

$$\rho_{quie.,prolif.} = \frac{e_4}{r} + e_5,$$

که e_i ها همگی ثابت اند و باید از شرایط مرزی یافته شوند. ابتدا e_4 و e_5 را می یابیم.

واضح است که e_1 همان ρ_2 است زیرا در مرز ناحیه y مرده مطابق فرض های مساله باید چگالی مواد مغذی برابر ρ_2 باشد. ضرایب e_4 و e_5 هم از تعریف بدست می آیند. در واقع در بینهایت باید $\rho_{quie.,prolif.} = \rho_{\infty} = \frac{e_4}{\infty} + e_5$ باشد که منجر به $e_5 = \rho_{\infty}$ می گردد. با اعمال (۱۷) در مرز ناحیه y مرده هم به $e_4 = (\rho_2 - \rho_{\infty})b$ می رسم. آشکار است که با توجه به فرض های مساله $e_1 = \rho_2$ است.

اکنون e_0 و e_2 و e_3 را می یابیم. از اعمال رابطه ی (۲) و (۱۶) در مرز بیرونی تومور بدست می آید:

$$e_3 = \frac{\theta_0}{a} - \frac{1}{6} D_1 a^2 - \frac{e_2}{a},$$

که در آن a شعاع بیرونی تومور است. که با جایگزینی در (۱۶) داریم:

$$P_{quie.,prolif.} = \frac{1}{6} D_1 (r^2 - a^2) + e_2 \left(\frac{1}{r} - \frac{1}{a} \right) + \frac{\theta_0}{a},$$

با وجود پیوستگی فشار در مرز ناحیه y مرده ($r=b$)، با استفاده از (۱۹) و (۱۴) داریم:

$$e_0 = \frac{1}{6} D_1 (b^2 - a^2) + e_2 \left(\frac{1}{b} - \frac{1}{a} \right) + \frac{\theta_0}{a} - \frac{1}{6} D_1 b^2,$$

که از آن با جایگزینی دوباره در (۱۴) آن را به صورت زیر بازنویسی می کنیم:

$$P_{necrotic} = \frac{1}{6} D_2 (r^2 - b^2) + \frac{1}{6} D_1 (b^2 - a^2) + \frac{\theta_0}{a} + e_2 \left(\frac{1}{b} - \frac{1}{a} \right),$$

در نهایت برای یافتن ضریب e_2 از پیوستگی مولفه ی عمودی سرعت در مرز ناحیه y مرده استفاده می کنیم. از (۳) داریم:

$$\vec{\nabla} P_{quie.,prolif.} |_{r=b} = \vec{\nabla} P_{necrotic} |_{r=b} \rightarrow \frac{1}{3} D_2 b = \frac{1}{3} D_1 b - e_2 \frac{1}{b^2} \rightarrow e_2 = \frac{1}{3} b^3 (D_1 - D_2),$$

که از آن با جایگزینی e_2 در رابطه های قبلی در نهایت داریم:

$$(123) \quad P_{necrotic} = \frac{1}{6} D_2 (r^2 - b^2) + \frac{1}{6} D_1 (b^2 - a^2) + \frac{\theta_0}{a} + \frac{1}{3} b^3 (D_2 - D_1) \left(\frac{1}{a} - \frac{1}{b} \right)$$

$$(123b) \quad \rho_{necrotic} = \rho_2,$$

$$(123c) \quad P_{quie.,prolif.} = \frac{1}{6} D_1 (r^2 - a^2) + \frac{1}{3} b^3 (D_2 - D_1) \left(\frac{1}{a} - \frac{1}{r} \right) + \frac{\theta_0}{a},$$

$$(123d) \quad \rho_{quie.,prolif.} = \frac{(\rho_2 - \rho_{\infty})b}{r} + \rho_{\infty}$$

اکنون برای دانستن آهنگ رشد تومور باید شعاع آن را در هر لحظه بیابیم. با بازنویسی رابطه ی (۵) در جهت شعاعی به صورت

$$v_+ = -\frac{\partial P}{\partial r} + \lambda_0 \sqrt{\rho - \rho_1}$$

PDF Compressor Free Version



Network on Research and Postgraduate Education in Biophysics, Biotechnology and Environmental Health

و با ترکیب با بخش شعاعی رابطه ی (۷) داریم:

$$v_+ = -\frac{\partial P}{\partial r} + \frac{\lambda_0}{\mu a} \frac{\partial \rho}{\partial r}, \quad (125)$$

$$v_+ = \frac{dr}{dt}, \quad (126)$$

در رابطه ی (۱۲۵) شعاع لایه ی بیرونی را با r نشان داده ایم.

۴. تومور در حالت رگزایی

با قرار دادن فشار و چگالی مواد مغذی از رابطه های (۲۳) در رابطه ی (۱۲۵) می توان تغییرات شعاع تومور را یافت. در این بخش حالت ساده تری از معادلات را بررسی می کنیم که در آن تومور فقط از لایه ی بیرونی تشکیل شده است و دو لایه ی دیگر وجود ندارد. در این حالت معمولا تومور سرطانی است و مرگ سلولی فقط با روش برنامه ریزی شده یا آپوپتوز رخ می دهد و تقسیم سلولی غالب است. اگر تقسیم سلولی را با D_3 نشان دهیم رابطه ی (۹) به صورت زیر خواهد شد:

$$D(x, y, z, t) = (D_1 - D_3)H(|\vec{X}|).$$

بدیهی است رابط های (۱۲۳) و (۲۳) دیگر وجود ندارند و کافی است در رابطه های (۲۳) و (۲۳) تغییرهای $D_1 \rightarrow D_1 - D_3$ و $D_2 = 0$ و $b = 0$ را اعمال کنیم. نتیجه به صورت زیر خواهد بود:

$$P = \frac{1}{\epsilon}(D_3 - D_1)(a^2 - r^2) + \frac{\theta_0}{a} \quad (127)$$

$$\rho = \rho_\infty \quad (128)$$

با قرار دادن این روابط در رابطه ی (۱۲۵) داریم:

$$\frac{dr}{dt} = \frac{1}{3}(D_3 - D_1)r,$$

که به وضوح جواب آن به صورت نمایی است:

$$r(t) = r_0 e^{\frac{1}{3}(D_3 - D_1)t}$$

که در آن r_0 مقدار اولیه ی شعاع تومور است. اگر آهنگ میتوز از آپوپتوز بیشتر باشد رشد تومور نمایی خواهد بود که در این شرایط پایداری وجود ندارد و احتمال سرطانی شدن آن بالاتر است. اگر آهنگ آپوپتوز از میتوز بیشتر باشد تومور از میان می رود.

۵. بحث و نتیجه گیری

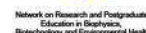
در مدلی که برای یک تومور دارای رگزایی بررسی شد به شکل کروی برای مدل بسنده شد و دیده شد که در حالت رگزایی ممکن است واگرایی رخ دهد و با وجود این ناپایداری تومور سرطانی شود. اثر عوامل دارویی به عنوان عامل مرگ سلولی در نظر گرفته نشده است. معادلات (۲۳) و (۲۴) در حالت کلی برای مدلی شامل سه لایه برقرار اند و می توان آنها را برای هندسه های دیگری هم بازنویسی کرد. در صورتی که هندسه ی بیضوی با دستگاه مختصات Kerr در نظر گرفته شود مدل واقعی تر است. در پژوهشی دیگر مولف نشان داده است که فرم بیضوی می تواند پایدار باشد و تومورهای غیرسرطانی تولید کند.

PDF Compressor Free Version



مراجع

- [1] John A. Adam, "A Simplified Mathematical Model of Tumor Growth," MATHEMATICAL BIOSCIENCES 81:1229-244 (1986).
- [2] S. Tabassum, Norhayati B. Rosli, Mazma S. A. B. Mazalan, "Mathematical Modeling of Cancer Growth Process: A Review," Journal of Physics: Conference Series 1366 (2019) 012018.
- [3] T. Roose, S. J. Chapman and Philip K. Maini, "Mathematical Models of Avascular Tumor Growth," SIAM Review 49 (2007), pp. 179-208.
- [4] Dorothy I. Wallace and Xinyue Guo, "Properties of tumor spheroid growth exhibited by simple mathematical models," Front Oncol. 2013; 3: 51.
- [5] Sebastien Benzekry, Clare Lamont, Afshin Beheshti, Amanda Tracz, John M. L. Ebos, Lynn Hlatky, Philip Hahnfeldt, "Classical Mathematical Models for Description and Prediction of Experimental Tumor Growth", PLoS Comput. Biol. 10 (8): e1003800.
- [6] Elisabet O. Perrote, Some Simple Mathematical Models Of Tumor Growth, final project in mathematics, Universitat de Barcelona, 2015.
- [7] Benoit Perthame, "Some mathematical models of tumor growth" Universite Pierre et Marie Curie-Paris 6, 2017.
- [8] D. S. Jones, M. J. Plank and B.D. Sleeman - Differential Equations and Mathematical Biology, Second Edition-CRC Press (2009).



Mathematical model of vascular tumor

Borzoo Nazari

Faculty of Engineering, University of Tehran, Tehran, Iran

borzoo.nazari@ut.ac.ir

Abstract— A model of tumor growth is reviewed which has three standard layers of proliferating, quiescent and necrosis. Then, in a special case where there is no quiescent and necrosis layers, the tumor growth is analysed for the case where the tumor has sphere topology.

Keywords—mathematical model, tumor growth, proliferating-quiescent-necrosis model, stability

PDF Compressor Free Version



پوسترها

Posters



PDF Compressor Free Version



کاربردهای ریاضیات در فیزیک پزشکی

Applications of Mathematics in Medical Physics

PDF Compressor Free Version



سخنرانی‌ها

Lectures

ارائه رویکردی مبتنی بر تبدیل قیچک برای پردازش تصاویر پزشکی

فاطمه عزیزی فروتن^۱، رجبعلی کامیابی گل^{۲*}، زهرا امیری هفشجانی^۳

^۱ دانشکده علوم ریاضی، دانشگاه فردوسی، مشهد، ایران

^۲ دانشکده علوم ریاضی، دانشگاه فردوسی، مشهد، ایران

^۳ دانشکده علوم ریاضی، دانشگاه فردوسی، مشهد، ایران

kamyabi@um.ac.ir

چکیده: امروزه روش های تصویر برداری در پزشکی پیشرفته چشمگیر داشته است و پزشکان با استفاده از اطلاعات به دست آمده از پردازش این تصاویر توانسته اند تومور های سرطانی، غدد، شکستگی های مختلف و یا حتی بیماری های مختلف مربوط به سیستم عصبی و بینایی انسان را تشخیص داده و درمان کنند. پردازش این تصاویر همواره با چالش های مختلفی روبه رو بوده است. یکی از این زمینه ها تشخیص لبه های موجود و قطعه بندی محیط های مختلف موجود در تصاویر است. در این مقاله نخستین رویکرد الگوریتمی برای تشخیص دقیق لبه های موجود در تصاویر پزشکی را با استفاده از ضرایب تبدیل قیچک ارائه می دهیم و سپس از این ضرایب برای آموزش یک شبکه عصبی عمیق پیچشی استفاده می کنیم. در انتها نشان خواهیم داد که این روش از بسیاری از روش های مورد استفاده برای طبقه بندی و تشخیص لبه از عملکرد بسیار بهتری برخوردار می باشد.

کلید واژه ها: لبه یابی، جبهه موج، آنالیز هارمونیک، شبکه عصبی پیچشی، یادگیری ماشین، تصاویر زیست پزشکی

۱. مقدمه

امروزه پردازش تصاویر پزشکی رشد چشمگیری را تجربه کرده است و به یک زمینه پژوهشی بین رشته ای جذاب برای متخصصین زمینه های علوم ریاضی، کامپیوتر، مهندسی و پزشکی تبدیل شده است. در پردازش تصاویر پزشکی همانند پردازش تصویر در سایر زمینه ها اطلاع از مرزها و جداسازی اشیاء موجود در تصویر از اهمیت خاصی برخوردار است. لبه ها، برجستگی ها یا سطوح شیب دار، نقشی اساسی در پردازش تصویر دارند تا جایی که تشخیص لبه یکی از مشکلات اصلی این زمینه است چرا که لبه ها در تصاویر، مرزهای اشیاء را نشان می دهند و بیشتر اطلاعات مرتبط به یک صحنه فیزیکی را بازگو می کنند [۲]. در تصویر برداری پزشکی، این مرزها اغلب با کلاس های متفاوتی از بافت ها، ارگان ها، غدد و یا سایر ساختارهای مرتبط با زیست شناسی متناظر هستند و تشخیص این لبه ها در تصویر پزشکی که معمولا با تفاوت کم شدت نور و رنگ، نویز و دیگر ابهامات تصویری همراه می باشد، کار دشوار تری است و متخصصین این رشته را با چالش های متفاوتی روبه رو کرده است [۶]. برای حل این چالش ها روش ها و راهکار های مختلفی ارائه شده است. امروزه با پیشرفت چشمگیر حوزه هوش مصنوعی می توانیم از الگوریتم ها و روش های این حوزه، به طور ویژه روش های یادگیری ماشین مانند درخت تصمیم، جنگل تصادفی، k -نزدیکترین همسایه و ماشین بردار پشتیبان استفاده کنیم. شبکه های عصبی از موفق ترین روش هایی است که در دهه های اخیر برای یادگیری سیستم ها و حل مسائل کاربردی در صنعت و پزشکی به کار می رود [۱]. باتوجه به اینکه

PDF Compressor Free Version



Network on Research and Postgraduate Education in Biophysics, Biotechnology and Environmental Health

روش های یاد شده برای داده های تک بعدی و سری های زمانی مناسب هستند و برای داده هایی مانند تصاویر که به صورت داده های دو بعدی هستند عملکرد مطلوبی ندارند. بنابراین لازم است از الگوریتم هایی استفاده شود که شکل تصاویر را به صورت داده های دو بعدی حفظ کنند، شبکه های عصبی پیچشی که بر اساس یک عملگر ریاضی به نام پیچش ساخته شده اند می توانند تصاویر را به صورت دو بعدی دریافت و سپس با اعمال فیلتر های مختلف بر تصاویر، ویژگی های مورد نیاز مانند لبه های افقی، عمودی، نقاط، گوشه ها و خط ها را تشخیص دهد و عملکردی مناسب برای تشخیص لبه ها با جهت های مختلف داشته باشد. ایده اصلی این مقاله استفاده از یک تبدیل چند مقیاس جهت دار به نام قیچک و خاصیت برشی آن است که می تواند لبه ها، خطوط جهت دار و منحنی ها را به راحتی تقریب بزند در صورتی که تبدیلاتی مانند تبدیل فوریه، موجک و خمک قابلیت تقریب چنین اشکالی را ندارند [۲]. سپس با استفاده از ضرایب قیچک، الگوریتمی برای آموزش یک شبکه عصبی چند لایه به منظور تشخیص لبه های موجود در تصاویر پزشکی ارائه می دهیم. از مزایای این شبکه تعداد لایه های کمتر پیچشی نسبت به سایر الگوریتم های ارائه شده است. یکی از دلایل اصلی پیشنهاد این الگوریتم خاص توانایی بالای این تبدیل برای تقریب و تشخیص خطوط مستقیم و یا دارای انحراف با زوایای مختلف است و این ویژگی را در تصاویر پزشکی مربوط به سلول های سرطانی، غدد و قرنیه چشم مشاهده می شود. در واقع می توان با استفاده از این تبدیل به صورت بسیار دقیقی تغییرات قرنیه چشم را ثبت و احتمال بروز بسیاری از بیماری ها را در افراد بررسی کنیم. تحلیل و گسترش این موضوع می تواند باعث ایجاد زمینه ای برای انجام فعالیت های بین رشته ای ارزشمندی در جهت پیشگیری و یا درمان به موقع بسیاری از بیماری های در افراد شود. و مانع از بین رفتن سرمایه های ملی و یا خروج ارز از کشور شود.

۲. تبدیل قیچک

یک تبدیل چند مقیاس جهت دار که برای مسائل پردازش تصاویر، به طور ویژه تشخیص لبه در تصاویر به استفاده می شود تبدیل قیچک نام دارد که برای اعمال بر روی توابع موجود در $L^2(\mathbb{R}^2)$ (توابعی با انرژی متناهی) است و به صورت زیر تعریف می شود تبدیل قیچک، مبتنی بر سه عمل انتقال، اتساع نایکروند و قیچی، روی تابع مولد است. دلیل این نام گذاری، کنترل خواص جهتی تصویر، مانند لبه ها، سطوح شیبدار و پیچ ها از طریق عملگر قیچی است [۴]. برای اتساع و قیچی یک تابع، سه ماتریس زیر را تعریف می کنیم:

$$(1) \quad A_a := \begin{pmatrix} a & 0 \\ 0 & \sqrt{a} \end{pmatrix}, \quad \tilde{A}_a := \begin{pmatrix} \sqrt{a} & 0 \\ 0 & a \end{pmatrix}, \quad S_s := \begin{pmatrix} 1 & s \\ 0 & 1 \end{pmatrix}, \quad a > 0, s \in \mathbb{R}$$

بافرض اینکه $x \in \mathbb{R}^2$, $\psi \in L^2(\mathbb{R}^2)$, $(a, s, t) \in \mathbb{R}_+ \times \mathbb{R} \times \mathbb{R}^2$ و عملگرهای زیر را تعریف می کنیم.

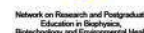
$$(2) \quad \psi_{a,s,t,1}(x) := a^{-\frac{1}{2}} \psi(A_a^{-1} S_s^{-1} (x - t)) \quad \psi_{a,s,t,-1}(x) := a^{-\frac{1}{2}} \tilde{\psi}(\tilde{A}_a^{-1} S_s^{-T} (x - t))$$

که در آن $\tilde{\psi}(x_1, x_2) := \psi(x_2, x_1)$ برای هر $x = (x_1, x_2) \in \mathbb{R}^2$. پیرو مرجع [۵] تبدیل قیچک پیوسته را به صورت زیر تعریف می کنیم. فرض کنید $\psi \in L^2(\mathbb{R}^2)$. خانواده توابع $\psi_{a,s,t,\iota} : \mathbb{R}^2 \rightarrow \mathbb{R}$ که در آن $(a, s, t, \iota) \in \mathbb{R}_+ \times \mathbb{R} \times \mathbb{R}^2 \times \{-1, 1\}$ و در ۲ تعریف شد، یک سیستم قیچک نامیده می شود. قیچک پیوسته متناظر با سیستم قیچک فوق به صورت زیر تعریف می شود

$$(3) \quad SH_\psi : L^2(\mathbb{R}^2) \rightarrow L^\infty(\mathbb{R}_+ \times \mathbb{R} \times \mathbb{R}^2 \times \{-1, 1\})$$

$$(4) \quad SH_\psi(f)(a, s, t, \iota) := \langle f, \psi_{a,s,t,\iota} \rangle.$$

PDF Compressor Free Version



اگر تابع مولد ψ دارای جهت محوشدگی باشد، آنگاه رفتار مجانبی آن هنگامی که $a \rightarrow 0$ در قیچک پیوسته تابع $f \in L^2(\mathbb{R}^2)$ می تواند ناپیوستگی ها و جهت ناپیوستگی های تابع f را مشخص سازد. به مجموعه نقاط ناپیوستگی های تابع f همراه با جهت پیوستگی ها مجموعه جبهه موج آن تابع می گوئیم و آن را بانماد $WF(f)$ نشان می دهیم [۲].

۱-۲. تبدیل قیچک دیجیتال

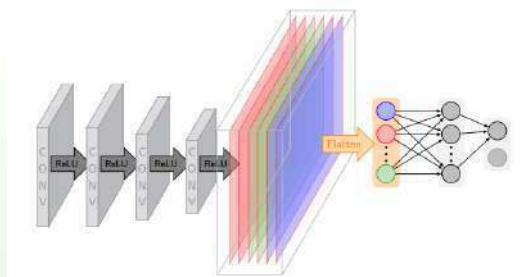
از آنجا که معمولاً کار با توابع پیوسته در زمان برای مسائل کاربردی تقریباً ناممکن بوده و از لحاظ زمانی نیز به صرفه نمی باشد لازم است که تبدیل فوق را به صورت دیجیتال و برای توابع نمونه برداری شده ارائه دهیم. فرض کنید $M \in \mathbb{N}$ و J یک زیر مجموعه متناهی از اعداد طبیعی و برای هر $j \in J$ ، $K_j \in \mathbb{N}$ باشد و به صورت $K_j := [-k_j, \dots, 0, \dots, k_j]$ ، تبدیل قیچک دیجیتال تصویر $I \in \mathbb{R}^{M \times M}$ را به صورت زیر تعریف کنیم

$$(5) \quad DSH(I)(i, k, m, \iota) := \begin{cases} \langle I, T_m \psi_{j, k, \iota}^{dig} \rangle & \text{if } \iota \in \{-1, 1\} \\ \langle I, T_m \phi^{dig} \rangle & \text{if } \iota = 0 \end{cases}$$

که $T_m: \mathbb{R}^{M \times M} \rightarrow \mathbb{R}^{M \times M}$ و $m \in \{1, \dots, M\}^2$ ، $k \in K_j$ ، $j \in J$ و $\iota \in \{-1, 1\}$ و $k \in K_j$ ، $j \in J$ در آن $\psi_{j, k, \iota}^{dig}$ گذر و ϕ^{dig} ماتریس متناظر با فیلتر پایین گذر و ϕ^{dig} ماتریس m ، واحد انتقال می دهد. متناظر با $\psi_{j, k, \iota}^{dig}$ در [۳۵] می باشد.

۳. پیاده سازی و مقایسه الگوریتم

با توجه به [۷] می توان روشی ارائه داد که اطلاعات مربوط به جبهه موج یک تابع از طریق نرخ تباهیدگی تبدیل های چندمقیاس جهت دار بازیابی و طبقه بندی شود در واقع مسئله استخراج مجموعه جبهه موج یک تابع را به مسئله طبقه بندی نرخ تباهیدگی یک تابع تبدیل کرد و یک استخراج کننده جبهه موج گسسته برای استفاده در مسائل کاربردی ایجاد کرد. در این بخش با استفاده از ضرایب قیچک گسسته می توانیم جبهه موج یک تابع گسسته مانند تصاویر دیجیتال را برای یادگیری به شبکه عصبی عمیق پیچشی مورد نظر بدهیم تا این شبکه لبه ها و مرز بندی های موجود در تصاویر در زیست پزشکی را تشخیص دهد. در این بخش هدف ما آموزش یک شبکه عصبی به وسیله بخشی از ضرایب قیچک تصویر $I \in \mathbb{R}^{M \times M}$ می باشد. معماری شبکه شامل چهار لایه پیچش، لایه ادغام 2×2 ، تابع فعال سازی ReLU، نرمال سازی دسته ای، و در آخر یک لایه کاملاً متصل با ۱۰۲۴ نورون و تابع فعال سازی softmax می باشد.



شکل ۱: نمایی از شبکه عصبی طراحی شده

متغیر $\{\theta_i\}_{i=1}^{180}$ را برای نمایش جهت در نظر می گیریم. سپس به ازای هر θ_i یک شبکه عصبی مانند Φ_i را مطابق توضیحاتی که پیش از این یاد شد طراحی کرده و سپس ضرایب قیچک تصویر $I \in \mathbb{R}^{M \times M}$ را به صورت زیر برای آموزش به شبکه تحویل می دهیم.

PDF Compressor Free Version



$$(6) \quad DSH(I)(j, k, m, l)_{j \in J, k \in K_j, l \in \{-1, 0, 1\}, m \in [m_1^* - 10, m_1^* + 10] \times [m_2^* - 10, m_2^* + 10]}$$

که در آن $m^* \in \{1, \dots, M - 10\}^2$ می باشد. اگر تصویر I در جهت θ_i در m^* دارای ناهمواری باشد، برچسب مربوط به ضرایب آن ۱ و در غیر این صورت ۰ است. در مجموع، این روش ۱۸۰ طبقه بندی کننده دیجیتال ارائه می دهد. در انتها یک شبکه دیگر نیز با داده های یکسان آموزش می دهیم با این تفاوت که اگر I در m^* هموار باشد برچسب آن دسته از ضرایب ۱ و در غیر این صورت ۰ است. آخرین شبکه در مواردی استفاده می شود که هدف تشخیص لبه های موجود در تصویر است. طبقه بندی کننده نهایی با قرار دادن تمام این ۱۸۱ شبکه به صورت موازی ساخته می شود و یک شبکه بزرگ با ۱۸۱ خروجی تولید می کند. این طبقه بندی کننده یک بردار به طول ۱۸۱ ایجاد می کند که نشان می دهد آیا تصویر مورد نظر در نقطه مرکزی هر دسته از ضرایب هموار است یا خیر و تمام جهات لبه های موجود در نقطه مرکزی را ارائه می دهد. برای آموزش این شبکه از مجموعه ای از تصاویر بهره بردیم که شامل تکه هایی از تبدیل قیچک تصاویر ساخته شده از مجموع تصادفی بیضی ها و متوازی الاضلاع باشند رنگ، اندازه ها و جهت گیری های مختلف است. برای آموزش این شبکه از ۱۰۰۰ داده برای آموزش شبکه، ۱۰۰۰ داده برای صحت سنجی و ۲۰۰۰ داده برای آزمون شبکه استفاده شده است که برای میانگین دقت آزمون مقدار ۹۶/۲ درصد را به دست آوردیم.

۱-۳. بحث و نتیجه گیری

برای مقایسه عملکرد شبکه عصبی ارائه شده با سایر روش هایی که معمولاً در یادگیری ماشین به منظور تشخیص لبه در تصاویر پزشکی استفاده می شوند، مانند رگرسیون لجستیک، درخت های تصمیم، نزدیک ترین -K همسایه ها، ماشین بردار پشتیبان خطی (SVM) و جنگل تصادفی، از معیار نمره-MF استفاده کرده ایم که به صورت زیر تعریف می شود. نمره-MF اغلب برای ارزیابی عملکرد طبقه بندی ها زمانی که توزیع کلاس ها نابرابر است استفاده می شود زیرا معمولاً نقاط لبه به طور قابل توجهی کمتر از نقاط صاف در یک تصویر هستند.

$$(7) \quad F := \frac{2PR}{P + R}$$

که در آن P بیانگر دقت است (تعداد مثبت های واقعی تقسیم بر مجموع مثبت های درست و غلط)، و R یادآوری است، (یعنی تعداد مثبت های درست تقسیم بر مجموع مثبت ها و منفی های غلط) [۸]. روش های ذکر شده را با استفاده از کتابخانه Sikit-learn در نرم افزار پایتون پیاده سازی کردیم و عملکرد این طبقه بندی کننده ها را در جدول گزارش می کنیم.

جدول ۱: عنوان جدول

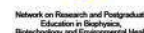
نمره -MF	آزمون دقت	روش
۴۸/۹	۴۵/۷	رگرسیون لجستیک
۷۵/۸	۷۵/۲	درخت تصمیم
۵۰/۳	۴۶/۵	ماشین بردار پشتیبان خطی
۷۳/۲	۷۲/۷	نزدیکترین همسایه -k
۸۶/۷	۸۶/۰	جنگل تصادفی
۹۷/۱	۹۶/۲	شبکه عصبی ارائه شده

PDF Compressor Free Version



مراجع

- [1] A.K.Dombrowski, C.J. Anders, K.R.Müller,P.Kessel, "Towards robust explanations for deep neural networks", Pattern Recognition 121 (2022) 108–194
- [2] A.Loarca, G.Kutyniok, O.Oktem, and P.C.Petersen, "Extraction of digital wavefront sets using applied harmonic analysis and deep neural networks", SIAM Journal on Imaging Sciences, 12(2019), pp.1936–1966.
- [3] G. Kutyniok, W.-Q. Lim, and X. Zhuang, Digital Shearlet Transforms, in Shearlets, Springer, New York, 2012, pp. 239–282
- [4] G. Kutyniok, Shearlets: From Theory to Deep Learning. Handbook of Mathematical Models and Algorithms in Computer Vision and Imaging: Mathematical Imaging and Vision, 2021, pp.1-38.
- [5] L. Jacques, L. Duval, C. Chaux, and G. Peyre, "A panorama on multiscale geometric representations", intertwining spatial, directional, and frequency selectivity, Signal Proc., 91 (2011), pp. 2699–2730.
- [6] M. Li, Y. Chen, Z. Ji, K. Xie, S. Yuan, Q. Chen, and S. Li, "Image Projection Network: 3D to 2D image segmentation in OCTA images," IEEE Transactions on Medical Imaging, pp. 1–1, 2020
- [7] P. Grohs, "Continuous shearlet frames and resolution of the wavefront set", Monatsh. Math., 164 (2011), pp. 393–426
- [8] Y. Sasaki, "The truth of the F-measure", Teach Tutor Mater, 1 (2007), pp. 1–5



Provide an approach based on Shearlet transform to medical image processing
1st Fateme Azizi Forutaghe¹, 2nd R.A.Kamyabi-Gol², 3rd Zahra Amiri Hafshejani³

¹ Department of Mathematics, Ferdowsi University of Mashhad, Mashhad, Iran

² Department of Mathematics, Ferdowsi University of Mashhad, Mashhad, Iran

³ Department of Mathematics, Ferdowsi University of Mashhad, Mashhad, Iran

kamyabi@um.ac.ir

Abstract— Doctors have now been able to diagnose and treat cancerous tumors, glands, various fractures or even various diseases related to the human nervous system and vision, using information obtained from the processing of these images. The processing of these images has always faced various challenges. One of these areas is recognizing existing edges and segmenting different environments in images. In this paper, we present the first algorithmic approach to accurately detect the edges of medical images using scissor conversion coefficients, and then use these coefficients to train a deep torsional neural network. Finally, we will show that the presentation method has a much better performance than many of the methods used to classify and identify the edge.

Keywords—edge detection, wavefront set, directional multiscale system, Shearlet transform, convolutional neural network, deep learning, biomedical image

PDF Compressor Free Version



پوسترها

Posters

همجوشی تصاویر MRI و PET با استفاده از تبدیل موجک

و IHS برای درک بهتر تصاویر پزشکی

محمدرضا جنانی^۱ و محمود نظریور^۲*

^۱دانشکده بهداشت و مهندسی پزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد تهران پزشکی، تهران، ایران

^۲دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

*nazarpoom@tbzmed.ac.ir

mnazarpoor@yahoo.co.uk



Network on Research and Postgraduate Education in Biophysics, Biotechnology and Environmental Health

چکیده: دستگاه‌های تصویربرداری پزشکی به دو دسته آناتومیکال و فیزیولوژیکال تقسیم می‌شوند. دستگاه‌های آناتومیکال با تشخیص بافت سخت‌ونرم از یکدیگر نقشه تشریحی بدن را ارائه می‌دهند و دستگاه‌های فیزیولوژیکال با تشخیص شدت جریان مایعات در بدن و گردش خون مکان‌ها را دسته‌بندی می‌کنند. دستگاه‌های فیزیولوژیکال همانند پرتونگاری انتشار پوزیترون^۱ (PET) در تشخیص اختلالات مختلف بدن بسیار با ارزش می‌باشند. یقیناً در تعریف تشریحی بر روی تصاویر PET به‌رحال گاهی اوقات در کاربرد و فواید آن محدودیت‌هایی وجود دارد و برای غلبه بر این مشکل، از همجوشی تصاویر رزونانس مغناطیسی^۲ (MRI) با PET همان بخش‌های بدن استفاده می‌شود.

هدف این مطالعه ترکیب هر دو تبدیل موجک و IHS برای ترکیب تصاویر PET و MRI بوده است که در مقالات منتشر شده قبلی به‌آن اشاره‌ای نشده است. این ترکیب به این صورت انجام می‌شود که ابتدا از تصویر PET تبدیل IHS گرفته شده سپس از این تصویر و تصویر MRI تبدیل موجک گرفته می‌شود و همجوشی انجام می‌شود. نتایج به‌دست آمده از روش پیشنهاد شده در مطالعه نشان می‌دهد که این روش در بیشتر پارامترهای آماری نتایج بهتری را به‌نسبت مطالعات مشابه به‌دست آورده است و باعث افزایش اطلاعات وابسته به کاربرد موردنظر شده است و تاثیر بسزایی در تشخیص پزشکی می‌گذارد.

کلیدواژه‌ها: همجوشی تصویر (Image fusion)، تبدیل موجک (wavelet transform)، تبدیل (IHS (intensity hue saturation)، پرتونگاری انتشار پوزیترون (PET)، تصویربرداری رزونانس مغناطیسی (MRI).

۱- مقدمه: همجوشی تصویر فرایند ادغام دو یا چند تصویر در یک تصویر واحد است. هدف اصلی همجوشی تصویر حفظ کلیه اطلاعات قابل توجه، وابسته و مرتبط موجود در هر یک از تصاویر ورودی است. همجوشی تصویر پزشکی یکی از مهم‌ترین زیرمجموعه‌های همجوشی تصویر است [۱]. تصاویر حاصل از سیستم‌های تصویربرداری پزشکی مختلف به‌تنهایی قادر به بیان خصوصیات کامل ساختاری و کارکردی بافت نیستند. لذا یک فرآیند کلیدی و اساسی، ترکیب و ادغام اطلاعات تصاویر مختلف است. ادغام تصاویر چند کیفیتی مغز برای کاربردهای بالینی یک عملکرد بسیار مهم می‌باشد. معمولاً، تصویر PET عملکرد مغز را بیان می‌کند و دارای دقت و رزولوشن پایین می‌باشد، تصویر MRI ساختمان و آناتومی بافت‌ها را نشان می‌دهد و دارای دقت و رزولوشن بالا می‌باشد. یک تصویر ادغام شده شامل اطلاعات عملکردی با ویژگی‌های مکانی مناسب می‌باشد به‌طوری که در آن اثری از اعوجاج مکانی و رنگی نباشد. PET که دستگاهی فیزیولوژیکال است در تشخیص اختلالات مختلف بسیار با ارزش است. به‌هر حال در تعریف تشریحی بر روی تصاویر PET گاهی اوقات در کاربرد و فواید آن محدودیت‌هایی وجود دارد. برای غلبه بر این مشکل، از ترکیب و تلفیق تصاویر MRI با PET همان بخش‌های بدن استفاده می‌شود [۲، ۳]. هدف ترکیب تصویر، ایجاد چارچوب تشریحی ساختاری در تصاویر اصلی می‌باشد. اغلب این تصاویر اصلی و کارکردی، جزئیات تشریحی کافی را برای تعیین موقعیت تومور یا سایر زخم‌ها و آسیب‌ها نمی‌دهند [۴]. در اکثر مطالعه‌های موجود در زمینه پزشکی تاکنون استفاده‌ی همزمان از تبدیل موجک و IHS مورد بررسی قرار نگرفته است این روش در همجوشی تصاویر چند طیفی ماهواره در گذشته استفاده شده است [۵-۱۲]. سیلان دانشور و همکاران [۱۳] از تصویر PET و MRI به‌عنوان تصاویر ورودی استفاده نموده‌اند، بنابراین آن‌ها را براساس ترکیب دو بعدی تبدیل هیلبرت (2-D HT) و روش شدت اشباع رنگ (IHS) ادغام نموده که نتایج شبیه‌سازی شده و عددی نشان دهنده عملکرد مطلوب روش پیشنهادی آنان است. Biao و همکاران [۶] بیان می‌دارند که ادغام تصاویر گرفته شده در طیف وسیعی از اعماق کانونی، شناسایی پیکسل‌ها یا مناطق در فوکوس یک چالش بزرگ است. محبوبیت تجزیه و تحلیل موجک در برنامه‌های ادغام تصویر درحال افزایش است.

¹ Positron Emission Tomography (PET)

² Magnetic Resonance Imaging (MRI)

PDF Compressor Free Version

قوانین تلفیقی برای زیر باندهای فرکانس پایین و زیر باندهای فرکانس بالا در این تحقیقات مورد توجه قرار گرفته است. در حال حاضر، قوانین همجوشی مرسوم ناکافی هستند زیرا روابط بین ضرایب فرعی با فرکانس پایین و فرکانس بالا را در نظر نمی گیرند، که اغلب ضرایب نادرستی را ایجاد می کنند، زیرا باندهای فرکانس پایین ادغام شده مقدار زیادی اطلاعات از عدم تمرکز را ذخیره می کنند. هدف این مطالعه استفاده هم زمان از تبدیل IHS و تبدیل موجک گسسته در سه سطح برای بهبود و ارتقاء همجوشی تصویر همراه با پاسخ سریع تر بوده است که قبلاً هر کدام از این دو تبدیل به صورت جداگانه در همجوشی دو تصویر استفاده شده ولی ترکیب این دو تبدیل برای همجوشی تا کنون در مقالات منتشر شده قبلی به آن اشاره ای نشده است.

۲- مواد و روش:

در مقایسه و بررسی عملکرد الگوریتم همجوشی ارائه شده در این مطالعه از تصاویر معتبر اطلس کل مغز که یک پایگاه داده معیار برای ارزیابی عملکرد روش های ترکیبی تصویر پزشکی چند وجهی که شامل چهار نوع تصویربرداری CT، MRI، PET و SPECT با توصیف ساختار طبیعی و غیر طبیعی مغز می باشد. که توسط Johnson و همکاران [۱۴] در دانشکده پزشکی هاروارد ایجاد شده است. استفاده کرده ایم. از تصاویر با ارزش این منبع در بسیاری از مقالات مربوط به همجوشی تصاویر استفاده گردیده است. تصاویر استفاده شده در این مطالعه شامل تصاویر Brain-Hemispheric در صفحه Trans Axial و در سه دسته داده هستند دسته اول تصاویر MRI T₁ weighted^۱ دسته دوم تصاویر PET FDG^۲ و دسته سوم تصاویر ترکیب شده برای مقایسه روش پیشنهادی می باشند. در هر کدام از سه دسته، تصاویر MRI، PET و کنترل متناظر پیش تر تثبیت شده و انطباق کاملی بین آن ها وجود دارد. اندازه همه تصاویر ۲۵۶×۲۵۶ پیکسل است. سیستم رنگی با کانال های قرمز، سبز و آبی (RGB) معمولاً توسط نمایشگرهای رایانه برای نمایش یک تصویر رنگی استفاده می شود. سیستم رنگ دیگری که به طور گسترده برای توصیف یک رنگ استفاده می شود، سیستم شدت، رنگ و اشباع (IHS) است. "شدت" نشان دهنده مقدار کل نور در یک رنگ است (به آن روشنایی نیز می گویند)، "رنگ" ویژگی رنگ است که با طول موج آن تعیین می شود، و "اشباع"، خلوص رنگ است [۹]. چندین نمایش ریاضی مختلف از تبدیل می تواند مقادیر سه بعدی RGB را به پارامترهای رنگ انسان یا همان پارامترهای IHS و بالعکس تبدیل کند. فراتر از سرعت محاسباتی، الگوریتم ها عمدتاً در انتخاب سیستم مختصات (مختصات استوانه ای یا کروی)، رنگ های اصلی (قرمز، زرد، آبی) که به عنوان نقطه مرجع رنگ استفاده می شود و روش مورد استفاده برای محاسبه مؤلفه شدت تبدیل متفاوت هستند [۱۵-۱۹]. یکی از تبدیل های رایج IHS بر اساس یک مدل رنگ استوانه ای است که با معادلات زیر توضیح داده شده است:

$$\begin{bmatrix} I \\ v_1 \\ v_2 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \frac{1}{\sqrt{3}} & \frac{1}{\sqrt{3}} & \frac{1}{\sqrt{3}} \\ \frac{1}{\sqrt{6}} & \frac{1}{\sqrt{6}} & -\frac{2}{\sqrt{6}} \\ \frac{1}{\sqrt{2}} & -\frac{1}{\sqrt{2}} & 0 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} R \\ G \\ B \end{bmatrix} \quad (1)$$

متغیرهای v_1 و v_2 که در معادله ی شماره ۱ مشاهده می شوند را می توان به عنوان محورهای X و Y در سیستم مختصات دکارتی در نظر گرفت در حالی که شدت I محور Z را نشان می دهد به این ترتیب رنگ (H) و اشباع (S) را می توان با روابط زیر معادل سازی کرد:

$$H = \tan^{-1} \left(\frac{v_2}{v_1} \right) \quad (2)$$

$$S = \sqrt{v_1^2 + v_2^2} \quad (3)$$

یکی دیگر از تبدیل های متداول IHS بر اساس مدل رنگی مثلثی است:

$$I = \frac{R + G + B}{3} \quad (4)$$

$$H = \begin{cases} \frac{G-B}{3I-B} & \text{if } B < R, G \\ \frac{B-R}{3I-R} & \text{if } R < B, G \\ \frac{R-G}{3I-G} & \text{if } G < R, B \end{cases} \quad (5)$$

$$S = \begin{cases} \frac{I-B}{I} & \text{if } B < R, G \\ \frac{I-R}{I} & \text{if } R < B, G \\ \frac{I-G}{I} & \text{if } G < R, B \end{cases} \quad (6)$$

¹ Using Short TE And TR Times
² Fluorodeoxyglucose

PDF Compressor Free Version

انتخاب تبدیل IHS مناسب: با توجه به ارزیابی‌های انجام شده توسط Al-Wassai, Kalyankar که شامل: انحراف از معیار، آنتروپی، ضریب همبستگی، نسبت سیگنال به نویز و شاخص انحراف که بین تصاویر اولیه و تصاویر پس از تبدیل IHS محاسبه شده‌اند. برای انجام مرحله اول این مطالعه تبدیل IHS ذکر شده در مطالعه‌ی ایشان را برای تبدیل فضای RGB به IHS برگزیدیم [۱۵، ۱۶].

$$\begin{bmatrix} I \\ v_1 \\ v_2 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \frac{1}{3} & \frac{1}{3} & \frac{1}{3} \\ -\frac{\sqrt{2}}{6} & -\frac{\sqrt{2}}{6} & \frac{\sqrt{2}}{6} \\ \frac{1}{\sqrt{2}} & \frac{-1}{\sqrt{2}} & 0 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} R \\ G \\ B \end{bmatrix} \quad (7)$$

$$\begin{bmatrix} \hat{R} \\ \hat{G} \\ \hat{B} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 1 & -\frac{1}{\sqrt{2}} & \frac{1}{\sqrt{2}} \\ 1 & -\frac{1}{\sqrt{2}} & -\frac{1}{\sqrt{2}} \\ 1 & \frac{1}{\sqrt{2}} & 0 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} I \\ v_1 \\ v_2 \end{bmatrix} \quad (8)$$

در این مطالعه تبدیل IHS معرفی شده در معادلات ۲، ۳، ۷ و ۸ را به‌عنوان تبدیل IHS خود برگزیده‌ایم.

تبدیل موجک^۱ یک فناوری بسیار محبوب است که در طرح همجوشی تصویر در سطح پیکسل استفاده می‌شود. ایده اصلی روش موجک استفاده از تجزیه و تحلیل چند وضوحی است که توسط Mallat^۲ پیشنهاد شده است [۲۰]. تصاویر ورودی باید به حوزه فرکانس‌های مختلف تجزیه شوند و مرحله کلیدی در آمیختگی تصویر براساس موجک‌ها، ترکیب ضرایب است، یعنی فرایند ادغام ضرایب به‌روشی مناسب برای به‌دست آوردن بهترین کیفیت در تصویر ذوب شده است. روش تبدیل موجک می‌تواند به‌طور موثر عملکرد جزئیات فضایی را افزایش دهد و ویژگی‌های طیفی را حفظ کند. اما تصویر ذوب شده دارای چند افکت بلوک^۳ است که تأثیر جدی بر کاربرد این تصویر تلفیقی خواهد گذاشت [۱۲]. دو گروه اصلی از تبدیل وجود دارد، پیوسته و گسسته. تبدیل موجک گسسته مورد توجه ویژه است که یک بانک فیلتر دو کاناله (همراه با کاهش نمونه برداری) را به‌طور تکراری روی باند Low pass (در ابتدا سیگنال اصلی) اعمال می‌کند. نمایش موجک سپس از باند Low pass در کمترین وضوح و باندهای با High Pass به‌دست آمده در هر مرحله تشکیل شده است. این تبدیل قابل برگشت و غیر زائد است [۱، ۱۱، ۲۱، ۲۲].

عملکردی است.

$$\psi_{m,n}(x) = |a|^{-1/2} \psi\left(\frac{x-b}{a}\right), \quad a, b \in R, \quad a \neq 0 \quad (9)$$

تبدیل ویولت یک خانواده

$\psi_{a,b}$ با حرکت و انعطاف پذیری عملکرد دریافت می‌شود. ψ که شرط را برآورده می‌کند:

$$\int_R \psi(x) dx \quad (10)$$

معمولاً ψ به عنوان ویولت اساسی نامیده می‌شود. با توجه به دلخواه $f \in L^2(R)$ ، اگر $\psi \in L^2(R)$ ، ما تعاریف زیر را ارائه می‌دهیم:

تعریف ویولت پیوسته:

$$w_f(a,b) = R \bar{\psi}(x) f(x) dx = \frac{1}{\sqrt{|a|}} \int \bar{\psi}\left(\frac{x-b}{a}\right) f(x) dx \quad (11)$$

تعریف ویولت گسسته:

$$C_{(m,n)}(f) = \int_{-\infty}^{\infty} \psi_{m,n}(x) f(x) \quad (12)$$

$$\psi_{m,n}(x) = a^{-\frac{m}{2}} \psi(a_0^{-m} x - nb_0) \quad 0 < a_0 < 1, \quad b_0 \neq 0 \quad (13)$$

از آنجا که تصویر سیگنال 2D است، ما عمدتاً بر روی تغییرات موجک 2D تمرکز خواهیم کرد. با عملکرد مقیاس گذاری یک بعدی، می‌توان مقیاس‌های دو بعدی و موجک قابل تفکیک را ارائه داد: [۲۳]

¹ Wavelet transform
² Stephane Georges Mallat
³ Block Effects

PDF Compressor Free Version



$$\varphi(x, y) = \varphi(x), \varphi(y) \quad (14)$$

$$\varphi^H(x, y) = \varphi(x), \varphi(y) \quad (15)$$

$$\varphi^V(x, y) = \varphi(x), \varphi(y) \quad (16)$$

$$\varphi^D(x, y) = \varphi(x), \varphi(y) \quad (17)$$

در جایی که نمادهای H^1 , V^2 و D^3 به معنای ضرایب موجک جهت دار هستند. توابع پایه تحول به صورت زیر تعریف می‌شوند: [۲۳]

$$\varphi_{j,m,n}(x, y) = 2^{\frac{j}{2}} \varphi(2^j x - m, 2^j y - n) \quad (18)$$

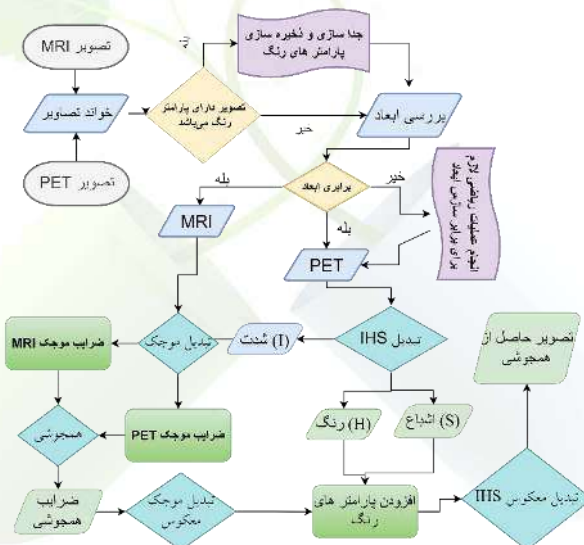
$$\psi_{j,m,n}^i(x, y) = 2^{\frac{j}{2}} \varphi(2^j x - m, 2^j y - n) \quad (19)$$

$$i = \{H, V, D\} \quad (20)$$

بنابراین، از تبدیل ویولت دو بعدی حاصل می‌توان در یک تصویر $f(x, y)$ به اندازه $M \times N$ استفاده کرد. [۲۳، ۲۴]

$$w_{\varphi}(j_0, m, n) = \frac{1}{\sqrt{MN}} \sum_{x=0}^{M-1} \sum_{y=0}^{N-1} f(x, y) \varphi_{j_0,m,n}(x, y) \quad (21)$$

روش پیشنهادی همجوشی تصویر با استفاده از تبدیل موجک و تبدیل IHS به‌این صورت است. به‌طور کلی، اندازه هر تصویر برای همجوشی ممکن است یکسان نباشد. مقدار هر پیکسل در تصاویر PET و MRI معمولاً دو بایت طول می‌کشد. بدون از دست دادن کلیت، ۲۵۶ سطح خاکستری را برای آزمون عملکرد همجوشی می‌گیریم. تصویر PET ابتدا با استفاده از تبدیل IHS تجزیه می‌شود و بنابراین اطلاعات منطقه با فعالیت بالا با استفاده از "زاویه رنگ" حاصل از تبدیل IHS از منطقه فعالیت کم تصویر PET متمایز می‌شود. فعالیت زیاد و فعالیت کم مناطق تصویر PET به ترتیب اطلاعات تشریحی و طیفی بیشتری را به‌همراه دارد. از این رو هر دو منطقه با فعالیت زیاد و فعالیت کم با استفاده از تبدیل موجک برای به‌دست آوردن ضرایب فرکانس بالا و پایین تجزیه می‌شوند. سپس از تصویر MRI تبدیل موجک گرفته و تصویر را به فرکانس بالا و فرکانس پایین به تجزیه می‌کنیم. سپس ضرایب فرکانس بالا تصاویر PET و MR را با استفاده از روش میانگین‌سازی ترکیب می‌کنیم و تبدیل موجک معکوس را انجام می‌دهیم تا نتیجه همجوشی تصویر برای خروجی فرکانس بالا بدست آید. به‌همین ترتیب با ترکیب ضرایب فرکانس پایین تصاویر PET و MR در یک مجموعه کامل از ضرایب موجک انجام تبدیل موجک معکوس، می‌توان نتیجه همجوشی تصویر را برای منطقه کم فعالیت به‌دست آورد. سرانجام همجوشی تصویر با اعوجاج رنگ کمتر و بدون از دست دادن اطلاعات ساختاری استخراج و نمایش داده می‌شود شکل شماره ۱ بیانگر الگوریتم همجوشی پیشنهادی می‌باشد.



¹ Horizontal
² Vertical
³ Diagonal

PDF Compressor Free Version



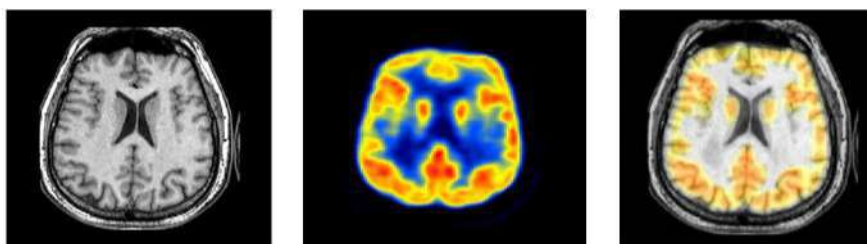
شکل ۱: الگوریتم همجوشی پیشنهادی

۳- تجزیه و تحلیل آماری:

ارزیابی عملکرد همجوشی یک کار چالش برانگیز است زیرا حقیقت در اکثر برنامه‌ها در دسترس نیست. محققان پارامترهای مختلفی را برای ارزیابی عملکرد همجوشی پیشنهاد و استفاده کرده‌اند. برای انجام مقایسه‌ی قابل استناد تصاویر به دست آمده از الگوریتم همجوشی پیشنهادی و تصاویر معتبر سایت دانشگاه هاروارد و مطالعه دانشور و همکاران [۲۵، ۲۶] با استفاده از پارامترهای آماری معرفی شده توسط Kumar در شرایط یکسان مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفته است [۲۷]. این تجزیه و تحلیل و اجرای الگوریتم همجوشی پیشنهادی در نرم افزار MATLAB نسخه (R2019b) پیاده‌سازی و اجرا شده است. این نتایج که در ۴ قسمت به ترتیب با پارامترهای اختلاف گرادیان متوسط، اطلاعات متقابل، محاسبه انحراف از معیار و محاسبه فرکانس فضایی بررسی شده اند که در بیشتر موارد روش پیشنهادی در این مطالعه نتایج بهتری به دست آمده است. در جدول ۱ تمامی نتایج، دسته بندی شده و در ۶ دسته آمده است.

۴- یافته‌ها:

شکل ۲ نتایج اعمال روش پیشنهادی را در تصاویر انتخاب شده نشان می‌دهد. همان گونه که به صورت بصری مشاهده می‌شود که الگوریتم پیشنهادی به طور قابل ملاحظه‌ای اطلاعات مکانی را افزایش می‌دهد اما توانایی کافی برای انتقال کامل تمام طیف‌های رنگ را ندارد. فرآیند استخراج ویژگی‌های مکانی توسط موجک bior3.7 این ویژگی را به روش جدید داده که حاوی اطلاعات مکانی بیشتری نسبت به بقیه باشد. این موضوع با استفاده از روش‌های ارزیابی کمی قابل ثبات است. در اختلاف گرادیان متوسط الگوریتم همجوشی پیشنهادی عمل کرد بهتری را نسبت به داده‌های کنترلی دارد. در اطلاعات متقابل نتایج به دست آمده بیانگر هیچ بهبود یا تضعیفی نسبت به داده‌های کنترلی نمی‌باشد و قابل مقایسه نیست. در انحراف از معیار متوسط الگوریتم همجوشی پیشنهادی عمل کرد بهتری را نسبت به داده‌های کنترلی دارد. در جدول شماره ۲ مقایسه الگوریتم پیشنهادی با روش‌های ترکیبی دیگر ذکر شده در مطالعه‌ی Jiao و همکاران [۱۶] همچون ترکیب دو روش IHS و PCA و یا ترکیب دو روش DWT و Entropy نشان می‌دهد که روش پیشنهادی ما دارای عملکرد بهتری می‌باشد به خصوص در پارامترهای اطلاعات متقابل و فرکانس فضایی.



تصویر ورودی MRI

تصویر ورودی PET

تصویر حاصل از همجوشی

شکل ۲- تصویر حاصل از همجوشی دو تصویر PET و MRI

DATA_set_4	24091/94	0/00000	4/30603	0/00000	71/55268	0/00000	116/401	0/00000
DATA_set_5	64834/43	43/35544	3/80894	3/71924	54/36436	48/7354	80/915	82/243
DATA_set_6	90657/44	44/28775	3/68579	3/69763	68/68298	74/1712	79/009	82/583

بر حسب دسی بل (db)

جدول ۲	مقایسه عملکرد همجوشی		
	Qab/f	SF	MI
IHS+DWT	0.4444	92.0586	3.6681
IHS+PCA	0.4652	16.4145	1.1666

¹ Average Gradient (AG)

² Mutual Information (MI)

³ Standard Deviation (SD)

⁴ Spatial Frequency (SF)

⁵ تصویر حاصل از روش پیشنهادی

⁶ تصاویر معتبر روش‌های دیگر

PDF Compressor Free Version

MoR+MR	0.6259	29.2607	1.0768
DWT+Entropy	0.4003	14.3663	1.1599
NSCT+PCNN	0.2269	25.9504	0.8447
JSP+AR	0.1899	7.8226	0.8093
LES+DC	0.2557	7.6548	1.1558

بر حسب دسی بل (db)

همان طور که از جدول شماره ۲ می توان استنتاج کرد روش پیشنهادی ما موفق به کسب 92.0586 دسی بل در حوزه فرکانس فضایی شده است که نسبت به 29.2607 دسی بل که بیشترین مقدار به دست آمده بین روش های دیگر است که از روش MoR+MR به دست آمده بسیار بیشتر است این موضوع نشان دهنده برتری روش ما می باشد. همین طور می توان استنتاج کرد که روش پیشنهادی ما موفق به کسب 3.6681 دسی بل در حوزه اطلاعات متقابل شده است که بیشترین مقدار در بین روش های دیگر است.

۵- بحث و نتیجه گیری:

در این مطالعه به بررسی روش همجوشی تصاویر ساختاری و کارکردی MRI و PET جهت درک بهتر تصاویر پزشکی که بصورت رنگی هستند پرداخته ایم. با بررسی الگوریتم ها و نتایج همجوشی روش IHS و تکنیک همجوشی DWT به نقاط ضعف و قدرت آنها پی برده ایم. همجوشی تصویر با استفاده از الگوریتم پیشنهاد شده در مطالعه می تواند اطلاعات رنگی را از تصویر PET و اطلاعات موجود در تصویر MRI را که تصویری با رزولوشن مکانی بالایی دارد بدون از دست دادن اطلاعات تشریحی حفظ کند. روش پیشنهادی با روش همجوشی ساده DWT معمولی متفاوت است زیرا روش ما تجزیه موجک را با سه سطح برای مناطق کم و فعالیت بالا انجام می دهد. نتایج حاصل از روش همجوشی پیشنهاد شده با آنالیزهای بصری نشان می دهد که روش پیشنهاد شده در این مطالعه دارای نتایج قابل قبولی است. ابزارهای آنالیز آماری از قبیل اختلاف گرادیان متوسط، اطلاعات متقابل، محاسبه انحراف از معیار، محاسبه فرکانس فضایی اثبات می کنند که الگوریتم پیشنهادی به طور قابل ملاحظه ای اطلاعات مکانی را افزایش می دهد و اعوجاج رنگ را در مقایسه با روش های همجوشی دیگر افزایش می دهد. این روش تأثیر عدم تعادل تصویر و پدیده تاری تصویر حاصل از همجوشی را از بین برد، وضوح را بهبود بخشید و اطلاعات مرجع بیشتری را در اختیار پزشکان قرار داد. ارزیابی های آماری، ارزیابی های بصری را تصدیق می کنند. نتایج روش پیشنهادی ارائه شده می تواند با روش های PCA، IHS، Brovey، DWT و NSCT مورد بررسی کیفی قرار گیرد.

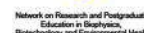
۶- مراجع:

- [1] Haribabu, M., C.H. Bindu, and K.S. Prasad. Multimodal medical image fusion of MRI-PET using wavelet transform. in 2012 International Conference on Advances in Mobile Network, Communication and Its Applications. 2012. IEEE.
- [2] Bercovich, E. and M.C. Javitt, Medical imaging: from roentgen to the digital revolution, and beyond. Rambam Maimonides medical journal, 2018. 9(4).
- [3] Scatliff, J.H. and P.J. Morris, From Roentgen to magnetic resonance imaging: the history of medical imaging. North Carolina medical journal, 2014. 75(2): p. 111-113.
- [4] Haddadpour, M., S. Danishvar, and H. Seyedarabi, CT and MRI Image Fusion Based On 2-D Hilbert Transform. 2017.
- [5] Cetin, M. and A. Tepecik, Intensity-hue-saturation-based image fusion using iterative linear regression. Journal of Applied Remote Sensing, 2016. 10(4): p. 045019.
- [6] Biao, G., Z. Chen-chen, and L. Heng. A new fusion rule of multi-focus image fusion based on wavelet transform. in Proceedings of the 2018 2nd International Conference on Algorithms, Computing and Systems. 2018.
- [7] Chen, S., et al., SAR and multispectral image fusion using generalized IHS transform based on à trous wavelet and EMD decompositions. IEEE Sensors Journal, 2010. 10(3): p. 737-745.
- [8] Hong, G.H.G. and Y.Z.Y. Zhang. High resolution image fusion based on wavelet and IHS transformations. in 2003 2nd GRSS/ISPRS Joint Workshop on Remote Sensing and Data Fusion over Urban Areas. 2003. IEEE.
- [9] Zhang, Y. and G. Hong, An IHS and wavelet integrated approach to improve pan-sharpening visual quality of natural colour IKONOS and QuickBird images. Information Fusion, 2005. 6(3): p. 225-234.
- [10] Zhu, X. and W. Bao, Investigation of Remote Sensing Image Fusion Strategy Applying PCA to Wavelet Packet Analysis Based on IHS Transform. Journal of the Indian Society of Remote Sensing, 2019. 47(3): p. 413-425.
- [11] Li, B. and J. Wei. Remote sensing image fusion based on IHS transform, wavelet transform, and HPF. in Image Processing and Pattern Recognition in Remote Sensing. 2003. International Society for Optics and Photonics.
- [12] Ming, L. and S.H. Li. An Improved Image Fusion Algorithm Based on IHS and Wavelet Transform. in Applied Mechanics and Materials. 2013. Trans Tech Publ.
- [13] Daneshvar, S. and H. Ghassemian, MRI and PET image fusion by combining IHS and retina-inspired models. Information fusion, 2010. 11(2): p. 114-123.
- [14] K. A. Johnson, J.A.B., The whole brain atlas. p. The whole brain atlas [Online], Available: <http://www.med.harvard.edu/aanlib/>.
- [15] Al-Wassai, F., N. Kalyankar, and A. Al-Zuky, The IHS Transformations Based Image Fusion. 2011.

PDF Compressor Free Version



- [16] Du, J., et al., An overview of multi-modal medical image fusion. *Neurocomputing*, 2016. 215: p. 3-20.
- [17] Kamble, A., C. Maisheri, and P. Upadhyay, HSV, IHS and PCA Based Image Fusion: A Review. *International Journal of Engineering and Management Research (IJEMR)*, 2016. 6(1): p. 164-167.
- [18] Li, N., J.-X. Zhang, and D. Zhou. Multi-Exposure Images Fusion Based on IHS Transformation. in *Computer Science and Artificial Intelligence: Proceedings of the International Conference on Computer Science and Artificial Intelligence (CSAI2016)*. 2018. World Scientific.
- [19] Sreelekshmi, A., Saturation IHS Image Fusion: A New Method of Image Fusion. *International Journal of Computer Applications*, 2016. 155(14).
- [20] Mallat, S.G., A theory for multiresolution signal decomposition: the wavelet representation, in *Fundamental Papers in Wavelet Theory*. 2009, Princeton University Press. p. 494-513.
- [21] Nikolov, S., et al., Wavelets for image fusion, in *Wavelets in signal and image analysis*. 2001, Springer. p. 213-241.
- [22] Pajares, G. and J.M. De La Cruz, A wavelet-based image fusion tutorial. *Pattern recognition*, 2004. 37(9): p. 1855-1872.
- [23] Wang, A., H. Sun, and Y. Guan. The application of wavelet transform to multi-modality medical image fusion. in *2006 IEEE International Conference on Networking, Sensing and Control*. 2006. IEEE.
- [24] A. N. Wang, H.J.S., A Survey on Multisensor Image Fusion Techniques. *The seventh International Conference on Electronic Measurement and Instruments*, 2005.
- [25] س. دانشور، ط. اکبریور، افزایش کیفیت ادغام تصاویر MRI و PET با استفاده از ترکیب موجک گابور و مدل شبکه‌ای. ۱۳۹۴.
- [26] ب. کلفجه نویریان، س. دانشور، ع. عباسی، ادغام تصاویر پزشکی MRI, PET با استفاده از ترکیب مدلهای YCBCR و موجک in اولین کنفرانس بازشناسی الگو و پردازش تصویر ایران. ۱۳۹۱.
- [27] Kumar, B.S., Multifocus and multispectral image fusion based on pixel significance using discrete cosine harmonic wavelet transform. *Signal, Image and Video Processing*, 2013. 7(6): p. 1125-114



Fusion of MRI and PET images using wavelet transform And IHS transform to better understand medical images

Mohammad Reza Janani¹, Mahmoud Nazarpour^{1,2 *}

¹ Faculty of Health and Medical Engineering, Islamic Azad University, Tehran Medical Sciences, Tehran, Iran

² Faculty of Paramedicine, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, IRAN

✉ nazarpourm@tbzmed.ac.ir

✉ mnazarpour@yahoo.co.uk

Abstract: Medical imaging devices are divided into two categories: anatomical and physiological. Anatomical devices provide a descriptive map of the body by distinguishing hard and soft tissue from each other, and physiological devices categorize places by recognizing the intensity of fluid flow in the body and blood circulation. Physiological devices such as positron emission radiography (PET) are very valuable in diagnosing various disorders of the body. Certainly, in the descriptive definition of PET images, however, there are sometimes limitations in its use and benefits, and to overcome this problem, fusion of magnetic resonance imaging (MRI) images with PET of the same parts of the body is used.

The aim of this study was to combine both wavelet transform and IHS to combine PET and MRI images, which have not been mentioned in previous published articles. This combination is done by first taking the IHS converted PET image, then the wavelet transform from this image and the MRI image, and fusion is performed. The results obtained from the method proposed in the study show that this method has obtained better results in most statistical parameters compared to similar studies and has increased the information related to the intended application and has a significant impact on the physician's diagnosis.

Keywords: Image fusion, wavelet transform, positron emission Tomography (PET), magnetic resonance imaging (MRI), IHS (intensity hue saturation) conversion

PDF Compressor Free Version



بیوانفورماتیک

Bioinformatics



PDF Compressor Free Version



سخنرانی‌ها

Lectures

PDF Compressor Free Version

عقیده کاوی نظرات مرتبط با دارو با استفاده از یادگیری چند نمونه‌ای مبتنی بر ماشین‌های

بردار پشتیبان

زهره کریمی^{۱*}

^۱ دانشکده فنی و مهندسی، دانشگاه دامغان، دامغان، ایران

du.ac.ir@z.karimi

چکیده: افزایش روزافزون نظرات کاربران در مورد محصول یا رخداد خاص در فضای مجازی، منجر به بروز زمینه تحقیقاتی عقیده کاوی شده است که کاربردهای زیادی در اقتصاد، سیاست، پزشکی و غیره دارد. هدف عقیده کاوی، تحلیل خودکار نظرات کاربران است و از کاربردهای مهم آن، تحلیل خودکار نظرات کاربران در مورد کارایی و اثرات جانبی داروها است. عقیده کاوی با استفاده از روش‌های یادگیری ماشین بسیار مورد توجه قرار گرفته است و تمرکز اکثر پژوهش‌ها روی یادگیری ماشین نظراتی است. از روش‌های رو به رشد در یادگیری ماشین، روش یادگیری چند نمونه‌ای (MIL) است که نیاز به داده‌های برچسب‌دار کمتری در مقایسه با روش‌های باناظر دارد. در MIL، داده‌ها در کیسه‌هایی گروه بندی شده و در فرایند آموزش از برچسب کیسه به جای برچسب هر نمونه برای یادگیری استفاده می‌شود. هدف این پژوهش بررسی نتیجه‌ی اعمال روش‌های یادگیری چند نمونه‌ای روی نظرات مرتبط با داروها است. در این مقاله ابتدا، بردار فرکانس کلمات-معکوس فرکانس سند از نظرات استخراج شده و سپس، روش توسعه یافته‌ی ماشین بردار پشتیبان استاندارد برای یادگیری چند نمونه‌ای جهت پیش‌بینی مثبت یا منفی بودن نظرات مرتبط با دارو اعمال می‌شود. ارزیابی‌های انجام شده روی مجموعه استاندارد Drug، بر اساس معیارهای F1 و دقت، کارایی روش پیشنهادی را در مقایسه با روش استاندارد ماشین بردار پشتیبان تایید می‌کند.

کلیدواژه‌ها: عقیده کاوی، نظرات مرتبط با دارو، یادگیری چند نمونه‌ای، ماشین بردار پشتیبان، سیستم‌های دارویی.

۱- مقدمه

با پیشرفت روز افزون تکنولوژی، امکانات زیادی جهت ایجاد نظرات توسط افراد در مورد رخدادهای و اشیای گوناگون و در دسترس عموم قرار گرفتن آن‌ها پدید آمده است. شبکه‌های اجتماعی، بلاگ‌ها و ... نمونه‌هایی از این امکانات هستند. رشد روزافزون نظرات تولید شده توسط کاربران، منجر به ایجاد زمینه‌ی تحقیقاتی جدید و رو به گسترشی در پردازش زبان طبیعی به نام عقیده کاوی شده است که هدف آن، تحلیل خودکار نظرات کاربران است. این زمینه‌ی جدید پژوهشی، عقیده کاوی، نظر کاوی یا تحلیل احساس نیز نامیده می‌شود و دامنه‌ی گسترده‌ای از کاربردها از جمله، اقتصاد، سیاست، پزشکی، بازاریابی و ... را تحت پوشش خود قرار می‌دهد [1]. در زمینه‌ی علم دارو، تحلیل خودکار نظرات کاربران، امکان تحلیل تعداد زیادی نظرات افراد در خصوص کارایی و اثرات جانبی داروها را فراهم می‌کند که جهت بهبود سیستم‌های مراقبت دارویی بکار می‌رود.

در سال‌های اخیر، روش‌هایی برای عقیده کاوی با استفاده از تکنیک‌های پردازش زبان طبیعی و یادگیری ماشین ارائه شده است. عقیده کاوی در سه سطح سند، جمله یا جنبه می‌تواند انجام شود. عقیده کاوی در سطح سند یا جمله، یک مساله دسته بندی متن است که هدف آن، پیش‌بینی مثبت، منفی یا خنثی بودن کل نظر (در سطح سند) یا هر جمله‌ی نظر (در سطح جمله) است. عقیده کاوی در سطح جنبه، در سطح ریزدانه‌ی بیشتری انجام می‌شود. عقیده کاوی در مقایسه با روش‌های دسته بندی متن رایج دارای چالش‌های بیشتری است. کوتاه بودن متون، تنگ بودن ماتریس داده استخراج شده از متن و وجود کلمات عامیانه از جمله چالش‌های این مساله هستند. از چالش‌های پیش‌بینی تمایل موجود در نظرات، هزینه‌ی بدست آوردن داده‌های برچسب‌دار در روش‌های باناظر است. لذا پیشنهاد می‌شود به جای رویکردهای باناظر که به صورت رایج در این زمینه اعمال شده‌اند، از روش‌هایی استفاده شود که نیاز آن‌ها به برچسب داده‌ها در مقایسه با روش‌های باناظر کمتر باشد. روش یادگیری چند نمونه‌ای (MIL) از رویکردهایی است که بدین منظور در ادبیات یادگیری ماشین پیشنهاد شده و بسیار مورد توجه قرار گرفته است [2].

در روش یادگیری چند نمونه‌ای، داده‌های آموزشی در مجموعه‌هایی که کیسه نامیده می‌شوند، قرار داده می‌شوند و نظارت مورد نیاز در مرحله‌ی آموزش از طریق برچسب کیسه‌ها و نه تمام نمونه‌ها فراهم می‌شود. نیاز به برچسب‌گذاری تعداد زیادی داده در روش‌های باناظر، صرف هزینه و زمان زیادی را می‌طلبد، روش‌های MIL با استفاده از کیسه‌هایی که نمونه‌های برخی از داده‌ها در آن‌ها می‌تواند نامشخص باشد، یادگیری را انجام می‌دهند. بدین صورت، زمان و هزینه‌ی مورد نیاز برای برچسب‌گذاری داده‌ها کاهش می‌یابد. این روش‌ها در سال‌های اخیر در کاربردهای زیادی مورد توجه قرار گرفته‌اند [3, 4]. تمرکز این مقاله روی یادگیری چند نمونه‌ای نظرات کاربران در خصوص داروها در سطح سند است. از آن‌جا که در رویکردهای باناظر عقیده کاوی، ماشین بردار پشتیبان (SVM) به موفقیت خوبی دست یافته است [5, 6, 7]، بهره‌گیری از توسعه یافته‌ی SVM برای MIL (mi-SVM) مدنظر خواهد بود.

در ادامه، در ابتدا، دانش زمینه و پژوهش‌های مرتبط به ترتیب در بخش‌های ۲ و ۳ بررسی شده و سپس در بخش ۴ روش پیشنهادی شرح داده می‌شود. روش ارزیابی و نتایج در بخش ۵ آمده است و نهایتاً در بخش ۶ جمع‌بندی و نتیجه‌گیری ارائه می‌شود.

PDF Compressor Free Version

۲- دانش زمینه

در این بخش روش یادگیری چندنمونه ای شرح داده شده و سپس مساله ی بهینه سازی SVM بیان می گردد.

۲-۱ یادگیری چندنمونه ای

یادگیری چندنمونه ای، نوعی یادگیری بانظر ضعیف است که در آن، داده های آموزشی در مجموعه هایی که کیسه نامیده می شوند قرار می گیرند. اطلاعات برچسب کیسه ها موجود بوده و برچسب نمونه ها در دسترس نیست. این شیوه یادگیری در سال های اخیر بسیار مورد توجه قرار گرفته است، از آنجا که برچسب گذاری کیسه ها در مقایسه با برچسب گذاری نمونه ها هزینه کمتری دارد. کاربردهای تشخیص شی، الگوریتم های تشخیص بیماری به کمک رایانه، پیش بینی تاثیر دارو، دسته بندی صدا و متن از کاربردهای مهم یادگیری چندنمونه ای هستند [2].

در یادگیری به شیوه رایج، فرض بر آن است که مجموعه داده های برچسب دار $(x_i, y_i) \in \mathbb{R}^d \times \mathcal{Y}$ که به صورت مستقل از توزیع ناشناخته نمونه برداری شده اند در دسترس هستند و هدف، یادگیری تابعی $f: \mathbb{R}^d \rightarrow \mathcal{Y}$ است که دسته بند نامیده می شود. در این جا تمرکز روی دسته های دودویی است یعنی $\mathcal{Y} = \{-1, 1\}$. یادگیری چندنمونه ای تعمیم این شیوه یادگیری است که فرض ضعیف تری در مورد داده های برچسب دار دارد. در MIL، الگوهای ورودی در کیسه هایی گروه بندی شده و برچسب به هر کیسه (و نه به هر نمونه) نسبت داده می شود. به بیان دقیق تر، الگوهای $x_1, \dots, x_n$ ، در کیسه های $B_1, \dots, B_m$ ، $B_I = \{x_i: i \in I\}$ گروه بندی شده اند، I مجموعه اندیس های هر کیسه را نشان می دهد و در حالت کلی، کیسه های گوناگون با یکدیگر اشتراک ندارند ($I \subseteq \{1, \dots, n\}$). به هر کیسه B_I یک برچسب Y_I نسبت داده شده است. برچسب کیسه ها به این صورت مشخص می شود که کیسه های منفی فقط شامل نمونه های منفی هستند و در کیسه های مثبت، حداقل یک نمونه با برچسب مثبت وجود دارد. در حالت کلی، رابطه ی بین $\mathcal{Y}_I$ و کیسه ی دربرگیرنده ی B_I, x_i به صورت $Y_I = \max_{i \in I} y_i$ یا با مجموعه ای از قیود خطی به صورت زیر بیان می شود:

$$\sum_{i \in I} \frac{y_i + 1}{2} \geq 1, \forall I \text{ s.t. } Y_I = 1, y_i = -1, \forall I \text{ s.t. } Y_I = -1 \quad (1)$$

یک تابع $f: \mathbb{R}^d \rightarrow \mathcal{Y}$ تابع جداکننده ی MIL نامیده می شود اگر با توجه به داده های چندنمونه ای، برای تمام کیسه ی B_I شرط زیر برقرار باشد:

$$\text{Sgn}(\max_{i \in I} f(x_i)) = Y_I \quad (2)$$

۲-۲ SVM

SVM یک روش دسته بندی بانظر مبتنی بر تئوری یادگیری آماری است که کاربرد موفقی در مسئله ی عقیده کاوی داشته است [6, 8] مساله ی بهینه سازی SVM استاندارد به صورت زیر است:

$$\begin{aligned} \min_{w, b, \xi} \quad & \frac{1}{2} \|w\|^2 + C \sum_{i=1}^m \xi_i \\ \text{such that } \forall i, \quad & 1 \leq i \leq n: \quad y_i (< w, \phi(x_i) > + b) \geq 1 - \xi_i, \xi_i \geq 0 \\ & , y_i \in \{+1, -1\} \end{aligned} \quad (3)$$

راه حل مساله ی مذکور به صورت $f(x) = < w, \phi(x) > + b$ است، $< \cdot, \cdot >$ نشان دهنده ی ضرب داخلی است، $w \in \mathbb{R}^d$ بردار وزن و $\phi(\cdot): \mathbb{R}^d \rightarrow \mathbb{R}^D$ تابع کرنل^۱ است که جهت انتقال داده به فضای با ابعاد بالاتر، D ، به امید یافتن یک ابرصفحه ی خطی در آن فضا بکار می رود. b بایاس و ξ_i متغیر slack است. در این مقاله مجال پرداخت به جزئیات مربوط به کرنل و قدرت تعمیم SVM نیست، برای مطالعه ی جزئیات به [9] مراجعه شود.

۳- پژوهش های مرتبط

در این بخش، ابتدا مرور مختصری روی روش های عقیده کاوی در سطح سند داریم و سپس روش های عقیده کاوی اعمال شده روی نظرات مرتبط با دارو با تمرکز بیشتر بررسی می شود. SVM، دسته بند بیزین و بیشینه آنتروپی از روش های اعمال شده روی عقیده کاوی هستند [10]. مشخصه های تک گرام و دو گرام از جمله ویژگی هایی هستند که جهت استخراج بردار از متن بکار رفته اند. شبکه های عصبی و SVM نیز روی دو مجموعه داده ی متعادل و نامتعادل اعمال شده اند و نتیجه ی آن ها از جنبه های گوناگون با یکدیگر مقایسه شده است [11]. Tang یک بازنمایی معنایی مخصوص نظرات کاربران را پیشنهاد داده است و عقیده کاوی

¹ Kernel

PDF Compressor Free Version

در سطح سند را انجام داده است [12]. با توجه به ویژگی تنک بودن ماتریس‌های بازنمایی‌های رایج عقیده‌کاوی بازنمایی تنک^۲ برای عقیده‌کاوی پیشنهاد شده است [7]. پژوهش‌هایی نیز در زمینه یادگیری چندنمونه‌ای جهت عقیده‌کاوی انجام شده است [13, 14, 15].

عقیده‌کاوی در کاربردهای گوناگون تاکنون اعمال شده هر چند، در زمینه نظرات مرتبط با دارو پژوهش‌های اندکی انجام شده است. اولین پژوهش در زمینه تحلیل خودکار نظرات در مورد داروها با استفاده از قوانین [16] و منابع واژگان احساسی [17, 18] از جمله SentiWordNet [19] است. منابع واژگان احساسی مجموعه‌ای شامل لغات با بار احساسی مثبت یا منفی و امتیاز این لغات است. این امتیاز با توجه به نقش گرامری کلمات می‌تواند متفاوت باشد. الگوریتم‌های دسته‌بندی بانظر موفق در زمینه عقیده‌کاوی شامل دسته‌بندی بیزین ساده، درخت‌های تصمیم، دسته‌بند k-زیدیکترین همسایه و SVM از دسته‌بندهایی هستند که جهت تخمین میزان قطبیت (مثبت، منفی یا خنثی بودن) پست‌های تویت‌های مرتبط با سلامتی بررسی و مقایسه شده است [20]. Tanveer و همکاران از کیسه کلمات^۳ (BoW) برای بازنمایی نظرات استفاده کرده‌اند [21]. Mishra و همکاران یک سیستم مبتنی بر ماشین بردار پشتیبان را جهت تعیین قطبیت نظرات مرتبط با دارو پیشنهاد داده‌اند که از منبع واژگان SentiWordNet جهت امتیازدهی به توکن‌ها بهره برده است [22].

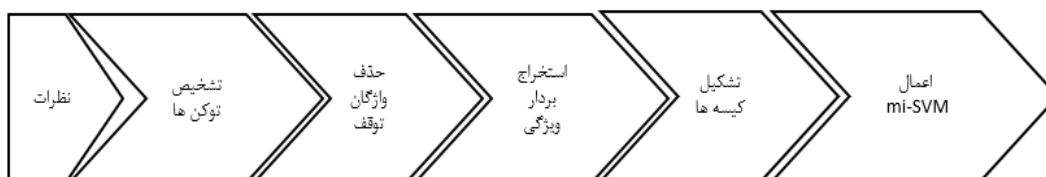
Gräber و همکاران یک مجموعه داده از نظرات در زمینه داروها را از سایت Drugs.com جمع‌آوری کرده‌اند که شامل نظرات بیماران و متخصصین سلامتی در مورد داروها است [23]. آن‌ها از رگرسیون لجستیک برای دسته‌بندی این نظرات استفاده کرده‌اند. یادگیری عمیق نیز در سال‌های اخیر، جهت دسته‌بندی نظرات مرتبط با دارو بکاررفته است [24]. ارائه‌ی کدگذاری شده‌ی دو مسیر از انتقال دهنده‌ها^۴ از مدل‌های معروف یادگیری عمیق است که کاربردهای زیادی در پردازش متن داشته است. این مدل جهت دسته‌بندی نظرات مرتبط با داروها بکار رفته است [25]. معماری‌های گوناگون یادگیری عمیق از جمله شبکه‌های عصبی کانولوشنال، شبکه‌های عصبی بازگشتی^۵ با حافظه‌ی کوتاه مدت^۶ روی نظرات مرتبط با دارو اعمال شده و با یکدیگر مقایسه شده‌اند [24]. بر اساس دانش نویسنده، تاکنون تاثیر یادگیری چندنمونه‌ای بر این مجموعه داده بررسی نشده است.

۴-روش پیشنهادی

هدف این مقاله، اعمال روش یادگیری چندنمونه‌ای mi-SVM به داده‌های نظرات مرتبط با داروها است. گام‌های روش اعمال شده در شکل ۱ آمده است. ابتدا توکن‌ها که همان کلمات هستند از نظرات استخراج شده، سپس کلمات توقف^۷ از لیست کلمات حذف می‌شود، این کلمات، کلماتی همچون the, to و ... هستند که زیاد تکرار می‌شوند اما حاوی بارمعنایی خاصی نیستند. سپس، بردار ویژگی مربوط به هر نظر استخراج می‌شود. برای این کار از مشخصه‌ی رایج فراوانی کلمات-معکوس فراوانی سند (tf-idf) استفاده می‌شود که رابطه‌ی آن به صورت زیر است:

$$tf - idf_{ij} = tf_{ij} \times \log \frac{n}{df_i} \quad (4)$$

tf_{ij} فراوانی عبارت (کلمه) i م در نظر j م است و df_i فراوانی کلمه‌ی i م در تمام اسناد (نظرات) است. به این ترتیب نظر i م به صورت بردار $x_i = (x_{i1}, \dots, x_{id})$ بازنمایی می‌شود که در آن $x_{ij} = tf - idf_{ij}$ ، d تعداد کلمات یا ابعاد هر نظر است. این داده‌ها در کیسه‌هایی که با یکدیگر اشتراک ندارند قرار می‌گیرند و برچسب هر کیسه به این صورت مشخص می‌شود که کیسه‌هایی که تمام نمونه‌های آن‌ها برچسب منفی داشته باشند، برچسب منفی و کیسه‌هایی که حاوی حداقل یک برچسب مثبت باشند، برچسب مثبت می‌گیرند. نهایتاً روش $mi-SVM$ روی این داده‌ها اعمال می‌شود. در ادامه، جزئیات این روش، ارائه می‌شود.



شکل ۲- مراحل آموزش روش پیشنهادی

mi-SVM - ۱-۴

² Sparse

³ Bag Of Words

⁴ Bidirectional Encoder Representation from Transformer

⁵ Recurrent

⁶ Short-term

⁷ Stopwords

PDF Compressor Free Version



مساله‌ی بهینه‌سازی SVM برای MIL، به صورت زیر بیان می‌شود:

$$\min_{\{y_i\}} \min_{w,b,\xi} \frac{1}{2} \|\omega\|^2 + C \sum_{i=1}^m \xi_i$$

$$\text{such that } \forall i, \quad 1 \leq i \leq n: \quad y_i(\langle \omega, \phi(x_i) \rangle + b) \geq 1 - \xi_i, \quad (5)$$

$$\xi_i \geq 0$$

$$y_i \in \{+1, -1\}$$

$$\sum_{i \in I} \frac{y_i + 1}{2} \geq 1, \forall I \text{ s.t. } Y_I = 1, \quad y_i = -1, \forall I \text{ s.t. } Y_I = -1$$

در SVM استاندارد، برچسب نمونه‌ها داده شده در حالی که در مساله‌ی بالا، برچسب داده‌های موجود در کیسه‌های مثبت، ناشناخته است و بنابراین بهینه‌سازی علاوه بر پارامترهای SVM استاندارد، روی برچسب داده‌های آموزشی نیز انجام می‌شود. قید دوم در مساله‌ی بهینه‌سازی مذکور، قید نشان دهنده‌ی ارتباط برچسب کیسه‌ها با برچسب نمونه‌ها است. مساله‌ی بهینه‌سازی (۴)، یک مساله‌ی بهینه‌سازی برنامه‌ریزی عدد صحیح مختلط^۸ است. حل این مساله در مقیاس متوسط هم کارا نبوده و نیاز به استفاده از روش‌های اکتشافی در حل آن است. یک روش رایج در حل این مسائل، بهینه‌سازی متناوب در دو گام است: (۱) با داشتن برچسب‌های داده‌ها، مساله‌ی بهینه‌سازی حل شود که در این صورت، مساله به یادگیری یک SVM استاندارد و بنابراین یک برنامه‌نویسی چندجمله‌ای^۹ کاهش می‌یابد که به صورت کارا قابل حل است. برچسب داده‌ها یا همان متغیرهای مخفی^{۱۰}، برچسب داده‌های کیسه‌ی مثبت است که در این گام فرض شده آن‌ها را داریم و (۲) با داشتن پارامترهای ابرسطح SVM، مقادیر برچسب داده‌ها جهت کمینه کردن تابع هدف محاسبه شود که شامل بروزرسانی برچسب y_i یک داده است. این دو گام تکرار می‌شوند. برای اجرای گام (۱) در اولین مرتبه، نیاز به مقداردهی اولیه برچسب داده‌های کیسه‌های مثبت است. برای این مقداردهی اولیه، می‌توان برچسب کیسه‌های مثبت را مثبت در نظر گرفت. گام‌های شبه‌کد در شکل ۱ نشان داده شده است. همانند SVM استاندارد، امکان بهره‌گیری از کرنل روی داده‌های ورودی است که می‌تواند باعث قدرت تعمیم بهتر مدل شود.

۱- مقداردهی اولیه $y_i = Y_I$ به ازای هر $i \in I$

۲- گام‌های زیر را تا زمانی که برچسب کیسه‌های مثبت تغییر می‌کند تکرار کن:

- مساله‌ی بهینه‌سازی SVM را با برچسب‌های مشخص شده برای داده‌ها حل کن.

- خروجی $f_i = \langle w, \phi(x_i) \rangle + b$ را برای تمام x_i ‌ها در کیسه‌های مثبت مشخص کن.

- برای هر $i \in I$ در کیسه‌های مثبت، $y_i = \text{sgn}(f_i)$

- برای هر کیسه‌ی مثبت B_I : اگر $\sum_{i \in I} \frac{1+y_i}{2} = 0$ و $i^* = \text{argmax}_{i \in I} f_i$ و $y_i^* = 1$ قرار بده.

شکل ۲- شبه کد mi-SVM

۵- ارزیابی

مجموعه داده‌ی بکاررفته در این مقاله، مجموعه‌ای از نظرات در مورد دارو است که از سایت Drugs.com بدست آمده است [23]. به هر نظر، امتیازی بین ۰ تا ۹ نسبت داده شده است که میزان رضایت بیمار از دارو را مشخص می‌کند. مجموعه داده شامل ۲۱۵۰۶۳ نظر است. ایجاد کننده مجموعه‌ی داده، نظرات را بر اساس نرخ رضایت کاربر به سه دسته منفی (دسته‌ی صفر، نرخ کوچکتر مساوی ۴، دسته‌ی خنثی (دسته‌ی ۱، نرخ رضایت بین ۵ و ۶) و دسته‌ی مثبت (دسته‌ی ۲، نرخ بزرگتر مساوی ۷) تقسیم کرده است. ما زیرمجموعه‌ای از این داده‌ها شامل ۳۰۰۰ داده را به صورت تصادفی حاوی داده‌های مثبت و منفی انتخاب کرده‌ایم به نحوی که نسبت داده‌های هر دسته برابر با نسبت آن‌ها در مجموعه داده‌ی اصلی است. بعد از توکنایز کردن و حذف واژگان توقف، کلمات متن (تک گرام‌ها) استخراج شده‌اند و سپس tf-idf کلمات محاسبه شده‌اند. جهت کاهش ابعاد ورودی و کارایی بیشتر، کلماتی که کمتر از ۵۰ مرتبه در نظرات ظاهر شده باشند، حذف شده‌اند. نهایتاً داده‌ها در کیسه‌هایی تقسیم شده و برچسب کیسه به عنوان ورودی به الگوریتم داده می‌شود.

جهت ارزیابی مدل، ماتریس اغتشاش را به صورت زیر در نظر بگیرید:

⁸ Mixed integer programming problem

⁹ Quadratic Programming

¹⁰ Hidden

PDF Compressor Free Version



نتیجه	برچسب واقعی	
	منفی	مثبت
برچسب پیش‌بینی شده		
منفی	TN	FN
مثبت	FP	TP

ملاک‌های ارزیابی عبارتند از: دقت (Accuracy) و F1 هستند که در رابطه‌های (۶) و (۷) تعریف شده‌اند.

$$Accuracy = \frac{TP + TN}{TP + TN + FP + FN} \quad (6)$$

$$F1 = \frac{TP}{TP + \frac{FP + FN}{2}} \quad (7)$$

جهت مقایسه، روش پیشنهادی با روش SI-SVM که در واقع روش مبتنی بر یادگیری چندمنه‌ای نیست مقایسه شده است. این روش، مبنای مقایسه‌ی روش‌های یادگیری چندمنه‌ای در بسیاری از مقالات است [26, 27, 28]؛ بدین معنا که در صورتی که روش یادگیری چندمنه‌ای روی مجموعه داده‌ای نتیجه‌ای بهتر از این روش داشته باشد می‌توان به این نتیجه رسید که یادگیری چندمنه‌ای برای مجموعه‌ی مورد نظر مناسب است. با توجه به این که براساس دانش نویسنده، تاکنون روش یادگیری چندمنه‌ای جهت دسته‌بندی نظرات مرتبط با دارو بکار نرفته است، از الگوریتم SI-SVM به عنوان روش مبنا جهت ارزیابی روش پیشنهادی استفاده می‌شود. در الگوریتم SI-SVM برچسب نسبت داده شده به هر نمونه، برچسب کیسه‌ی آن است. سپس، اطلاعات کیسه در مراحل بعد در نظر گرفته نمی‌شود و دسته‌بند ماشین بردار پشتیبان استاندارد به نمونه‌ها اعمال شده و برچسب نمونه‌ها نهایتاً مشخص می‌شود. در صورتی که پیش‌بینی برچسب کیسه مدنظر باشد، برچسب هر کیسه در صورتی که مثبت است که حداقل حاوی یک نمونه با برچسب مثبت باشد.

آزمایشات با دو اعتبارسنجی متقاطع^{۱۱} تودرتو انجام شده است. اعتبارسنجی متقاطع درونی، مقادیر ابرپارامترها را از طریق جستجوی توری^{۱۲} می‌یابد و اعتبارسنجی متقاطع بیرونی، با بهره‌گیری از پارامترهای مشخص شده، مدل را ارزیابی می‌کند. کل این مراحل، ۱۰ بار تکرار شده و نهایتاً میانگین و انحراف معیار نتایج در جدول ۱ به ازای شش مقدار متفاوت برای تعداد نمونه‌های هر کیسه گزارش شده است. همان‌طور که مشخص است، نتایج بدست آمده بر اساس هر دو ملاک دقت و F1 کارایی روش یادگیری چندمنه‌ای را به ازای کیسه‌های با اندازه‌ی متفاوت تایید می‌کند.

جدول ۱- مقایسه‌ی روش SI-SVM و mi-SVM روی مجموعه داده نظرات دارو

اندازه کیسه	SI-SVM		mi-SVM	
	Accuracy (%)	F1 (%)	Accuracy (%)	F1 (%)
۱۰	۷۵/۳۸ (۰/۶۴)	۸۵/۱۶ (۰/۱۳)	۷۵/۶۳ (۷۵/۶۳)	۸۵/۳۰ (۰/۳۰)
۲۰	۷۶/۳۰ (۰/۵۹)	۸۵/۵۵ (۰/۱۷)	۷۶/۳۹ (۰/۷۳)	۸۵/۶۱ (۰/۵)
۳۰	۷۵/۸۹ (۰/۷۹)	۸۵/۳۲ (۰/۳۱)	۷۶/۴۸ (۰/۶۵)	۸۵/۴۰ (۰/۲۶)
۴۰	۷۵/۹۲ (۱/۰۶)	۸۵/۱۳ (۰/۵۰)	۷۶/۳۸ (۱/۲۲)	۸۵/۲۲ (۰/۵۱)
۵۰	۷۶/۱۱ (۰/۹۵)	۸۵/۳۰ (۰/۲۸)	۷۶/۹۸ (۰/۸۹)	۸۵/۴۳ (۰/۲۶)
۶۰	۷۶/۸۱ (۱/۴۷)	۸۵/۸۱ (۰/۵۵)	۷۷/۴۸ (۱/۴۶)	۸۵/۸۹ (۰/۵۲)

¹¹ Cross-validation

¹² Grid search

PDF Compressor Free Version



۶- نتیجه گیری

در این مقاله، روش یادگیری چندمنه‌ای مبتنی بر ماشین بردار پشتیبان روی مجموعه داده‌های نظرات مرتبط با تأثیرات مثبت و منفی داروها اعمال شد. این روش، تعمیمی از ماشین بردار پشتیبان است که در آن برچسب داده‌ها در مرحله‌ی آموزش به صورت ضعیف‌تر و در قالب برچسب کیسه مشخص شده است. جهت اعمال این روش به داده‌های نظرات مرتبط با دارو، ابتدا نظرات که در قالب متن‌های کوتاه و به صورت داده‌ی بدون ساختار هستند به صورت بردار بازنمایی می‌شوند. بدین منظور، مشخصه‌ی آماری فراوانی عبارت-معکوس فراوانی سند از نظرات استخراج می‌شود. سپس داده‌ها در قالب کیسه‌هایی گروه‌بندی شده و داده‌ها همراه با برچسب کیسه‌ها به عنوان ورودی روش یادگیری چندمنه‌ای در نظر گرفته می‌شوند. این روش با معیارهای دقت و F1 مورد ارزیابی قرار گرفته و نتایج بدست آمده، کارایی روش یادگیری چندمنه‌ای را در مقایسه با روش استاندارد یادگیری تأیید می‌کند. جهت پژوهش‌های آتی، بهره‌گیری از یادگیری چندمنه‌ای جهت عقیده‌کاوی در سطح جمله و جنبه پیشنهاد می‌گردد.

مراجع:

- [1] K. Ravi and R. Vadlamani, "A survey on opinion mining and sentiment analysis: tasks, approaches and applications," Knowledge-based systems 89, pp. 14-46, 2015.
- [2] M.-A. Carboneau, C. Veronika, G. Eric and G. Ghyslain, "Multiple instance learning: A survey of problem characteristics and applications," Pattern Recognition 77, pp. 329-353, 2018.
- [3] P. J. Sudharshan, P. Caroline, S. Fabio, E. O. Luiz, H. Laurent and H. Paul, "Multiple instance learning for histopathological breast cancer image classification," Expert Systems with Applications 117, pp. 103-111, 2019.
- [4] K. Bhattacharjee, P. Millie, Z. Yu-Dong and C. S. Suresh, "Multiple Instance Learning with Genetic Pooling for medical data analysis," Pattern Recognition Letters 133, pp. 247-255, 2020.
- [5] J.-R. Chang, L. Hsin-Ying, C. Long-Sheng and C. Chia-Wei, "Novel feature selection approaches for improving the performance of sentiment classification," Journal of Ambient Intelligence and Humanized Computing, pp. 1-14, 2020.
- [6] A. P. Gopi, S. J. R. Naga, N. V. Lakshman and S. K. Satya, "Classification of tweets data based on polarity using improved RBF kernel of SVM," International Journal of Information Technology, pp. 1-16, 2020.
- [7] Z. Karimi and R. Ramezani, "Sparse Representation for Sentiment Analysis," in In 2020 6th Iranian Conference on Signal Processing and Intelligent Systems (ICSPIS), 2020.
- [8] L. Wang, N. Jianwei and Y. Shui, "Sentidiff: Combining textual information and sentiment diffusion patterns for twitter sentiment analysis," IEEE Transactions on Knowledge and Data Engineering 32, no. 10, pp. 2026-2039, 2019.
- [9] C. Cortes and V. Vladimir, "Support vector networks," Machine Learning, 20, p. 273 – 297, 1995.
- [10] B. Pang, L. Lee and V. Shivakumar, "Thumbs up? Sentiment classification using machine learning techniques," in Proceedings of the conference on empirical methods in natural language processing (EMNLP), Prague, 2002.
- [11] R. Moraes, J. F. Valiati and W. P. G. Neto., "Document-level sentiment classification: An empirical comparison between SVM and ANN," Expert Systems with Applications 40.2, pp. 621-633, 2013.
- [12] D. Tang, "Sentiment-specific representation learning for document-level sentiment analysis," in Proceedings of the eighth ACM international conference on web search and data mining, 2015.
- [13] N. Pappas and P.-B. Andrei, "Explaining the stars: Weighted multiple-instance learning for aspect-based sentiment analysis," in In Proceedings of the 2014 Conference on Empirical Methods In Natural Language Processing (EMNLP), 2014.
- [14] D. Kotzias, D. Misha, B. Phil and d. F. Nando, "Deep multi-instance transfer learning," arXiv preprint arXiv:1411.3128, 2014.
- [15] D. Kotzias, D. Misha, D. F. Nando and S. Padhraic, "From group to individual labels using deep features," in In Proceedings of the 21th ACM SIGKDD international conference on knowledge discovery and data mining, 2015.
- [16] J.-C. Na, M. K. Wai Yan, S. K. Christopher, F. Schubert, C. Yun-Ke and T. Yin-Leng, "Sentiment classification of drug reviews using a rule-based linguistic approach," in In International conference on asian digital libraries.
- [17] L. Goeuriot, N. Jin-Cheon, M. K. Wai Yan, K. Christopher, C. Yun-Ke, T. Yin-Leng and K. Jung-Jae, "Sentiment lexicons for health-related opinion mining," in In Proceedings of the 2nd ACM SIGHIT International Health Informatics Symposium, 2012.
- [18] M. Wiley, C. Jin, V. Hristidis and K. Esterling, "Pharmaceutical drugs chatter on online social networks," Journal of biomedical informatics 49, pp. 245-254, 2014.



PDF Compressor Free Version



- [19] F. Sebastiani and E. Andrea, "Sentiwordnet: A publicly available lexical resource for opinion mining," in In Proceedings of the 5th International Conference on Language Resources and Evaluation, 2006.
- [20] V. Bobicev, S. Marina, J. Yasser and S. David, "Learning sentiments from tweets with personal health information," in In Canadian conference on artificial intelligence, Berlin, Heidelberg,, 2012.
- [21] A. Tanveer, S. M. S. David and I. Diana, "Can i hear you? sentiment analysis on medical forums," in In Proceedings of the sixth international joint conference on natural language processing 2013, 2013.
- [22] A. Mishra, M. Ankit and A. Sanchit, "Towards automatic pharmacovigilance: analysing patient reviews and sentiment on oncological drugs," in In 2015 IEEE International Conference on Data Mining Workshop (ICDMW), 2015.
- [23] F. Gräßer, K. Surya, M. Hagen and Z. Sebastian, "Aspect-based sentiment analysis of drug reviews applying cross-domain and cross-data learning," In Proceedings of the 2018 International Conference on Digital Health , pp. 121-125, 2018.
- [24] C. Colón-Ruiz and S.-B. Isabel, "Comparing deep learning architectures for sentiment analysis on drug reviews," Journal of Biomedical Informatics 110, 2020.
- [25] B. Biseda and M. Katie, "Enhancing Pharmacovigilance with Drug Reviews and Social Media," arXiv preprint arXiv:2004.08731, 2020.
- [26] S. Ray and C. Mark, "Supervised versus multiple instance learning: An empirical comparison," in In Proceedings of the 22nd international conference on Machine learning, 2005.
- [27] E. Alpaydin, C. Veronika, L. Marco and M. T. David, "Single-vs. multiple-instance classification," Pattern recognition 48, no. 9, pp. 2831-2838.
- [28] R. C. Bunescu and J. M. Raymond, "Multiple instance learning for sparse positive bags," In Proceedings of the 24th international conference on Machine learning, pp. 105-112, 2007.



Opinion mining of Drug Reviews using Support Vector Machine for Multiple Instance Learning

*Zohre Karimi¹

¹ School of Engineering, Damghan University, Damghan, Iran

z.karimi@du.ac.ir

Abstract— An increasing growth in generating users' comments on the product or special event in social media and internet has led to the new field of research called opinion mining. The opinion mining has many applications in economics, politics, medicine, and so on. The purpose of the opinion mining is to analyze user comments, automatically. In the pharmaceutical field, automated analysis of user opinions about the efficiency and side effects of drugs are an important knowledge for enhancing the performance of pharmacovigilance systems. The prior works on opinion mining of drug sentiments are focused on learning supervised classifiers. Multiple instance learning (MIL) is a weakly supervised method, where data is grouped in bags and the bag label is used in the training instead of the label of each sample. The aim of this study is to apply MIL method to drug-related comments. In this paper, first, the term frequency-inverse of document frequency is extracted from comments and then the generalized support vector machine for MIL is applied to predict the label of the drug reviews. The evaluations performed on the benchmark dataset, Drug, based on F1 criteria and accuracy, confirm the performance of the proposed method compared to the standard method of support vector machine.

Keywords—Opinion mining, Drug reviews, Multiple instance learning, Support vector machine, pharmacovigilance system.

PDF Compressor Free Version



پوسترها

Posters

معرفی microRNA های کلیدی در بافت سرطان کولورکتال

نگین برزویی مقدم^۱، عرفان گودینی^۱، زرین مینوچهر^۲ و شهلا محمد گنجی^{۱*}

^۱ پژوهشکده زیست فناوری پزشکی، پژوهشگاه ملی مهندسی ژنتیک و زیست فناوری، تهران، ایران

^۲ پژوهشکده زیست فناوری صنعت و محیط زیست، پژوهشگاه ملی مهندسی ژنتیک و زیست فناوری، تهران، ایران

Shahla@nigeb.ac.ir

چکیده

سرطان کولورکتال (CRC) یکی از شایعترین سرطان های سیستم گوارش و سومین عامل مرگ مرتبط با سرطان در میان زنان و مردان در سرتاسر دنیا در سال ۲۰۲۰ بوده است. microRNA (mir, miR) ها RNA های تک رشته ای، کوتاه و غیرکد کننده با طول ۲۰-۲۴ نوکلئوتید هستند که حدود ۵۳۰۰ ژن در انسان را مورد هدف قرار می دهند و بیان آنها را تنظیم میکنند. مطالعات نشان می دهد که تغییرات بیان microRNA ها در آغاز و پیشرفت سرطان کولورکتال موثر است. پیدا کردن microRNA های کلیدی به عنوان بیومارکر های احتمالی، میتواند به دانشمندان در پیدا کردن مسیر های جدید مطالعاتی برای تشخیص، پیش آگهی و درمان سرطان کولورکتال کمک کند. امروزه از تکنولوژی microarray جهت بررسی ژنتیکی بسیاری از بیماری ها بخصوص سرطان استفاده میشود.

در مطالعه ای حاضر، ۳ دیتا ست microarray سرطان کولورکتال از دیتابیس (پایگاه داده) GEO برای انجام آنالیز های بیوانفورماتیکی انتخاب شد (GSE72281, GSE35982, GSE126093). معیار انتخاب دیتا ست ها، تغییرات بیان microRNA ها در بافت توموری سرطان کولورکتال نسبت به بافت مجاور تومور بود و سپس بیان microRNA ها در بین دیتا ست های منتخب با GEO2R مقایسه و آنالیز شد. در نهایت microRNA های کلیدی با بیشترین تغییرات بیان، پیشنهاد شد.

کلیدواژه ها: microRNA, microarray, سرطان کولورکتال، بافت، GEO, TCGA، بیوانفورماتیک

۱- مقدمه

سرطان کولورکتال سومین سرطان شایع در زنان و مردان در سرتاسر دنیا در سال ۲۰۲۰ بوده است. در سال ۲۰۲۰ سرطان کولورکتال با حدود ۹۳۵،۱۷۳ مورد مرگ، دارای دومین رتبه (بعد از سرطان ریه) از نظر تعداد موارد مرگ و میر حاصل از سرطان در هر دوجنس است [۱]. این در حالی ست که پیش آگهی برای بیماران سرطان کولورکتال، کاملاً بستگی به زمان تشخیص بیماری دارد. بدین صورت که ۹۰٪ افراد مبتلا به سرطان کولورکتال در مراحل ابتدایی این بیماری با جراحی قابل درمان هستند با این حال آمار بالای مرگ و میر سرطان کولورکتال به این علت است که بیشتر بیماران در مراحل پیشرفته بیماری تشخیص داده میشوند. در نتیجه تشخیص بیماری در مراحل ابتدایی میتواند بهبودی بیماران را تسهیل و شانس زندهمانی را افزایش دهد [۲]. با استفاده از بیومارکر ها میتوان بیماران را در شرایط مختلف کلینیکی مثل برآورد ریسک احتمالی بیماری، ارزیابی برای تشخیص سرطان های مستتر در مراحل اولیه، تشخیص سرطان های بدخیم از خوش خیم یا تشخیص یک نوع از بیماری از دیگری، تأیید تشخیص و پیش آگهی برای بیمارانی که سرطان آنها تشخیص داده شده، نظارت بر حالت بیماری چه برای بررسی بازگشت و چه برای تعیین کردن پیشرفت یا پاسخ به درمان مورد ارزیابی قرار داد [۳]. دسته ای از بیومارکرهای مولکولی، microRNA هستند که اخیراً بسیار مورد توجه محققین قرار گرفته اند. microRNA ها، RNA های تک رشته ای، کوتاه و غیرکد کننده با طول ۲۰-۲۴ نوکلئوتید هستند که در تمام مسیر های بیولوژیک در پستان داران و دیگر ارگانیسم های چند سلولی، نقش های مهمی ایفا میکنند [۴]. حدود ۵۳۰۰ ژن در انسان مورد هدف mir ها قرار میگیرد که همین باعث شده که یکی از بزرگترین گروه ژن های تنظیمی در انسان باشند که با مانع شدن از بیان ژن های هدف، از طریق مهار رونویسی یا افزایش تجزیه توالی های mRNA مکمل، بسیاری از فرایندهای بیولوژیک را تنظیم میکنند [۵، ۶]. امروزه ثابت شده که تغییرات در سطح بیان microRNA ها در سرطان کولورکتال، تغییرات در سطح بیان بسیاری از microRNA ها در سرطان کولورکتال مشاهده شده مانند: miR-18a, miR-155, miR-205 که در سرکوب رشد، مهاجرت و تهاجم سلول های کولورکتال دارند و یا miR-494, miR-598 و miR-17-3p که باعث افزایش رشد، تهاجم و مهاجرت سلول های کولورکتال میشوند [۷]. microRNA ها در تشخیص بیماری های مختلف از جمله سرطان کولورکتال میتوانند بسیار کمک کننده باشند. امروزه، از تکنولوژی microarray جهت بررسی داده های ژنتیکی (DNA/RNA) استفاده می شود. در این تکنولوژی میتوان تا چندین هزار RNA/DNA را بصورت همزمان شناسایی و به لحاظ کمی اندازه گیری کرد. در دهه اخیر، با پیشرفت دانش بیوانفورماتیک و توسعه ی پایگاه داده های آنلاین، بسیاری از داده های microarray از طریق این پایگاه داده ها، بصورت رایگان در اختیار عموم دانشمندان قرار گرفته است. از جمله این پایگاه داده ها میتوان به پایگاه داده ی GEO، TCGA اشاره کرد. امروزه آنالیز داده های Microarray به عنوان جزیی

PDF Compressor Free Version



جداناشدنی از تحقیقات علم زیست شناسی و پزشکی بحساب می آید. داده های microarray برای اینکه مفهوم شوند، باید توسط الگوریتم ها آنالیز شوند آنالیز داده های microarray میتواند به کشف بیومارکر های اختصاصی سرطان کمک کند. برای دستیابی به نتایج دقیق و صحیح در آنالیز داده های microarray. انتخاب مجموعه ی درستی از ژن RNA/ها اهمیت زیادی دارد. به همین دلیل معمولاً جهت آنالیز های بیوانفورماتیکی، از چند دیتا ست microarray استفاده میشود [۸، ۹]. در مطالعه ی حاضر، سعی بر آن شد که با آنالیز داده های microarray، که تغییرات بیان microRNA ها را در بافت و بافت مجاور تومور در سرطان کولورکتال بررسی کرده اند، microRNA های کلیدی در سرطان کولورکتال معرفی شود.

۲- مواد و روش:

در این پروژه، ابتدا کلید واژه های colorectal cancer, microRNA, microarray, tissue، جستجو شد. از میان دیتا ست هایی که بیان microRNA ها را در بافت سرطان کولورکتال نسبت به بافت مجاور تومور بررسی کرده بودند، ۳ دیتا ست انتخاب شد. سپس، دیتا ست ها با GEO2R آنالیز شد. نتایج این آنالیز میزان تفاوت بیان microRNA ها و میزان معنادار بودن آنها را حاصل کرد. سپس تغییرات بیان microRNA های منتخب در دیتابیس TCGA از طریق سایت <http://ualcan.path.uab.edu> مورد بررسی قرار گرفت و ارتباط این تغییرات بیان، با فاکتور های دموگرافی پاتولوژیکی و بقای بیماران بررسی شد.

۳- نتیجه و بحث:

۳-۱- بررسی داده های microarray

در مطالعه ی حاضر، ۳ دیتا ست microarray با کد های (GSE72281, GSE35982, GSE126093) مربوط به سرطان کولورکتال، از دیتابیس GEO برای انجام آنالیز های بیوانفورماتیکی انتخاب شد. دیتاست ها تغییرات بیان microRNA ها در بافت توموری سرطان کولورکتال نسبت به بافت مجاور تومور را مورد بررسی قرار داده بودند. سپس بیان microRNA ها در بین دیتا ست های منتخب با GEO2R مقایسه و آنالیز شد. در نتیجه ی آنالیز ها، microRNA های دارای بیشترین تفاوت بیان معنادار مشخص شد (جدول ۱-۱ و ۱-۲). نتایج حاکی از آن است که به ترتیب hsa-miR-31-5p و hsa-miR-1244 و hsa-miR-188-5p و hsa-miR-764 دارای بیشترین افزایش بیان معنادار ($p\text{-value} > 0.05$) و hsa-miR-145-3p و hsa-miR-133b و hsa-miR-133a و hsa-miR-139-5p بیشترین کاهش بیان معنادار ($p\text{-value} > 0.05$) را نشان می دهند. بنابراین، میتوان این microRNA ها را بعنوان microRNA های کلیدی این سرطان معرفی کرد.

جدول ۱-۱ microRNA های دارای بیشترین تفاوت بیان در دیتا ست های منتخب.

Data set	Top MicroRNAs	P-value	Log FC
GSE126093	hsa-miR-31-5p	0.000004*	9.1
	hsa-miR-224-5p	0.000001*	8.9
	hsa-miR-1244	0.00000001*	8.3
	hsa-miR-188-5p	0.000001*	7.8
	hsa-miR-764	0.00001*	7.6
	hsa-miR-548at-5p	0.000005*	-2.4
	hsa-miR-145-3p	0.000006*	-2.6
	hsa-miR-133b	0.0000003*	-3.4
	hsa-miR-133a	0.000001*	-3.4
	hsa-miR-139-5p	0.000007*	-3.5

PDF Compressor Free Version



	hsa-miR-204-5p	0.006*	-4.4				
	hsa-miR-363-3p	0.002*	-6.5				

Data set	Top MicroRNAs	P-value	Log FC	Data set	Top MicroRNAs	P-value	Log FC
GSE72281	hsa-miR-135b	0.000000007*	5.3	GSE35982	hsa-miR-135b	0.00001*	۳.۳
	hsa-miR-135b-5p	0.0000001*	4.7		hsa-miR-335	0.000009*	3.0
	hsa-miR-135a	0.000003*	4.6		hsa-miR-182	0.00003*	3.0
	hsa-miR-20b-5p	0.001*	3.8		hsa-miR-592	0.000003*	2.9
	hsa-miR-5583-5p	0.0004*	3.5		hsa-miR-1246	0.0005*	2.9
	hsa-miR-509-3-5p	0.0002*	-2.3		hsa-miR-145	0.0005*	-2.2
	hsa-miR-204-5p	0.0002*	-2.6		hsa-miR-139-5p	0.0002*	-2.3
	hsa-miR-3162-5p	0.0003*	-2.6		hsa-miR-133b	0.0002*	-2.4
	hsa-miR-3124-5p	0.00007*	-2.9		hsa-miR-1	0.0004*	-2.6
					hsa-miR-204	0.004*	-2.6

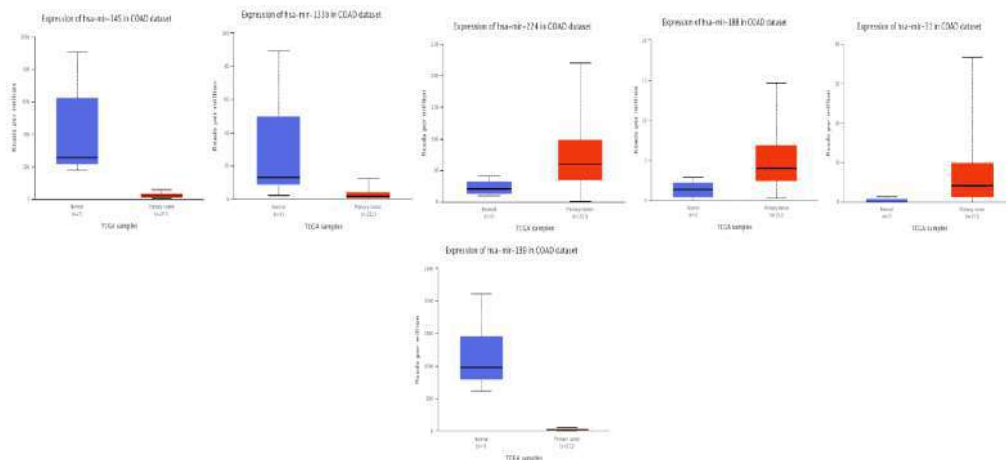
۳-۲- بررسی تغییرات بیان میر های انتخاب شده و ارتباط آنها با TNM staging, nodal metastasis status و overall survival براساس دیتاهای موجود در دیتابیس TCGA :

طبق نتایج حاصل از آنالیز داده های دیتابیس TCGA از طریق سایت <http://ualcan.path.uab.edu> Has-mir-224, has-mir-188, has-mir-31 در نمونه های سرطان کولون، با $p\text{-value} < 0.001$ ، افزایش بیان معنادار دارد ولی has-mir-145, has-mir-139, has-mir-133b در نمونه های سرطان کولون، مشاهده شد که با $p\text{-value} < 0.001$ ، کاهش بیان معنادار نشان می دهد اما mir-133b با $p\text{-value} = 0.1$ کاهش بیان معنادار نشان نمی دهد. داده های مربوط به hsa-miR-133a در این دیتابیس یافت نشد. (شکل 1)

PDF Compressor Free Version

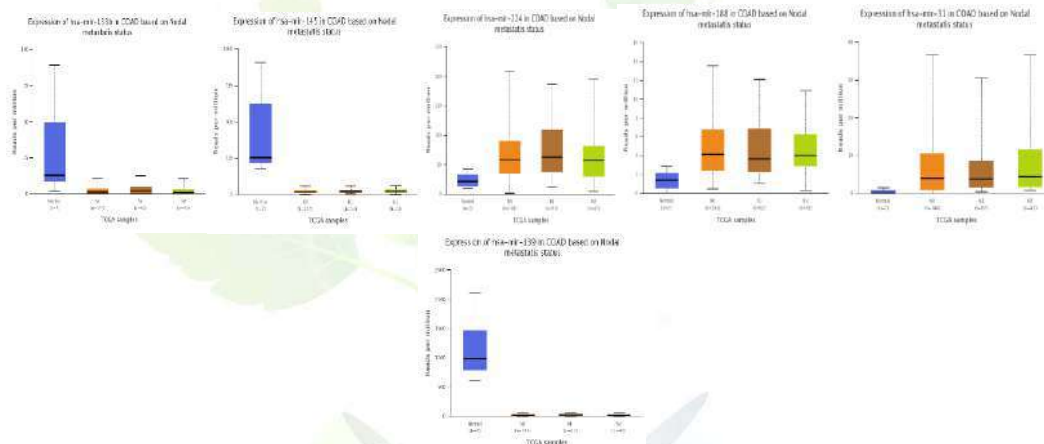


Network on Research and Postgraduate Education in Biophysics, Biotechnology and Environmental Health



شکل ۱- مقایسه تغییرات بیان میرها در نمونه های توموری نسبت به نرمال (فرنس TCGA)

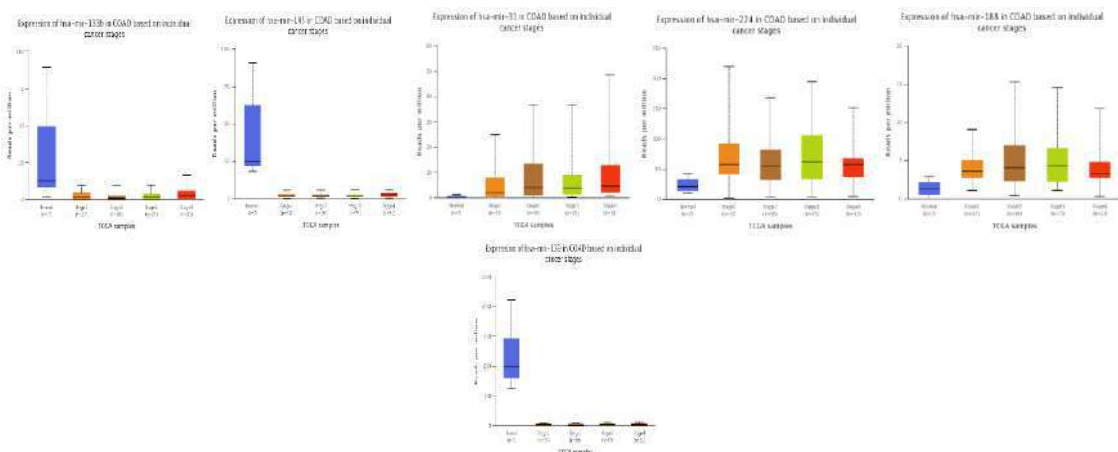
تغییرات بیان *has-mir-31*, *has-mir-224*, *has-mir-188* بر اساس وضعیت nodal metastasis نشان داد که نسبت به نرمال افزایش بیان مشاهده شد ولی در مراحل مختلف فاکتور N nodal metastasis، تفاوت معناداری مشاهده نشد. درمورد *hsa-mir-764*, *has-mir-124* دیتایی در این دیتاست یافت نشد. درمورد تغییرات بیان *has-mir-145*, *has-mir-139*, *has-mir-133b* بر اساس وضعیت nodal metastasis کاهش بیان معنادار بین نمونه های سرطانی و نرمال مشاهده شد. اما در مقایسه میان استیج های مختلف nodal metastasis باهم، تفاوت بیان معناداری مشاهده نشد. اطلاعاتی درمورد *hsa-mir-133a* در این دیتاست یافت نشد. (شکل ۲).



شکل ۲- مقایسه تغییرات بیان میرها در نمونه های توموری نسبت به نرمال بر اساس وضعیت nodal metastasis (فرنس TCGA)

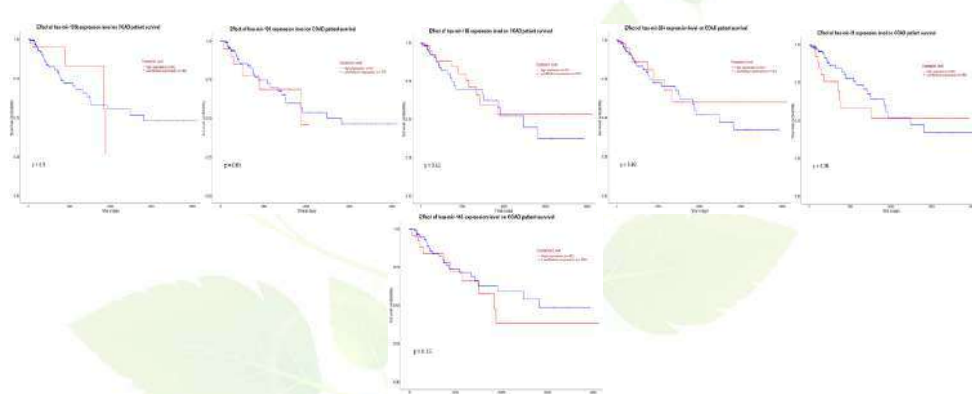
تغییرات بیان *has-mir-31*, *has-mir-224*, *has-mir-188* بر اساس وضعیت staging در سیستم TNM نشان داد که بیان microRNA های مورد نظر در بافت سرطانی نسبت به نرمال، افزایش داشته ولی در بین استیج های مختلف، تفاوت بیان معنادار نشان ندادند (شکل ۳). درمورد *hsa-mir-764*, *has-mir-124* اطلاعاتی در این دیتاست یافت نشد. تغییرات بیان *has-mir-145*, *has-mir-139*, *has-mir-133b* بر اساس وضعیت staging TNM نشان می دهد که بیان microRNA های مورد نظر در بافت سرطانی نسبت به نرمال، کاهش داشته ولی در بین استیج های مختلف، تفاوت بیان معنادار مشاهده نشد. اطلاعاتی درمورد *hsa-mir-133a* در این دیتاست یافت نشد. (شکل ۳).

PDF Compressor Free Version



شکل ۳- مقایسه تغییرات بیان میرها در نمونه های توموری نسبت به نرمال بر اساس وضعیت وضعیت staging در سیستم TNM (رفرنس TCGA)

آنالیز نتایج نشان داد که ارتباطی معناداری بین میزان بیان microRNA های منتخب با میزان بقای افراد بیمار (over-all survival) مشاهده نشد (p-value > 0.05). (شکل ۴)



شکل ۴- مقایسه ارتباط بین میزان بیان microRNA های منتخب با میزان بقای افراد بیمار (over-all survival)

در میان دیتاست های بررسی شده، microRNA های miR-31-5p, mir-224-5p, mir-124-5p, mir-188-5p و mir-764، بیشترین تغییرات (افزایش) بیان را نشان دادند. ($\log_{2}fc > 7$) و ($p\text{-value} < 0.05$) (شکل ۱)

مطالعات نشان دهنده آن است که Mir-31-5p در بافت، پلاسما و سلول های سرطان کولورکتال (در مقایسه با فرد نرمال) افزایش بیان پیدا کرده و در تکثیر، سیکل سلولی، تهاجم و آپوپتوز نقش کلیدی ایفا میکند [۱۰]. همچنین میتواند رشد و پیشرفت تومور های سرطان کولورکتال را با هدف قرار دادن NUMB، تحت تاثیر قرار دهد. افزایش بیان این microRNA در استیج های بالا، پیش آگهی بدی برای بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال دارد و دانشمندان mir-31-5p را بعنوان بیومارکر پیش آگهی دهنده برای استیج های ۲ و ۳ سرطان کولون معرفی کرده اند. از طرفی تغییرات بیان mir-31-5p بر مقاومت به دارو در سرطان کولورکتال تاثیر گذار است [۱۱، ۱۲]. آنالیز داده های TCGA هم، افزایش بیان mir-31-5p را در سرطان کولورکتال تایید میکند [۱۳]. در آنالیز داده های Microarray در مطالعه ی حاضر هم شاهد افزایش بیان این MicroRNA در دیتاست های مورد مطالعه ی سرطان کولورکتال با $p\text{-value} = 0.000004$, $\log_{2}fc > 9$ بودیم. مطالعات نشان می دهد بیان mir-224 در بافت و رده سلولی سرطان کولورکتال افزایش پیدا کرده و تهاجم و مهاجرت را افزایش میدهد. این موضوع میتواند حاکی از نقش داشتن این microRNA در مراحل ابتدایی سرطان باشد. دانشمندان با بررسی تغییرات بیان Mir-224 در دیتابیس TCGA، افزایش بیان قابل توجه این microRNA را در سرطان کولورکتال تایید کردند. افزایش بیان mir-224 مهاجرت و تهاجم را در سلول های سرطان کولورکتال افزایش داده و مهار این microRNA نتایج عکس را به همراه دارد. افزایش بیان mir-224 در سرطان های پانکراس، دهانه ی رحم، مثانه و کلیه و کاهش بیان آن در سرطان های پروستات و دهان گزارش شده که حاکی از عملکرد متنوع این microRNA در سرطان های مختلف است [۱۴]. در آنالیز داده های Microarray در مطالعه ی حاضر هم شاهد افزایش بیان این MicroRNA در دیتاست های مورد مطالعه ی سرطان



PDF Compressor Free Version

کولورکتال با $\log_{fc}=8.9$, $p\text{-value}=0.000001$ بودیم. Mir-1244 در سرطان روده متاستاتیک به کبد و سرم افراد مبتلا به سرطان ریه افزایش بیان پیدا میکند [۱۶، ۱۵]. در آنالیز داده های Microarray در مطالعه ی حاضر هم شاهد افزایش بیان این MicroRNA در دیتاست های مورد مطالعه ی سرطان کولورکتال با $\log_{fc}=8.3$, $p\text{-value}=0.00000001$ هستیم.

Mir-188-5p چهارمین microRNA از نظر رتبه بندی تغییرات (افزایش) بیان در مطالعه ی حاضر است ($\log_{fc}=7.8$, $p\text{-value}=0.000001$). Mir-188-5p در سرطان کولورکتال بعنوان یک فاکتور پیش آگهی دهنده شناخته می شود و در سرطان رکتوم پیشرفته با یک پاسخ جامع پاتولوژیکی به neo adjuvant chemo-radiotherapy همراهی دارد. Mir-188-5p حساسیت سلول های سرطانی کولون را به شیمی درمانی با افزایش بیان RAS1، افزایش می دهد [۱۷]. در مطالعه ی دیگری بر روی سرطان کولورکتال، Mir-188-5p با هدف قرار دادن مسیر پیام رسانی FOXL1/Wnt، تکثیر و تهاجم را در سلول های سرطانی کولورکتال افزایش میدهد [۱۸]. Mir-188-5p در بسیاری از سرطان ها مانند گوارش نقش سرکوب کننده ی تکثیر را دارد [۱۹]. در مطالعه ای بر روی Mir-188-3p، دانشمندان شاهد افزایش بیان آن در بافت سرطانی کولورکتال در مقایسه با بافت نرمال مجاور تومور بودند. افزایش بیان این microRNA با افزایش استیج تومور، رابطه مستقیم داشته است. هنوز نقش اصلی این microRNA در سرطان کولورکتال مشخص نیست [۲۰]. تغییرات بیان Mir-764 تابه حال در سرطان کولورکتال مورد بررسی قرار نگرفته است. نتایج حاصل از بررسی تغییرات این microRNA در سرطان کبد، حاکی از افزایش بیان این microRNA در بافت سرطانی نسبت به بافت نرمال و رابطه مستقیم با اندازه ی تومور بوده است [۲۱]. در آنالیز داده های Microarray در مطالعه ی حاضر هم شاهد افزایش بیان این MicroRNA در دیتاست های مورد مطالعه ی سرطان کولورکتال با $\log_{fc}=7.6$, $p\text{-value}=0.00001$ هستیم.

در میان دیتاست های بررسی شده، hsa-miR-139-5p، hsa-miR-133a، hsa-miR-133b، hsa-miR-145-3p، بیشترین کاهش بیان معنادار را نشان دادند. ($\log_{fc}>2.5$) و ($p\text{-value}<0.001$) (شکل ۱)

بیان Mir-145 با موقعیت (5p32)، توسط ژن های p53 و فاکتور های رونویسی RREB1، FoxO و C/EBP- β انجام می شود. Mir-145-3p در رده های سلولی سرطان های ریه، پروستات و پستان نسبت به بافت سالم مجاور تومور، کاهش بیان نشان میدهد که میتواند باعث کاهش آپوپتوز و افزایش رشد سلولی شود. بررسیها نشان میدهد که Mir-145-3p/5p در سرطان های مختلف به یک نسبت کاهش بیان نشان میدهند [۲۲]. مطالعات حاکی از آن است که Mir-145 در بافت و سرم [۲۳] سرطان کولورکتال کاهش بیان پیدا می کند. Mir-145 در سرطان کولورکتال بعنوان یک سرکوب کننده تومور (tumor suppressor) عمل می کند. گزارش شده که تغییرات بیان Mir-145 با tumor stage, depth of invasion (pT category), lymph node status (pN category)، و متاستاز به دوردست در ارتباط است [۲۴، ۲۵]. بیان Mir-145-3p در میکروویکول های خارج سلولی در گردش، در افراد مبتلا به سرطان کولون کاهش بیان نشان داده است [۲۶]. Mir-145-5p بعنوان یک آنتی انکوژن (آنتی تومور) عمل کرده و کاهش بیان آن تکثیر سلولی، متاستاز و EMT را در سرطان کولورکتال افزایش می دهد. کاهش بیان این microRNA، پیشرفت سیکل سلولی را در مرحله ی G1 به S تسهیل و بقای سلول را افزایش می دهد [۲۷].

یکی از MicroRNAهایی که در سرطان دیتاست های سرطان کولورکتال کاهش بیان نشان داد، miR-133 است که در تکوین عضلات و استخوان ها نقش کلیدی ایفا می کند [۲۸]. گزارش شده که miR-133-a در هنگام مقایسه ی بافت تومور و مجاور تومور در بسیاری از سرطان ها، کاهش بیان نشان می دهد. Mir-133a در پیشرفت سرطان کولورکتال نقش مهمی ایفا میکند. در سرطان کولورکتال این کاهش بیان همراه با متاستاز به دوردست، افزایش TNM و Duke استیج و پیشرفت تومور است. Mir-133a در سرطان مثانه با هدف قرار دادن FSCN1 و در سرطان سر و گردن با هدف قرار دادن CAV1 بعنوان یک سرکوب کننده ی تومور عمل می کند. بسیاری از مطالعات بر روی داده های microarray حاکی از کاهش بیان این microRNA در نمونه های توموری سرطان کولورکتال در مقایسه با بافت نرمال مجاور تومور هستند. قابل ذکر است که گزارشات متناقضی در مورد نقش این microRNA در تومورزایی و پیشرفت سرطان کولورکتال وجود دارد [۲۹]. بیان اکتوپیک (ectopic expression) miR-133a باعث کاهش رشد سلول های سرطانی کولورکتال (in vivo/in vitro)، از طریق مهار پیشرفت مراحل چرخه سلولی می شود [۳۰]. همچنین، تغییرات بیان این microRNA در سرطان های ریه، پستان و پروستات هم گزارش شده است [۳۱]. Mir-133b با تاثیر بر مسیر پیام رسانی MET، در تنظیم فرایند های تکثیر سلولی و آپوپتوز در سرطان کولورکتال نقش دارد. بیان این microRNA در بافت سرطان کولورکتال کاهش محسوسی پیدا می کند. Ectopic expression این microRNA، با تاثیر مستقیم بر گیرنده ی تیروزین کیناز، باعث افزایش تکثیر و آپوپتوز در رده های سلولی سرطان کولورکتال می شود [۳۲]. مطالعات حاکی از آن است که بیان ectopic این microRNA، باعث افزایش آپوپتوز ناشی از افزایش حساسیت به 5-FU می شود. [۳۳]

در مطالعه ی دیگری بر روی سرطان کولورکتال مشخص شد که بیان Mir-139-5p در ۷۰٪ بافت های سرطانی کولورکتال نسبت به بافت های سالم، کاهش پیدا کرده و با بقای کمتر بیماران مبتلا همراه است. تغییرات بیان ectopic این microRNA بر مهاجرت و تهاجم سلول های سرطانی کولورکتال در آزمایشگاه موثر بوده است. کاهش بیان Mir-139-5p در سرطان های پستان، گوارش، کبد و گلیوبلاستوما هم مشاهده شده است. نتایج حاصل از مطالعات گویای آن است که Mir-139 میتواند با هدف قرار دادن AMFR و NOTCH1، باعث سرکوب رشد، تهاجم و متاستاز در سرطان کولورکتال شود [۳۴]. در مطالعه ی دیگری مشخص شد که Mir-139-5p میتواند بعنوان بیومارکر بازگشت بیماری در سرطان کولورکتال عمل کند. نتایج بیانگر افزایش بیان این microRNA در سرم افرادی بود که بازگشت سرطان کولورکتال را تجربه می کردند. هرچند در مطالعه ی دیگری بر روی سرطان کبد، گوارش و پارانیرویید مشخص شد که Mir-139-5p بعنوان یک سرکوب کننده ی تومور عمل می کند و کاهش بیان پیدا می کند [۳۵]. همانطور که در جدول ۱-۲ قابل مشاهده است، has-mir-363 و has-mir-204 کاهش بیان زیادی دارند اما معنادار نیست ($\log_{fc}<-2.5$) اما ($P\text{-value}>0.001$).

PDF Compressor Free Version

در اطلاعاتی که با آنالیز داده های دیتابیس TCGA در مورد تغییرات بیان این دو microRNA بدست آمد مشاهده شد که has-mir-363 و has-mir-204 کاهش بیان معنادار نشان نمی دهد ($p\text{-value} > 0.001$, $\log Fc = -2.9$) در مورد hsa-miR-3124-5p ($p\text{-value} < 0.001$), در دیتابیس TCGA داده ای یافت نشد و با توجه به دانش ما، در سطح آزمایشگاهی در سرطان کولورکتال هنوز مورد بررسی قرار نگرفته است.

در نتیجه آنالیز تغییرات بیان microRNA ها در پایگاه داده های GEO و TCGA به این نتیجه رسیدیم که has-mir-139 و has-mir-145 بیشترین کاهش بیان معنادار ($p\text{-value} < 0.001$, $\log Fc < -2.5$) در میان microRNA های مورد بررسی در دیتا ست های منتخب سرطان کولورکتال را دارا هستند. has-mir-188 و has-mir-224 بیشترین افزایش بیان معنادار ($p\text{-value} < 0.001$, $\log Fc > 7.5$) در میان microRNA های مورد بررسی در دیتا ست های منتخب سرطان کولورکتال را دارا هستند. تغییرات بیان این microRNA ها همچنین در مطالعات آزمایشگاهی مختلف بررسی و اثبات شده است.

مراجع

- [1] Globocan 2018 Graph production: Global Cancer Observatory (<http://gco.iarc.fr>).
- [2] Xuehu Xu*, R.C., Zhifa Li, Nanqi Huang, Xiaobing Wu, Shuling Li, Yong Li and Shangbiao Wu*, *MicroRNA-490-3p inhibits colorectal cancer metastasis by targeting TGFβR1*. BMC Cancer, 2015. DOI 10.1186/s12885-015-2032-0.
- [3] N. Lynn Henry, Daniel F. Hayes, *Cancer biomarkers*. Elsevier, 2012. doi:10.1016/j.molonc.2012.01.010.
- [4] Martin D. Jansson, A.H.L., *MicroRNA and cancer*. Elsevier, 2012. <http://dx.doi.org/10.1016/j.molonc.2012.01.006>.
- [5] Murphy*, L.-A.M.a.P.R., *MicroRNA: Biogenesis, Function and Role in Cancer*. Current Genetics, 2010. Department of Physiology & Biophysics, Faculty of Medicine, Dalhousie University, 5850 College Street, Sir Charles Tupper Medical Building, Halifax, Nova Scotia, B3H 1X5, Canada.
- [6] Shenouda, S.K. and S.K. Alahari, *MicroRNA function in cancer: oncogene or a tumor suppressor?* Cancer Metastasis Rev, 2009. 28(3-4): p. 369-78.
- [7] Chen, H., Z. Xu, and D. Liu, *Small non-coding RNA and colorectal cancer*. J Cell Mol Med, 2019. 23(5): p. 3050-3057.
- [8] Loewe, R.P. and P.J. Nelson, *Microarray bioinformatics*. Methods Mol Biol, 2011. 671: p. 295-320.
- [9] Russo, G., C. Zegar, and A. Giordano, *Advantages and limitations of microarray technology in human cancer*. Oncogene, 2003. 22(42): p. 6497-507.
- [10] Peng, H., et al., *Mir-31-5p promotes the cell growth, migration and invasion of colorectal cancer cells by targeting NUMB*. Biomed Pharmacother, 2019. 109: p. 208-216.
- [11] NOBuhITO KuBOTA1, F.T., AKIHIRO NYuYA2, and Y.M. YuzO uMedA1, TOSHIYOSH FujIWARA1, hIROAKI TANIOKA2., *Upregulation of microRNA-31 is associated with poor prognosis in patients with advanced colorectal cancer*. oncology letters, 2020.
- [12] T.-J. REN, C.L., J.-F. HOU, F.-X. SHAN, *CircDDX17 reduces 5-fluorouracil resistance and hinders tumorigenesis in colorectal cancer by regulating miR-31-5p/KANK1 axis*. European Review for Medical and Pharmacological Sciences, 2020.
- [13] Yang, L., et al., *miRNA and mRNA Integration Network Construction Reveals Novel Key Regulators in Left-Sided and Right-Sided Colon Adenocarcinoma*. Biomed Res Int, 2019. 2019: p. 7149296.
- [14] Zheng, Q., et al., *miR-224 targets BTIC and promotes cell migration and invasion in colorectal cancer*. 3 Biotech, 2020. 10(11): p. 485.
- [15] Tavallaei, O., Z. Salehi, and P. Haddad, *Prediction of biomarker miRNAs signature in colorectal cancer metastasis to liver cancer*. Electronic Journal of General Medicine, 2018. 16(1): p. em100.
- [16] Wang, W., et al., *Identification of miRNAs as non-invasive biomarkers for early diagnosis of lung cancers*. Tumour Biol, 2016.
- [17] Zhu, X., et al., *miR-188 promotes Oxaliplatin resistances through targeting RASA1 in colon cancer cells*. research square, 2019.
- [18] Wu, J., et al., *MicroRNA-188-5p targeting Forkhead Box L1 promotes colorectal cancer progression via activating Wnt/beta-catenin signaling*. Oncol Res, 2020.
- [19] Zhou, P., et al., *Validation of MicroRNA-188-5p Inhibition Power on Tumor Cell Proliferation in Papillary Thyroid Carcinoma*. Cell Transplant, 2020. 29: p. 963689720918300.
- [20] Pichler, M., et al., *Genome-Wide miRNA Analysis Identifies miR-188-3p as a Novel Prognostic Marker and Molecular Factor Involved in Colorectal Carcinogenesis*. Clin Cancer Res, 2017. 23(5): p. 1323-1333.
- [21] Chen, Y., et al., *Plasma miR-15b-5p, miR-338-5p, and miR-764 as Biomarkers for Hepatocellular Carcinoma*. Med Sci Monit, 2015. 21: p. 1864-71.
- [22] Ors Kumoglu, G., M. Doskaya, and S. Gulce Iz, *The biomarker features of miR-145-3p determined via meta-analysis validated by qRT-PCR in metastatic cancer cell lines*. Gene, 2019. 710: p. 341-353.
- [23] HamidrezaMaminezhad, et al., *A panel of six-circulating miRNA signature in serum and its potential diagnostic value in colorectal cancer*. Life Sciences, 2020. 258.
- [24] O. Slaby a .c.M.S.b., c M. Bednarikova b, c and P.F. a, *Altered Expression of miR-21, miR-31, miR-143 and miR-145 Is Related to Clinicopathologic Features of Colorectal Cancer*. oncology, 2007.
- [25] Su, J., et al., *Mir-143 and Mir-145 Regulate IGF1R to Suppress Cell Proliferation in Colorectal Cancer*. PLOS ONE, 2014. 9(12): p. e114420.



Network on Research and Postgraduate Education in Biophysics, Biotechnology and Environmental Health

PDF Compressor Free Version

- [26] Min, L., et al., *Evaluation of circulating small extracellular vesicles derived miRNAs as biomarkers of early colon cancer: a comparison with plasma total miRNAs*. Journal of Extracellular Vesicles, 2019. 8(1): p. 1643670.
- [27] Qing Chen, L.Z., Xia Ye, Min Tao, Jie Wu, *miR-145-5p suppresses proliferation, metastasis and EMT of colorectal cancer by targeting CDCA3*. pathology research and practice, 2020.
- [28] Yu, H., et al., *microRNA-133 expression, function and therapeutic potential in muscle diseases and cancer*. Curr Drug Targets, 2014. 15(9): p. 817-28.
- [29] TimothyMing-HunWan, C.S.-C.L., Lui Ng, Ariel Ka-Man Chow, *The Clinicopathological Significance of miR-133a in Colorectal Cancer*. hindawi, 2014.
- [30] Yujuan Dong¹, Junhong Zhao¹, Chung-Wah Wu¹, Lijing Zhang, *Tumor Suppressor Functions of miR-133a in Colorectal Cancer*. molecular cancer research, 2013.
- [31] Li-Li Wang, L.-T.D., Juan Li, Yi-Min Liu, Ai-Lin Qu, *Decreased expression of miR-133a correlates with poor prognosis in colorectal cancer patients*. WJG, 2014.
- [32] Gui Hu, D.C., Xiaorong Li, Kaiyan Yang, *miR-133b regulates the MET proto-oncogene and inhibits the growth of colorectal cancer cells in vitro and in vivo*. Cancer Biology & Therapy, 2010.
- [33] Heyong Liua, b., Yuan Yina, Yaling Hua, Yuyang Feng, *miR-139-5p sensitizes colorectal cancer cells to 5-fluorouracil by targeting NOTCH-1*. pathology research and practice, 2016.
- [34] Mingxu Song¹, Y.Y., Jiwei Zhang¹, Binbin Zhang¹, Zehua Bian, *MiR-139-5p inhibits migration and invasion of colorectal cancer by downregulating AMFR and NOTCH1*. protein and cell, 2014.
- [35] Jinsei Miyoshi¹, Shusuke Toden¹, Kazuhiro Yoshida, *MiR-139-5p as a novel serum biomarker for recurrence and metastasis in colorectal cancer*. scientific reports, 2017.

MicroRNAs: key players in colorectal cancer

Negin Borzooee Moghadam¹, Erfan Gowdini¹, zarrin minuchehr², Shahla Mohammad Ganji^{1*}

¹ Department of Medical Biotechnology, National Institute of Genetic Engineering and Biotechnology (NIGEB), Tehran, Iran

² Department of Industrial and Environmental Biotechnology, National Institute of Genetic Engineering and Biotechnology (NIGEB), Tehran, Iran
Shahla@nigeb.ac.ir

Abstract— Colorectal cancer is one of the most prevalent gastric system cancers and the third cancer caused death factor in men and women in the world in 2020. MicroRNAs (mirs) are small non coding RNAs, with 20-25 nucleotides length. Almost 5.300 human genes are targeted by microRNAs. Previous studies indicate that microRNA deregulation is effective in causing and progression of colorectal cancer. today, microarray technology is widely used for many diseases genetic studies, specially cancer. Identification of key microRNAs as probable biomarkers, can help scientists find new study pathways for diagnosis, prognosis or even treatment of CRC. today, microarray technology is used for studying genetic diseases, specially cancer. as a result, in order to obtain more accurate results, more than one dataset is analyzed.

In our study, three microarray data sets (GSE72281, GSE35982, GSE126093) were chosen from Gene Expression Omnibus (GEO) database. microRNA expression were compared between the chosen datasets. Then, they were analyzed by GEO2R, in order to discover differentially expressed miRNAs between colorectal cancer tissue and adjacent normal tissue. Finally, the most differentially expressed microRNAs were suggested as key miRNAs in colorectal cancer.

Keywords—microRNA, colorectal cancer, microarray, tissue, GEO,TCGA, bioinformatics



پیش بینی میل اتصال آپتامر به ویروس آنفولانزا با استفاده از شبکه عصبی

فاطمه شعاع اردبیلی^۱، امین جانقربانی پوده^{۱*} و احمد فرهاد طالبی^۱

^۱ گروه بیوفناوری دانشکده علوم و فناوری های نوین، دانشگاه سمنان، ایران

a.janghorbani@semnan.ac.ir*

چکیده: ویروس آنفولانزا سالانه باعث مرگ تعداد زیادی انسان و حیوان در سراسر جهان می شود و به خسارات اقتصادی چشمگیری منجر می شود. توسعه روش های تشخیصی مطمئن، موثر، سریع و با حساسیت بالا، امکان کنترل همه گیری و مواجهه با خسارات را فراهم می کند. با توجه به پتانسیل بالای کاربرد آپتامرها در تشخیص، کنترل و حتی درمان عفونت آنفولانزا، معرفی روش های مولکولی نوین براساس این الیگونوکلوئوتیدهای متصل شونده به ذرات ویروسی مورد توجه قرار گرفته است. با توجه به توان بالای محاسبات هوش مصنوعی، طراحی و استخراج ویژگی های آپتامرهای اختصاصی ویروس آنفولانزا در مطالعه حاضر به اجرا رسیده است. در این پژوهش با استفاده از شبکه های عصبی میزان تمایل اتصال آپتامرها و ویروس آنفولانزا مدل سازی شده است. مجموعه داده این مقاله شامل ۹ ویژگی های ساختار مولکولی ۹۶ آپتامر به عنوان توصیفگر و میزان تمایل اتصال آن ها به ویروس آنفولانزا به عنوان متغیر مستقل است. در این مقاله از دو نوع شبکه عصبی MLP و GRNN برای پیش بینی میل اتصال آپتامرها بهره گرفته شد. برای رسیدن به این هدف ۹ ویژگی بیان شده به عنوان ورودی های شبکه و میزان میل اتصال به عنوان خروجی شبکه در نظر گرفته شد. بعد از آموزش شبکه های عصبی با استفاده از دادگان آموزش دقت پیش بینی میل اتصال در شبکه عصبی GRNN برای دادگان آزمون و براساس معیار r^2 مقدار 0.64 بدست آمده است. همین فرآیند برای شبکه عصبی MLP تکرار شد عملکرد این شبکه در پیش بینی میل اتصال در دادگان آزمون $r^2=0.77$ حاصل شد. نتایج حاصل از این روش ها در مقایسه با روش رگرسیون چند خطی با مقدار $r^2=0.66$ نشان از برتری مدل MLP در پیش بینی میل اتصال آپتامرها به ویروس آنفولانزا است.

کلید واژه ها: آپتامر، ویروس آنفولانزا، میل اتصال، پیش بینی، هوش مصنوعی شبکه های عصبی، زیست محاسباتی

۱- مقدمه

تشخیص سریع نوع، غلظت بیومولکول ها و انواع تعاملات آنان بحث مهمی در علوم زیستی به شمار می آید. دسته ای از این میانکنش ها مابین سلول های زیستی و عوامل بیماری زا منجر به ظهور بیماری ها و عفونت های مختلف می شوند. در این میان ویروس آنفولانزا سالانه باعث مرگ تعداد زیادی انسان و حیوان در سراسر جهان می شود و به خسارات اقتصادی چشمگیری منجر می شود. علاوه بر این، در سال ۲۰۲۰، تهدید جدیدی رخ داد که باعث عفونت دستگاه تنفسی در پستانداران شد و در مدت کوتاهی تبدیل به یک بیماری همه گیر در بین انسان ها و منجر به مرگ هزاران انسان شد. ویروس های زیادی در محیط وجود دارند که به انسان، سایر حیوانات یا هر دو در اطراف آن آلوده می شوند. برخی از آن ها به توسعه بیماری ها کمک می کنند. بیماری زاترین سویه های ویروسی می تواند باعث بیماری هایی شود که منجر به آسیب دائمی به سلامتی و حتی مرگ شود [۱]. با بهره گیری از روش های هوش مصنوعی میتوان در تشخیص سریع و به موقع این تهدید اقدامات موثری انجام داد. ویروس آنفولانزا اغلب دارای ساختار کروی زمخت با قطری در حدود ۰.۱-۰.۲۱ نانومتر می باشد اما گاهی به شکل رشته ای نیز دیده می شود. در ساختار مرکزی ویروس RNA تک رشته ای با پلارینه منفی به همراه پروتئین های حفاظت کننده وجود دارد. ویروس های زیادی وجود دارند که برای انسان بسیار خطرناک است. در میان آن ها، یکی از مهمترین آن ها ویروس آنفولانزا است که نه تنها به راحتی جهش می یابد، بلکه باعث شیوع بیشتر بیماری در انسان و حیوانات می شود، اما برخی از سویه های آن نیز باعث عفونت با میزان بقای کم می شود [۲]. به نظر می رسد که کلید مقابله کارآمد با گسترش ویروس های خطرناک برای انسان، تشخیص سریع و صحیح است که اغلب شامل تمایز عفونت ها با روند مشابه در مورد ویروس آنفولانزا و SARS-CoV-2 است. در میان روش های استاندارد تشخیصی مورد استفاده در تشخیص عفونت های ویروسی، روش های سرم شناسی و روش های مولکولی بر اساس واکنش زنجیره ای پلیمریزاسیون غالب هستند [۳].

۱-۱- روش های تشخیص ویروس آنفولانزا

روش های تشخیصی: شماری از روش های آزمایشگاهی برای شناسایی و تشخیص آنفولانزا وجود دارد که از حساسیت و اختصاصیت های متفاوتی در افتراق آنفولانزا نوع A از B و C و یا افتراق زیرگونه های نوع A برخوردار هستند.

این تست ها قابلیت ردیابی نوکلئوپروتئین های ویروسی را دارند و از جمله ویژگی های آن ها اختصاصیت ۹۹٪ و اعلام نتیجه در کمترین مدت زمان ممکن است. این تست ها را بر اساس قابلیت افتراقی شان به سه دسته زیر تقسیم می کنند:

۱- تست های که آنفولانزا نوع A را تشخیص می دهند

۲- تست های که دو نوع A و B را از یکدیگر تشخیص و افتراق می دهند

PDF Compressor Free Version

۳- تست‌های که آنفولانزا نوع A و B را تشخیص می‌دهند اما قابلیت افتراق این دو نوع را از یکدیگر ندارند.

به منظور جلوگیری از عواقب نامطلوب عفونت‌های ویروسی، بهداشتی و اقتصادی، نه تنها راه حل‌های درمانی موثر لازم است، بلکه بیش از همه روش‌های تشخیصی مطمئن، موثر و سریع با حساسیت و ویژگی بالا، که در نتیجه تشخیص، امکان درمان مناسب را فراهم می‌کند که برای این کار می‌توانیم از آنتامرها بهره بگیریم.

۱-۲- آنتامر

آنتامرها توالی‌های تک رشته‌ای سنتزی RNA یا DNA (اخیراً پتیدی) هستند که به ساختارهای فضایی شکل می‌دهند و با اختصاصیت فوق العاده زیاد به اهداف معینی متصل می‌گردند. اولین بار آنتامرها در سال ۱۹۹۰ ارائه شدند، خصوصیات بی‌نظیر آن‌ها باعث شده است که موثرتر از آنتی بادی‌ها عمل نمایند. آنتامرها عموماً از طریق فرایند آزمایشگاهی SELEX⁸⁴ از یک کتابخانه، غربال و انتخاب می‌شوند که می‌توانند به هر مولکول هدفی (از یون‌های معدنی کوچک تا سلول‌های کامل) متصل شوند. آنتامرها زمانی که انتخاب شدند، طی فرایند PCR تکثیر شده تا مقادیر زیادی از آن‌ها با خلوص بالا تهیه شود. ساختار شیمیایی ساده آنتامرها آن‌ها را پذیرای اصلاحات کاربردی بیشتر با توجه به هدف‌های مختلف می‌نماید. همچنین آنتامرها بسیار پایدارتر از آنتی بادی‌ها هستند که آن‌ها را مناسب و سازگار برای شرایط دشوار (مثل بالا بودن دما) می‌نماید. مطالعات و پژوهش‌های روزافزون در زمینه کاربردهای آنتامرها همانند تشخیص و درمان در حال انجام است. احتمالاً در آینده‌ای نزدیک آنتامرها استفاده فزاینده‌ای هماهنگ با دیگر مولکول‌های درمانی پیدا کنند [۴]. بعلاوه کاربردهای آنتامرها مانند ابراز تشخیصی، درمانی، تصویربرداری زیستی و تحویل دارو معرفی شده است [۵]. با توجه به پتانسیل بالای آنتامرها در کنترل و مهار ویروس آنفولانزا و با توجه به اینکه روش‌های موجود در حوزه شبکه‌های عصبی مانند توانایی پیش‌بینی اتصال آنتامرها انتخاب شده با ویژگی و میل زیاد، استخراج توالی و ویرایش ژن‌ها، بسیار کارآمد هستند. شبکه‌های عصبی مصنوعی، به عنوان یک الگوریتم قدرتمند، به طور وسیعی در بهره‌برداری از مقدار زیادی از اطلاعات و داده‌های تجربی از طریق یادگیری و به ویژه در تخمین کمی استفاده شده‌اند. شبکه‌های عصبی می‌توانند به طور مداوم ویژگی‌های اصلی را از طریق یک لایه پنهان استخراج کنند تا به تأثیر کاهش ابعاد برسند و کار را برای شناسایی یا طبقه‌بندی آنتامرها آسان‌تر بکنند. و با صرف زمان کوتاه می‌توان نتایج ارزشمندی بدست آورد. می‌توانیم با استفاده از ویژگی‌های استخراج شده از آنتامرها و ویروس آنفولانزا و بکارگیری آن‌ها در حوزه هوش مصنوعی پیشرفت‌های بسیاری در علم پزشکی حاصل کنیم و از وقوع بیماری‌های خطرناکی که امکان مرگ بیمار را دارند، جلوگیری کنیم.

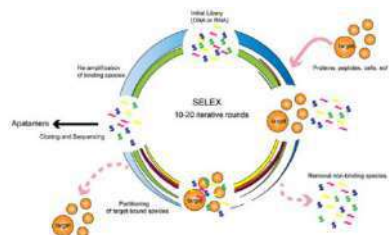
۱-۳- فرایند انتخاب آنتامر تحت عنوان SELEX

فرایند SELEX شامل چندین چرخه انتخاب و تقویت است: الف) مجموعه‌ای از مولکول‌های RNA یا DNA نمایش داده می‌شود و آنتامرهایی که دارای قدرت اتصال به یک مولکول هدف هستند از غیر آنتامرها جدا شده و (ب) آنتامرهای نگهدارنده با استفاده از واکنش زنجیره‌ای پلیمرز (PCR) دنباله‌ها برای دور بعدی غنی‌سازی تقویت می‌شوند. کل مراحل انتخاب بطور معمول به ۱۵ دور انتخاب نیاز دارد و می‌تواند از چند روز تا چند ماه طول بکشد. در مرحله بعدی، این کتابخانه تصادفی DNA یا RNA در مجاورت مستقیم مولکول هدف قرار گرفته و در ادامه، کمپلکس‌های ایجادشده با هدف، از الیگونوکلوئوتیدهای باند نشده (مرحله Partition) جدا می‌شوند. این مرحله یکی از سخت‌ترین مراحل SELEX است و بطور قابل ملاحظه‌ای بر خصوصیات اتصال آنتامر به هدف، اثر می‌گذارد. در ادامه الیگونوکلوئوتیدهای متصل شده به هدف، از هدف جداسازی شده (شستشو داده می‌شوند) و توسط PCR (برای SELEX DNA) و RT-PCR (برای RNA SELEX) تکثیر می‌یابند. خروجی فرایند PCR، dsDNA است و می‌بایست به ssDNA تبدیل شود [۶]. و توالی مکمل آنتامر انتخاب شده، حذف گردد. حال توالی تک‌رشته‌ای باقیمانده وارد چرخه دوم SELEX شده و به‌طور مجدد در مجاورت هدف قرار می‌گیرد. به دلیل تکرار شونده بودن این چرخه‌ی انتخاب و تکثیر الیگونوکلوئوتیدها در هر مرحله، استخر توالی در هر مرحله دستخوش کاهش تنوع الیگونوکلوئوتید قرار می‌گیرد؛ در حالی که میل ترکیبی الیگونوکلوئوتیدهای باقیمانده، رفته رفته افزایش می‌یابد. تعداد دفعات چرخه‌ی (راند) مورد نیاز در SELEX به پارامترهای مختلفی از جمله خصوصیات هدف و غلظت آن، طراحی کتابخانه اولیگونوکلوئوتیدی آغازگر، شرایط محیطی انتخاب، نسبت مولی هدف به اولیگونوکلوئوتیدها و کارایی روش جداسازی (Partitioning) وابسته است. راندهای اضافی منحصرأ با توجه به میزان اختصاصیت اولیگونوکلوئوتیدها امکان پذیر است.

با توجه به زمانبر و هزینه‌بر بودن فرایند SELEX به نظر می‌رسد ارزیابی بکارگیری روش‌های محاسباتی برای پیش‌بینی میل اتصال آنتامرها بر اساس ویژگی‌های مختلف این توالی‌ها بتواند کمک شایانی به شناسایی آنتامرهای مناسب و با پتانسیل بالا در اتصال به ویروس آنفولانزا نماید. هوش مصنوعی از جمله ابزارهای محاسباتی است که کاربردهای فراوانی در زمینه پزشکی و حوزه بیوانفورماتیک دارد و می‌تواند کاربردهای فراوانی در بررسی و طبقه‌بندی آنتامرها و انتخاب مناسب آنتامرها داشته باشد.

⁸⁴Systematic Evolution of Ligands by Exponential enrichment

PDF Compressor Free Version



شکل ۱- شماتیک فرآیند SELEX برای کتابخانه های RNA و DNA [۶]

۴-۱- کاربرد هوش مصنوعی در طراحی آبتامرها

در مطالعه‌ی توان اتصال آبتامرها به پروتئین همگلوتینین ویروس آنفلوآنزا در سال ۲۰۱۴، شش خصوصیت فضایی و فیزیکوشیمیایی آبتامرها برای این نوع اتصال اختصاصی به کمک محاسبات هوش مصنوعی مهم تشخیص داده شدند. در واقع محاسبات انجام شده توسط کامپیوتر، آبتامرهایی را طراحی و پیشنهاد کردند که تا ۲۰ برابر مؤثرتر به ذرات ویروسی متصل می‌شدند [۷]. در مطالعات مشابهی تحقیقات بسیاری روی روابط ساختار-فعالیت کمی^{۸۵} و روابط ساختار-ویژگی کمی انجام و گزارش شده است. با این حال مقالات کمی در مورد QSARs^{۸۶} برای آبتامرها منتشر شده است که علت آن هم دشواری بدست آوردن توصیف‌گرها^{۸۷} دو بعدی و سه بعدی مستقیماً از آبتامرها می‌باشد. در مطالعه‌ای با استفاده از توالی آمینواسیدهایی که از توالی آبتامر و ارتقاء مدل‌های QSAR که مربوط به تمایل اتصال آبتامرها به ویروس آنفلوآنزا هستند، به توصیف روش بدست آوردن توصیف‌گرهای مولکولی پرداخته شده است و از شبکه‌عصبی رگرسیون عمومی بر مبنای تخمین پنجره‌های Parzen برای ساخت مدل QSAR با اعمال شش توصیف‌گر مولکولی استفاده شده است [۸].

در مطالعه‌ای دیگر با توجه به همه‌گیری فصلی ویروس‌های آنفلوآنزا A که تهدید بزرگی برای سلامت انسان است و بنابراین زیرگروه‌بندی سریع ویروس‌های آنفلوآنزای A اهمیت فزاینده‌ای دارد. روش‌های سنتی بیوشیمیایی برای زیرگونه سازی این ویروس‌ها گران و زمانبر هستند. تکنیک‌های مختلف توالی‌یابی و روش‌های یادگیری عمیق فرصتی را برای تجزیه و تحلیل و کسب اطلاعات بیشتر از آن‌ها فراهم می‌کند. این مقاله یک مدل یادگیری مجموعه‌ای مبتنی بر شبکه عصبی پیچیده عمیق را برای تشخیص دقیق همه زیرگروه ویروس‌های آنفلوآنزای A پیشنهاد می‌کند. آزمایشات نشان می‌دهد که روش پیشنهادی می‌تواند به عملکرد پیشرفته‌ای برای زیرگونه‌سازی ویروس‌های آنفلوآنزای A و تشخیص زیرگروه‌های جدید آن با توجه به داده‌های توالی دست یابد [۹].

برای بررسی بهتر و کارآمدتر نحوه اتصال و کیفیت اتصال آبتامرها و ویروس‌ها می‌توان از روش استخراج ویژگی استفاده نمود تا با در دسترس داشتن ویژگی‌های مهمی که بیشترین تاثیر را در اتصال آبتامر-ویروس دارند با افزایش دقت و کاهش زمان، کیفیت نتایج نیز افزایش یابد. لذا در این مطالعه سعی شده است با استفاده از شبکه‌های رگرسیون تعمیم‌یافته و شبکه عصبی پرسپترون چند لایه بر اساس ویژگی‌های مولکولی میل اتصال آبتامر به ویروس آنفلوآنزا پیش‌بینی شوند.

۲- روش‌ها و ابزارها

۲-۱- مجموعه داده

در این پژوهش از مجموعه داده مقاله‌ای سال ۲۰۱۴ که در رابطه با پیش‌بینی میل اتصال آبتامر به ویروس آنفلوآنزا بر اساس روش‌های رگرسیون آماری منتشر شده است بهره گرفته شد [۷]. در مجموعه داده این مقاله شامل ۹۹ توالی آبتامر به همراه تمایل اتصال به ویروس آنفلوآنزا نمایش داده شده است. که این مجموعه از آبتامرها را به دو مجموعه آموزش (۷۲ آبتامر) و مجموعه آزمون (۲۴ آبتامر) تقسیم کرده‌اند. در این مجموعه داده تعداد ۹ ویژگی یا توصیف‌گر براساس ویژگی‌های ساختار مولکولی که بیشترین تاثیر را در بررسی میزان اتصال آبتامر و ویروس آنفلوآنزا را دارند، ارائه شده است. (جدول ۱) که به عنوان ورودی‌های مدل پیش‌بینی میل اتصال مورد استفاده قرار گرفته است.

جدول ۱- معرفی توصیف‌گرهای مولکولی استفاده شده در [۷]

شماره ردیف	توضیح توصیف‌گر	محدوده تغییرات توصیف‌گرها			
		میانگین	بیشینه	کمینه	انحراف معیار
۱	تعداد کل بازها	۵۵.۴۱	۶۹	۳۰	۹.۱۶
۲	تعداد انطباقات محاسبه شده	۱۰.۸	۴	۰	۰.۵۹
۳	طول توالی‌های C جفت نشده که با سایر توالی‌های کمتر از ۸ نوکلئوتیدی قطع نشده باشد	۱۷.۱۷	۵۵	۰	۱۵.۷۸

^{۸۵} QSPRs

^{۸۶} Quantitative structure-activity relationship

^{۸۷} descriptors

PDF Compressor Free Version

۱۶.۱۰	۰	۵۵	۱۷.۰۴	مجموع نوکلئوتیدهای جفت نشده C با طول سه یا بیشتر	۴
۹.۰۳	۴	۵۵	۳۳.۲۴	مجموع تمام نوکلئوتیدهای جفت نشده	۵
۱۲.۵۸	۰	۳۹	۲۲.۲۱	اندازه بزرگترین حلقه	۶
۰.۱۷۰	۰.۰۵۹	۱	۰.۶۱۳	نسبت بین نوکلئوتیدهای جفت نشده به کل	۷
۰.۲۴۰	۰	۰.۷۷۸	۰.۴۰۹	نسبت بین بزرگترین حلقه به کل	۸
۰.۳۰۱	۰	۱.۰۰۰	۰.۳۲۵	نسبت بین طول توالی‌های C جفت نشده به کل	۹

۲-۲- شبکه عصبی مصنوعی

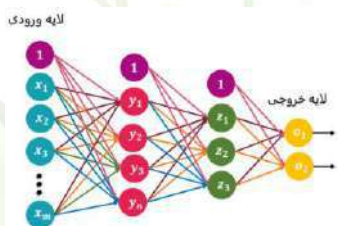
شبکه‌های عصبی مصنوعی، به عنوان یک الگوریتم قدرتمند، به طور وسیعی در رگرسیون غیرخطی و مدل‌سازی ارتباط بین متغیرهای توصیف‌گر و متغیر پاسخ بهره گرفته شده است. در این پژوهش به منظور مدل‌سازی ارتباط بین ویژگی‌های آپتامر با میل اتصال آن‌ها به ویروس آنفلوآنزا از شبکه‌های GRNN^{۸۸} و MLP^{۸۹} بهره گرفته شده‌است.

GRNN

شبکه عصبی رگرسیون عمومی (GRNN) ابزاری بسیار مفید برای پیاده‌سازی پیش‌بینی‌های غیرخطی است. الگوی GRNN دارای مزایای مختلفی در مقایسه با سایر شبکه‌های عصبی مانند MLP است. GRNN نیازی به تعریف تعداد لایه‌های پنهان از قبل و آموزش تکراری ندارد. علاوه بر این از GRNN می‌توان برای تعداد نسبتاً کمی نمونه استفاده کرد. ساختار متداول یک GRNN شامل لایه‌های ورودی، الگو^{۹۰}، جمع و خروجی است. نورون‌های ورودی برابر با تعداد متغیرهای ورودی در مساله است. تعداد نورون‌های موجود در لایه الگو با تعداد نمونه‌های آموزش برابر است. یک نورون الگو فاصله اقلیدسی نمونه تست را از نقطه مرکزی نورون محاسبه می‌کند و سپس یک تابع کرنل RBF را بر روی آن اعمال و مقدار بدست آمده به نورون‌های لایه جمع فرستاده می‌شود. لایه جمع^{۹۱} از دو نوع گره تشکیل شده است: گره‌های مخرج^{۹۲} و گره‌های صورت^{۹۳} به این خاطر که در فرایند محاسبات این شبکه عصبی در نهایت به خروجی، دو مقدار سیگما می‌رسد که باید تقسیم بر هم شوند. گره صورت مقادیر وزن ضرب شده با مقدار هدف را برای هر نورون لایه الگو جمع می‌کند و گره دوم با مخرج دارای سیگمای مقادیر هدف برای هر یک از نورون لایه الگو است. واحد خروجی مقادیر برآورد مورد نظر را ارائه می‌دهد. برای GRNN تنها ضرب پخش σ (یعنی پارامتر صاف یا ضریب عرض) تابع گاوسی (که D نشان دهنده یک تابع اسکالر است) باید تنظیم شود. برای مقدار σ بزرگتر، نمایش احتمالی نقطه نمونه ارزیابی شده برای دامنه وسیع‌تری از X امکان‌پذیر است. برای مقدار σ کوچک، نمایش به محدوده باریکی از X محدود می‌شود.

MLP

شبکه عصبی خود را تغییر داده و از شبکه عصبی MLP استفاده کردیم. پرسپترون چند لایه یک شبکه عصبی مصنوعی پیشرو^{۹۴} است که مجموعه‌ای از خروجی‌ها را از مجموعه ورودی‌ها تولید می‌کند. در یک شبکه عصبی پرسپترون چند لایه، حداقل سه لایه وجود خواهند داشت که این لایه‌ها عبارتند از یک لایه ورودی^{۹۵}، یک لایه پنهان^{۹۶} و یک لایه خروجی^{۹۷}. آموزش شبکه عصبی پرسپترون چند لایه توسط الگوریتم یادگیری پس انتشار خطا^{۹۸} انجام می‌شود [۱۰]. ساختار پرسپترون چند لایه در شکل ۲ نشان داده شده‌است:



شکل ۲- شماتیک شبکه عصبی MLP

به این شبکه ورودی‌های یکسان با شبکه عصبی GRNN اعمال گردید. شبکه عصبی MLP دولایه پنهان با تعداد نورون ۸ در لایه اول و تعداد نورون ۱۰ در لایه دوم در نظر گرفته شد. فرایند آموزش شبکه در epoch=300 انجام شد که در آن ۸۵ درصد دادگان به عنوان داده آموزش و ۱۵ درصد دادگان برای داده اعتبار

^{۸۸} General regression neural network

^{۸۹} Multilayer perceptron

^{۹۰} pattern

^{۹۱} summation

^{۹۲} denominator

^{۹۳} numerator

^{۹۴} feedforward

^{۹۵} Input Layer

^{۹۶} Hidden Layer

^{۹۷} Output layer

^{۹۸} backpropagation

PDF Compressor Free Version

سنجی به صورت تصادفی در نظر گرفته شدند. پس از آموزش شبکه دادگان آزمون به عنوان ورودی به شبکه اعمال و خروجی آن با استفاده از شبکه عصبی آموزش دیده به دست آمد.

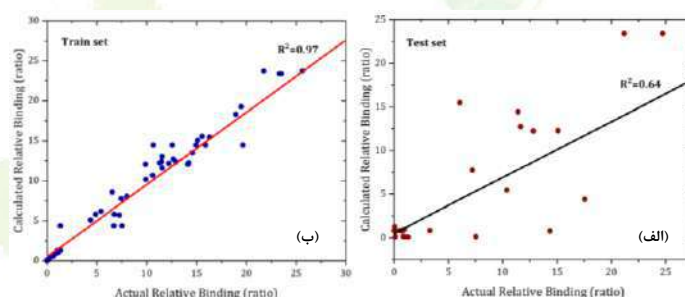
۳- نتایج آزمایشگاهی و تحلیل آن

در این پژوهش با استفاده از ویژگی‌ها و میل اتصال ۹۶ آپتامر به ارائه شبکه عصبی مناسبی جهت پیش‌بینی میزان میل اتصال آپتامر-ویروس آنفلوانزا پرداختیم. از این مجموعه، ۷۲ آپتامر به عنوان آموزش و ۲۴ آپتامر به عنوان آزمون استفاده شده است. ویژگی‌های هر آپتامر توصیف‌گرهایی هستند که نشان دهنده خواص فیزیکوشیمیایی آن‌ها می‌باشند. در ابتدا شبکه عصبی GRNN مورد بررسی قرار داده شد. بدین منظور ابتدا خروجی GRNN بدست آمد و در صفحه‌ای برحسب مقادیر آزمایشگاهی ترسیم و خط $y=x$ بر روی این نقاط برازش شد. برای ارزیابی عملکرد این مدل مقدار r^2 به دست آمده از این برازش، مدنظر قرار گرفت. برای مدل GRNN مقدار $r^2=0.64$ بدست آمد. در مرحله بعد با تغییر شبکه عصبی به MLP و تکرار همین مراحل مقدار $r^2=0.77$ حاصل شد. شکل ۳ و ۴ نمودار میل اتصال آپتامر بر حسب مقادیر واقعی آن برای دو شبکه‌ی GRNN و MLP و برای دادگان آموزش و آزمون رسم شده است. علاوه بر این خط برازش شده $y=x$ به این دادگان به همراه مقدار r^2 نمایش داده شده است.

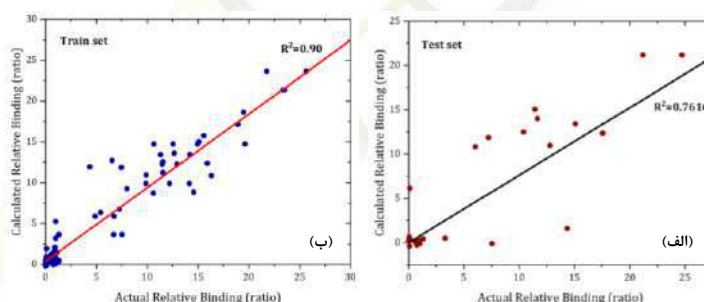
در مطالعه مشابه با بکارگیری روش MLR برای پیش‌بینی میل اتصال آپتامر بر اساس همین توصیف‌گرها مقدار $r^2=0.66$ گزارش شده است [۷]. با توجه به اینکه شبکه عصبی MLP قابلیت بازنمایی تابع غیرخطی بیانگر ارتباط بین ورودی و خروجی را داراست، توانسته است به صورت دقیق‌تری نسبت به دو روش دیگر مقدار میل اتصال آپتامر به ویروس آنفلوانزا را پیش‌بینی کند. جدول ۱ نتایج حاصل از روش‌های بکارگرفته شده در این مقاله را با روش‌های مطالعات دیگر مقایسه می‌کند.

جدول ۱- مقایسه نتایج حاصل از این مطالعه با مطالعات پیشین

روش	دقت پیش‌بینی (R^2)
رگرسیون چند خطی [۷]	۰/۶۶
شبکه عصبی GRNN	۰/۶۴
شبکه عصبی MLP	۰/۷۷



شکل ۳- نمودار binding score محاسبه شده توسط شبکه عصبی GRNN به مقدار واقعی آن برای (الف) دادگان تست (ب) دادگان آموزش



شکل ۴- نمودار میل اتصال محاسبه شده توسط شبکه عصبی MLP برحسب مقدار واقعی آن برای (الف) دادگان تست (ب) دادگان آموزش

۴- جمع‌بندی

گفتنی است، تا به امروز دستاوردهای بسیار خوبی در مورد انتخاب، اصلاحات و کاربرد آپتامرها حاصل شده است. با این حال، تعداد کمی از محصولات مبتنی بر آپتامر با موفقیت در استفاده بالینی و صنعتی وارد شده‌اند. علاوه بر این، هنوز هم به دست آوردن شیوه‌ی کارآمد و کم هزینه‌ای برای تجزیه و تحلیل آپتامرها

PDF Compressor Free Version

چالشی بزرگ می باشد. بنابراین، بررسی کامل کمبود فعلی و دستیابی به فناوری و روش مناسب در تحقق این امر بسیار مهم است. با این وجود، برای ورود بهتر و سریع تر آپتامرها به این حوزه ها باید گام هایی در جهت ایجاد روش های سریع تر و ارزان تر برای بررسی اتصال آپتامر-ویروس انجام شود. برای تحقق این امر می توانیم از روش های هوش مصنوعی و شبکه های عصبی استفاده نماییم که در این پژوهش با استفاده از شبکه های عصبی میزان میل اتصال آپتامرها-ویروس آنفلوانزا بررسی شده است. ورودی این شبکه تعداد ۹۶ آپتامر به همراه میزان میل اتصال آن ها به ویروس آنفلوانزا می باشد. این مجموعه از آپتامرها به دو مجموعه تست (۷۲ آپتامر) و مجموعه آموزش (۲۴ آپتامر) تقسیم شده اند. در این مجموعه داده تعداد ۹ ویژگی یا توصیف گر که بیشترین تاثیر را در بررسی میزان اتصال آپتامر و ویروس آنفلوانزا دارند، مورد استفاده قرار گرفته اند و در شبکه عصبی GRNN مقدار $r^2=0.64$ بدست آمده است. برای بهبود نتایج و ارتقاء مدل از شبکه عصبی پرسپترون چندلایه استفاده شده که قابلیت بازنمایی تابع غیرخطی بیانگر ارتباط بین ورودی و خروجی را داراست، توانسته است به صورت دقیق تری نسبت به دو روش دیگر مقدار میل اتصال آپتامر به ویروس آنفلوانزا را پیش بینی کند و به $r^2=0.77$ دست یابیم. علاوه بر این برای بدست آوردن نتایج بهتر می توانیم از استخراج ویژگی های دیگری که کیفیت این پیش بینی را بالا می برند استفاده و از آن ها برای بررسی میزان اتصال ویروس-آپتامر بهره بگیریم.

۵- مراجع

- [۱] Yadav, M.P.; Singh, R.K.; Malik, Y. Epidemiological Perspective in Managing Viral Diseases in Animals. In Recent Advances in Animal Virology; Malik, Y., Yadav, S.R.M., Eds.; Springer: Singapore, 2019.
- [۲] The Latest Achievements in the Construction of Influenza Virus Detection Aptasensors Ewelina Wędrowska 1,* , Tomasz Wandtke 1 , Elżbieta Piskorska 2 and Piotr Kopiński 1,*
- [۳] Dziabowska, K.; Czaczyk, E.; Nidzworski, D. Detection Methods of Human and Animal Influenza Virus-Current Trends. Biosensors 2018, 8, 94. [CrossRef]
- [۴] Reinholt, Sarah J., and Harold G. Craighead. "Microfluidic device for aptamer-based cancer cell capture and genetic mutation detection." Analytical chemistry 90.4 (2018): 2601-2608.
- [۵] Ouyang, Changhe, et al. "Precision-guided missile-like DNA nanostructure containing warhead and guidance control for aptamer-based targeted drug delivery into cancer cells in vitro and in vivo." Journal of the American Chemical Society 142.3 (2020): 1265-1277.
- [۶] Blank M, Weinschenk T, Priemer M, Schluesener H. Systematic evolution of a DNA aptamer binding to rat brain tumor microvessels: Selective targeting of endothelial regulatory protein pigpen. J Biol Chem. 2001; 276(19): 16464-8
- [۷] Musafia, Boaz, Rony Oren-Banaroya, and Silvia Noiman. "Designing anti-influenza aptamers: novel quantitative structure activity relationship approach gives insights into aptamer-virus interaction." PLoS One 9.5 (2014): e97696.
- [۸] Yu, X., et al. "Prediction of the binding affinity of aptamers against the influenza virus." SAR and QSAR in Environmental Research 30.1 (2019): 51-62.
- [۹] Wang, Yu, et al. "Rapid Detection and Prediction of Influenza A Subtype using Deep Convolutional Neural Network based Ensemble Learning." Proceedings of the 2020 10th International Conference on Bioscience, Biochemistry and Bioinformatics. 2020.
- [۱۰] Wisesty, Untari Novia, Febryanti Sthevanie, and Rita Rismala. "Momentum Backpropagation Optimization for Cancer Detection Based on DNA Microarray Data." International Journal of Artificial Intelligence Research 4.2 (2020): 127-134.

Prediction of specific binding affinity of aptamers to the influenza virus using Neural Network

Fatemeh Shoa¹, *Amin Janghorbani¹, Ahmad Farhad Talebi¹

¹ Faculty of New Sciences and Technologies, Seman University, Semnan, Iran
*a.janghorbani@seman.ac.ir



Network on Research and Postgraduate Education in Biophysics, Biotechnology and Environmental Health

PDF Compressor Free Version



Abstract— The influenza virus kills many people and animals worldwide each year and causes significant economic and social damages. Developing reliable, easy-to-use, high-sensitive diagnostic methods will help us to control epidemics and their side effects. In this vein, the proposing of new molecular methods based on aptamers has been considered due to their high potential in the diagnosis, control, and even treatment of influenza infection. Thanks to artificial intelligence, now, it is easy to evaluate the effectiveness of aptamers in the detection of influenza viruses. This study applied neural networks to predict aptamers' binding score to the influenza viruses using nine descriptors. In this study, GRNN model predictions matched the experimental binding scores with $r^2=0.66$ and MLP with $r^2=0.77$. These results indicate that MLPneural network outperforms the multilinear regression method applied in the previous study on the same dataset.

Keywords— Aptamer, Influenza Virus, Binding Affinity, Prediction, Artificial Intelligence, Neural Networks,



Network on Research and Postgraduate Education in Biophysics, Biotechnology and Environmental Health



بهبود کارایی تکمیل داده‌های مفقود شده در مطالعه‌ی هم‌خوانی سراسر ژنوم

زهره کریمی^{۱*}، زهرا نریمانی^۲

۱ دانشکده فنی و مهندسی، دانشگاه دامغان، دامغان، ایران

۲ دانشکده علوم رایانه و فن آوری اطلاعات، دانشگاه تحصیلات تکمیلی علوم پایه زنجان، زنجان، ایران

du.ac.ir@z.karimi



Network on Research and Postgraduate Education in Biophysics, Biotechnology and Environmental Health

چکیده: مطالعه‌ی هم‌خوانی سراسر ژنوم، از حوزه‌های مهم در بیوانفورماتیک در راستای کشف ارتباط بین بیماری‌ها و نوع خاصی از تنوع ژنتیکی است. از چالش‌های مطالعه‌ی هم‌خوانی سراسر ژنوم، وجود ژنوتیپ‌های گمشده است. روش تکمیل ماتریس با مرتبه‌ی پایین از روش‌های مشهور و موفق در این کاربرد است. هدف این روش، کمینه‌سازی مرتبه‌ی ماتریس داده است. از آن‌جا که مسأله‌ی بهینه‌سازی مربوطه محدب نیست از تقریب‌هایی استفاده می‌شود که کارایی لازم را ندارد. این روش‌ها در مواجهه با زمانی که تعداد داده‌های گمشده زیاد باشد موفق نبوده و نیز به اندازه‌ی کافی مقیاس‌پذیر نیستند. در این مقاله روش حداقل مربعات بازموزون تکراری که دو چالش بیان شده را در نظر گرفته است، جهت مطالعه‌ی هم‌خوانی سراسر ژنوم اعمال شده است. این روش روی مجموعه داده‌ی استاندارد مورد ارزیابی قرار گرفته و بر اساس ملاک خطای **فروبینیوس** نسبی مورد ارزیابی قرار گرفته است. نتایج بدست آمده کارایی روش پیشنهادی در مقایسه با روش‌های مشابه را تایید می‌کند.

کلیدواژه‌ها: مطالعه‌ی هم‌خوانی سراسر ژنوم، تکمیل ماتریس رتبه پایین، جایگذاری داده‌های گمشده، روش حداقل مربعات بازموزون تکراری

۱- مقدمه

مطالعه‌ی هم‌خوانی سراسر ژنوم^۱ (GWAS) در دانش ژنتیک، بررسی سراسری ژنوم بر روی مجموعه‌ای از تنوع‌های ژنتیکی در افراد مختلف است. هدف این بررسی رسیدن به رابطه‌های مشترک، و گونه‌ای هم‌خوانی، همبستگی و وابستگی و ویژگی مشترک در بین دارندگان آن تفاوت ژنتیکی است. این مطالعات معمولاً روی بررسی ارتباط بین وجود چندریختی‌های تک-نوکلئوتیدی (SNP) و ویژگی‌هایی مانند بیماری‌های رایج انسانی، مثل آلزایمر، متمرکز است اما داده‌های به‌دست آمده می‌تواند برای هر ارگانیسم زنده دیگری نیز مورد استفاده قرار گیرد. در مطالعات GWAS، مجموعه داده‌ی مورد مطالعه عبارت است از اطلاعات مربوط به SNP‌های موجود روی دی‌ان‌ای یک جمعیت شرکت‌کننده، که متشکل از دو گروه کنترل و دارای یک فنوتیپ خاص (برای مثال افراد سالم و افراد دارای بیماری) است. با توسعه‌ی روش‌های بازدهی بالا^۲، داده‌های ژنتیکی زیادی توسط محققان تولید شده و تعداد این داده‌ها در حال افزایش است. تعامل با این مجموعه داده‌ها منوط به در نظر گرفتن چالش‌های آن‌ها شامل این موارد است: (۱) تعداد زیاد داده‌ها، (۲) ژنوتیپ‌های ناکامل و (۳) پل‌های مرجع متعدد و مجموعه داده‌های مطالعه‌ی متنوع از پلت فرم‌های متفاوت با مجموعه‌های متفاوت از SNP‌ها. با توجه به این چالش‌ها، به منظور بهبود روش‌های موجود، مسأله‌ی جایگذاری^۳ ژنوتیپ (در مورد داده‌های گمشده) و حتی توسعه‌ی مدل‌های ریاضی جدید مورد توجه محققان قرار گرفته است.

تاکنون روش‌های گوناگونی برای مسأله‌ی جایگذاری ژنوتیپ پیشنهاد شده است. این روش‌ها در دو دسته‌ی مبتنی بر مدل و تکمیل ماتریس با مرتبه‌ی (رتبه) پایین^۴ قرار می‌گیرند. روش‌های مبتنی بر مدل به پل‌های مرجع بستگی دارند. روش تکمیل داده‌ها با استفاده از تکمیل ماتریس با مرتبه‌ی پایین، محدودیت‌های روش‌های مبتنی بر مدل را ندارد. تمرکز این مقاله روی جایگذاری داده‌های گمشده در GWAS با بهره‌گیری از رویکرد تکمیل ماتریس از رتبه پایین است. مسأله‌ی بهینه‌سازی بدست آمده در این روش، یک مسأله‌ی محدب نیست، لذا راه‌های گوناگونی جهت تعامل با این چالش تاکنون پیشنهاد شده است؛ از جمله کمینه کردن نرم nuclear به جای کمینه کردن رتبه ماتریس. حل مسأله‌ی بهینه‌سازی با نرم nuclear به جای مرتبه‌ی ماتریس، از نظر محاسباتی کارایی کافی را نداشته و زمانی که تعداد مشاهده‌ها کم باشد مناسب نیست. در این مقاله روش حداقل مربعات بازموزون تکراری^۵ (IRLS) جهت حل مسأله‌ی تکمیل ژنوتیپ پیشنهاد می‌شود [1]. روش پیشنهادی مقیاس پذیر بوده و برای زمانی که داده‌های موجود کم باشد مناسب است.

در ادامه، ابتدا پژوهش‌های مربوط به مسأله‌ی تکمیل ژنوتیپ در بخش ۲ بررسی شده و سپس در بخش ۳، روش پیشنهادی ارائه شده است. نتایج ارزیابی در بخش ۴ ارائه شده و نتیجه‌گیری در انتها آمده است.

¹ Genome-wide association studies

² High throughput

³ Imputation

⁴ Low rank Completion

⁵ Iteratively reweighted least squares

روش های کنونی جهت تکمیل ژنوتیپ به دو گروه روش های مبتنی بر مدل و روش های مبتنی بر تکمیل ماتریس دسته بندی می شوند. بسته های نرم افزاری گوناگونی جهت تکمیل ژنوتیپ در دسترس هستند fastPHASE [2], MaCH [3, 4, 5], IMPUTE2 [6, 7], BEAGLE [8] و Mendel [9] نمونه هایی از این نرم افزارها هستند. تمام این بسته ها مبتنی بر مدل های احتمالاتی هستند. تکنیک های آماری مدل مخفی مارکوف و الگوریتم میانگین گیری-بیشینه سازی^۶ بدین منظور اعمال شده اند [6, 10]. این روش ها از الگوهای هاپلوتیپ در پنل های مرجع جهت پیش بینی ژنوتیپ های نامشخص استفاده می کنند. روش های مبتنی بر مدل، به میزان در دسترس بودن پنل های مرجع وابسته هستند و بنابراین کارایی آن ها محدود به کیفیت پنل های مرجع انتخابی است. مدل های آماری کنونی در تعامل با مجموعه داده های با پنلهای مرجع چندگانه و پنل های متنوع مورد مطالعه منعطف نیستند.

دسته ی دوم روش ها، روش های مبتنی بر تکمیل ماتریس هستند. در ادبیات یادگیری ماشین، تکمیل ماتریس ابزاری کارا و موثر در کاربردهای زیادی است. هدف تکمیل ماتریس، بازبایی کل یک ماتریس است در حالی که بخشی از آن مشاهده شده است. ایده ی این مساله، یافتن ساده ترین ماتریس مطابق با مدخل های مشاهده شده است و جستجو به یافتن ماتریس از رتبه پایینی با اختلاف خطای مربع کوچک نسبت به مدخل های مشاهده شده تبدیل شده است. این روش ها در مقایسه با روش های مبتنی بر مدل، نیاز به پنل های مرجع هاپلوتیپ ندارند، مرتبط بودن نمونه ها را در نظر می گیرند و پیاده سازی آنها آسانتر است. Chi و همکاران یک روش تکمیل ماتریس با رتبه کم را برای GWAS پیشنهاد دادند [11]. آنها مساله ی بهینه سازی یافتن ماتریس با کمینه رتبه را با یافتن ماتریس با کمینه نرم nuclear جایگزین کرده و آن را با استفاده از الگوریتم نستروف^۷ حل کرده اند [12]. نرم Nuclear برابر جمع مقادیر منفرد^۸ است. Jiang و سایرین دو روش یکی بر مبنای تکمیل ماتریس رتبه پایین^۹ (LRMC) و دیگری بر اساس عامل بندی خوشه بندی توام ماتریس^{۱۰} (MCCF) پیشنهاد کرده اند [13]. در روش LRMC نیز مساله ی نرم nuclear در نظر گرفته شده و با روش امتداد نقطه ی ثابت^{۱۱} (FPCA) حل شده است. حل مساله ی کمینه کردن نرم nuclear به جای کمینه کردن مرتبه ی ماتریس، هر چند مساله ی بهینه سازی را محذب ساخته و حل آن را ساده تر می سازد، اما با چالش هایی مواجه است. در این مقاله، تمرکز ما روی حل مساله ی تکمیل ژنوتیپ در GWAS با رویکردی متفاوت از روش های موجود با هدف مرتفع نمودن چالش های آنها است. این چالش ها به همراه روش پیشنهادی در بخش بعد ارائه شده است.

۳- روش پیشنهادی

مساله ی بهینه سازی تکمیل ماتریس با رتبه ی پایین به صورت رابطه ی (۱) است که برای تکمیل داده های مفقود شده بکار می رود.

$$\min_{X \in \mathbb{R}^{d_1 \times d_2}} \text{rank}(X) \text{ subject to } P_{\Omega}(X) = P_{\Omega}(X^0) \quad (1)$$

$X^0 \in \mathbb{R}^{d_1 \times d_2}$ از درجه ی r ، $\Omega \subset d_1 \times d_2$ مجموعه اندیس ها است و مساله، بازسازی X^0 از دانش Ω و $P_{\Omega}: \mathbb{R}^{d_1 \times d_2} \rightarrow \mathbb{R}^m$ عملگر نمونه برداری یا تصویر^{۱۲} است که ماتریس را به اندیس های Ω نگاشت می کند.

$$P_{\Omega}(X)_{ij} = \begin{cases} x_{ij} & \text{if } (i, j) \in \Omega \\ 0 & \text{otherwise} \end{cases} \quad (2)$$

حل مساله ی بهینه سازی مذکور به دلیل غیرمحدب بودن و غیرهموار بودن مشکل است. معمولاً نرم درجه با نرم nuclear که محدب است جایگزین می شود [11]. نرم nuclear به صورت رابطه ی (۳) تعریف می شود:

$$\|X\|_* = \sum_{i=1}^d \sigma_i(X) \quad (3)$$

این تقریب مساله با دو چالش مواجه است: (۱) مساله ی بهینه سازی را معادل یک برنامه نیمه معین^{۱۳} می سازد و لذا کارایی لازم را از نظر محاسباتی برای مسائل بزرگ ندارد. (۲) در صورتی که تعداد داده های m کمی بیشتر از درجه آزادی X_0 باشد، کمینه ی نرم nuclear کمینه ی رابطه ی (۱) منطبق نیست. لذا در این مقاله یک روش مقیاس پذیر، نارایب و موثر برای حل مساله ی بهینه سازی (۱) استفاده می شود. این روش برای زمانی که تعداد ورودی های شناخته شده کم باشد موثر است. روش IRLS بر مبنای پژوهش های گوناگونی است که نشان داده اند که بهینه سازی تابع هدف لگاریتم درمیان هموار شده $\sum_{i=1}^d \sigma_i(X + \epsilon I)$ برای $\epsilon > 0$ منجر به راه حل کمینه سازی رتبه می شود [14, 15]. به طور خاص، می توان نشان داد که کمینه کننده تابع هدف لگاریتم درمیان هموار شده حداقل به اندازه ی کمینه کننده ی نرم nuclear محدب با حداقل کننده رتبه منطبق است [16].

⁶ Expectation-Maximization

⁷ Nesterov

⁸ Singular values

⁹ Low rank matrix completion

¹⁰ Matrix Co-clustering Factorization

¹¹ Fixed point continuation method

¹² Projection

¹³ Semidefinite Programming

PDF Compressor Free Version

$\epsilon > 0$ را در نظر بگیرید و تابع $F_\epsilon: \mathbb{R}^{d_1 \times d_2} \rightarrow \mathbb{R}$ یک تابع هدف لگاریتم دترمینان هموار شده باشد که به صورت $F_\epsilon(X) := \sum_{i=1}^d f_\epsilon(\sigma_i(X))$ تعریف می شود که در آن رابطه ی (۴) برقرار است.

$$f_\epsilon(\sigma_i(X)) = \begin{cases} \log|\sigma| & \text{if } \sigma \geq \epsilon \\ \log(\epsilon) + \frac{1}{2}(\frac{\sigma^2}{\epsilon^2} - 1) & \text{if } \sigma < \epsilon \end{cases} \quad (4)$$

F_ϵ پیوسته ی مشتق پذیر است [17]. روشی که برای حل این مساله در نظر گرفته شده است، روش IRLS است. IRLS الگوریتمی تکراری است که گام اصلی در هر تکرار آن حل یک مساله ی حداقل مربعات وزن دار است. وزن در تکرار k م، $W^{(k)}$ ، به این صورت تعریف می شود: با در نظر گرفتن $\epsilon_k > 0$ و $X^{(k)} \in \mathbb{R}^{d_1 \times d_2}$ ماتریس داده با تجربه ی مقدار منفرد^{۱۴} $X^{(k)} = U_k \text{diag}(\sigma^{(k)}) V_k^*$ یعنی $U_k \in \mathbb{R}^{d_1 \times d_1}$ و $V_k \in \mathbb{R}^{d_2 \times d_2}$ که ماتریس های متعامد هستند، عملگر خطی $W^{(k)}: \mathbb{R}^{d_1 \times d_2} \rightarrow \mathbb{R}^{d_1 \times d_2}$ به صورت رابطه ی (5) تعریف می شود:

$$W^{(k)}(Z) = U_k [H_k \circ (U_k^* Z V_k)] V_k^* \quad (5)$$

$H_k \circ (U_k^* Z V_k)$ ضرب درایه ای^{۱۵} H_k در $U_k^* Z V_k$ است و $H_k \in \mathbb{R}^{d_1 \times d_2}$ ماتریسی با مقادیر مثبت است که $(H_k)_{ij} := \left(\max(\sigma_i^{(k)}, \epsilon_k) \max(\sigma_j^{(k)}, \epsilon_k) \right)^{-1}$ برای هر $i=1, \dots, d_1$ و $j=1, \dots, d_2$ عملگر $W^{(k)}$ یک عملگر مثبت خودالحاق^{۱۶} با مقادیر ویژه ی مثبت است. گام های الگوریتم MatrixIRLS در شکل 1 آمده است. جهت مطالعه ی جزئیات بیشتر در مورد الگوریتم به [1] مراجعه کنید.

ورودی: اندیس ها، Ω ، مشاهدات، $y = \mathbb{R}^m$ ، رتبه تخمین زده شده ی ماتریس، $\tilde{r}$ ، K ، تعداد دفعات تکرار الگوریتم

خروجی: $X^{(K)}$

۱- مقادیر اولیه $k=0$ ، $\epsilon^{(0)} = \infty$ و $W^{(0)} = Id$ و $d = \min(d_1, d_2)$ ابعاد ماتریس ورودی هستند

۲- برای $k=1$ تا K گام های زیر را انجام بده:

a. مساله ی حداقل مربعات وزن دار را حل کن: با استفاده از گرادینان مزدوج^{۱۷} مساله ی (۶) را حل کن:

$$X^{(k)} = \underset{p_{\Omega(X)=y}}{\operatorname{argmin}} \langle X, W^{(k-1)}(X) \rangle \quad (6)$$

b. جمله ی هموارسازی را بروزرسانی کن: $\tilde{r} + 1$ مین مقدار منفرد^{۱۸} $X^{(k)}$ را محاسبه کرده و بروزرسانی (۷) را انجام بده:

$$\epsilon_k = \min(\epsilon_{k-1}, \sigma_{\tilde{r}+1}(X^{(k)})) \quad (7)$$

c. عملگر وزن را بروزرسانی کن: برای $\{i \in [d]: \sigma_i(X^{(k)}) > \epsilon_k\}$ اولین r_k مقادیر منفرد^{۱۹} $\sigma_i^k := \sigma_i(X^{(k)})$ و ماتریس های $U^{(k)} \in \mathbb{R}^{d_1 \times r_k}$ و $V^{(k)} \in \mathbb{R}^{d_2 \times r_k}$ که بردارهای منفرد چپ و راست $X^{(k)}$ هستند برای بروزرسانی $W^{(k)}$ بر اساس رابطه ی (۵) عمل کن.

شکل 1- الگوریتم MatrixIRLS

۴-ارزیابی

جهت ارزیابی، دو مجموعه داده ی chr22 و Chr22_3841 مورد ارزیابی قرار گرفته اند. مجموعه داده ی chr22، 790 سطر و ۱۱۲ ستون، و مجموعه داده ی chr22_3841، ۳۸۴۱ سطر و ۲۱۸۴ ستون دارد. این دو مجموعه داده، مجموعه داده های استاندارد جهت ارزیابی روش های تکمیل داده GWAS هستند [۱۶]. محاسبه ی مقادیر منفرد این مجموعه داده ها موید رتبه پایین بودن این ماتریس است [13].

¹⁴ Singular Value decomposition

¹⁵ Entry wise

¹⁶ Self-adjoint

¹⁷ Conjugate gradient

¹⁸ Singular value

PDF Compressor Free Version



Network on Research and Postgraduate Education in Biophysics, Biotechnology and Environmental Health

ملاک ارزیابی، خطای فروبینیوس نسبی است که از رابطه ی (۸) محاسبه می شود.

$$\frac{\|X^{(K)} - X^0\|_F}{\|X^0\|_F} = \text{خطای فروبینیوس نسبی} \quad (8)$$

$X^{(K)}$ مقدار تخمینی در روش IRLS یا ماتریس تخمینی در سایر روش ها است. روش پیشنهادی با روش FPCA مقایسه شده است [13]. نتایج مقایسه ی روش پیشنهادی با روش FPCA برای مجموعه داده های chr22_3841 و chr22 به ترتیب در جداول ۱ و ۲ آمده است. همان طور که مشخص است نتایج بدست آمده در هر دو مجموعه داده بهبود یافته است.

جدول ۱- نتیجه ی مقایسه ی روش پیشنهادی با سایر روش ها روی مجموعه داده Chr22_3841

خطای فروبینیوس نسبی	
روش پیشنهادی	0/0394
FPCA	۰/۳۱۵۷

جدول ۲- نتیجه ی مقایسه ی روش پیشنهادی با سایر روش ها روی مجموعه داده Chr22

خطای فروبینیوس نسبی	
FPCA	۰/۱۸۹۰
روش پیشنهادی	0/067

۵- نتیجه گیری

در این پژوهش، مسأله ی وجود داده های گمشده در مطالعه ی همخوانی سراسر-ژنوم مورد بررسی قرار گرفت. راهکارهای موجود برای حل این مسأله دو دسته هستند؛ راهکار مبتنی بر مدل، که نیاز به وجود پتل های ژنتیکی مرجع برای تکمیل داده ها دارند، و راهکارهای مبتنی بر تکمیل ماتریس. روش های مبتنی بر تکمیل ماتریس موجود از نرم unclean برای حل مسأله استفاده می کردند. ناکارآمدی این روش ها و همچنین مشکل بیشتر بودن تعداد داده ها از درجه آزادی ماتریس داده، باعث می شد کمینه ی نرم nuclear دیگر برای حل مسأله مناسب نباشد. در این مقاله، روش حداقل مربعات بازموزون تکراری جهت حل این چالش ها پیشنهاد شده است. این روش بر مبنای تابع هدف لگاریتم دترمینان هموار شده است و نسبت به روش های موجود مقیاس پذیرتر بوده و در برابر وجود تعداد کمی مشاهده مقاوم است. ارزیابی انجام شده روی مجموعه داده های معیار، نشان دهنده ی بهبود روش پیشنهادی بر اساس ملاک خطای فروبینیوس نسبی در مقایسه با رویکردهای مشابه است.

۶- مراجع:

- [۱] C. Kümmerle و C. M. Verdun, "Escaping Saddle Points in Ill-Conditioned Matrix Completion with a Scalable Second Order Method" *arXiv preprint arXiv* .p. 2009.02905, 2020 .
- [۲] P. Scheet و M. Stephens, "A fast and flexible statistical model for large-scale population genotype data: applications to inferring missing genotypes and haplotypic phase ", *The American Journal of Human Genetics*, 78 , (۴) pp. 629-644, 2006 .
- [۳] Y. Li, " Mach 1.0: rapid haplotype reconstruction and missing genotype inference " *Am J Hum Genet*, 79, 2290 . ۲۰۰۶ .
- [۴] Y. Li, C. J. Willer, J. Ding, P. Scheet و G. R. Abecasis, "MaCH: using sequence and genotype data to estimate haplotypes and unobserved genotypes " *Genetic epidemiology*, 34 , (۸) pp. 816-834, 2010 .
- [۵] Y. Li, C. Willer, S. Sanna و G. Abecasis, "Genotype imputation " *Annual review of genomics and human genetics*, 10 , pp. 387-406, 2009 .

PDF Compressor Free Version

- [۶] J. Marchini و B. Howie, "Genotype imputation for genome-wide association studies", *Nature Reviews Genetics*, 11, (۷) pp. 499-511, 2010.
- [۷] B. N. Howie, P. Donnelly و J. Marchini, "A flexible and accurate genotype imputation method for the next generation of genome-wide association studies", *PLoS genetics*, 5(6), e1000529, ۲۰۰۹.
- [۸] B. L. Browning و S. R. Browning, "A unified approach to genotype imputation and haplotype-phase inference for large data sets of trios and unrelated individuals", *The American Journal of Human Genetics*, 84, (۲) pp. 210-223, 2009.
- [۹] K. L. Ayers و K. Lange, "Penalized estimation of haplotype frequencies", *Bioinformatics*, 24, (۱۲) pp. 1596-1602, 2008.
- [۱۰] S. R. Browning, "Missing data imputation and haplotype phase inference for genome-wide association studies", *Human genetics*, 124, (۵) pp. 439-450, 2008.
- [۱۱] E. C. Chi, H. Zhou, G. K. Chen, D. Vecchyo, D. O و K. Lange, "Genotype imputation via matrix completion", *Genome research*, 23, (۲) pp. 509-518, 2013.
- [۱۲] A. Beck و M. Teboulle, "A fast iterative shrinkage-thresholding algorithm for linear inverse problems", *SIAM journal on imaging sciences*, 2, (۱) pp. 183-202, 2009.
- [۱۳] B. Jiang, M. Shiqian, C. Jason, Q. Linbo, P. H. Matthew, B. Ian, J. Daniel, Z. Shuzhong و H. Xiuzhen, "SparRec: An effective matrix completion framework of missing data imputation for GWAS", *Scientific reports* 6, no. 1 pp. 1-15, 2016.
- [۱۴] M. Fazel, "Matrix rank minimization with applications", *Ph.D. Thesis, Electrical Engineering Department, Stanford University*, ۲۰۰۲.
- [۱۵] E. J. Candes, Y. C. Eldar, T. Strohmer و V. Voroninski, "Phase retrieval via matrix completion", *SIAM review*, 57, (۲) pp. 225-251, 2015.
- [۱۶] S. Foucart, "Concave Mirsky Inequality and Low-Rank Recovery", *SIAM J. Matrix Anal. Appl.*, 39, (۱) p. 99-103, 2018.
- [۱۷] F. Andersson, M. Carlsson و K. M. Perfekt, "Operator-Lipschitz estimates for the singular value functional calculus", *Proceedings of the American Mathematical Society*, 144, (۵) pp. 1867-1875, 2016.



An Improved data imputation method for genome-wide association studies

*Zohre Karimi¹, Zahra Narimani²

¹ School of Engineering, Damghan University, Damghan, Iran

² Department of Computer Science and Information Technology, Institute for Advanced Studies in Basic Sciences, Zanjan, Iran

z.karimi@du.ac.ir

Abstract— One of the challenges in genome-wide association studies is the existence of missing genotypes. Low-rank matrix completion method is one of the well-known and successful methods in this application. The aim of this method is to minimize the rank of the data matrix. Since the relevant optimization problem is not convex, approximations that do not have the required efficiency are used. These methods are not successful in the face of a large number of lost data and are not sufficiently scalable. In this paper, iteratively reweighted least squares method, which resolve these two challenges is applied to genome-wide association studies. This method has been evaluated on two benchmark data sets based on the relative Frobenius error. The results confirm the efficiency of the proposed method compared to similar methods.

Keywords— genome-wide association studies, low rank matrix completion, missing data imputation, iteratively reweighted least squares method.

PDF Compressor Free Version

پیش بینی ساختار دوم و سوم پروتئین بالقوه غشای خارجی موثر در جذب کوبالامین در

باکتری *Acinetobacter baumannii*

سجاد عبدالهی^{۱*}، زینب رئوفی^۲

^۱ گروه زیست شناسی (میکروبیولوژی)، دانشکده علوم پایه، دانشگاه صنعتی خاتم الانبیاء بهبهان

^۲ گروه زیست شناسی (بیوتکنولوژی میکروبی)، دانشکده علوم پایه، دانشگاه صنعتی خاتم الانبیاء بهبهان

Sajadabdollahi@bkatu.ac.ir



Network on Research and Postgraduate Education in Biophysics, Biotechnology and Environmental Health

چکیده: *Acinetobacter baumannii* یک باکتری بیماریزای فرصت طلب است که توانایی بالایی در تحمل تغییرات نمک، دما و pH را دارد. عوامل مختلفی از جمله پروتئین های غشای خارجی در بیماریزایی این باکتری نقش دارند. لذا تعیین ساختار های دو بعدی و سه بعدی این دسته از پروتئین ها به منظور درک بهتر سیستم بیماری زایی *A. baumannii* ضروری است. از این رو، در این مطالعه ساختار های ثانویه و سه بعدی یک پروتئین موثر در جذب کوبالامین با روش های بیوانفورماتیکی و ابزار های in-silico پیش بینی گردید. از سرور های مختلف برای این منظور استفاده شد و بعد از ارزیابی ساختارهای سه بعدی پیش بینی شده، بهترین مدل برای پروتئین نامبرده مطرح شد. از ساختار سوم معرفی شده در این مطالعه می توان در مطالعات آتی به منظور ساخت کیت های تشخیصی یا طراحی واکسن های زیر واحدی و نو ترکیب استفاده کرد.

کلید واژه ها: *Acinetobacter baumannii*، ساختار ثانویه، ساختار سه بعدی، بیوانفورماتیک، in-silico

۱- مقدمه

Acinetobacter یک جنس از باکتری های گرم منفی، به شدت هوازی، غیر تخمیری، کاتالاز مثبت، اکسیداز منفی و با درصد C+G ۳۹ تا ۴۹٪ است [۱]. اعضای جنس *Acinetobacter* توانایی تحمل گستره وسیعی از تغییرات نمک، دما و pH را دارند [۲] و همچنین می توانند در دماهای ۳۷ تا ۴۴ درجه سانتیگراد رشد کنند [۳]. *A. baumannii* یکی از گونه های بیماریزای فرصت طلب مربوط به این جنس است. سویه های مختلف این گونه به طور عمده از بیماران بیمارستان ها، حیوانات بیمار و محیط بیمارستان و در بعضی موارد از خاک و آب جدا شده اند [۴-۶]. این گونه می تواند بالغ بر پنج ماه بروی سطوح بی جانی مانند سیستم های تهویه هوا و وسایل بیمارستانی زنده باقی بماند [۷]. *A. baumannii* به دلیل مقاومت به انواع داروها^۱ (MDR) به عنوان یک گونه بیماریزا فرصت طلب انسانی شناخته می شود [۸]. گسترش سویه های مقاوم به همه آنتی بیوتیک های شناخته شده، شیوع بالای آن ها در بیمارستان ها و توانایی غیرطبیعی *A. baumannii* برای بقا در شرایط نامساعد به مدت طولانی موجب افزایش پتانسیل بیماریزایی این باکتری شده است [۹]. بنابراین شناخت عوامل موثر در ایجاد بیماری و مقاومت آنتی بیوتیکی این باکتری ضروری به نظر می رسد.

پروتئین های غشای خارجی یکی از عوامل موثر در بیماری زایی باکتری *A. baumannii* به حساب می آیند و تاکنون نقش بسیاری از آن ها در بیماری زایی این باکتری به اثبات رسیده است [۱۰، ۱۱]. به علت نا شناخته بودن بسیاری از این پروتئین ها تا به امروز، تلاش برای شناسایی آن ها همچنان ادامه دارد. یکی از اولین گام ها در مطالعه پروتئین ها، تعیین ساختار آنهاست و تاکنون بسیاری از ساختار های این پروتئین ها در باکتری *A. baumannii* به روش های آزمایشگاهی و یا نرم افزاری تعیین گردیده است. اما از آنجایی تعیین ساختار سوم پروتئین ها از طریق کریستالوگرافی و روش های آزمایشگاهی بسیار گران و زمان بر است، به همین منظور در این مطالعه از روش های in-silico و سرور های بیوانفورماتیکی و در تعیین ساختار پروتئین موثر در جذب کوبالامین (ویتامین B12) استفاده شد. از ساختار تعیین شده پروتئین می توان در تشخیص عملکرد آن و همچنین تعیین هدف دارو های جدید مفید و کاربردی و همچنین بررسی اپیتوپ ها استفاده کرد [۱۲-۱۴].

۲- روش تحقیق

۲-۱ دریافت توالی پروتئین موثر در جذب کوبالامین

1 Multidrug Resistant

PDF Compressor Free Version

توالی پروتئین موثر در جذب کوبالامین متعلق به گونه *Acinetobacter baumannii* از مرکز ملی اطلاعات بیوتکنولوژی، NCBI² (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/protein>) [۱۵] دریافت گردید.

۲-۲ بررسی ساختار تعیین شده برای پروتئین

برای مشخص کردن این که آیا تاکنون پروتئین موثر در جذب کوبالامین تعیین ساختار شده و ساختار کریستالوگرافی آن ثبت گردیده است یا خیر، از نرم افزار PSI-BLAST بر علیه داده های PDB³ در پایگاه NCBI-BLAST استفاده گردید (<http://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi>).

۲-۳ تعیین سیگنال پپتید

برای شناسایی سیگنال پپتید^۴، نوع و جایگاه برش آن، سرور SignalP 5 (<http://www.cbs.dtu.dk/services/SignalP/>) [۱۶] به کار گرفته شد.

۲-۴ پیش بینی ساختار ثانویه

ساختار ثانویه پروتئین موثر در جذب کوبالامین توسط سرور های PSIPRED (<http://bioinf.cs.ucl.ac.uk/psipred/>) [۱۷] و SOPMA (<http://npsa-nb.org/>) (pbil.ibcp.fr/cgi-bin/npsa_automat.pl?page=npsa_sopma.html) [۱۸] پیش بینی گردید.

۲-۵ پیش بینی ساختار سه بعدی

به منظور تعیین ساختار سه بعدی پروتئین موثر در جذب کوبالامین، از سرور های مختلفی با دیدگاه های متفاوت از جمله RaptorX (<http://raptorx.uchicago.edu/>) استفاده شد. این سرور در کنار تعیین ساختار دوم و سه بعدی، سایت های اتصال پروتئین و همچنین نواحی نا متعارف توالی پروتئین را بدون هومولوگ بسیار نزدیک در غالب PDB، می تواند پیش بینی نماید [۱۹].

از دیگر سرور های آنلاین تعیین ساختار سوم مورد استفاده در این مطالعه SWISS-MODEL (<https://swissmodel.expasy.org/>) بود که یک نرم افزار آنلاین مدل سازی بر پایه هومولوژی می باشد و به صورت خودکار پیش بینی را انجام می دهد [۲۰].

PS2-v2 (<http://ps2.life.nctu.edu.tw/>) نیز که یک نرم افزار مدل سازی بر پایه هومولوژی می باشد، به منظور پیش بینی ساختار سوم پروتئین هدف استفاده شد. در این پایگاه انتخاب الگو به صورت خودکار و همچنین دستی صورت می گیرد که روش خودکار برای این مطالعه بکار گرفته شد. PS2-v2 سه پایگاه PSI-BLAST، IMPALA و T-Coffee را با هم ادغام می کند تا بتواند بهترین الگو را انتخاب کرده و آن را با پروتئین هدف همردیف کند. در نهایت ساختار سه بعدی پروتئین از روی بهترین امتیاز داده شده به الگوی اورتولوگ تعیین می گردد [۲۱].

CPHmodels 3.2 (<http://www.cbs.dtu.dk/services/CPHmodels/>) از دیگر سرور های مدل سازی بر پایه هومولوژی مورد استفاده در این مطالعه بود. این نرم افزار الگو مورد نیاز را بر اساس همردیفی پروفایل-پروفایل استخراج شده توسط ساختار ثانویه و پیش بینی های آشکار، تعیین می کند [۲۲].

۲-۶ ارزیابی ساختار های پیش بینی شده و معرفی مدل ارجح

به منظور معرفی بهترین مدل، کیفیت ساختار های پیش بینی شده توسط PROSA (<https://www.came.sbg.ac.at/prosa.php>) [۲۳] مورد ارزیابی قرار گرفت. در انتها و با توجه به نتایج حاصل از ارزیابی، بهترین ساختار سه بعدی برای پروتئین موثر در جذب کوبالامین معرفی گردید.

۳- یافته ها

۳-۱ تعیین سیگنال پپتید و مکان آن:

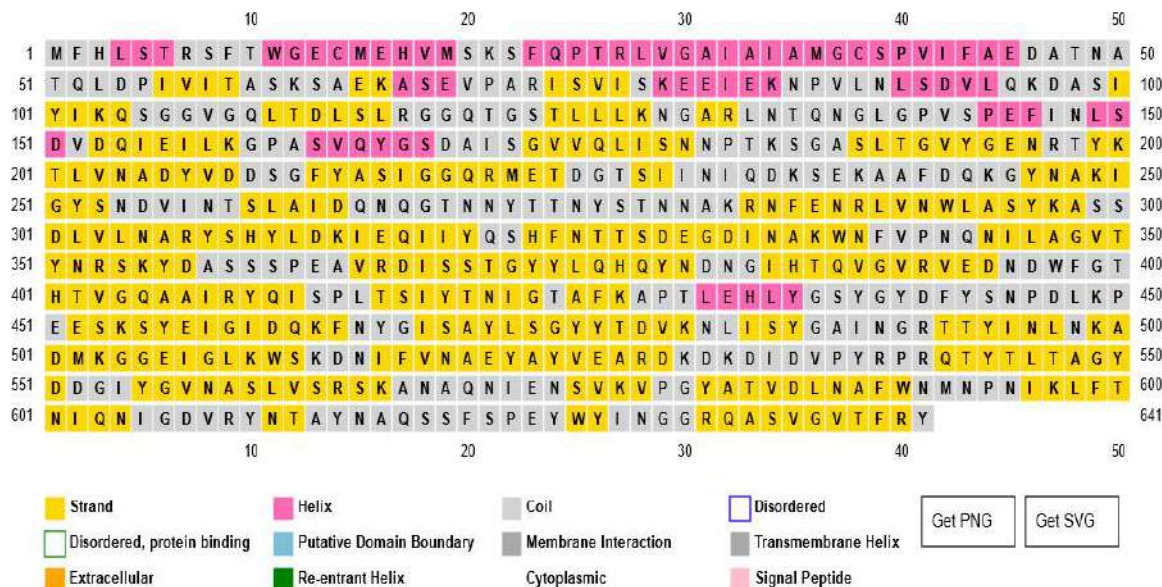
بر اساس نتایج حاصل از سرور SignalP، سیگنال پپتید در توالی پروتئین پیش بینی گردید که شامل اسید آمینه های ۱ تا ۴۴ بوده و جایگاه برش آن نیز بین اسید های آمینه ۴۴ و ۴۵ واقع شده است.

² National Centre for Biotechnology Information
³ Protein data bank
⁴ Signal peptide

PDF Compressor Free Version

۳-۲ ساختار ثانویه تعیین گردیده

در ساختار دوم پیش بینی شده توسط PSIPRED، پیچش و صفحات بتا بخش اعظم ساختار پروتئین موثر در جذب کوبالامین را به خود اختصاص می دهند و تقریباً اکثر بخش ساختار را در بر می گیرند. در حالی که مارپیچ آلفا تنها در قسمت های ابتدایی پروتئین در قسمت N تریمینال دیده می شود که بخش عمده آن در توالی سیگنال پپتید واقع شده است (شکل ۲)



شکل ۱: ساختار ثانویه پیش بینی شده توسط PSIPRED.

در ساختار دوم پیش بینی شده توسط SOPMA، میزان مارپیچ آلفا توسط ۲۴.۹۶٪ تعیین گردید، در حالی که میزان صفحات و پیچش های بتا در مجموع ۲۷.۶۱٪ و پیچش های تصادفی نیز ۴۷.۴۳٪ تعیین شد. ساختار ثانویه پیش بینی شده توسط SOPMA در شکل ۱ نشان داده شده است.



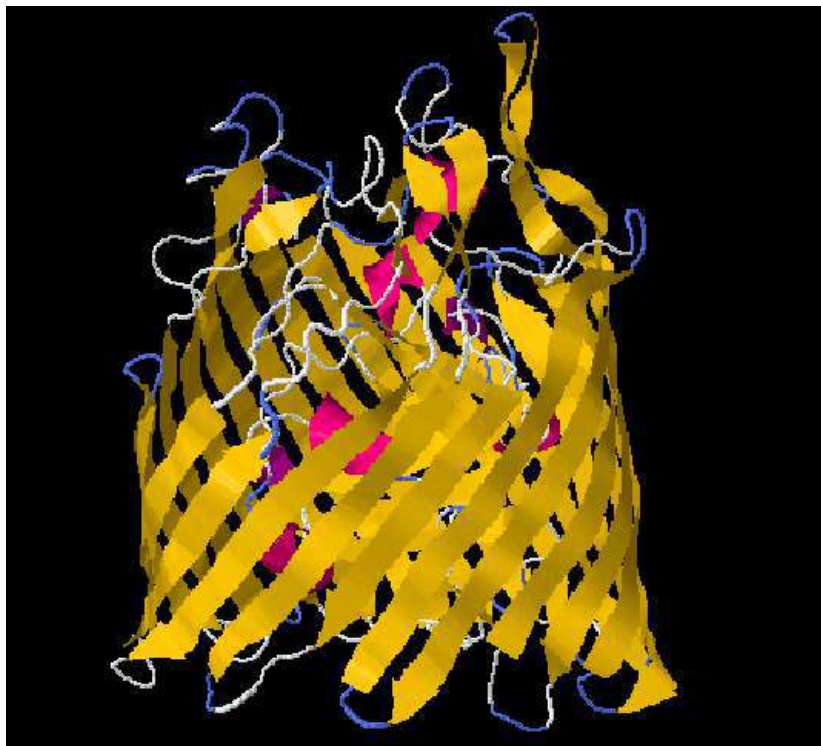
شکل ۲: ساختار ثانویه پیشنهاد شده توسط پایگاه SOPMA

PDF Compressor Free Version



۳-۳ پیش بینی و ارزیابی ساختار سوم و معرفی مدل برای پروتئین هدف

یک یا چند مدل توسط هر یک از سرور های مورد استفاده در پیش بینی ساختار سه بعدی پروتئین موثر در جذب کوبالامین پیشنهاد گردید. تمامی مدل های پیش بینی شده توسط سرور PROSA مورد ارزیابی قرار گرفتند. در نهایت، ساختار سه بعدی پیش بینی شده توسط PS2-v2 به عنوان بهترین ساختار سوم انتخاب گردید و برای پروتئین موثر در جذب کوبالامین پیشنهاد گردید (شکل ۳).



شکل ۳: ساختار سه بعدی پیشنهاد شده برای پروتئین موثر در جذب کوبالامین پیش بینی شده

۴- بحث و نتیجه گیری

A. baumannii یک باکتری مهم بیمارستانی به ویژه در بخش های مراقبت ویژه (ICU) بوده که می تواند بیماری های مختلفی از جمله سپتی سمی، ذات الریه، عفونت مجاری ادراری، عفونت زخم، مننژیت بیمارستانی و عفونت پوست را به دنبال داشته باشد [۲۴]. عوامل مختلفی از جمله پروتئین های غشای خارجی در بیماریزایی این باکتری دخالت دارند. تاکنون پروتئین های غشای خارجی مختلفی معرفی شده اند که در بیماریزایی این باکتری نقش دارند [۱۰، ۱۱]. با توجه به اهمیت و نقش *A. baumannii* در ایجاد بیماری های مختلف، شناسایی تمام عوامل بیماریزای این باکتری ضروری است. از اولین اقدامات در مطالعه یک پروتئین، تعیین ساختار آن است. لذا در این مطالعه یک پروتئین موثر در جذب کوبالامین با روش های بیو انفورماتیکی تعیین ساختار گردید. ساختار تعیین شده پروتئین می تواند در طراحی داروهای جدید استفاده شود. همچنین از این ساختار می شود در تشخیص عملکرد پروتئین استفاده کرد. [۱۲-۱۴]. از طرف دیگر از این ساختار سوم می توان در تعیین اپیتوپ های ساختاری و همچنین غیر پیوسته استفاده کرد [۲۵]. همچنین ساختار پیش بینی شده در تعیین اختصاصیت سوبسترا [۲۶] و همچنین پیش بینی سایت های اتصال لیگاند [۲۷] کاربرد دارد. هزینه های تعیین ساختار با روش های آزمایشگاهی بسیار بالا بوده و این روش ها بسیار زمان بر هستند. در نتیجه بهترین روش اولیه جهت تعیین و پیش بینی ساختار، بکارگیری روش های *in-silico* و ابزارهای بیوانفورماتیک است.

نتایج حاصل از ساختار ثانویه و همچنین ساختار سه بعدی پیش بینی شده برای پروتئین موثر در جذب کوبالامین حاکی از وجود درصد بالای صفحات بتا در ساختار پروتئین است. اکثر پروتئین های غشایی از رشته های بتا و مارپیچ آلفا شکل گرفته اند. پروتئین های غشایی بتا متعلق به خانواده پروتئین های غشای خارجی هستند [۲۸]. با توجه به نتایج بدست آمده، پروتئین موثر در جذب کوبالامین در غشای خارجی قرار دارد. موقعیت دقیق مکانی این پروتئین می تواند توسط مطالعات آتی مشخص گردد. همچنین ساختار تعیین شده توسط این مطالعه را می تواند برای تعیین اپیتوپ های فضایی و ساختاری در تحقیقات آتی بکار برد.

PDF Compressor Free Version

مراجع:

- [1] McConnell MJ, Actis L, Pachón J. *Acinetobacter baumannii*: human infections, factors contributing to pathogenesis and animal models. *FEMS microbiology reviews*. 2013;37:130-55.
- [2] Yavankar S, Pardesi K, Chopade B. Species distribution and physiological characterization of *Acinetobacter* genospecies from healthy human skin of tribal population in India. *Indian journal of medical microbiology*. 2007;25:336.
- [3] Bouvet P, Grimont P. Identification and biotyping of clinical isolates of *Acinetobacter*. *Annales de l'Institut Pasteur/Microbiologie*; Elsevier; 1987. p. 569-78.
- [4] Antunes LCS, Visca P, Towner KJ. *Acinetobacter baumannii*: evolution of a global pathogen. *Pathogens and Disease*. 2014;71:292-301.
- [5] Rokhbakhsh-Zamin F, Sachdev D, Kazemi-Pour N, Engineer A, Pardesi KR, Zinjarde S, et al. Characterization of plant-growth-promoting traits of *Acinetobacter* species isolated from rhizosphere of *Pennisetum glaucum*. *J Microbiol Biotechnol*. 2011;21:556-66.
- [6] Corbella X, Pujol M, Ayats J, Sendra M, Ardanuy C, Domínguez MA, et al. Relevance of digestive tract colonization in the epidemiology of nosocomial infections due to multiresistant *Acinetobacter baumannii*. *Clinical infectious diseases*. 1996;23:329-34.
- [7] Bernards A, Harinck H, Dijkshoorn L, Van der Reijden T, Van den Broek P. Persistent *Acinetobacter baumannii*? Look inside your medical equipment. *Infection Control & Hospital Epidemiology*. 2004;25:1002-4.
- [8] Peleg AY, Seifert H, Paterson DL. *Acinetobacter baumannii*: emergence of a successful pathogen. *Clinical microbiology reviews*. 2008;21:538-82.
- [9] Bergogne-Bérézin E, Friedman H, Bendinelli M. *Acinetobacter*: Biology and pathogenesis: Springer Science & Business Media; 2008.
- [10] Islam AH, Singh KK, Ismail A. Demonstration of an outer membrane protein that is antigenically specific for *Acinetobacter baumannii*. *Diagnostic microbiology and infectious disease*. 2011;69:38-44.
- [11] Fajardo Bonin R, Chapeaurouge A, Perales J, da Silva JG, Jr., do Nascimento HJ, D'Alincourt Carvalho Assef AP, et al. Identification of immunogenic proteins of the bacterium *Acinetobacter baumannii* using a proteomic approach. *Proteomics Clinical applications*. 2014;8:916-23.
- [12] Brown AK, Meng G, Ghabbane H, Scott DJ, Dover LG, Nigou J, et al. Dimerization of inositol monophosphatase *Mycobacterium tuberculosis* SdhB is not constitutive, but induced by binding of the activator Mg²⁺. *BMC structural biology*. 2007;7:55.
- [13] Layre E, Lee HJ, Young DC, Martinot AJ, Buter J, Minnaard AJ, et al. Molecular profiling of *Mycobacterium tuberculosis* identifies tuberculosinyl nucleoside products of the virulence-associated enzyme Rv3378c. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2014;111:2978-83.
- [14] Sinha SC, Wetterer M, Sprang SR, Schultz JE, Linder JU. Origin of asymmetry in adenyl cyclases: structures of *Mycobacterium tuberculosis* Rv1900c. *The EMBO journal*. 2005;24:663-73.
- [15] Jenuth JP. The NCBI: publicly available tools and resources on the web. *Bioinformatics Methods and Protocols*. 1999:301-12.
- [16] Armenteros JJA, Tsirigos KD, Sønderby CK, Petersen TN, Winther O, Brunak S, et al. SignalP 5.0 improves signal peptide predictions using deep neural networks. *Nature biotechnology*. 2019;37:420-3.
- [17] Buchan DW, Minneci F, Nugent TC, Bryson K, Jones DT. Scalable web services for the PSIPRED Protein Analysis Workbench. *Nucleic acids research*. 2013;41:W349-W57.
- [18] Geourjon C, Delage G. SOPMA: significant improvements in protein secondary structure prediction by consensus prediction from multiple alignments. *Computer applications in the biosciences: CABIOS*. 1995;11:681-4.
- [19] Peng J, Xu J. RaptorX: exploiting structure information for protein alignment by statistical inference. *Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics*. 2011;79:161-71.
- [20] Biasini M, Bienert S, Waterhouse A, Arnold K, Studer G, Schmidt T, et al. SWISS-MODEL: modelling protein tertiary and quaternary structure using evolutionary information. *Nucleic acids research*. 2014;gku340.
- [21] Chen C-C, Hwang J-K, Yang J-M. 2-v2: template-based protein structure prediction server. *Bmc Bioinformatics*. 2009;10:366.
- [22] Nielsen M, Lundegaard C, Lund O, Petersen TN. CPHmodels-3.0—remote homology modeling using structure-guided sequence profiles. *Nucleic acids research*. 2010;gkq535.
- [23] Wiederstein M, Sippl MJ. ProSA-web: interactive web service for the recognition of errors in three-dimensional structures of proteins. *Nucleic acids research*. 2007;35:W407-W10.
- [24] Askari N, Momtaz H, Tajbakhsh E. *Acinetobacter baumannii* in sheep, goat, and camel raw meat: virulence and antibiotic resistance pattern. *AIMS microbiology*. 2019;5:272.
- [25] Haste Andersen P, Nielsen M, Lund O. Prediction of residues in discontinuous B - cell epitopes using protein 3D structures. *Protein Science*. 2006;15:2558-67.
- [26] De Rienzo F, Fanelli F, Menziani MC, De Benedetti PG. Theoretical investigation of substrate specificity for cytochromes P450 1A2, P450 IID6 and P450 IIIA4. *Journal of computer-aided molecular design*. 2000;14:93-116.
- [27] François CJJ, Klomp JP, Knegtel RM. Sequence annotation of nuclear receptor ligand-binding domains by automated homology modeling. *Protein engineering*. 2000;13:391-4.
- [28] Martin J, de Brevern AG, Camproux AC. In silico local structure approach: a case study on outer membrane proteins. *Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics*. 2008;71:92-109.



Outer membrane cobalamin receptor protein 2 and 3D structure prediction in *Acinetobacter baumannii*

1st Sajad Abdollahi ^{1*}, 2nd Zeinab Raoufi ²

¹ Department of Biology (Microbiology), Faculty of Basic science, Behbahan Khatam Alanbia University of Technology, Behbahan, Iran

² Department of Biology (Microbial biotechnology), Faculty of Basic science, Behbahan Khatam Alanbia University of Technology, Behbahan, Iran

Sajadabdollahi@bkatu.ac.ir

Abstract— *Acinetobacter baumannii* is an opportunistic pathogen bacterium that has a high ability to tolerate changes in salt, pH and temperature. Various factors, including outer membrane proteins, are involved in the pathogenicity of this bacterium. So, to better understand the pathogenicity system of *A. baumannii*, determining the and three-dimensional structures of these proteins is necessary. Therefore, in this study, the secondary and 3D structures of an effective protein in the uptake of cobalamin were predicted by bioinformatics methods and in-silico tools. Different servers were used for this purpose and after evaluating the predicted three-dimensional structures, the best model for the mentioned protein was proposed. The 3D structure introduced by this study can be used in future studies to build diagnostic kits or design subunit and recombinant vaccines.

Keywords— *Acinetobacter baumannii*, Secondary structure, 3D structure, Bioinformatic, In-silico

PDF Compressor Free Version



بهینه سازی و کنترل بهینه در علوم زیستی

Optimization and Optimal Control in Life Sciences

PDF Compressor Free Version



سخنرانی‌ها

Lectures

رگرسیون بردار پشتیبان و کارایی آن در برآورد غلظت کلروفیل اکوسیستم‌های آبی با تاکید بر نقش متغیرهای هواشناسی

زهرآقاشریعتمداری^{۱*}، حدیث گل محمدیان^۲، زینب شریعتمداری^۳

^۱ استادیار، گروه مهندسی آبیاری و آبادانی، پردیس کشاورزی و منابع طبیعی، دانشگاه تهران، کرج، ایران، zagha@ut.ac.ir

^۲ دانشجوی دکتری، گروه مهندسی آبیاری و آبادانی، پردیس کشاورزی و منابع طبیعی، دانشگاه تهران، کرج، ایران، hgolmohammadian@ut.ac.ir

^۳ استادیار، گروه علوم و زیست فناوری گیاهی، دانشکده علوم و فناوری زیستی، دانشگاه شهید بهشتی، تهران، ایران، z_shariat@sbu.ac.ir

چکیده: امروزه آلودگی‌های زیست‌محیطی، منابع ایجادکننده آنها و چگونگی کنترل آلودگی‌ها در طبیعت از جایگاه ویژه‌ای در مسیرهای تحقیقاتی پیش‌رو برخوردارند. شکوفایی جلبکی به‌ویژه شکوفایی جلبک‌های تولیدکننده سم در اکوسیستم‌های آبی یکی از پدیده‌های آسیب‌رسان و پراهمیت در دهه‌های اخیر معرفی می‌شود که بخشی از روند رو به رشد آن می‌تواند متأثر از تغییرات الگوهای آب و هوایی و تغییر شرایط محیطی باشد. شرایط هواشناسی از عوامل مهمی است که در کنار خصوصیات فیزیکی- شیمیایی آب یک اکوسیستم آبی وقوع بلوم‌های جلبکی را تحت‌تأثیر قرار می‌دهند، تا آنجاییکه متغیرهای هواشناسی به‌عنوان یکی از عوامل تأثیرگذار در توسعه بلوم‌های جلبکی شناخته می‌شوند. از مهمترین اهداف پژوهش حاضر ارزیابی تأثیر عوامل هواشناسی بر رشد جمعیت فیتوپلانکتون‌ها در دریاچه سد ارس با استفاده از داده‌های ماهواره‌ای و روش‌های رگرسیون چند متغیره خطی و رگرسیون بردار پشتیبان می‌باشد. نتایج نشان داد که غلظت کلروفیل زیست‌بوم آبی همبستگی بالایی با تبخیر، دمای متوسط و دمای سطح آب دارد. بنابراین براساس نتایج حاصله روش رگرسیون بردار پشتیبان با تابع RBF توانایی برآورد غلظت کلروفیل در اکوسیستم آبی مورد مطالعه را با دقت بالا و خطای اندک ($R^2 = 0.96$, $MSE = 0.97 \text{ mg/m}^3$, $MAE = 0.85$) و مقایسه با روش رگرسیون چندمتغیره خطی نیز ($R^2 = 0.88$, $MSE = 2.99$) (mg/m^3) بر مبنای سه متغیر هواشناسی دمای مینیمم، دمای سطح آب و تبخیر دارد. در مقایسه با روش رگرسیون چندمتغیره خطی نیز ($R^2 = 0.88$, $MSE = 2.99$) (mg/m^3) روش رگرسیون بردار پشتیبان با تابع RBF برآورد بهتری از مقادیر غلظت کلروفیل-a دارد.

واژه‌های کلیدی: دریاچه سد ارس، رگرسیون بردار پشتیبان، متغیر هواشناسی، سیانوباکتری، سنجنده مادیس

۱- مقدمه

در دهه‌های اخیر شکوفایی جلبکی، به‌ویژه شکوفایی جلبک‌های تولیدکننده سم، در زیست‌بوم‌های ساحلی جهان رشد قابل توجهی داشته است و فیتوپلانکتون‌ها به‌عنوان نخستین شاخص وجود آلاینده‌ها در اکوسیستم‌های آبی مطرح می‌شوند. به‌عبارت دقیق‌تر، فیتوپلانکتون‌ها از شاخص‌های بیولوژیک کم هزینه و در دسترس هستند (Hamzehei, 2012). همچنین، جوامع فیتوپلانکتونی و تغییرات آنها را می‌توان شاخصی از تغییرات محیطی بلندمدت و کوتاه‌مدت در زیست‌بوم‌های آبی به‌شمار آورد. ذخیره و حفظ منابع آبی سالم در بلندمدت نیازمند درک صحیح از عوامل مؤثر در افزایش بلوم‌های جلبکی است (Wongsai and Luo, 2007). بدین ترتیب، تلاش‌های قابل توجهی در سطح جهانی به‌منظور شناخت عوامل محیطی مربوط به این پدیده برای مدیریت بهتر منابع آب شیرین صورت گرفته است (Trojanowska and Izydorczyk, 2010; Le Vu et al., 2010). یکی از عوامل مهم مؤثر بر توسعه جوامع سیانوباکتریایی و شکل‌گیری بلوم‌های جلبکی، تغییرات آب و هوایی، به‌ویژه افزایش دمای هوا و به دنبال آن افزایش دمای آب است (Zhang et al., 2012; Wagner and Adrian, 2009). می‌توان گفت، شرایط هواشناسی از عوامل مهم شکل‌گیری و توسعه اجتماعات جلبکی هستند؛ تا آنجا که متغیرهای هواشناسی به‌عنوان عواملی تعیین‌کننده در توسعه بلوم‌های جلبکی شناخته می‌شوند (Elliott, 2012; Reichwaldt and Ghadouani, 2012). بسیاری از مطالعات نشان می‌دهد که افزایش دمای آب و هوا در محدوده‌ای معین، احتمال وقوع شکوفایی سیانوباکتریایی را افزایش می‌دهد و می‌تواند سبب افزایش رشد جلبک‌ها و شکوفایی برخی گونه‌های نامطلوب و خطرناک شود. همچنین به نظر می‌رسد برخی تغییرات در الگوی بارندگی و برخورداری یک منطقه از الگوهای بارش متغیر منجر به ایجاد شرایط مساعد رشد سیانوباکتری‌ها در منابع آبی خواهد شد (Reichwaldt and Ghadouani, 2012). متغیرهای هواشناسی زمانی اهمیت بیشتری می‌یابند که هدف، طراحی یک سیستم هشداردهنده در ارتباط با شکل‌گیری بلوم‌های جلبکی در منابع آب شرب باشد (Hu et al., 2009). نوسان‌های کوتاه مدت این متغیرها در رابطه با وقوع بلوم‌های جلبکی عاملی تعیین‌کننده معرفی شده است (Wu et al., 2013). بر اساس تحقیقات صورت گرفته، متغیرهای مختلف هواشناسی مانند دمای هوا (Reichwaldt and Elliott, 2012; Guo et al., 2012; Zhang et al., 2012; Ghadouani, 2012; Zhang et al., 2012)، بارندگی (Reichwaldt and Ghadouani, 2012)، ساعات آفتابی (Zhang et al., 2012)، جریان باد (Zhang et al., 2012; Guo et al., 2012) با شکل‌گیری بلوم سیانوباکتری‌ها و توسعه جوامع آنها مرتبط است. برخی مطالعات نشانگر آنند که دیگر متغیرهای

PDF Compressor Free Version



Network on Research and Postgraduate Education in Biophysics, Biotechnology and Environmental Health

هواشناسی مانند رطوبت نسبی، حداقل دمای روزانه و مقدار تابش خورشیدی نیز با تراکم سیانوباکتری‌ها ارتباط دارند (Hu et al., 2009). اطلاعات محدودی در مورد پایش متغیرهای هواشناسی و ارزیابی تأثیر آنها بر رشد جوامع فیتوپلانکتونی در منابع آبی موجود در مرزهای جغرافیایی کشور ایران در دسترس است. رودخانه ارس یکی از بزرگترین رودخانه‌های شمال غرب ایران و حوضه آبریز دریای خزر می‌باشد. علی‌رغم نقش مهم این رودخانه در منطقه به عنوان منبع اصلی تأمین آب برای مصارف مختلف، کیفیت آب دریاچه پشت سد ارس از منظر زیستی و تغییرات جمعیتی فیتوپلانکتون‌ها در مطالعات معدودی مورد توجه قرار گرفته است. تاکنون در ایران مطالعه‌ای در خصوص تأثیر متغیرهای آب و هوایی بر رشد جوامع فیتوپلانکتونی این اکوسیستم آب شیرین صورت نگرفته است. بنابراین این پژوهش می‌تواند در ارزیابی جمعیت فیتوپلانکتونی با توجه به تغییر عوامل آب و هوایی و محیطی موجود تأثیرگذار باشد. هدف از این مطالعه ارزیابی تأثیر عوامل اصلی هواشناسی، بر توسعه جوامع جلبکی سمی در بازه زمانی ۲۰۰۳ الی ۲۰۱۷ در دریاچه سد ارس است. بنابراین تغییرات غلظت کلروفیل-a (غلظت کلروفیل در پهنه آبی) به‌صورت تابعی از متغیرهای هواشناسی با استفاده از روش‌های رگرسیون خطی چند متغیره و روش رگرسیون بردار پشتیبان با دو تابع RBF و Sigmoid بررسی شده و در نهایت مناسب‌ترین روش برآورد معرفی می‌شود.

۳-۱- محدوده مطالعاتی

رودخانه ارس با مختصات جغرافیایی ۷° و ۳۹° عرض شمالی و ۲۰° و ۴۵° طول شرقی یکی از بزرگترین رودخانه‌های شمال غرب ایران و حوضه آبریز دریای خزر، و نیز تأمین‌کننده بخش مهمی از آب منطقه است. در این پژوهش سد ارس در استان آذربایجان غربی به‌عنوان نماینده‌ای از اکوسیستم‌های آب شیرین موجود در شمال غرب ایران در نظر گرفته شد (شکل ۱).



شکل ۱- دریاچه سد ارس

۳-۲- ارزیابی متغیرهای هواشناسی

متغیرهای هواشناسی از نزدیک‌ترین ایستگاه به محل نمونه‌برداری یعنی ایستگاه جلفا در مقیاس روزانه استخراج شدند. متغیرهای مورد نظر عبارت بودند از: بارش، دمای هوا، جهت و سرعت باد و ساعات آفتابی. ارتباط این متغیرها با میزان کلروفیل کل آب و فراوانی جوامع فیتوپلانکتونی با استفاده از روش رگرسیون بردار پشتیبان و با بکارگیری نرم افزار Statistica 12 ارزیابی شد.

۳-۲- داده‌های سنجش از دور (ماهواره‌ای)

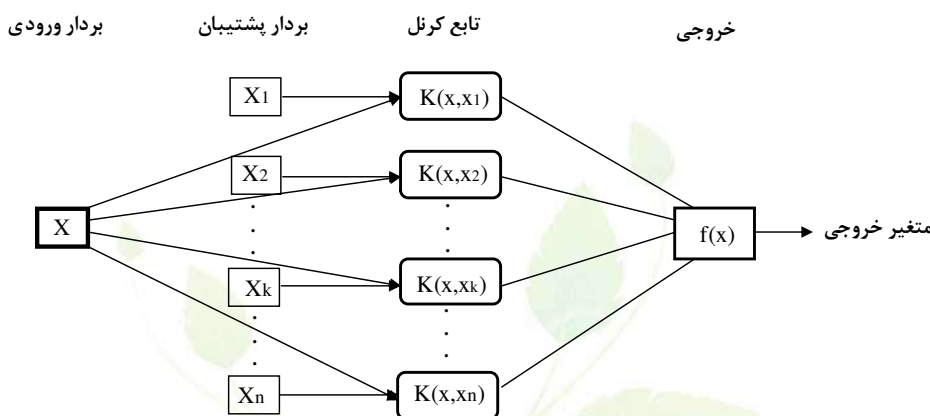
در این پژوهش، از داده‌های سنجنده ماهواره Aqua جهت پایش ماهواره‌ای میزان کلروفیل آب استفاده شد. با توجه به دقت مناسب و کارایی بیشتر داده‌های سنجنده Modis با تفکیک مکانی ۱ کیلومتر در مقیاس روزانه، این سنجنده برای ارزیابی‌های مطالعه حاضر در نظر گرفته شد. این داده‌ها با عضویت در سایت سازمان فضایی ایالات متحده (ناسا) و از بخش ocean color این سایت تهیه شد. با توجه به اینکه داده‌ها در سطوح ۰، ۱، ۲ و ۳ بصورت روزانه قابل برداشت می‌باشند، برای اهداف مختلف از داده‌های یک سطح خاص استفاده می‌شود. در اینجا تصاویر سطوح ۱ و ۲ که تصحیح شده‌اند و دربرگیرنده داده‌های کلروفیل-a می‌باشند، آنالیز و از نرم افزار SeaWiFS Data Analysis System (SeaWiFS Data Analysis System) جهت استخراج داده‌ها استفاده شده است که خروجی آن شامل الگوریتم‌هایی برای

PDF Compressor Free Version

تخمین کلروفیل-آ، دما و غیره می‌باشد. خروجی نرم‌افزار SeaDAS برای هر متغیر، در برگرفته داده‌های میانگین، میانه، مینیمم، ماکزیمم، انحراف معیار، واریانس و ضریب تغییرات می‌باشد.

۲-۴- رگرسیون بردار پشتیبان

ماشین بردار پشتیبان مجموعه‌ای از روش‌های یادگیری نظارت شده است که برای طبقه‌بندی و رگرسیون استفاده می‌شود. ماشین بردار پشتیبان توسط واپینک در سال ۱۹۹۸ بر پایه‌ی تئوری یادگیری آماری معرفی شد. این روش مبتنی بر طبقه‌بندی دوتایی در فضای ویژگی‌های دلخواه است و از این روش مناسب برای مسائل پیش‌بینی به شمار می‌رود (Pai & Hong, 2007). ماشین بردار پشتیبان یک سیستم یادگیری کارآمد بر مبنای تئوری بهینه‌سازی مقید است که از اصل استقرای کمینه‌سازی خطای ساختاری استفاده کرده و منجر به یک جواب بهینه کلی می‌گردد (Mohammadi and Emamgholizadeh 2017). شکل (۲) ساختار ماشین بردار پشتیبان را نشان می‌دهد.



شکل ۲- ساختار ماشین بردار پشتیبان (یون و همکاران، ۲۰۱۱)

در مدل ماشین بردار پشتیبان تابعی مرتبط با متغیر وابسته y که خود تابعی از چند متغیر مستقل x است، برآورد می‌شود. مشابه سایر مسائل رگرسیونی فرض می‌شود رابطه میان متغیرهای مستقل و وابسته با تابع جبری مانند $f(x)$ به علاوه مقداری اغتشاش (خطای مجاز ε) مشخص شود (Yoon et al., 2001).

$$f(x) = W^T \cdot \phi(x) + b \quad (1)$$

$$y = f(x) + \text{noise} \quad (2)$$

چنانچه W بردار ضرایب، b ثابت مشخصه‌های تابع رگرسیونی و $\phi(x)$ نیز تابع کرنل باشد، آنگاه هدف پیدا کردن فرم تابعی برای $f(x)$ است. این مهم با واسنجی مدل ماشین بردار پشتیبان توسط مجموعه‌ای از نمونه‌ها (مجموعه واسنجی) محقق می‌شود. برای محاسبه W و b لازم است تابع خطا (معادله ۳) در مدل ماشین بردار پشتیبان رگرسیونی با در نظر گرفتن شرایط مندرج (قیود) در معادله (۴) بهینه شود.

$$W^T \cdot \phi(x_i) + b - y_i \leq \varepsilon + \varepsilon_i^* \quad (3)$$

$$\frac{1}{2} W^T W + C \sum_{i=1}^N \varepsilon_i + C \sum_{i=1}^N \varepsilon_i^* - W^T \cdot \phi(x_i) - b \leq \varepsilon + \varepsilon_i \quad \varepsilon_i, \varepsilon_i^* \geq 0, i = 1, 2, \dots, N \quad (4)$$

PDF Compressor Free Version



Network on Research and Postgraduate Education in Biophysics, Biotechnology and Environmental Health

در معادلات بالا C عددی صحیح و مثبت است که عامل تعیین جریحه در هنگام رخ دادن خطای واسنجی مدل است، تابع کرنل، تعداد نمونه‌ها و دو مشخصه $\mathcal{E}_i^*$ و $\mathcal{E}_i$ متغیرهای کمبود هستند ((Mohammadi and Emamgholizadeh 2017)). در نهایت، تابع ماشین بردار پشتیبان را می‌توان به فرم زیر باز نویسی کرد:

جدول ۲- سنج‌های تحلیل آماری

متغیرهای ورودی	function	MSE	R ²	MAE
Chl-SST, Evp	RBF	۱/۲۶	۰/۹۴	۱/۰۵
	Sigmoid	۳۲/۴۸	۰/۱۳	۴/۶۰
	چندمتغیره خطی	۲/۹۹	۰/۸۸	۱/۳
Chl-Tmean, SST, Evp	RBF	۰/۹۷	۰/۹۶	۰/۸۵
	Sigmoid	۳۵/۰۴	۰/۱۱	۴/۹
	چندمتغیره خطی	۳/۲۴	۰/۸۶	۱/۳۸
Chl-Tmean, SST, Evp, SSHn, Pre, Wind	RBF	۲/۵۶	۰/۸۷	۱/۲۶
	Sigmoid	۵/۷۰	۰/۶۹	۱/۹۳
	چندمتغیره خطی	۲/۳۹	۰/۹۱	۱/۴

$$f(x) = \sum_{i=1}^N \overline{\alpha_i} \cdot \phi(x_i)^T \cdot \phi(x) + b \quad (5)$$

در معادله (۵)، $\overline{\alpha_i}$ میانگین ضرایب لاگرانژ است. محاسبه $\phi(x)$ در فضای مشخصه آن ممکن است بسیار پیچیده باشد. برای حل این مشکل روند معمول در مدل رگرسیون بردار پشتیبان انتخاب یک تابع کرنل است. با توجه به اینکه در ماشین بردار پشتیبان معمولاً از تابع کرنل پایه شعاعی استفاده می‌گردد، در این تحقیق نیز از این تابع استفاده گردیده است. فرمول کرنل پایه شعاعی در زیر آورده شده است (کاووزقلی و کولکسین، ۲۰۰۹).

$$k(x, x_i) = \exp \left(-\|x - x_i\|^2 / \sigma^2 \right) \quad (6)$$

لازم به ذکر است فرآیند محاسبات ماشین بردار پشتیبان، در محیط statistica 12 انجام و پارامترهای تابع کرنل از طریق سعی و خطا بهینه شدند.

۳- نتایج و بحث

۳-۱- ارزیابی تاثیر متغیرهای هواشناسی و دمای سطح آب بر غلظت کلروفیل بر مبنای توابع مختلف رگرسیون بردار پشتیبان

در ادامه بررسی‌ها میزان کلروفیل a به عنوان متغیر وابسته و دمای سطح آب و متغیرهای هواشناسی شامل سرعت باد، متوسط دمای هوا، حداکثر دمای هوا، بارش، ساعات آفتابی و میزان تبخیر به عنوان متغیرهای مستقل در نظر گرفته شدند. مقادیر MSE مدل‌های مختلف در محدوده ۰/۹۷-۳۵/۰۴ میلی گرم/متر مکعب متفاوت است. همچنین، شاخص‌های خطای آماری روابط مورد مطالعه در جدول ۲ ارائه شده است. همانطور که در جدول ۲ نشان داده شده است، ضرایب تبیین بین ۰/۱۱ تا ۰/۹۶ متغیر است که بیشتر آنها به همبستگی کلروفیل a و دمای سطح دریا، تبخیر و دمای می نیمم با تابع RBF مربوط می‌شود (Chl-Tmean, SST, Evp) و کمترین آنها مربوط به رابطه Chl-Tmean, SST, Evp با استفاده از تابع Sigmoid است. پس از آن بالاترین مقادیر R² به ترتیب مربوط به رابطه کلروفیل-a -تبخیر (R² = 0.76) و دمای سطح آب بر مبنای تابع RBF، R² = 0.94 است. علاوه بر این، میانگین خطای مطلق کلروفیل-a -تبخیر، دمای مینیمم و دمای سطح آب با تابع RBF کمتر از مدل‌های دیگر است (MAE = 0.85). پس از آن کمترین MAE مربوط به کلروفیل-a -SST, Evp (MAE = 1.05) است. مقدار اندازه گیری MAE برای سایر مدل‌ها تقریباً از ۱/۲۶ بیشتر است و بیشترین متوسط خطای مطلق مربوط به دمای مینیمم، دمای سطح آب، تبخیر و کلروفیل a با میزان ۴/۹ میلی گرم بر مترمکعب است. درخصوص سنج MSE (متوسط مربعات خطا) بیشترین میزان خطا مجدداً مربوط به دمای مینیمم، دمای سطح آب، تبخیر و کلروفیل a تابع سیگموئید با میزان ۳۵/۰۴ میلی گرم بر مترمکعب است و کمترین آن به دمای مینیمم، دمای سطح آب، تبخیر و کلروفیل a با میزان ۰/۹۷ میلی گرم بر مترمکعب تابع RBF اختصاص دارد. بنابراین براساس نتایج حاصله روش رگرسیون بردار پشتیبان با تابع RBF توانایی برآورد غلظت کلروفیل در اکوسیستم آبی مورد مطالعه را با دقت بالا و خطای اندک بر مبنای سه متغیر هواشناسی دمای مینیمم، دمای سطح آب و تبخیر دارد. در مقایسه با روش رگرسیون چندمتغیره خطی نیز روش رگرسیون بردار پشتیبان با تابع RBF برآورد بهتری از مقادیر غلظت کلروفیل-a دارد.

PDF Compressor Free Version



۴- نتیجه گیری

جوامع فیتوپلانکتونی و ترکیب آنها را می توان به عنوان شاخصی از تحولات زیست محیطی کوتاه مدت و بلند مدت در اکوسیستم های آبی در نظر گرفت. حفاظت بلند مدت از محیط زیست و حفظ سلامت منابع آبی مستلزم درک صحیح عوامل موثر بر توسعه جوامع جلبکی در یک زیست بوم آبی است. از میان عوامل محیطی، شرایط آب و هوایی به عنوان یک عامل مهم موثر بر جوامع فیتوپلانکتونی و میزان کلروفیل منابع آب در نظر گرفته می شود. بنابراین، در این مطالعه تأثیر برخی متغیرهای هواشناسی بر محتوای کلروفیل مخزن دریاچه ارس در فصول مختلف و در بازه زمانی مشخص مورد بررسی قرار گرفت. در سال های اخیر، سیانوباکتری ها به عنوان جوامع غالب جلبکی در دریاچه سد ارس معرفی شده اند (محبی و همکاران ۲۰۱۵). تأثیر این عامل بر توسعه جوامع جلبکی می تواند نتیجه تأثیر دما بر مکانیسم های زیستی مانند فتوسنتز باشد. مطالعات قبلی همچنین بر وابستگی دمایی قابل ملاحظه برخی از نمونه های فیتوپلانکتونی تأکید کرده اند (گو و همکاران، ۲۰۱۵؛ آقاشریعتمداری و همکاران، ۲۰۱۷). بر اساس گزارشات موجود، افزایش دمای آب به دلیل تغییرات آب و هوایی منجر به شکوفایی سیانوباکتریایی در مناطق معتدل و نیمه خشک می شود (بوئی و همکاران، ۲۰۱۸). محبی و همکاران (۲۰۱۵، ۲۰۱۶) مخزن سد ارس را مورد بررسی قرار دادند و جریان فاضلاب و بار بالای مواد مغذی این زیست بوم آبی را به عنوان عوامل اصلی موثر در شکل گیری بوم های سیانوباکتریایی معرفی کردند. بررسی تنوع مکانی-زمانی گروه های فیتوپلانکتونی در دریاچه ای کم عمق از مناطق خشک نشان داد که مقادیر زیاد مواد مغذی، دمای بالا و بارندگی شدید باعث تغییرات فضایی در جوامع فیتوپلانکتون در طول فصل مرطوب می شود (جین و همکاران، ۲۰۲۰). شوری آب نیز عامل مهمی است که بر تراکم سلولی فیتوپلانکتون ها در یک زیست بوم آبی تأثیر گذار است. با توجه به نتایج این مطالعه و تجزیه و تحلیل آماری، تبخیر عامل اصلی است که می تواند بر فراوانی فیتوپلانکتون ها تأثیر بگذارد و نقش مهمی در شکوفایی جلبک ها در دریاچه سد ارس دارد. ساده ترین عملکرد تبخیر، تأثیر بر غلظت املاح در آب و تغییر ترکیب گونه در میکرو فلور آب است. افزایش دمای آب به دلیل تغییرات تدریجی آب و هوا به طور طبیعی باعث خشکسالی و افزایش غلظت املاح در اکوسیستم های آبی می شود. در این شرایط محیطی، گونه های جلبکی با تحمل شوری بالا امکان زنده ماندن و گسترش بیشتر در اکوسیستم های آبی را دارند. لازم به ذکر است که برخی از گونه های جنس میکروسیستیس در برابر شوری مقاوم هستند و می توانند در محیط های شور و آب های دریایی گسترش یابند (رابسون و همیلتون، ۲۰۰۳). این گونه ها در شرایط دمای آب بالا و در طول خشکسالی شکوفا می شوند و در رقابت با سایر سیانوباکتری ها موفق تر هستند (لهمن، ۲۰۱۷).

با توجه به نتایج، متغیرهای هواشناسی مانند دمای متوسط، دمای سطح آب و تبخیر نقش عمده ای در گسترش جوامع جلبکی و محتوای کلروفیل در ایستگاه های مورد مطالعه داشتند. بر این اساس با استفاده از روش های رگرسیون چند متغیره و همچنین رگرسیون ماشین بردار پشتیبان میزان غلظت کلروفیل پهنه آبی، مستخرج از سنجنده مادیس به صورت تابعی از عوامل هواشناسی منتخب برآورد شد. نتایج نشان داد روش رگرسیون بردار پشتیبان با تابع RBF توانایی برآورد غلظت کلروفیل در اکوسیستم آبی مورد مطالعه را با دقت بالا و خطای اندک ($R^2 = 0.96$, $MSE = 0.97 \text{ mg/m}^3$, $MAE = 0.85 \text{ mg/m}^3$) بر مبنای سه متغیر هواشناسی دمای مینیمم، دمای سطح آب و تبخیر دارد. در مقایسه با روش رگرسیون چندمتغیر خطی نیز ($R^2 = 0.88$, $MSE = 2.99 \text{ mg/m}^3$, $MAE = 1.3$) روش رگرسیون بردار پشتیبان با تابع RBF برآورد بهتری از مقادیر غلظت کلروفیل-a دارد.

مراجع:

- [1] Aghashariatmadary Z, Shariatmadari Z, Nejdassattari T (2017) Models for estimating phytoplankton population densities under different environmental conditions with emphasis on climatic factors. *Rostaniha*. 18 (2), 166-180. <https://doi.org/10.22092/botany.2018.115954>
- [2] Bui T, Dao TS, Vo TG, Lüring M (2018) Warming affects growth rates and Microcystin production in tropical bloom-forming Microcystis strains. *Toxins*. 10 (3), 123: 1-21. <https://doi.org/10.3390/toxins10030123>
- [3] Elliott, A.J. (2012) Is the future bluegreen? A review of the current model predictions of how climate change could affect pelagic freshwater cyanobacteria. *Water Res*. 46 (5), 1364 e1371 .
- [4] Guoa, Ch. Zhua, G. Qina, B. Zhanga, Y. Zhua, M. Xua, H. Chena, Y. and Paerlb, Hans W. (2019) Climate exerts a greater modulating effect on the phytoplankton community after 2007 in eutrophic Lake Taihu, China: Evidence from 25 years of recordings. *Ecological Indicators* 105 (2019) 82-91.
- [5] Hamzehei, S. (2012) Field Study and Numerical Simulation of Developing Red Tide in the Northern Strait of Hormuz. Ph.D Thesis Physical Oceanography.
- [6] Hu, W. Connell, D. Mengersen, K. and Tong, S. (2009) Weather variability, sunspots, and the blooms of cyanobacteria. *EcoHealth* 6 (1), 71 e 78.
- [7] Jin Y, Yu R, Zhang Z et al (2020) Spatiotemporal variability of phytoplankton functional groups in a shallow eutrophic lake from cold, arid regions. *Environ Monit Assess* 192, 371. <https://doi.org/10.1007/s10661-020-08349-4>
- [8] Le Vu, B. Vinc, on-Leite B. Lemaire, B.J. Bensoussan, N. Calzas, M. Drezen, C. Deroubaix, J.F. Escoffier, N. Degres, Y. Freissinet, C. Groleau, A. Humbert, J.F. Paolini, G. Prevot, F. Quiblier, C. Rioust, E. and Tassin, B. (2010) High-frequency monitoring of phytoplankton dynamics within the European water framework directive: application to metalimnetic cyanobacteria. *Biogeochemistry* 106 (2), 229e 242 .
- [9] Lehman PW, Kurobe T, Lesmeister S, Baxa D, Tung A, Teh SJ (2017) Impacts of the 2014 severe drought on the Microcystis bloom in San Francisco Estuary. *Harmful Algae*. 63: 94-108. <https://doi.org/10.1016/j.hal.2017.01.011>
- [10] Liu, Y., Wang, Z., Guo, H., Yu, S., Sheng, H., 2012b. Modelling the effect of weather conditions on cyanobacterial bloom outbreaks in Lake Dianchi: a rough decision-adjusted logistic regression model. *Environ. Model. Assess* s. 46 (5), 2121e 2130 .
- [11] Mohammadi, B. Emamgholizadeh, S. (2017) Using principal component analysis to inputs the effective rainfall estimates based on entries to help support vector machine and artificial neural network. *Journal of Rainwater Catchment Systems*. 2017; 4 (4) :67-75. (In Farsi)
- [12] Mohebbi, F. Riahi, H. Sheidaei, M. and Shariatmadari, Z. (2016) Phytoplankton of Aras dam reservoir (Iran): an attempt to assess water quality. *Iranian Journal of Fisheries Sciences*. 15(4) 1318-1336. (In Farsi)
- [13] Mohebbi, F. Riahi, H. Sheidaei, M. Shariatmadari, and Z. Manaffar, R. (2015) Environmental control of the dominant phytoplankton in Aras Reservoir (Iran): A multivariate approach. *Lakes and Reservoirs: Research and Management* 2015 20 : 206-215. (In Farsi)
- [14] Reichwaldt, S.E., Ghadouani, A., (2012) Effects of rainfall patterns on toxic cyanobacterial blooms in a changing climate: between simplistic scenarios and complex dynamics. *Water Res*. 46 (5), 1372-1393. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2011.11.052>
- [15] Robson BJ, Hamilton DP (2003) Summer flow event induces a cyanobacterial bloom in a seasonal Western Australia estuary. *Mar. Freshwater Res*. 54: 139-151. <https://doi.org/10.1071/MF02090>

PDF Compressor Free Version



- [16] Trojanowska, A.A. and Izydorczyk, K. (2010) Phosphorus fraction transformation in sediments before and after cyanobacterial bloom: implications for reduction of eutrophication symptoms in dam reservoir. *Water Air Soil Pollut.* 211 (1 e 4), 287e 298.
- [17] Wagner, C. and Adrian, R. (2009) Cyanobacteria dominance: quantifying the effects of climate change. *Limnol. Oceanogr.* 54 (2), 2460 e 2468.
- [18] Wongsai, S. and Luo, K. (2007) Understanding environmental factors associated with cyanobacterial bloom. In: Paper Presented at the 3rd IASTED International Conference on Environmental Modeling and Simulation, EMS 2007, Honolulu, HI, United States.
- [19] Wu, T., Qin, B., Zhu, G., Luo, L., Ding, Y., Bian, G., 2013. Dynamics of cyanobacterial bloom formation during short-term hydrodynamic fluctuation in a large shallow, eutrophic, and wind-exposed Lake Taihu, China. *Environ. Sci. Pollut. Res. Int.*, 1 e 11.
- [20] Yoon H, Jun SC, Hyun Y, Bae GO, Lee KK (2011) A comparative study of artificial neural networks and support vector machines for predicting groundwater levels in a [21] coastal aquifer. *Journal of Hydrology* 396:128–138.
- [21] Zhang, M. Duan, H. Shi, X. Yu, Y. and Kong, F. (2012) Contribution of meteorology to the phenology of cyanobacterial blooms: implications for future climate change. *Water Res.* 46 (5), 442 e 452.
- [22] Zhang, M., Duan, H., Shi, X., Yu, Y., Kong, F., (2012) Contributions of meteorology to the phenology of cyanobacterial blooms: implications for future climate change. *Water Res.* 46 (5), 442-452. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2011.11.013>



Network on Research and Postgraduate Education in Biophysics, Biotechnology and Environmental Health

Support vector regression and its efficiency in estimating chlorophyll concentration of aquatic ecosystems with emphasis on the role of meteorological variables

Zahra Aghashariatmadari^{*1}, Hadis Golmohammadian², Zeinab Shariatmadari³

^{*1} Assistant Professor, Irrigation and Reclamation Eng. Dept., University College of Agriculture and Natural Resources, University of Tehran

² PhD student of agrometeorology, Irrigation and Reclamation Eng. Dept., University College of Agriculture and Natural Resources, University of Tehran

³ Assistant Professor, Department of Plant Sciences and Biotechnology, Faculty of Life Sciences and Biotechnology, Shahid Beheshti University, Tehran, Iran.

Abstract

Today, environmental pollution, its sources and how to control pollution in nature have a special place in leading research paths. Algal bloom, especially the bloom of toxin-producing algae in aquatic ecosystems, is one of the most harmful and important phenomena in recent decades, which can be partly due to changes in climate patterns and changes in environmental conditions. Meteorological conditions are important factors that along with the physico-chemical properties of water in an aquatic ecosystem affect the occurrence of algal blooms, to the extent that meteorological variables are known as one of the influential factors in the development of algal blooms. One of the most important objectives of the present study is to evaluate the effect of meteorological factors on phytoplankton population growth in Aras Dam Lake using satellite data and linear multivariate regression and support vector regression methods. The results showed that the concentration of chlorophyll in the aquatic ecosystem has a high correlation with evaporation, medium temperature and water surface temperature. Therefore, based on the results, the support vector regression method with RBF function is able to estimate the chlorophyll concentration in the studied aquatic ecosystem with high accuracy and low error ($R^2 = 0.96$, $MSE = 0.97 \text{ mg / m}^3$, $MAE = 0.85 \text{ mg / m}^3$) based on three variables. Meteorology has a minimum temperature, water surface temperature and evaporation. Compared with linear multivariate regression method ($R^2 = 0.88$, $MSE = 2.99 \text{ mg / m}^3$, $MAE = 1.3 \text{ mg / m}^3$), the support vector regression method with RBF function has a better estimate of chlorophyll-a concentration values.

Keywords: Support vector regression, cyanobacteria, Aras Dam Reservoir, Meteorological variables, MODIS sensor

عملکرد داروهای سیتوتوکسیک در دو حالت بنگ بنگ و پیوسته

زینب جورسرا^{۱*}، سید محمد حسینی^۲

^۱ گروه ریاضی کاربردی، دانشکده ریاضی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران
^۲ گروه ریاضی کاربردی، دانشکده ریاضی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران

zeinabjoorsara@yahoo.com
hossei-m@modares.ac.ir

چکیده: داروهای سیتوتوکسیک یکی از اصلی ترین داروها در شیمی درمانی است که متأسفانه به دلیل بروز مقاومت دارویی در برخی از سلول‌ها، اثربخشی خود را از دست می‌دهند. تعیین دوز بهینه برای غلبه بر مقاومت سلول‌ها به درمان، موضوع مهمی است که بسیاری از پژوهشگران به آن پرداخته‌اند. در این پژوهش به معیارهای بهینگی تعیین دوز بهینه که در [۱] بیان شده است، یک معیار دیگر اضافه می‌کنیم. علاوه بر طراحی یک مسئله کنترل بهینه، نشان می‌دهیم تزریق پیوسته با دوز پایین داروی سیتوتوکسیک، نتایج بهتری نسبت به تزریق بنگ بنگ این دارو دارد. در این صورت برتری روش شیمی درمانی نگهدارنده بر روش حداکثر دوز قابل تحمل تایید می‌شود.

کلید واژه‌ها: مقاومت دارویی، داروی سیتوتوکسیک، کنترل بهینه، تزریق پیوسته و بنگ بنگ داروی شیمی درمانی.

۱. مقدمه

شیمی درمانی یکی از روش‌های اصلی درمان سرطان است. اما در برخی موارد با ظهور مقاومت دارویی در بعضی از سلول‌ها، این روش درمان سرطان ناکام می‌ماند. بررسی پدیده مقاومت دارویی و حذف آن با هدف تاثیر بیشتر داروی شیمی درمانی، موضوعی است که بسیاری از نویسندگان به آن پرداخته‌اند [۷، ۸، ۹، ۱۰]. داروهای شیمی درمانی به دو دسته داروی سیتوتوکسیک^۱ و سیتوستاتیک^۲ تقسیم‌بندی می‌شوند. داروی سیتوتوکسیک سلول‌های سرطانی را از بین می‌برد و داروی سیتوستاتیک تکثیر سلول‌های سرطانی را کاهش می‌دهد. از آنجایی که داروی اول برای نابودی سلول خاصی طراحی نشده است، سلول‌های سالم را نیز از بین می‌برد. از طرفی برخی از سلول‌ها به این دسته از داروها مقاوم هستند [۹]. اما داروی دوم به دلیل اینکه فاقد حالت تهاجمی است، مقاومت سلول‌ها به آن نیز کمتر بوده و خطر کمتری دارد [۱]. لذا میزان دوز داروی سیتوتوکسیک، برای اجتناب از عوارض جانبی بسیار مهم است. در کنار محققانی که از نظر پزشکی و دارویی راهی را برای درمان می‌یابند، محققان ریاضی هم با ابزارهای مدلسازی به کمک حل این مشکل بزرگ شتافته‌اند. تاکنون مدل‌های زیادی با فرض یکسان نبودن حساسیت سلول‌ها به دارو بیان شده‌اند. در پژوهش پیش رو از یکی از این مدل‌ها در ساخت قیود مسئله کنترل بهینه استفاده می‌کنیم.

در بخش اول ابتدا یک مسئله کنترل بهینه برای دستیابی به تزریق بهینه داروهای سیتوتوکسیک و سیتوستاتیک در شیمی درمانی مطرح می‌شود. سپس نتایج حاصل از حل آن را بیان می‌کنیم. در بخش دوم ابتدا دوز بهینه‌ای حاصل از تلاش مرجع [۱] را نشان داده و سپس

^۱Cytotoxic

^۲Cytostatic

PDF Compressor Free Version

معایب آن را توضیح خواهیم داد. علاوه معیارهای بهینگی دوزها، مربوط به مرجع [۱] را بیان کرده و با توجیه پزشکی، یک معیار دیگر به آن‌ها اضافه می‌کنیم. برای دستیابی به نتایج بهتر، دوزهای بهینه پیوسته را پیشنهاد می‌دهیم و نتایج حاصل از این انتخاب را با نتایج حاصل از تزریق بنگ بنگ داروی سیتوتوکسیک مقایسه می‌کنیم.

۲. تعیین دوز بهینه

در این بخش مسئله کنترل بهینه‌ای معرفی می‌شود که تفاوت مقاومت دارویی و موقعیت مکانی هر سلول در تومور جامد، برای اثربخشی داروی شیمی درمانی در نظر گرفته شده است. دو روش تزریقی به نام‌های شیمی درمانی نگهدارنده^۳ و روش حداکثر دوز قابل تحمل^۴ در شیمی درمانی وجود دارد. روش شیمی درمانی نگهدارنده، روشی است که تزریق داروی سیتوتوکسیک به صورت پیوسته و با دوزهای پایین به بیمار تزریق می‌شود. اما در روش حداکثر دوز قابل تحمل، داروها با بالاترین دوز به بیمار تزریق شده و با یک دوره استراحت این کار تکرار می‌شود. روش شیمی درمانی نگهدارنده در کاهش عوارض جانبی نتیجه‌ای بهتر از روش حداکثر دوز قابل تحمل در آزمایشگاه داشته است [۶]. بنابراین امتحان یک مدل دقیق‌تر برای دستیابی به این نتیجه، یکی دیگر از انگیزه‌های انتخاب این مدل است.

$$\begin{aligned} (1) \quad & \min_{c_1, c_2} \quad \rho_T(T) + \int_0^T \rho(t) dt + \int_0^T \int_0^1 s(t, r) dx dt, \\ (2) \quad & s.t. \quad \partial_t n(t, r, x) = \left[\frac{p(x)}{1 + \mu_2 c_2(t, r)} s(t, r) - d\rho(t, r) - \mu_1(x) c_1(t, r) \right] n(t, r, x), \\ (3) \quad & -\alpha_s \Delta s(t, r) + [\gamma_s + \int_0^T p(x) n(t, r, x) dx] s(t, r) = 0, \\ (4) \quad & -\alpha_{c_1} \Delta c_1(t, r) + [\gamma_{c_1} + \int_0^T \mu_1(x) n(t, r, x) dx] c_1(t, r) = 0, \\ (5) \quad & -\alpha_{c_2} \Delta c_2(t, r) + [\gamma_{c_2} + \int_0^T \mu_2 n(t, r, x) dx] c_2(t, r) = 0 \end{aligned}$$

متغیرها و پارامترها به شرح ذیل تعریف می‌شوند:

الف) تابع $n(t, r, x) \geq 0$ نشان‌دهنده تعداد جمعیت سلول‌های سرطانی و $s(t, r) \geq 0$ نماینده غلظت منابع مغذی در دسترس سلول‌ها، متغیرهای حالت مسئله بوده و $c_1(t, r) \geq 0$ دوز داروی سیتوتوکسیک و $c_2(t, r) \geq 0$ دوز داروی سیتوستاتیک، کنترل‌های این مسئله هستند.

ب) تابع $p(x)$ نشان‌دهنده نرخ تکثیر سلول‌های تومور بوده که تابعی از میزان حساسیت در برابر دارو است. ضریب $\frac{1}{1 + \mu_2 c_2(t, r)}$ در مدل، میزان اثرات داروی سیتوستاتیک را نشان می‌دهد و پارامتر μ_2 نرخ جذب متوسط و تاثیر بر غلظت این داروها را طراحی می‌کند. همچنین پارامتر d متوسط نرخ مرگ سلول‌هاست که به دلیل فضای محدود تومور با هم رقابت می‌کنند و تعدادی از آنها از بین می‌روند.

ج) تابع $\mu_1(x)$ میزان مرگ و میر سلول‌ها به دلیل مصرف داروهای سیتوتوکسیک را نشان داده و پارامترهای α_{c_1} و α_{c_2} به ترتیب ثابت‌های پخش منابع، داروهای سیتوتوکسیک و داروهای سیتوستاتیک هستند. همچنین پارامترهای γ_{c_1} و γ_{c_2} ثابت‌هایی هستند که به ترتیب میزان نابودی منابع، داروهای سیتوتوکسیک و داروهای سیتوستاتیک را نشان می‌دهند. تراکم موضعی سلول‌های سرطانی

³Metronomic

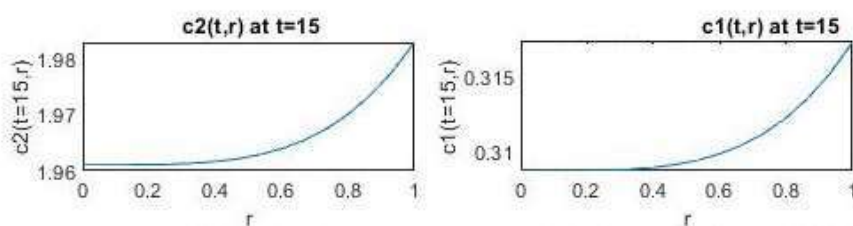
⁴Maximum Tolerated Dose

PDF Compressor Free Version

در تومور را با نماد $\rho(t, r)$ و تراکم کلی سلول‌های سرطانی در تومور را با نماد $\rho_T(t)$ نشان داده و با روابط زیر بدست می‌آیند:

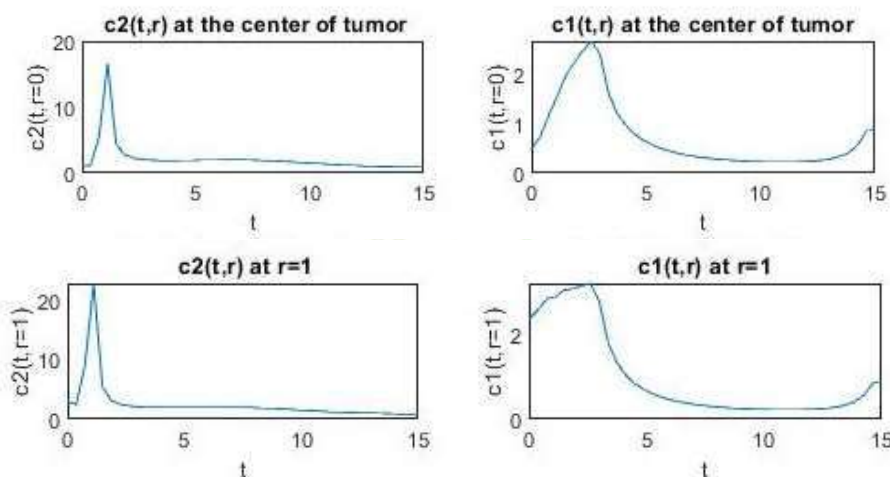
$$\rho(t, r) = \int_0^1 n(t, r, x) dx, \quad \rho_T(t) = \int_0^1 \rho(t, r) r^2 dr.$$

نمودار کنترل‌های بهینه مسئله پیشنهادی را در زمان انتهایی درمان نسبت به موقعیت مکانی هر سلول در تومور در شکل ۱ مشاهده می‌کنید. این نمودار بیانگر این است که اولاً کنترل‌های بهینه نسبت به فاصله سلول تا مرکز تومور، پیوسته بوده و ثانیاً هرچه به سطح خارجی تومور نزدیک می‌شوند، میزان دوز بهینه افزایش می‌یابد. نمودارهای کنترل ۱ به درستی فرضیه Norton – Simon [۲] را



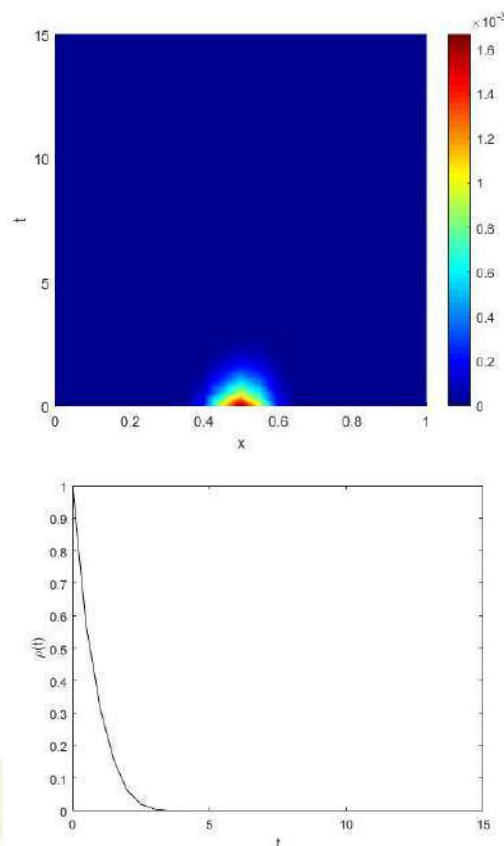
شکل ۱: شکل سمت راست، نمودار میزان دوز بهینه داروی سیتوتوکسیک و شکل سمت چپ نمودار میزان دوز بهینه داروی سیتوستاتیک را در زمان پایانی درمان نسبت به موقعیت سلول‌ها در تومور نشان می‌دهد. همان‌طور که می‌بینید میزان دوز هر دو نوع دارو هر چه به سطح تومور نزدیک‌تر می‌شوند، افزایش می‌یابد.

اثبات می‌کنند. شکل ۲ میزان دوزهای بهینه را در مرکز تومور و در طول زمان نشان می‌دهد. این نمودار بیانگر پیوستگی کنترل‌های



شکل ۲: شکل سمت راست در سطر بالا، میزان دوز بهینه داروی سیتوتوکسیک و نمودار سمت چپ میزان دوز بهینه داروی سیتوستاتیک را نسبت به زمان و در مرکز تومور نشان می‌دهد. همان‌طور که می‌بینید دوزهای بهینه در مرکز تومور توابعی پیوسته نسبت به زمان هستند. شکل سمت راست در سطر پایین، میزان دوز بهینه داروی سیتوتوکسیک و نمودار سمت چپ میزان دوز بهینه داروی سیتوستاتیک را نسبت به زمان و در سطح تومور نشان می‌دهد. همان‌طور که می‌بینید دوزهای بهینه در سطح تومور توابعی پیوسته نسبت به زمان هستند. واحد زمان روز است.

بهینه است که در آغاز درمان به مدت ۵ روز زیاد شده و پس از آن کاهش می‌یابد. شکل ۲ نیز میزان دوزهای بهینه را نسبت به زمان نشان می‌دهد. در سطح تومور نیز رفتار دوزهای بهینه، پیوسته است. از نمودار ۲ می‌توان نتیجه گرفت در تمامی زمان‌ها میزان دوز بهینه



شکل ۳: جمعیت سلول‌های سرطانی نیمه مقاوم در نمودار سمت راست، فقط در ابتدای درمان دیده‌شود و تا پایان درمان همه سلول‌های سرطانی از بین می‌روند. نمودار سمت چپ تراکم کلی سلول‌های سرطانی نسبت به تراکم اولیه $\frac{\rho(t)}{\rho_0(t)}$ در طول دوره درمان را می‌بینید. در این شکل واحد زمان روز است.

داروی c_2 بیشتر از میزان دوز بهینه داروی c_1 است و این نتیجه، پاسخ به موازنه صحیح دوزهای دارویی است که در مقالات [۵] و [۴] عنوان شده است. نمودار جمعیت سلول‌های سرطانی را در سمت راست شکل ۳ می‌بینید. به نظر می‌رسد با این تزریق بهینه، جمعیت سلول‌های نیمه مقاوم به میزان بسیار کم و فقط در ابتدای درمان ظاهر شده و سپس از بین می‌روند. لذا دستاورد استفاده از این دوزهای بهینه، کاهش تراکم سراسری سلول‌های سرطانی پس از ۵ روز است که در نمودار سمت چپ شکل ۳ مشاهده می‌فرمائید.

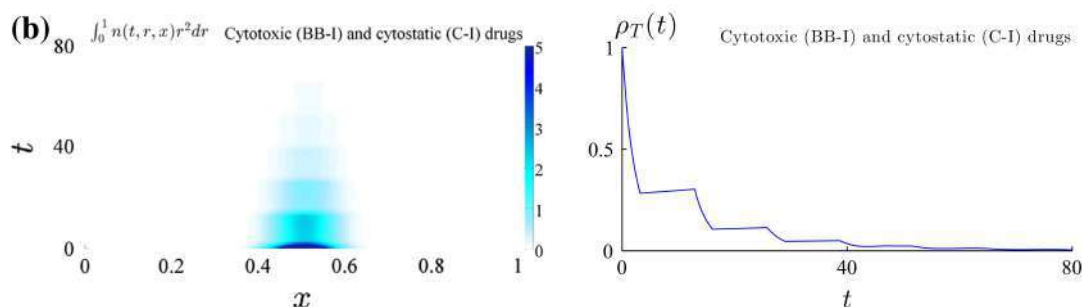
۳. نتایج مقایسه دوزهای پیوسته و بنگ بنگ

یک معیار بهینگی دوزها در مرجع [۱] کاهش تراکم کلی سلول‌های سرطانی نسبت به تراکم اولیه این سلول‌ها یعنی $\frac{\rho_T(t)}{\rho_T(0)}$ و معیار دیگر، بررسی رفتار تابع $\int_0^1 n(t, r, x) r^2 dr$ است. در این جا معیار دیگری را برای قوی‌تر شدن دلیل بهینگی دوز داروها معرفی می‌کنیم. از آنجایی که ممکن است جمعیت سلول‌های سرطانی در تومور کاهش یابد اما این سلول‌ها همچنان می‌توانند از منابع تغذیه محیط مانند اکسیژن استفاده کنند که منجر به عود دوباره تومور می‌شود. با دوزهای بهینه حاصل از حل مسئله کنترل بهینه، مقدار بهینه تابع $s(t, r)$ در طول درمان صفر است.

همان‌طور که گفته شد در مدل پیش رو کنترل‌ها، تابعی از زمان و محل سلول در تومور هستند. در صورتی که مرجع [۱] برای تعیین دوزهای بهینه، داروها را فقط در سطح تومور تزریق می‌کند. لذا سوال بعدی این است که چرا در تعیین دوزهای بهینه، وابستگی میزان

PDF Compressor Free Version

دوز دارو به محل سلول در تومور در نظر گرفته نشد؟ همان طور که در بخش قبل مشاهده فرمودید، دوزهای بهینه حاصل از حل مسئله کنترل بهینه علاوه به زمان، به موقعیت مکانی سلول در تومور نیز وابسته هستند. مرجع [۱] بعد از امتحان کردن ۸ برنامه تزریقی و بر اساس دو معیار گفته شده، تزریق بهینه دارو را معرفی می کند. تزریق بنگ بنگ داروی سیتوتوکسیک و تزریق ثابت داروی سیتوستاتیک بهترین نتیجه را در میان سایر برنامه های دارورسانی در بر داشته است. نمودار ۴ کاهش تراکم کلی سلول های سرطانی و کاهش جمعیت سلول های نیمه مقاوم را در طول ۷۰ روز نشان می دهند.



شکل ۴: نتیجه تزریق بنگ بنگ داروی سیتوتوکسیک و تزریق ثابت داروی سیتوستاتیک را از مرجع [۱] مشاهده می کنید. نمودار سمت راست کاهش تراکم کلی سلول های سرطانی نسبت به تراکم اولیه این سلول ها را نشان می دهد. بعد از گذشت تقریباً ۷۰ روز این مقدار صفر می شود. نمودار سمت چپ نیز کاهش جمعیت سلول های سرطانی را تا پایان درمان تایید می کند. واحد زمان روز است.

مراجع

- [1] A. Lorz, T. Lorenzi, J. Clairambault (2014) Modeling the Effects of Space Structure and Combination Therapies on Phenotypic Heterogeneity and Drug Resistance in Solid Tumors. Bull Math Biol 77:1–22.
- [2] L. Norton and R. Simon (1977) Tumor size, sensitivity to therapy, and design of treatment schedules, Cancer Treatment Reports, 61, 1307-1317.
- [3] H. Schattler, U. Ledzewicz, S. Wang (2019) On the role of tumor heterogeneity for optimal cancer chemotherapy, Vol.14, American Institute of Mathematical Sciences, pp. 131-147.
- [4] Heyrim Cho, Doron Levy (2017) Modeling the Dynamics of Heterogeneity of Solid Tumors in Response to Chemotherapy, Springer, 2986-3012.
- [5] Shuo Wang, Heinz Schattler, Optimal Control For Cancer Chemotherapy Under Tumor Heterogeneity With Michaelis-Menten Pharmacodynamics, Discrete And Continuous Dynamical System Series B Volume 24, Number 5, May 2019.
- [6] Scharovsky, O. Mainetti, L.E. Rozados, V.R. Metronomic Chemotherapy. Changing The Paradigm That More Is Better. Curr. Oncol. 2009, 16, 7–15.
- [7] R. Brown, E. Curry, L. Magnani, C. S. Wilhelm-Benartzi, and J. Borley, Poised epigenetic states and acquired drug resistance in cancer, Nat. Rev. Cancer, 14 (2014), p. 747.
- [8] I. Dago-Jack and A. T. Shaw, Tumour heterogeneity and resistance to cancer therapies, Nat. Rev. Clin. Oncol., 15 (2018), pp. 81-94.
- [9] Gillet JP, Gottesman MM (2010) Mechanisms of multidrug resistance in cancer. Methods Mol Biol 596:47–76.
- [10] Teicher BA (2006) Cancer drug resistance. Totowa: Humana Press.

The Performance Of Cytotoxic Drugs In Two Modes Of Bang Bang and Continuous

1st Zeinab Joorsara¹, 2nd Seyed Mohammad hosseini²

¹ Faculty of Mathematics, Tarbiat Modares, Tehran, Iran

² Faculty of Mathematics, Tarbiat Modares, Tehran, Iran

PDF Compressor Free Version



Zeinabjoorsara@yahoo.com
hossei-m@modares.ac.ir



Abstract— Cytotoxic drugs are one of the main drugs used in chemotherapy. unfortunately, due to the drug resistance in some cells, the injection is not effective. Determining the optimal dose of cytotoxic drug is the subject of research by many researchers. In this paper, we add a new term to the dose optimization criteria of drugs mentioned in [1]. In addition, by designing an optimal control problem, we claim that continuous injection of low-dose cytotoxic drugs has better result than its Bang Bang injection. Therefore, the superiority of the metronomic method over the Maximum Tolerated Dose method is confirmed.

Keywords—*Drug resistance, Cytotoxic Drug, Optimal Control, Bang Bang and continuous injection*



مطالعه پایداری و شرایط لازم برای کنترل بهینه یک سیستم دینامیکی بیماری کووید-۱۹

زهره دهیم^{۱*}، امید سلیمانی فرد^۲

^۱ دانشکده علوم ریاضی، دانشگاه فردوسی مشهد، مشهد، ایران

^۲ دانشکده علوم ریاضی، دانشگاه فردوسی مشهد، مشهد، ایران

soleimani@um.ac.ir, Z.dehim97@gmail.com

چکیده: در این جستار به بررسی مدل دینامیکی بیماری ۱۹ - Covid می پردازیم و پایداری مدل را در دو حالت بررسی می کنیم. در نهایت با اعمال دو کنترل روی سیستم کنترل بهینه های مناسب برای این سیستم را به دست می آوریم و به نحوه پیشگیری از این بیماری می پردازیم.

کلید واژه‌ها: کووید-۱۹، سیم های دینامیکی، کنترل بهینه، پایداری، اصل ماکسیسم پونتریاگین

۱. مقدمه

این پژوهش به بررسی یک مدل دینامیکی برای بیماری کووید-۱۹ می پردازد که شامل پنج پارامتر غیر همپوشان، جمعیت های مستعد غیر آلوده، آلوده نشده مسن یا مبتلا به بیماری های زمینه ای، تحت درمان و بهبود یافته نام گذاری شده اند. خوشبختانه هم اکنون در بیشتر کشور ها واکسن کووید-۱۹ تولید و تهیه شده و در دسترس عموم قرار گرفته است. با این وجود از آنجایی که دوره نهفتگی این ویروس کوتاه مدت است، بنابر این تا زمان درمان و واکسینه شدن تمام افراد، امکان بروز موج های متعدد کووید-۱۹ وجود دارد. با این حال، می توان از ابتلای بخش عظیمی از جمعیت انسانی به این بیماری را با اجرای اقدامات پیشگیرانه سختگیرانه مانند فاصله گذاری اجتماعی، پوشیدن ماسک و قرنطینه جلوگیری کرد.

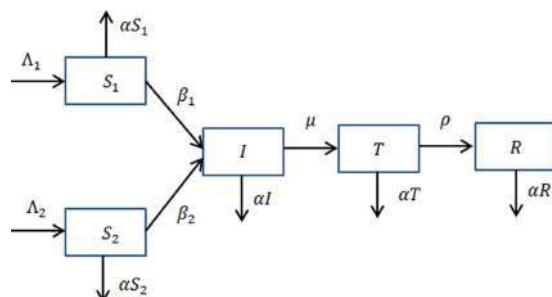
۱-۱. توصیف مدل ریاضی بیماری کووید-۱۹

با توجه به پارامتر های در نظر گرفته شده مدل *SITR* بیماری کووید-۱۹ به صورت زیر است: [۲]

$$\begin{aligned}\frac{dS_s}{dt} &= \Lambda_s - \beta_1 I S_s - \alpha S_s \\ \frac{dS_d}{dt} &= \Lambda_d - \beta_2 I S_d - \alpha S_d \\ \frac{dI}{dt} &= I(\beta_1 S_s + \beta_2 S_d) - (\phi + \alpha)I \\ \frac{dT}{dt} &= \phi I - (\rho + \alpha)T \\ \frac{dR}{dt} &= \rho T - \alpha R\end{aligned}$$

PDF Compressor Free Version

با توجه به شرایط اولیه نامنفی $S_s(0) \geq 0, S_d(0) \geq 0, I(0) \geq 0, T(0) \geq 0, R(0) \geq 0$.



شکل ۱: دیاگرام مربوطه به مدل SITR

ناحیه زیستی شدنی مدل فوق به صورت زیر در نظر گرفته می شود :

$$\omega = \{S_s(t), S_d(t), I(t), T(t), R(t) \in R_+^5 : N(t) \leq \frac{\Lambda}{\alpha}\}$$

که ناحیه ای مثبت و کراندار است.

در این ناحیه فرض می کنیم $\Lambda = \Lambda_s + \Lambda_d$ و تغییرات کل جمعیت نسبت به زمان را به صورت زیر در نظر می گیریم:

$$\frac{dN}{dt} = \Lambda - \alpha N$$

حال با انتگرال گیری تحت بازه داریم:

$$N(t) = \frac{\Lambda}{\alpha}(1 - e^{-\alpha t}) + N(0)e^{-\alpha t}$$

$$\lim_{t \rightarrow \infty} N(t) = \frac{\Lambda}{\alpha}$$

و این نشان می دهد که سیستم شامل تمام جواب هایی است که در ناحیه ω است.

۲-۱. تحلیل پایداری

برای این مدل دو نقطه ی تعادل در نظر می گیریم:

$$C^0 = \left(\frac{\Lambda_s}{\alpha}, \frac{\Lambda_d}{\alpha}, 0, 0, 0\right)$$

$$C^* = (S_s^*, S_d^*, I^*, T^*, R^*)$$

که C^0 نقطه تعادل عاری از بیماری و C^* نقطه تعادل محلی است. حال پایداری سیستم را با توجه به این دو نقطه تعادل به وسیله دو قضیه زیربررسی می کنیم.

قضیه ۱ ([۲]). نقطه تعادل عاری از بیماری C^0 منجر به پایداری سراسری مجانبی سیستم می شود اگر و فقط اگر $R_{covid} < 1$.

قضیه ۲ ([۲]). نقطه تعادل محلی C^* منجر به پایداری سراسری مجانبی سیستم می شود اگر و فقط اگر $R_{covid} > 1$.

PDF Compressor Free Version



۳-۱. کنترل بهینه

در این بخش دو کنترل (قرنطینه) u_1 و (فاصله گذاری اجتماعی و ماسک) u_2 روی سیستم اعمال می کنیم و با استفاده از اصل ماکسیم پونتریاگین کنترل بهینه را برای این سیستم به دست می آوریم. برای این کار باید تابعی J را با شرایط زیر مینیم کنیم: [۱]

$$J(u_1, u_2) = \min \int_0^{t_f} [I + T + \frac{1}{\gamma} (b_1 u_1^2 + b_2 u_2^2)] dt$$

به طوری که:

$$\begin{aligned} \frac{dS_s}{dt} &= (\lambda_1 - u_2) \Lambda_s - \beta_1 I S_s - \alpha S_s \\ \frac{dS_d}{dt} &= (\lambda_1 - u_2) \Lambda_d - \beta_2 I S_d - \alpha S_d \\ \frac{dI}{dt} &= I(\beta_1 S_s + \beta_2 S_d) - u_1 \phi I - \alpha I \\ \frac{dT}{dt} &= u_1 \phi I - (\rho + \alpha) T \\ \frac{dR}{dt} &= \rho T - \alpha R \end{aligned}$$

حال با توجه به اصل ماکسیم پونتریاگین هامیلتونی را برای این سیستم به فرم زیر داریم:

$$\begin{aligned} H &= I^* + T^* + \frac{1}{\gamma} (b_1 u_1^2 + b_2 u_2^2) + \lambda_1 [(\lambda_1 - u_2) \Lambda_s - \beta_1 I S_s - \alpha S_s] \\ &+ \lambda_2 [(\lambda_1 - u_2) \Lambda_d - \beta_2 I S_d - \alpha S_d] \\ &+ \lambda_3 [I(\beta_1 S_s + \beta_2 S_d) - u_1 \phi I - \alpha I] \\ &+ \lambda_4 [u_1 \phi I - (\rho + \alpha) T] \\ &+ \lambda_5 [\rho T - \alpha R] \end{aligned}$$

(۱)

حال متغیرهای هم حالت λ_i ($i = 1, 2, \dots, 5$) را به این صورت در نظر می گیریم که در معادلات زیر با شرایط انتهایی $\lambda_i(t_f) = 0$ صدق کند:

$$\begin{aligned} \frac{d\lambda_1}{dt} &= \beta_1 I (\lambda_1 - \lambda_1) - \lambda_1 \alpha \\ \frac{d\lambda_2}{dt} &= \beta_2 I (\lambda_2 - \lambda_2) - \lambda_2 \alpha \\ \frac{d\lambda_3}{dt} &= -1 + \lambda_1 \beta_1 S_s + \lambda_2 \beta_2 S_d - \lambda_3 [(\beta_1 S_s + \lambda_2 \beta_2 S_d + u_1 \phi + \alpha)] - \lambda_4 u_1 \phi \\ \frac{d\lambda_4}{dt} &= -1 + \lambda_4 (\rho + \phi) - \lambda_5 \rho \\ \frac{d\lambda_5}{dt} &= \lambda_5 \alpha \end{aligned}$$

(۲)

با توجه به معادلات (۱) و (۲) و شرط لازم بهینگی $\frac{\partial H}{\partial u_i} = 0$ ($i = 1, 2$) کنترل بهینه برای مدل دینامیکی بیماری کووید-۱۹ در نظر گرفته شده به صورت زیر است:

$$\begin{aligned} u_1^* &= \min \left[\max \left(0, \frac{(-\lambda_4 + \lambda_3) \phi I}{b_1} \right), u_{1max} \right] \\ u_2^* &= \min \left[\max \left(0, \left(\frac{\lambda_1 \Lambda_s + \lambda_2 \Lambda_d}{d} \right) \right), u_{2max} \right] \end{aligned}$$

PDF Compressor Free Version



مراجع

- [1] J. K. Asamoah, M. A. Owusu, Z. Jin, F. T. Oduro, A. Abidemi, E. O. Gyasi *Global stability and cost-effectiveness analysis of COVID-19 considering the impact of the environment: using data from Ghana*, Chaos, Solitons and Fractals (2020), <https://doi.org/10.1016/j.chaos>.
- [2] Muhammad Rafiq, Javaid Ali, Muhammad Bilal Riaz, Jan Awrejcewicz *Numerical analysis of a bi-modal covid-19 SITSR model*, Alexandria Engineering Journal (2022) 61, 227–235, <https://doi.org/10.1016/j.aej.2021.04.102>.
- [3] M. S. Alqarni, M. Alghamdi, T. Muhammad, A. S. Alshomrani, M. A. Khan *Mathematical modeling for novel coronavirus (COVID-19) and control* (2020), DOI: 10.1002/num.22695.

A study of the stability and conditions necessary for optimal control to a dynamic system of Covid-19

1st Zahra Dayheem¹, 2nd Omid Solaymani Fard²

¹ Faculty of Mathematical Sciences, Ferdowsi University of Mashhad, Mashhad, Iran

² Faculty of Mathematical Sciences, Ferdowsi University of Mashhad, Mashhad, Iran

Emails: z.deeihim97@gmail.com & soleimani@um.ac.ir

Abstract— Two different methods are used in this paper to analyse the stability of a dynamic Model of the covid-19 disease. Finally, we achieve a suitable optimal control of the system by Applying two different controls and we offer a preventive measure for this disease.

Keywords— Covid-19, Dynamical system, Optimal control, Stability, Pontryagin's maximum principle



Network on Research and Postgraduate Education in Biophysics, Biotechnology and Environmental Health

PDF Compressor Free Version

تحلیل داده‌های بافت چشم با روش رگرسیون بردار پشتیبان و روش کمترین توان‌های دوم پیراسته تنک

منیره معنوی^{۱*}، مهدی روزبه^۲ و مریم میرزایی^۳

^۱ مرکز تحقیقات عوامل اجتماعی موثر بر سلامت، دانشگاه علوم پزشکی سمنان، سمنان، ایران.

^۲ هیئت علمی گروه آمار، دانشگاه سمنان، سمنان، ایران.

^۳ پژوهشگر آمار، مرکز آمار ایران، تهران، ایران.

m.maanavi95@gmail.com



Network on Research and Postgraduate Education in Biophysics, Biotechnology and Environmental Health

چکیده: رگرسیون یکی از مشهورترین روش‌هایی است که تاکنون مورد استفاده محققان قرار گرفته است و بدون شک یکی از مهم‌ترین شاخه‌های علم آمار است که اهدافی نظیر درک چگونگی روابط بین متغیرها و پیش‌بینی را دنبال می‌کند. امروزه رگرسیون در تمام شاخه‌های علوم نظیر بیولوژی، علوم زیستی و علوم اجتماعی جایگاهی ویژه یافته و مورد استقبال فراوان کاربران قرار گرفته است. روش‌های کلاسیک برای تحلیل مدل‌های رگرسیونی در موقعیت‌های خاص نظیر مجموعه داده‌های با بعد بالا، مشکل وجود نقاط پرت و همخطی در داده‌ها گزینه مناسبی بدین منظور نیستند و باعث گمراهی محقق و نتایج اشتباه خواهند شد. رویکرد رگرسیون بردار پشتیبان که می‌توان گفت یکی از قدرتمندترین ابزارهای یادگیری ماشین است از روش‌های نوین تحلیل مدل‌های رگرسیونی با شرایط خاص است. روش کمترین توان‌های دوم پیراسته نیز یکی از روش‌های مشهور برای تحلیل مجموعه داده‌های با بعد بالا در حضور نقاط پرت است.

کلیدواژه‌ها: داده بافت چشم، روش رگرسیون بردار پشتیبان، روش ماشین بردار پشتیبان، کمترین توان‌های دوم پیراسته تنک، مجموعه داده‌ها با بعد بالا، نقاط پرت.

۱- مقدمه

رگرسیون یکی از پرکاربردترین ابزارهای بشر برای درک چگونگی روابط بین متغیرها و پیش‌گویی از قرن هجدهم تا کنون بوده است. به طوری کمتر کسی را می‌توان یافت که این واژه را نشنیده باشد و یا با آن برخورد نداشته باشد. رگرسیون در لغت به معنی پسروی و بازگشت می‌باشد اما اگر از دیدگاه آماری به این واژه بنگریم، به معنی تعیین روابط نادقیق بین متغیرهای آماری، تحلیل این روابط و در نهایت پیش‌گویی است. رگرسیون نخستین بار به واسطه تلاش‌های فراوان فرانسویس دانشمند انگلیسی قدم به عرصه علم شگفت‌انگیز آمار نهاد. اولین گام در تجزیه و تحلیل رگرسیون خطی برآورد ضرایب رگرسیونی می‌باشد. معروف‌ترین روش بدی منظور روش کمترین توان‌های دوم است. این روش، روشی بسیار رایج، ساده و کاربردی است که در صورت برقراری فروض کلاسیک طبق قضیه گاوس مارکف برآوردگر کمترین توان‌های دوم منجر به بهترین برآوردگر خطی ساده ناریب با کمترین واریانس را می‌شود. این روش محبوب در کنار سادگی محاسبات و تمامی محاسنش در برخی شرایط خاص نظیر وجود همخطی^۱ (وجود ارتباط خطی مابین متغیرهای توضیحی)، وجود نقاط دورافتاده^۲ (نقاطی که از طرح کلی داده‌ها تبعیت نمی‌کنند) و تحلیل مجموعه داده‌ها با بعد بالا^۳ (مجموعه داده‌هایی که در آن متغیرهای توضیحی بسیار بیشتر از تعداد مشاهدات است) با شکست مواجه خواهد شد و نمی‌تواند نتایج قابل اعتمادی در اختیار کاربر خود قرار دهد. همچنین در شرایطی که حجم نمونه کم باشد این نتایج این روش قابل استفاده (به ویژه برای پیش‌گویی) نخواهند بود. افزایش بیش از پیش ابعاد داده‌ها به یک مسئله اساسی در مبحث داده‌کاوی تبدیل شده است. تجزیه، تحلیل و تفسیر این داده‌ها امری دشوار و بسیار قابل تأمل است. با افزایش بعد مشاهدات، برآورد پارامترها با سرعت زیادی، بسیار دشوار می‌شود. بدین‌سان می‌بایست به دنبال روش جایگزینی برای تحلیل این مدل‌ها در این شرایط خاص بود. روش رگرسیون بردار پشتیبان^۴ که یکی از روش‌های یادگیری ماشین است می‌تواند جایگزین بسیار مناسبی برای روش کمترین توان‌های دوم باشد [۱]. این روش تعمیم روش ماشین بردار پشتیبان^۵ است. روش کمترین توان‌های دوم پیراسته تنک نیز یکی از روش‌های بسیار خوب برای تحلیل مجموعه داده‌های با بعد بالا در حضور نقاط پرت است. بدین منظور در ادامه، ابتدا روش ماشین بردار پشتیبان و سپس روش رگرسیون بردار پشتیبان و در انتها روش کمترین توان‌های دوم پیراسته^۶ تنک معرفی می‌شود. البته پیش از آن به معرفی مدل رگرسیونی خطی چندگانه پرداخته می‌شود.

¹ Collinearity

² Outliers

³ High dimensional datasets

⁴ Support vector regression

⁵ Support vector machine

⁶ sparse least trimmed squares



PDF Compressor Free Version

مدل رگرسیونی خطی چندگانه به صورت زیر است:

$$y = X\beta + \varepsilon,$$

است که در آن $y = (y_1, \dots, y_n)^T$ بردار مشاهدات متغیر پاسخ، $X = (x_1, \dots, x_p)$ ماتریس مشاهدات متغیرهای توضیحی با $x_i = (x_{1i}, \dots, x_{ni})^T$ به ازای $i = 1, \dots, p$ بردار ضرایب رگرسیونی و $\varepsilon = (\varepsilon_1, \dots, \varepsilon_n)^T$ بردار خطای تصادفی با شرایط $E(\varepsilon) = 0$ و $E(\varepsilon\varepsilon^T) = \sigma^2 I_p$ است.

۲- روش پژوهش

۲-۱- پیشینه پژوهش

در این تحقیق با معرفی و تعمیم تکنیک رگرسیون بردار پشتیبان برای مدل سازی داده های واقعی، به مقایسه این رویکرد با روش های کلاسیک مشهور مانند رویکردهای رگرسیون لاسو، کمترین توان های دوم پیراسته تنک به روش برنامه ریزی عدد صحیح-مختلط ابتکاری ([۲]، [۳] و [۴]) در تحلیل مجموعه داده های با بعد بالا در حضور نقاط پرت پرداخته می شود.

۲-۲- روش ماشین بردار پشتیبان

یکی از روش هایی که در حال حاضر به صورت عمده برای دسته بندی مورد استفاده قرار می گیرد، روش ماشین بردار پشتیبان است که توسط وینیک معرفی شده است ([۵]، [۶] و [۷]). این روش برای مسائل یادگیری بانظارت دارای متغیر پاسخ کیفی روشی بسیار سودمند و مورد پسند محققان است. از این روش حتی برای دسته بندی متن نیز استفاده می شود. محبوبیت این روش به علت توانایی و قدرت آن حل مسائل مختلف با شرایط خاص می باشد، در حالی که روش هایی مانند درخت تصمیم گیری را نمی توان به راحتی در مسائل مختلف به کار برد. مدیریت و برنامه ریزی، کنترل سیستم فرایند شیمیایی و دینامیکی، طراحی اعضای مصنوعی، بهینه سازی زمان پیوند اعضا، کاهش هزینه بیمارستان، بهبود کیفیت بیمارستان، آزمایش اتاق اورژانس، اکتشاف روغن و گاز، کنترل مسیر در دستگاه های خودکار، ربات ... تنها نمونه های بسیار کوچک از کاربرد بی شمار روش ماشین بردار پشتیبان است. یکی از کاربردهای رایج بیوپزشکی ماشین های بردار پشتیبان، طبقه بندی خودکار پروفایل های بیان ژن ریزآرایه است. از لحاظ تئوری، روش ماشین بردار پشتیبان می تواند نمایه بیان ژن به دست آمده از نمونه تومور یا مایع محیطی را بررسی کند و به یک تشخیص یا پیش آگاهی برسد. سایر کاربردهای بیولوژیکی ماشین بردار پشتیبان شامل طبقه بندی اشیا به گونه ای متنوع مانند پروتئین و توالی DNA، پروفایل های بیان ریزآرایه و طیف جرمی است [۱]. می توان گفت که الگوریتم ماشین بردار پشتیبان عضوی از خانواده الگوریتم های تشخیص الگو و دسته بندی محسوب می شود. از الگوریتم ماشین بردار پشتیبان هر جا که نیاز به تشخیص الگوی دسته بندی اشیا در کلاس های خاص باشد می توان استفاده کرد. در واقع ماشین بردار پشتیبان، دسته بندی یا مرزی است که با معیار قرار دادن بردارهای پشتیبان بهترین دسته بندی را برای تفکیک داده ها را برای کاربر فراهم می کند. بدین منظور روش ماشین بردار پشتیبان داده های آموزشی را به داده هایی با بعد بالاتر تبدیل می کند. به بیان ساده تر، روش ماشین بردار پشتیبان مرزی است که به بهترین شکل ممکن به جداسازی و دسته بندی داده های دو کلاس می پردازد. می توان از این روش به همراه روش های دیگر نظیر الگوریتم جنگل های تصادفی و غیره به طور همزمان استفاده نمود. در حقیقت معیار بهترین طبقه بندی در ماشین بردار پشتیبان به صورت هندسی مشخص می شود. در ادامه این بخش روش ماشین بردار پشتیبان حاشیه سخت معرفی می شود.

ساده ترین مسئله دسته بندی، مسئله دو کلاس در دو بعد است. در مسائل دو بعدی ما به دنبال یک خط (مرز تصمیم گیری) برای جداسازی دو کلاس، در مسائل سه بعدی به دنبال یک صفحه جداکننده و به طور کلی در مسائل n -بعدی به دنبال ابرصفحه جداکننده دو کلاس خواهیم بود. مسئله بهینه سازی حاشیه سخت برای یافتن جداکننده در مسائلی که کاملاً به طور خطی قابل تفکیک هستند و همپوشانی ندارند استفاده می شود. مجموعه داده $(y_i, x_{1i}, x_{2i}, \dots, x_{ni})$ ، $i = 1, \dots, n$ را که در آن y متغیر پاسخ کیفی دو کلاس با مقادیر $+1$ برای کلاس اول و -1 برای کلاس دوم است و همچنین x_1 و x_2 متغیرهای توضیحی هستند را در نظر بگیرید. هدف جداسازی این دو کلاس با روش ماشین بردار پشتیبان حاشیه سخت است. همانطور که ذکر شد، این روش در جست و جوی یافتن بهترین خط ممکن برای جداسازی کلاس های دو متغیر است. معادله این خط را می توان به صورت $w^T x + b$ در نظر گرفت که در آن $w = \begin{bmatrix} w_1 \\ w_2 \end{bmatrix}$ و $x = \begin{bmatrix} x_1 \\ x_2 \end{bmatrix}$ هستند. بنابراین داریم

$$\text{if } x_i \in \text{Calss1} \rightarrow w^T x + b \geq 0 \rightarrow y_i = +1, i = 1, \dots, n,$$

$$\text{if } x_i \in \text{Calss2} \rightarrow w^T x + b \leq 0 \rightarrow y_i = -1, i = 1, \dots, n. \quad (1)$$

نقاطی که روی مرز تصمیم گیری قرار گیرند، بردارهای پشتیبان نامیده می شوند. کاملاً واضح است که فاصله این نقاط با مرز تصمیم گیری صفر است یعنی $w^T x + b = 0$. اگر x بردار پشتیبان کلاس اول باشد داریم:

$$w^T x + b = \frac{M}{\gamma} \rightarrow y_i = +1, i = 1, \dots, n,$$

اگر x بردار پشتیبان کلاس دوم باشد داریم:

$$w^T x + b = -\frac{M}{\gamma} \rightarrow y_i = -1, i = 1, \dots, n.$$

که در آن M حاشیه است. به شکل ۱ توجه کنید. اکنون می توان مدل (۱) را به صورت زیر بازنویسی نمود:

⁷ Decision boundary

⁸ Hyperplane

PDF Compressor Free Version



Network on Research and Postgraduate Education in Biophysics, Biotechnology and Environmental Health

$$\text{if } x_i \in \text{Calss1} \rightarrow w^T x + b \geq \frac{M}{\gamma} = r \rightarrow y_i = +1, \quad i = 1, \dots, n,$$

$$\text{if } x_i \in \text{Calss2} \rightarrow w^T x + b \leq -\frac{M}{\gamma} = r \rightarrow y_i = -1, \quad i = 1, \dots, n.$$

با ترکیب دو عبارت بالا خواهیم داشت:

$$\forall x, \quad y_i(w^T x + b) \geq +\frac{M}{\gamma}, \quad y_i = \pm 1, \quad i = 1, \dots, n.$$

اکنون زمان ساخت حاشیه است. در ابتدا با استفاده از تعریف مربوط به فاصله یک نقطه از خط، فاصله نقاط پشتیبان با مرز تصمیم‌گیری به صورت زیر یافت می‌شود:

$$w^T x^+ + b = +1, \quad w^T x^- + b = -1,$$

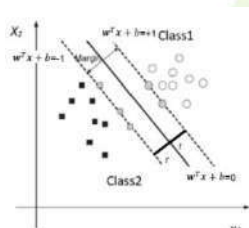
$$r = \frac{|w^T x^+ + b|}{\|w\|} = \frac{|w^T x^- + b|}{\|w\|} = \frac{1}{\|w\|}, \quad M = \gamma r = \frac{\gamma}{\|w\|}.$$

که در آن x^+ مشاهدات مربوط به کلاس اول و x^- مشاهدات مربوط به کلاس دوم است. حال می‌توان مسئله کمینه‌سازی را به صورت زیر نوشت:

$$\min_w \frac{1}{\gamma} \|w\|^2,$$

$$\text{s. t. } y_i(w^T x + b) \geq +1,$$

با حل مسئله کمینه‌سازی بالا مرز تصمیم‌گیری به دست می‌آید.



شکل ۱- دسته‌بندی روش ماشین بردار پشتیبان حاشیه سخت.

۳-۲- رگرسیون بردار پشتیبان

همانطور که ذکر شد روش ماشین بردار پشتیبان حاشیه سخت^۹ به دلیل ویژگی‌های ارزشمند خود میان کاربران آماری و غیر آماری جایگاه ویژه‌ای دارد و الگوریتم بهینه آن مشوق کاربران برای به کارگیری این الگوریتم برای مسائل دیگر نظیر مسائل رگرسیونی شده است. به همین منظور وپنیک ایده‌ای بسیار جذاب مطرح کرد و آن را در مقاله‌ای به چاپ رساند. روش به دست آمده با کمک ایده وپنیک، روش رگرسیون بردار پشتیبان نامیده شد. در این قسمت با استفاده از رگرسیون بردار پشتیبان در جست‌وجو راه‌حلی برای مسائل رگرسیونی پارامتری خواهیم بود. در مسائل رگرسیونی نیز به دنبال خطی هستیم که به خوبی داده‌ها را برازش دهد. به عنوان مثال فرض کنید که در مسئله رگرسیونی خود تنها یک متغیر توضیحی داریم. مجموعه داده (y_i, x_i) را که y متغیر پاسخ و x متغیر توضیحی است. ارتباط بین این دو متغیر در رگرسیون پارامتری با یک خط تعیین می‌شود. بنابراین به دنبال خطی هستیم که داده‌ها را با کمترین خطای ممکن برازش دهد. البته لازم به ذکر است می‌توان بی نهایت خط روی داده‌ها برازش داد اما خطی که دارای بیشترین مقدار دقت و صحت برازش و پیش‌گویی و کمترین مقدار خطا باشد، بهترین خط ممکن است. روش کمترین توان‌های دوم، به دنبال جوابی (خطی) است که خطا را کمینه کند به همین دلیل با حل مسئله $\sum_{i=1}^n e_i^2$ (که در آن $e_i = y_i - \hat{y}_i$ ها مانده‌ها یا همان برآورد خطاها هستند) می‌توان به جواب کمترین توان‌های دوم رسید. در روش رگرسیون بردار پشتیبان هدف یافت خطی است که خطا را در یک بازه معین قرار گیرد. به بیان ساده هدف یافت خط $w^T x + b$ با شیب w و عرض از مبدا b است که خطا می‌بایست در بازه $(-\epsilon, +\epsilon)$ مقدار بسیار کوچک دلخواه کاربر باشد و به خوبی رابطه بین ورودی و خروجی را توصیف کند. به شکل ۲ توجه کنید. به عبارت دیگر هدف یافت خطی با حاشیه ϵ از دو طرف است. لازم به ذکر است که در این روش می‌بایست تمامی مشاهدات ملزم هستند که درون حاشیه قرار بگیرند و هیچ مشاهده‌ای نباید بیرون حاشیه قرار بگیرد. به عبارت دیگر در این روش خطی بهینه است که حاشیه‌ی آن تمام نمونه‌ها در خود جای دهد. مسئله بهینه‌سازی روش رگرسیون بردار پشتیبان به صورت زیر است:

$$\min_{w,b} \frac{1}{\gamma} \|w\|^2,$$

$$\text{s. t. } |y - \hat{y}| \leq \epsilon, \quad (2)$$

⁹ Hard margin

PDF Compressor Free Version

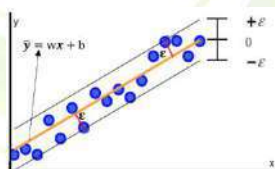
که در آن $y = \begin{bmatrix} y_1 \\ \vdots \\ y_n \end{bmatrix}$ و $\hat{y} = \begin{bmatrix} \hat{y}_1 \\ \vdots \\ \hat{y}_n \end{bmatrix}$ مقدار برازش داده شده (برآورد شده توسط خط به دست آمده) است. در واقع $\hat{y}$ را می توان به صورت $\hat{y} = wx + b$ نمایش داد. با جایگذاری $\hat{y}$ در مسئله بهینه سازی (۲) می توان آن را به صورت زیر بازنویسی کرد:

$$\begin{aligned} \min_{w,b} \frac{1}{2} \|w\|^2, \\ \text{s.t. } (wx_i + b) - y_i \leq \varepsilon_i, \quad i = 1, \dots, n, \\ \text{s.t. } y_i - (wx_i + b) \leq \varepsilon_i, \quad i = 1, \dots, n. \quad (3) \end{aligned}$$

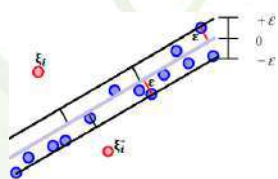
اما مسئله بهینه سازی (۳) دارای مشکلی بزرگ است. وقتی که چندین مشاهده با مختصات متفاوت با سایر مشاهدات در مجموعه داده ها وجود داشته باشد، یا به عبارت دیگر در مجموعه داده ها نقاط پرت وجود داشته باشد. در این شرایط حاشیه هایی که تمام مشاهدات را در خود جای دهند بسیار بزرگ خواهند بود. در این شرایط وینیک ایده ای دیگر برای غلبه بر این مشکل معرفی نمود. ایده ای او، کنار گذاشتن و نادیده گرفتن این نقاط پرت بود. اما او این داده ها را به طور کامل حذف نمی کرد و به نحوی اثر آن ها را با مسئله خود ترکیب می نمود. به همین سبب او خطوط تعیین کننده حاشیه را بدون توجه به نقاط پرت رسم می کرد و پس از آن نقاط مزاحم را در قالب متغیرهای کمکی ξ_i وارد مسئله کرد. در شکل ۳ مجموعه داده ای با دو مشاهده ی مزاحم وجود دارد همانطور که گفته شد آن ها به صورت متغیرهای کمکی ξ_i و ξ_i^* وارد مسئله می شوند. در حقیقت با این کار به مسئله اجازه داشتن مقداری خطا داده می شود. به بیان بسیار ساده، مشاهداتی که درون حاشیه قرار دارند، دارای خطای صفر هستند، یعنی برای آن ها $\xi_i = 0$ است و مشاهداتی که خارج از حاشیه قرار دارند دارای خطا بوده و برای آن ها $\xi_i \geq 0$ است.

$$\begin{aligned} \min_{w,b} \frac{1}{2} \|w\|^2 + c \sum_{i=1}^n (\xi_i + \xi_i^*), \\ \text{s.t. } (wx_i + b) - y_i \leq \varepsilon_i + \xi_i, \quad i = 1, \dots, n, \\ \text{s.t. } y_i - (wx_i + b) \leq \varepsilon_i + \xi_i^*, \quad i = 1, \dots, n, \\ \text{s.t. } \xi_i \geq 0, \quad \xi_i^* \geq 0, \quad i = 1, \dots, n. \end{aligned}$$

که در آن $c \geq 0$ است که میزان بزرگی و کوچکی حاشیه را کنترل می کند.



شکل ۲- روش رگرسیون بردار پشتیبان.



شکل ۳- وجود نقاط پرت در روش رگرسیون بردار پشتیبان.

۴-۲- کمترین توان های دوم پیراسته تنک

در گذشته، کار با داده های کلاسیک که دارای حداکثر چند ده متغیر توضیحی بوده اند، بسیار ساده بود و روش های کلاسیک نظیر کمترین توان های دوم نتایج قابل قبولی ارائه می دادند اما تحلیل مجموعه داده با بعد بالا بسیار دشوار است و با روش های کلاسیک امکان پذیر نیست. در تحلیل رگرسیونی داده های بعد بالا تعداد زیاد متغیرهای توضیحی، محقق را با چالشی جدی رو به رو می کند و همیشه جدالی بین دقت، سرعت و هزینه وجود دارد. از سوی دیگر، وجود متغیرهایی در مدل که با متغیر پاسخ ارتباطی ندارند، منجر به بیش برآزشی^{۱۱} می شود. چنین مدلی، مدلی بسیار پیچیده برای داده ها است. در این شرایط، مدل با تغییرات

¹⁰ Slack variable

¹¹ Overfitting

PDF Compressor Free Version

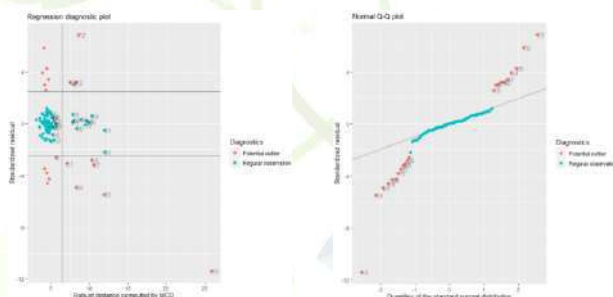
جهشی سعی در پوشش داده‌های حاصل از نمونه و حتی مقدارهای خطاها می‌کند. در حالی که این مدل باید منعکس‌کننده رفتار جامعه باشد. به کارگیری تمامی متغیرهای توضیحی زمانی طولانی صرف کرده و هزینه‌های محاسباتی بسیاری را بر محقق تحمیل می‌کند. در این شرایط این ابهام مطرح می‌شود که شاید حضور تمامی متغیرها برای برازش مدل الزامی نباشد و بدین‌سان اغلب محققان با در نظر گرفتن فرض تنگی^{۱۲} سعی در کاهش بعد دارند و از زیرمجموعه‌ای مناسب از متغیرها برای برازش مدل کمک می‌گیرند و از این‌رو علاقه‌مند به شناسایی این زیرمجموعه مناسب هستند. سبه عنوان مثال در مطالعات ژنتیکی یافتن ارتباط بین تغییرات DNA و بیماری مورد بررسی بسیار حائز اهمیت است. ۹۹/۹ درصد از سکانس DNA انسان‌ها مشابه یکدیگر است و بیش از ۸۰ درصد از ۰/۱ درصد باقی‌مانده به پلی‌مرفیسم تک نوکلئوتیدی^{۱۳} (SNP) مرتبط است. میلیون‌ها SNP با یکدیگر در تعامل هستند تا فنوتیپ نهایی بیماری را تعیین کنند. این حجم عظیم SNP و اثرات متقابل میان آن‌ها میان عوامل ژنتیکی و عوامل محیطی یک مجموعه داده بسیار بزرگ را برای محقق به ارمغان می‌آورد که تحلیل آن با روش‌های رگرسیونی با بعد بالا بسیار ساده خواهد بود. روش‌های رگرسیونی با بعد بالای بسیاری نظیر روش لاسو، روش الاستیک‌نت، ... به منظور تحلیل این نوع داده‌ها توسط محققان تعریف شد. روش لاسو معرفی شده توسط تیبشیرانی یک روش تنک است که مدل‌های قابل تفسیر ارائه می‌دهد [۱]. اما متأسفانه این روش یک روش استوار (مقاوم در برابر نقاط پرت) نیست. روش کمترین توان‌های دوم پیراسته یک روش استوار است که توسط روسو [۹] معرفی شد. اما متأسفانه این روش برای تحلیل مجموعه داده با بعد بالا مناسب نیست. بنابراین باید به دنبال راهی بود که بتوان به طور همزمان بر این دو نوع مشکل یعنی نقاط پرت و تحلیل‌های پرت غلبه کرد. آلفونز و همکارانش [۱۰] با معرفی روش کمترین توان‌های دوم پیراسته تنک راهی بسیار جالب برای حل این نوع مسائل و تحلیل چنین داده‌هایی یافتند. مسئله بهینه‌سازی این روش به صورت زیر است:

$$(y - X\beta)^T Z (y - X\beta) + h\lambda \sum_{j=1}^p \beta_j,$$

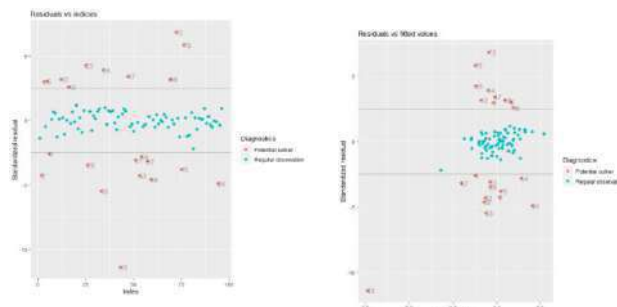
که در آن $Z = \text{diag}(z_1, \dots, z_n)_{n \times n}$ یک ماتریس قطری است به طوری که $z_i \in \{0, 1\}$ پارامتر پیراسته برای تعیین تعداد نقاط پرت و λ پارامتر منظم‌سازی برای تعیین بزرگی و کوچکی ناحیه جریمه است. این دو پارامتر را می‌توان با روش‌هایی نظیر BIC، AIC، ... تعیین کرد. اما مشهورترین روش بدین منظور روش‌های اعتبارسنجی^{۱۴} متقابل هستند که در این مقاله نیز از این روش‌ها استفاده شده است.

۳- یافته‌ها

در این بخش هدف اعمال دو روش رگرسیون بردار پشتیبان، کمترین توان‌های دوم پیراسته تنک و روش لاسو به مجموعه داده یافت چشم و مقایسه عملکرد این روش است. این مجموعه داده یک مجموعه داده با بعد بالا با تعداد ۲۰۰ متغیر و ۱۲۰ مشاهده است. در این مجموعه داده‌ها، بر اساس میزان، سطح بیان ژن TRIM32 و ۲۰۰ متغیر توضیحی برای اندازه‌گیری پروبهای^{۱۵} ژن وجود دارد [۱۱]. لازم به ذکر است تمامی محاسبات با نرم‌افزار R انجام شده است. در نمودار ۱ نقاط پرت شناسایی شده توسط روش کمترین توان‌های دوم پیراسته نمایش داده شده است. نقاط قرمز در هر چهار نمودار نشان‌دهنده نقاط پرت هستند. نتایج سه روش لاسو، کمترین توان‌های دوم پیراسته و روش رگرسیون بردار پشتیبان در جدول ۱ قابل مشاهده است. این سه روش با سه معیار $MSE = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (y_i - \hat{y}_i)^2$ و $MAE = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (y_i - \hat{y}_i)$ و $RMSE = \sqrt{MSE}$ مقایسه شده‌اند. طبق این سه معیار روش رگرسیون بردار پشتیبان عملکرد بهتری نسبت به دو روش دیگر دارد.



¹² Sparsity
¹³ Single-nucleotide polymorphism
¹⁴ Cross-validation
¹⁵ Probes



نمودار ۱- نمودارهای مربوط به بررسی وجود نقاط پرت.

جدول ۱- نتایج سه روش رگرسیون بردار پشتیبان، کمترین توان‌های دوم پیراسته و لاسو

روش	لاسو	کمترین توان‌های دوم پیراسته تنک	رگرسیون بردار پشتیبان
MSE	۰/۲۰۰۸۳۹۶	۰/۰۱۷۷۴۲۳۸	۰/۰۰۸۶۷۹۱۱۱
RMSE	۰/۰۹۱۴۷۸۵	۰/۱۱۸۵۴۲۷	۰/۰۹۳۱۶۱۷۵
MAE	۰/۰۷۱۶۹۹۸۸	۰/۱۶۳۰۳۴۷	۰/۰۶۵۹۸۹۳۴

مراجع:

- [1] T. Hastie, R. Tibshirani, and J. Friedman, The elements of statistical learnin. Cited on, 2009.
- [2] M. Roozbeh, M. Maanavi and S. Babaie-Kafaki, "Robust high-dimensional semiparametric regression using optimized differencing method applied to the vitamin B2 production data," Iranian Journal Of Health Sciences, 8(2), pp. 9-22, 2020.
- [3] M. Roozbeh, S. Babaie-Kafaki and M. Maanavi "A Heuristic Algorithm to Combat Outliers and Multicollinearity in Regression Model Analysis," Iranian Journal of Numerical Analysis and Optimization, doi: 10.22067/IJNAO.2021.68160.1008, 2021.
- [4] روزبه، م. و معنوی، م. (۱۳۹۸)، «مدل‌سازی سن تقویمی به روش رگرسیون ستیغی کمترین توان‌های دوم پیراسته»، علوم آماری، ۲، ۴۰۹-۴۲۸.
- [5] B.E. Bernhard, I.M. Guyon, and V.N. Vapnik, A training algorithm for optimal margin classifiers. Proceedings of the fifth annual workshop on Computational learning theory. 1992.
- [6] C. Cortes, and V.N. Vapnik, "Support-vector networks," Machine learning 20(3), PP. 273-297, 1995.
- [7] V.N. Vapnik, The nature of statistical learning theory, Springer science & business media, 2013.
- [8] W. S. Noble, "What is a support vector machine?," Nature biotechnology, 24(12), pp. 1565-1567, 2006.
- [9] P. J. Rousseeuw and A. M. Leroy, Robust regression and outlier detection (Vol. 589), John wiley & sons, 2005.
- [10] A. Alfons, C. Christophe and S. Gelper, "Sparse least trimmed squares regression for analyzing high-dimensional large data sets," The Annals of Applied Statistics pp. 226-248, 2013.
- [11] T. E. Scheetz, K. Y. A. Kim, R. E. Swiderski, A. R. Philp, T. A. Braun, K. L. Knudtson, ... & E. M. Stone, "Regulation of gene expression in the mammalian eye and its relevance to eye disease," Proceedings of the National Academy of Sciences, 103(39), pp. 14429-14434, 2006.

Analysis of eye tissue data by support vector regression and sparse least trimmed squares methods

Monireh Maanavi^{1*}, Mahdi Roozbeh², Maryam Mirzaee³

¹ Social Determinants of Health Research Center, Semnan University of Medical Sciences, Semnan, Iran.

² Faculty of Mathematics, Statistics and Computer Science, Semnan University, Semnan, Iran.

³ Statistical Reserch and Training Center, Tehran, Iran.

PDF Compressor Free Version



m.maanavi95@gmail.com

Abstract— Regression is the most popular method that has been used by researchers so far and is one of the most important branches of statistical science that proceeds the goals such as understanding the relationships between variables and prediction. Nowadays, it has a special position and a lot of applications in different branches of sciences like biology, bio-sciences, and social sciences by users. Classical methods for analyzing the regression models in special situations such as high-dimensional datasets, the problems of outliers and collinearity existence in datasets are not suitable for this purpose and will lead the misguidance of researcher and incorrect results. Support vector regression method, which can be said to be one of the most powerful machine learning tools, is one of the new methods of regression model analysis with special conditions. Also, sparse least trimmed squares is a method that can analyze the special datasets that are high-dimensional in present of outliers.

Keywords— *eye tissue data, support vector regression, support vector machine, sparse least trimmed squares, outliers, high dimensional datasets.*



Network on Research and Postgraduate Education in Biophysics, Biotechnology and Environmental Health



PDF Compressor Free Version



پوسترها

همه پوسترها به زبان فارسی هستند. آن‌ها را می‌توانید در بخش فارسی کتابچه ببینید.

Posters

All posters are in Persian. You can find them in the Persian section of the Booklet.

کنترل بهینه فاکتور رشد بتا در تشکیل بافت فیبروزی ریه

فاطمه بهرام یزدردی^۱، علاءالدین ملک^۲*

^۱ ریاضی، تربیت مدرس، تهران، ایران
^۲ ریاضی، تربیت مدرس، تهران، ایران

*mala@modares.ac.ir

چکیده: فیبروز ریوی شرایطی را توصیف می‌کند که در آن بافت ریه ضخیم، سفت و زخم می‌شود. آلونول‌ها (کیسه‌های هوا) و رگ‌های خونی موجود در ریه‌ها، وظیفه رساندن اکسیژن به بدن از جمله مغز، قلب و سایر اندام‌ها را برعهده دارند. با ترشح و ضخیم‌تر شدن بافت ریه، انتقال اکسیژن برای ریه‌ها دشوارتر می‌شود. در نتیجه، مغز، قلب و سایر اندام‌ها، اکسیژن مورد نیاز خود را برای عملکرد صحیح خود دریافت نمی‌کنند. فرایند تشکیل فیبروز مانند فرایند ایجاد جوشگاه (scar) است. در هر دو اختلال، بعد از تخریب سلولی، ماکروفاژها و سایر سلول‌ها در میان سطح‌های که به آنها بینابینی گفته می‌شود، شروع به تولید واسطه‌های التهابی (مولکول‌های پیام رسان) از جمله فاکتور رشد بتا می‌کنند. این فاکتور رشد، سبب تکثیر و فعال‌سازی فیبروبلاست‌ها می‌شود. فیبروبلاست‌ها که با بسته‌های آکتین عضله صاف آلفا (α-SMA) مشخص می‌شوند، فعال می‌شوند، به میوفیبروبلاست‌ها تغییر می‌کنند و به آن‌ها قابلیت انقباض می‌دهند. این میوفیبروبلاست‌ها، کلاژن و سایر اجزای ماتریس خارج سلولی را سنتز می‌کنند و باعث ترسیب (رسوب کردن) و یا تجمع بافت همبندی می‌شوند. وجه تمایز بین فیبروبلاست‌ها و میوفیبروبلاست‌ها یکی از ویژگی‌های اصلی فیبروز ریوی است که این تمایز توسط عوامل مختلفی از جمله فعال شدن فاکتور رشد بتا، فاکتور رشد بافت همبند و سایر واسطه‌های التهابی می‌تواند رخ دهد.

هدف ما بسته شدن زخم ایجاد شده از التهاب و جلوگیری از تشکیل بافت فیبروزی در روند ترمیم بافتی در ریه است. که ما با استفاده از روش مساله‌ی تنظیم بهینه خطی یا رگلاژ به کنترل مهمترین عامل یعنی فاکتور رشد بتا که در همه‌ی بافت‌های فیبروزی مشترک است پرداختیم. ابتدا فرم ریاضی مساله‌ی کنترل بهینه برای تابع هزینه را نوشتیم. مساله‌ی کنترلی ما یک مساله‌ی بهینه‌سازی با قیود مشتقات جزئی است. مساله‌ی بهینه‌سازی مقید برای تابع هزینه را به مساله‌ی نامقید تبدیل کردیم. با استفاده از معادله‌ی هامیلتونی و شرط مرتبه‌ی اول اویلر لاگرانژ، معادله‌ی ریکاتی را نوشته و حل کرده‌ایم. بنا به قضیه‌ای وجود جواب برای معادله‌ی ریکاتی نشان از وجود مقدار کنترل بهینه مناسب فاکتور رشد بتا است. ما تابع کنترل بهینه را بدست آوردیم. همچنین در این راستا برای تبدیل معادلات انتشار به فرم خطی از تفاضلات مرکزی مرتبه‌ی دوم استفاده کرده‌ایم.

کلید واژه‌ها: بافت فیبروز، کنترل، فاکتور رشد بتا، فیبروبلاست، تنظیم بهینه خطی، میوفیبروبلاست.

۱. مقدمه

به هنگام بروز آسیب یا عفونت در یک عضو یا اندام، پاسخ ایمنی درجهت سرکوب این عفونت شکل می‌گیرد، که در این بین رها شدن سیتوکین‌های پیش‌التهابی در طول التهاب، نشان دهنده تلاش بدن برای پاسخ‌دهی به عفونت است. نکته مهمی که در طول این فرآیندها

PDF Compressor Free Version

وجود دارد، تنظیم پاسخ التهابی ایجاد شده است. پاسخ‌های التهابی در صورت بروز مداوم یا بیش از حد، منجر به ظهور آسیب‌های جدی در بافت ملتهب می‌شوند، که در صورت ادامه دار بودن، یکسری از بیماری‌ها را که در اصطلاح به آن‌ها بیماری‌های خودالتهابی گفته می‌شود، ایجاد می‌کنند. از جمله فیبروز که نتیجه‌ای از پاسخ ترمیم بافتی است که به دنبال بسیاری از آسیب‌های بافتی، به ویژه در هنگام اختلالات التهابی مزمن، رخ می‌دهد. بافت فیبروتیک، از تجمع بیش از حد اجزای ماتریس خارج سلولی مانند کلاژن و فیبرونکتین ایجاد می‌شود. وقتی بافت‌ها آسیب می‌بینند، فیبروبلاست‌های بافت مورد نظر فعال می‌شوند و انقباض، ترشح واسطه‌های التهابی و سنتز اجزای ماتریس خارج سلولی را افزایش می‌دهند. با این تغییرات پاسخ ترمیم زخم آغاز می‌شود. هنگامی که آسیب جزئی یا غیر تکراری باشد، ترمیم زخم نرمال است و یک مقدار کمی رسوب در اجزای ماتریس خارج سلولی ایجاد می‌شود و بازسازی بافت انجام می‌شود. هنگامی که آسیب تکراری یا شدید باشد، اجزای ماتریس خارج سلولی همچنان تجمع می‌یابند، که می‌تواند منجر به اختلال در ساختار بافت، اختلال در عملکرد اندام و در نهایت از کار افتادن عضو شود [۷]. فیبروز می‌تواند بر روی هر اندامی تأثیر بگذارد. از جمله بافت کلیه، ریه، کبد، قلب، سیستم عصبی مرکزی و لوزالمعده [۸]. فرآیند فیبروز در ارگان‌های مختلف بدن مشابه است. این فرآیند بسیار پویا و بخش زیادی از کل مرگ و میرها در جهان را منجر می‌شود [۹].

۱-۱. فیبروبلاست و میوفیبروبلاست

فیبروبلاست فراوانترین سلول بافت همبند است که اجزای ماتریس خارج سلولی را می‌سازد. فیبروبلاست‌ها سلول‌های چند منظوره‌ای هستند که مسئول هموستازی^۱ ماتریس هستند و به طور مداوم گروه مختلفی از مولکول‌های خارج سلول و گیرنده‌های آنها را سنتز و تخریب می‌کنند. حفظ این هموستاز برای حفظ عملکرد طبیعی بافت ضروری است. اما مشاهده شده که در بیماری‌های مزمن مفاصل، پوست و اندام‌های داخلی که تخریب و رسوب بیش از حد دیده می‌شود، این هموستازی از بین می‌رود [۱۰]. سلولی به نام میوفیبروبلاست نیز، در حین ترمیم زخم ظاهر می‌شود که هم به فیبروبلاست و هم به عضله صاف شباهت دارد. فعالیت این سلول، سبب بسته شدن زخم پس از آسیب می‌شود؛ پدیده‌ای که به آن جمع شدگی زخم^۲ می‌گویند. سلول‌های اصلی و موثر در تمام بیماری‌های فیبروتیک، میوفیبروبلاست‌ها هستند که با سیگنال‌ها، ترشح و منقبض می‌شوند و ماتریس خارج سلول را در بافت اسکار تثبیت مکانیکی می‌کنند [۱۱].

۲-۱. پیشینه پژوهش

ونوری در سال ۲۰۱۴ مدل ریاضی را برای بیماری سارکوئیدوز (که از تجمع غیرطبیعی سلول‌های التهابی مزمن که به صورت گره در ارگان‌های متعدد بدن است تشکیل می‌شوند) ارائه کرد [۲]. هائو و همکاران [۳] با الهام از نحوه مدل سازی ونوری یک مدل ریاضی برای سیستم ایمنی بیماری فیبروز بینابینی کلیه ارائه دادند و نشان داد که این مدل می‌تواند برای نظارت بر اثر درمان با داروهای ضد فیبروتیک که در حال حاضر استفاده می‌شوند یا تحت آزمایشات بالینی در فیبروز غیر کلیه قرار دارند، استفاده شود دنبال رو آن ونوری و همکارانش [۱] مدل هائو را برای اندام ریه توسعه دادند. همچنین دو ویژگی منحصر به فرد برای فیبروز ریوی شامل ماکروفاژهای التهابی مشتق از مونوسیت M1 و ماکروفاژهای آلوتلار ضد التهابی M2 را در مدل لحاظ کردند. همچنین در سال ۲۰۱۷ ونوری و همکارانش از این مدل برای بررسی تأثیر سایر داروهای بالقوه با هدف جلوگیری از فیبروز کبدی استفاده کردند [۴]. مدل آنها همچنین برای بیماری پانکراتیت مزمن استفاده شد [۵].

در این مقاله قصد داریم که با کمک ابزارهای کنترل بهینه این مدل را اصلاح کنیم. مدل بهینه می‌تواند به عنوان ابزاری مفید در بررسی هموستازی: هر سیستم زنده‌ای پویایی دارد تا به یک وضعیت با ثبات و تعادل برسد و در مقابل تغییرات محیطی بتواند تمامیت خود را حفظ کند. وقتی که تعادل چینی سیستمی به هم بریزد، سیستم به دنبال به دست آوردن یک تعادل جدید برای سازگاری با تغییرات جدید خواهد بود.

²Wound contraction

PDF Compressor Free Version

اثر بخشی داروهای ضد فیبروتیک برای درمان فیبروز کلیه، ریه و کبد در بیماران انسانی باشد. اگرچه این فرایند در تمام اندامها به روشی تقریباً یکسان تکامل می یابد، ممکن است جنبه هایی وجود داشته باشد که مخصوص اندامها باشد. از این رو می توان با الهام از رویکرد ونوری و هائو مدل ریاضی مشابهی برای فیبروز روده و فیبروز پوست و سایر ارگانها ارایه کرد.

۲. روش حل

۱-۲. مساله ی تنظیم بهینه ی خطی^۳

می توان تابع هزینه را به فرم زیر نوشت [۶].

$$(۱) \quad J = [x(t_f)]^T S [x(t_f)] + \int_{t_0}^{t_f} ([x(t)]^T Q(t) [x(t)] + u(t)^T R(t) u(t)) dt$$

که $Q(t)$ ماتریس وزن $n \times n$ نیمه معین مثبت^۴، $t \in (t_0, t_f)$ است، S ماتریس وزن معین مثبت، $x(t)$ بردار حالت و $u(t)$ بردار کنترل سیستم دینامیکی است.

۲-۲. حل مساله از روش تنظیم بهینه خطی

مینیم تابع هزینه J را می خواهیم با روش اصل ماکسیم انجام دهیم. تابع هامیلتونی تعریف می کنیم.

$$H(x, u, \lambda, t) = \frac{1}{2} x(t)^T Q(t) x(t) + \frac{1}{2} u(t)^T R(t) u(t) + \lambda^T(t) [A(t)x(t) + B(t)u(t)]$$

که در آن λ بردار ضرایب لاگرانژ است.

$$J^* = \frac{1}{2} x(t_f)^T S x(t_f) + \frac{1}{2} \int_{t_0}^{t_f} [x^T(t) Q(t) x(t) + u^T(t) R(t) u(t)] + \lambda^T(t) [A(t)x(t) + B(t)u(t - \dot{x})] dt$$

$$J^* = \frac{1}{2} x(t_f)^T S x(t_f) + \int_{t_0}^{t_f} [H(x, u, \lambda, t) - \lambda^T(t) \dot{x}(t)] dt$$

شرط لازم برای اینکه J دارای مینیم یا ماکسیم باشد این است که $\delta J^* = 0$.

$$\begin{cases} \frac{\delta H}{\delta x} = -\dot{\lambda}(t) = Q(t)x(t) + A^T(t)\lambda(t) \\ \frac{\delta H}{\delta u} = 0 = R(t)u(t) + B^T(t)\lambda(t) \\ \frac{\delta H}{\delta \lambda} = A(t)x(t) + B(t)u(t) \\ \frac{\delta \theta}{\delta x} \Big|_{t_0}^{t_f} = Sx(t_f) = \lambda(t_f) \end{cases}$$

در این صورت داریم که

$$(۲) \quad u(t) = -R^{-1}(t)B^T(t)\lambda(t)$$

می توانیم معادله فوق را به صورت زیر فرض کنیم:

$$(۳) \quad u(t) = -K(t)x(t)$$

³The optimal linear regulator

⁴Semidefinite

PDF Compressor Free Version



Network on Research and Postgraduate Education in Biophysics, Biotechnology and Environmental Health

که به $K(t)$ ماتریس بازخورد حالت^۵ می‌گویند. همچنین داریم

$$(۴) \quad \lambda(t) = -P(t)x(t)$$

که P جواب معادله ریکاتی زیر است.

$$(۵) \quad \dot{P}(t) - P(t)A(t) + A^T(t)P(t) + Q(t) - P(t)B(t)R^{-1}(t)B^T(t)P(t) = -Q(t)$$

۳-۲. قضیه

مینیم J موجود است اگر و تنها اگر جواب $P(t)$ از معادلات ریکاتی موجود و کراندار باشد [۶]. تحت این شرایط مینیم تابع هزینه J بصورت زیر است.

$$(۶) \quad J = \frac{1}{2} x^T(t_0)P(t_0)x(t_0)$$

۳. شبیه‌سازی و مساله‌ی کنترل بهینه

بافت ریه را به صورت مکعب واحد فرض می‌کنیم و این مکعب توسط مکعب‌های کوچک تقسیم‌بندی شده است و در هر مکعب کوچک یک مکعب هم مرکز وجود دارد که این مکعب‌های کوچک نمایانگر فضای هوای آلوئولی هستند و فضای بین دو مکعب هم مرکز نمایانگر بافت آلوئول است. تمام متغیرها در واحد g/cm^3 هستند.

معادله انتشار میوفیروبلات

$$(۷) \quad \frac{\partial m}{\partial t} - D_m \nabla^2 m = \underbrace{\lambda_{mfT} \left(\frac{T_{GF}}{K_{T_\beta} + T_{GF}} + \lambda_{mFG} \frac{G}{K_G + G} \right)}_{f \rightarrow m} f - \underbrace{d_m m}_{apoptosis}$$

f فیبروبلاست، m میوفیروبلات، T_{GF} فاکتور رشد بتا و G فاکتور رشد بافت همبند است. d_m نرخ مرگ میوفیروبلات‌ها، D_m ضریب انتشار میوفیروبلات‌ها، λ_{mfT} میزان فعال‌سازی میوفیروبلات‌ها به دلیل فاکتور رشد بتا، λ_{mFG} میزان فعال‌سازی میوفیروبلات‌ها به دلیل فاکتور رشد بافت همبند، K_G فراوانی فاکتور رشد بافت همبند برای فعال‌سازی میوفیروبلات‌ها و $K_{T_{GF}}$ فراوانی فاکتور رشد بتا برای آپوپتوز بافت آلوئولی است. حال برای این سیستم دینامیکی مساله کنترل بهینه به فرم زیر نوشتیم.

$$\min_{s.t.} \quad J(m, T_{GF}, t) = \int_{t_0}^{t_f} (m)^2 + (T_{GF})^2 dt$$

$$\frac{\partial m}{\partial t} - D_m \nabla^2 m = \lambda_{mfT} \left(\frac{T_{GF}}{K_{T_{GF}} + T_{GF}} + \lambda_{mFG} \frac{G}{K_G + G} \right) f - d_m m$$

شرایط اولیه همانند [۵] است و شرایط مرزی را شرط شار صفر در نظر می‌گیریم.

۴. حل عددی مساله

R به عنوان مربع واحد $R = [0, 1] \times [0, 1]$ در نظر بگیرد. فرم کلی معادله ی انتشار به صورت زیر است.

$$(۸) \quad \frac{\partial m}{\partial t} - D_m \nabla^2 m = F_m(m)$$

⁵State feedback

PDF Compressor Free Version



Network on Research and Postgraduate Education in Biophysics, Biotechnology and Environmental Health

K_1, K_2 دو عدد صحیح مثبت و $m(x_i, y_j, t) = m_{i,j}(t)$ است و داریم:

$$y_j = j/K_2, x_i = i/K_1, 0 \leq j \leq K_2, 0 \leq i \leq K_1$$

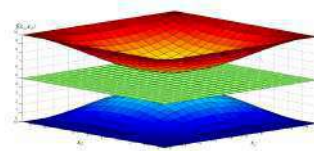
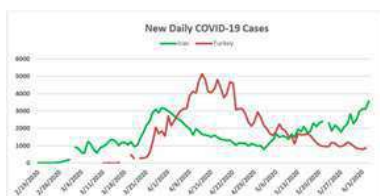
$$\frac{dm_{i,j}(t)}{\partial t} = D_m(k_1^*[m_{i+1,j}(t) + m_{i-1,j}(t) - 2m_{i,j}(t)] + k_2^*[m_{i,j+1}(t) + m_{i,j-1}(t) - 2m_{i,j}(t)]) + F_m(m_{i,j}(t))$$

از روش اویلر نمودار غلظت میوفیبروبلاست در ۳۰۰ روز را بدست آورده‌ایم.

شکل‌ها ۱-۴

غلظت میوفیبروبلاست در طول دوره‌ی ۳۰ روز و ۳۰۰ روز را با استفاده از نرم افزار برنامه‌نویسی پایتون ورژن ۳.۸ در محیط اسپایدر،

بدست آوردیم.



شکل ۱: غلظت میوفیبروبلاست در زمان التهاب در ۳۰ و ۳۰۰ روز

در نمودار زیر، غلظت میوفیبروبلاست را با روش تنظیم خطی بهینه کنترل کردیم.

شکل ۲: غلظت میوفیبروبلاست کنترل شده در زمان التهاب در ۲۵۰ روز

۲-۴ نتیجه‌گیری

ما توانستیم رفتار سیستم دینامیکی برای مساله انتشار غلظت میوفیبروبلاست را بدون کنترل رسم کنیم. سپس با کنترل فاکتور رشد بتا نتیجه فوق را بدست آوردیم. که بیانگر آن است که با کنترل فاکتور رشد بتا در حدود ۱۵۰ روز انتشار میوفیبروبلاست متوقف می‌شود و با توقف به موقع انتشار میوفیبروبلاست کلاژن سازی به پایان میرسد و در عین حال زخم بسته می‌شود.

مراجع

- [1] Wenrui Hao, Clay Marsh, Avner Friedman, 2015, A Mathematical Model of Idiopathic Pulmonary Fibrosis.
- [2] Wenrui Hao, A. Friedman, 2014, Mathematical model of sarcoidosis
- [3] Wenrui Hao, Rovin, 2014, Mathematical model of renal interstitial fibrosis. doi: 10.1073/pnas.1413970111 PMID: 25225370
- [4] Wenrui Hao, 2017, Mathematical modeling of liver fibrosis. doi:10.3934/mbe.2017010.
- [5] Wenrui Hao, Hannah M. Koma, 2017, Mathematical model of chronic pancreatitis.
- [6] Hutgasse, Postfach, Basel, Switzerland, 2002, Modern Control Engineering. <http://www.dekker.com>.
- [7] Neil, F. Rieder, T. Wynn, 2020, Fibrosis: from mechanisms to medicines, 10.1038/s41586-020-2938-9.
- [8] Prockop, 2016, Inflammation, fibrosis and modulation of the process by mesenchymal stem/stromal cells, Matrix Biol.
- [9] Neil, Henderson, 2020, Fibrosis: from mechanisms to medicines. doi.org/10.1038/s41586-020-2938-9.
- [10] Laurent, Chambers, Hill, 2007, Regulation of matrix turnover: fibroblasts, forces, factors and fibrosis.
- [11] Kisseleva, 2017, The origin of fibrogenic myofibroblasts in fibrotic liver, Hepatology 65, 1039-104.

PDF Compressor Free Version

Control and optimization of beta growth factor in the formation of pulmonary fibrosis

*Note: Sub-titles are not captured in Xplore and should not be used

1st Fateme Bahram yazdrodi¹, 2nd Alaeddin Malek²

¹ Mathematics, Tarbiat Modares, Tehran, Iran

² Mathematics, Tarbiat Modares, Tehran, Iran

First Author E-mail address

f.bahrami6889@gmail.com

E-mail address for the corresponding author

mala@modares.ac.ir

Abstract— Pulmonary fibrosis describes a condition in which lung tissue becomes thick, stiff, and scarred. The alveoli and blood vessels in the lungs are responsible for delivering oxygen to the body, including the brain, heart, and other organs. As the lung tissue secretes and thickens, oxygen delivery to the lungs becomes more difficult. As a result, the brain, heart, and other organs do not receive the oxygen they need to function properly. The process of fibrosis formation is similar to the process of scar formation. In both disorders, after cell destruction, macrophages and other cells begin to produce inflammatory mediators (messenger molecules), including beta-growth factor, among the surface called interstinum, causes the proliferation and activation of fibroblasts. Fibroblasts, identified by alpha-smooth muscle actin (a-SMA) packets, are activated, converted to myofibroblasts, and contracted by them. These myofibroblasts synthesize collagen and other components of the extra-cellular matrix, causing deposition or accumulation of connective tissue. The difference between fibroblasts and myofibroblasts is one of the main features of pulmonary fibrosis, which can be caused by various factors such as activation of beta growth factor, connective tissue growth factor and other inflammatory mediators.

Our goal is to close the wound caused by inflammation and prevent the formation of fibrous tissue in the process of tissue repair in the lungs. Using optimal linear regulator method, we controlled the most important factor, beta growth factor, which is common to all fibrous tissues. First we wrote the mathematical form of the optimal control problem for the cost function. Our control problem is an optimization problem with partial constraint constraints. We turned the problem of constrained optimization for the cost function into an unconstrained problem. Using Hamiltonian equation and Euler Lagrange first order, we have written and solved the Ricati equation. According to a theorem, the existence of an answer to the Ricati equation indicates the existence of a control value optimal is the beta growth factor. We obtained the optimal control function. In this regard, we have also used the second-order central differences to convert the diffusion equations to a linear form.

Keywords—Tissue fibrosis, Control, Beta growth factor, Fibroblast, Optimal linear regulator, Myofibroblast



Network on Research and Postgraduate Education in Biophysics, Biotechnology and Environmental Health

یک روش گرادیان مزدوج ترکیبی برای حل معادلات غیر خطی یکنوا و کاربرد آن در تصویر برداری پزشکی

فرزاد راه پیمایی^۱ و لیلا بحری^۲

^۱ استادیار، گروه ریاضی، دانشگاه پیام نور، تهران، ایران

^۲ دانشجوی کارشناسی ارشد، گروه ریاضی، دانشگاه پیام نور، تهران

rahpeyma_83@yahoo.com

چکیده: در این مقاله با ترکیب روش‌های گرادیان مزدوج FR و LS یک روش گرادیان مزدوج ترکیبی برای حل معادلات غیر خطی یکنوا با قیدهای محدب معرفی می‌کنیم. با استفاده از روش تصویر تکرارهای تولید شده با روش جدید در داخل ناحیه محدب قرار می‌گیرند و جهت‌های تولید شده کاهش یافته کافی هستند. همگرایی سراسری تحت برخی فرض‌های استاندارد ثابت شده است. همچنین حذف نویز از تصاویر مختلف از جمله تصاویر پزشکی با یک معادله غیر خطی یکنوا معادل است. لذا روش گرادیان مزدوج ترکیبی را برای حذف نویز تصاویر مورد استفاده قرار می‌دهیم.

کلید واژه‌ها: روش گرادیان مزدوج، قیدهای محدب، معادلات یکنوا، تصاویر پزشکی.

۱- مقدمه

فرض کنید $C \subseteq \mathbb{R}^n$ یک مجموعه بسته، نا تهی و محدب باشد. معادله غیر خطی یکنوا با قیدهای محدب

$$F(x) = 0, x \in C, (1)$$

را در نظر بگیرید که $F: \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^n$ پیوسته و یکنوا است. برای حل (۱) روش‌های مختلفی از جمله روش نیوتن [6]، روش شبه نیوتن [2] و روش لونبرگ-مارکوارت [9] ارائه شده است. اگر بعد معادله غیر خطی بزرگ باشد تکراری گرادیان مزدوج بسیار مؤثر خواهد بود. در این روش با شروع از نقطه آغازین $x \in C$ تکرارهای بعدی به صورت

$$x_{k+1} = x_k + \alpha_k d_k, k = 0, 1, 2, \dots (2)$$

خواهند بود که در آن α_k با روش‌های جستجوی خطی محاسبه می‌شود و جهت d_k به ازای $C > \bullet$ در شرط کاهش کافی

$$F_k^T d_k \leq -c \|F_k\|^2, (3)$$

صدق می‌کند که $F_k = F(x_k)$ است. در روش‌های گرادیان مزدوج ساختار کلی جهت d_k به صورت زیر است:

$$d_k = \begin{cases} -F_k, & k = 0, \\ -F_k + \beta_k d_{k-1}, & k \geq 1. \end{cases} (4)$$

برای پارامتر گرادیان مزدوج $\beta_k \in \mathbb{R}$ انتخاب‌های مختلفی وجود دارد. فلچر و ریوز (FR) [3] و لیو و استوری (LS) [5] پارامترهای گرادیان مزدوج زیر را معرفی کردند:

$$\beta_k^{FR} = \frac{\|F_k\|^2}{\|F_{k-1}\|^2}, \beta_k^{LS} = -\frac{F_k^T y_{k-1}}{F_{k-1}^T d_{k-1}},$$

که در آن $y_{k-1} = F_k - F_{k-1}$ است.

تعریف ۱: عملگر تصویر $P_C: \mathbb{R}^n \rightarrow C$ به صورت زیر می‌باشد

$$P_C(x) = \operatorname{argmin}\{\|x - y\| | y \in C\}.$$

۲- روش گرادیان مزدوج ترکیبی برای حل معادله غیر خطی

PDF Compressor Free Version

در این بخش با ترکیب پارامتر گرادیان مزدوج روش های LS و FR یک روش ترکیبی جدید برای حل معادله غیرخطی (۱) معرفی می کنیم. در روش جدید جهت d_k را به صورت زیر محاسبه می کنیم

$$d_k = \begin{cases} -F_k, & k = 0, \\ -F_k + \beta_k^N \left(I - \frac{F_k F_k^T}{\|F_k\|^2} \right) d_{k-1}, & k \geq 1. \end{cases} \quad (5)$$

پارامتر β_k^N را نیز با ترکیب محدب β_k^{LS} و β_k^{FR} با $v \in [0, 1]$ به دست می آوریم

$$\beta_k^N = (1-v)\beta_k^{LS} + v\beta_k^{FR} = -(1-v) \frac{F_k^T y_{k-1}}{F_{k-1}^T d_{k-1}} + v \frac{\|F_k\|^2}{\|F_{k-1}\|^2}. \quad (6)$$

با جایگذاری (۶) در (۵) جهت گرادیان مزدوج ترکیبی جدید به صورت زیر حاصل می شود

$$d_k = -F_k + \left(-(1-v) \frac{F_k^T y_{k-1}}{F_{k-1}^T d_{k-1}} + v \frac{\|F_k\|^2}{\|F_{k-1}\|^2} \right) \left(d_{k-1} - \frac{d_{k-1}^T F_k}{\|F_k\|^2} F_k \right). \quad (7)$$

اکنون v_k را طوری محاسبه می کنیم که جهت d_k در شرط تزویج $d_k^T y_{k-1} = 0$ صدق کند. به عبارت دیگر

$$-F_k^T y_{k-1} + \beta_k^N \left(d_{k-1}^T y_{k-1} - \frac{d_{k-1}^T F_k}{\|F_k\|^2} F_k^T y_{k-1} \right) = 0.$$

در نتیجه

$$v_k = \frac{1}{\beta_k^{FR} - \beta_k^{LS}} \left(\frac{F_k^T y_{k-1}}{\Lambda} - \beta_k^{LS} \right), \quad (8)$$

که در آن

$$\Lambda = d_{k-1}^T y_{k-1} - \frac{d_{k-1}^T F_k}{\|F_k\|^2} F_k^T y_{k-1}.$$

با استفاده از فرآیندی که در بالا شرح داده شد به بیان گام های روش گرادیان مزدوج ترکیبی جدید می پردازیم.

الگوریتم ۱ (HLSFR)

گام اول: نقطه آغازین $x \in C$ و مقادیر ثابت و مثبت $\xi \in (0, 1)$ ، $\rho \in (0, 2)$ ، $\varepsilon > 0$ و $\gamma > 0$ را انتخاب کن و قرار بده $k = 0$.

گام دوم: اگر $\|F_k\| \leq \varepsilon$ توقف کن. در غیر این صورت جهت d_k را با (۵) محاسبه کن.

اگر $v \in (0, 1)$ پارامتر β_k^N را با (۶) محاسبه کن.

اگر $v \geq 1$ قرار بده $\beta_k^N = \beta_k^{FR}$.

اگر $v \leq 0$ قرار بده $\beta_k^N = \beta_k^{LS}$.

اگر $\Lambda = 0$ قرار بده $v = 0$.

گام سوم: فرض کن $\alpha_k = \max \{ \xi^m \mid m = 0, 1, 2, \dots \}$ باشد. طول گام α_k را طوری می یابیم که در شرط جستجوی خطی زیر صدق کند

$$-F(x_k + \xi^m d_k)^T d_k \geq \gamma \xi^m \|d_k\|^2.$$

گام چهارم: تکرار آزمایشی جدید را به صورت $x_{k+1} = x_k + \alpha_k d_k$ محاسبه کن.

گام پنجم: اگر $z_k \in C$ و $\|F_k\| \leq \varepsilon$ توقف کن. در غیر این صورت تکرار جدید را به صورت زیر محاسبه کن

$$x_{k+1} = P_C[x_k - \rho \varphi_k F(z_k)],$$

که در آن

$$\varphi_k = \frac{F(z_k)^T (x_k - z_k)}{\|F(z_k)\|^2}.$$

گام ششم: قرار بده $k := k + 1$ و به گام دوم برو.

۱-۲- آنالیز همگرایی

اکنون به بررسی همگرایی الگوریتم HLSFR می پردازیم. برای این منظور فرض های زیر را در نظر می گیریم.

(H1) تابع F در $\square^n$ پیوسته لیپشیتس است. یعنی ثابت $L > 0$ وجود دارد به طوری که

$$\|F(x) - F(y)\| \leq L \|x - y\|, \quad \forall x, y \in \square^n.$$

(H2) مجموعه جواب C^* برای معادله غیر خطی (۲) نا تهی است.

ابتدا نشان می دهیم جهت های تولید شده با (۵) در شرط کاهشی کافی صدق می کنند [4].

لم ۱: اگر جهت d_k با (۵) تولید شده باشد آن گاه در شرط کاهشی کافی زیر صدق می کند

$$F_k^T d_k = -\|F_k\|^2.$$

لم زیر به دست آوردن جواب تقریبی با الگوریتم ترکیبی جدید را تضمین می کند.

لم ۲: الگوریتم HLSFR خوش تعریف است [4].

اکنون همگرایی سراسری الگوریتم جدید تحت برخی فرض های استاندارد را به دست می آوریم.

قضیه ۱: فرض کنید (H1) و (H2) برقرار باشند. در این صورت دنباله $\{x_k\}$ تولید شده توسط الگوریتم HLSFR به جواب معادله غیر خطی (۱) همگرایی سراسری است.

۳- روش گرادیان مزدوج ترکیبی برای رفع نویز تصاویر پزشکی

پردازش تصویری نقش مهمی در علوم پزشکی، علوم بیولوژیک، اقتصاد و مهندسی ایفا می کند [1]. فرض کنید $A \in \square^{k \times n}$ یک عملگر خطی باشد که

$k < n$ است. همچنین $\bar{x}$ یک برداری با تعداد مؤلفه های صفر زیاد (تنگ) و $b \in \square^k$ بردار مشاهدات باشد که

$$b = A\bar{x}.$$

هدف اصلی در رفع نویز تصاویر حل دستگاه معادلات خطی $A\bar{x} = b$ و بازسازی بردار $\bar{x}$ می باشد. اما این دستگاه معادلات خطی یک مسأله بدو وضع است و بی نهایت جواب دارد. برای رفع نویز از تصاویر تنگ ترین جواب را از بین همه جواب های دستگاه معادلات خطی با حل مسأله بهینه سازی زیر انتخاب می کنیم

$$\min_x \frac{1}{2} \|Ax - b\|_2^2 + \tau \|x\|_1, \quad (9)$$

که در آن $\tau > 0$ است. مسأله بهینه سازی (۹) را می توان به صورت دیگری نیز بیان کرد. بردار $x \in \square^n$ را به صورت

$$x = u - v, \quad u \geq 0, \quad v \geq 0,$$

می نویسیم که در آن $u \in \square^n$ و $v \in \square^n$ است. همچنین فرض کنید

$$u_i = \max\{0, x_i\}, \quad i = 1, 2, \dots, n,$$

$$v_i = \max\{0, -x_i\}, \quad i = 1, 2, \dots, n.$$

بنابراین اگر e_n برداری n بعدی با مؤلفه های یک باشد آن گاه

$$\|x\|_1 = e_n^T u + e_n^T v.$$

پس مسأله (۹) را به صورت زیر بازنویسی می کنیم

PDF Compressor Free Version

$$\min_{u,v} \frac{1}{\gamma} \|b - A(u - v)\|^2 + \tau e_n^T u + \tau e_n^T v, \quad u, v \geq 0. \quad (10)$$

با فرض

$$z = \begin{bmatrix} u \\ v \end{bmatrix}, \quad c = \tau e_n + \begin{bmatrix} -y \\ y \end{bmatrix},$$

$$H = \begin{bmatrix} A^T A & -A^T A \\ -A^T A & A^T A \end{bmatrix}, \quad b = A^T y,$$

خواهیم داشت

$$\min_z \frac{1}{\gamma} z^T H z + c^T z \quad z \geq 0. \quad (11)$$

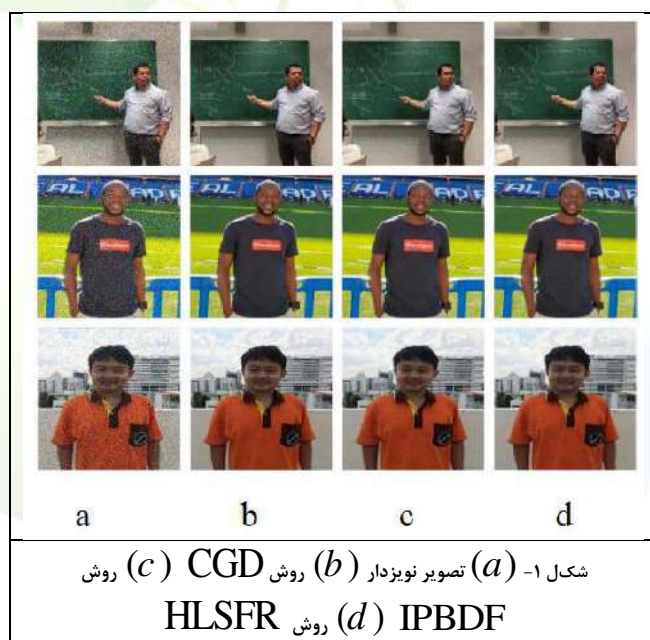
چون ماتریس H نیمه معین مثبت است لذا مسأله بهینه‌سازی (۱۱) یک مسأله برنامه‌ریزی درجه دوم محدب خواهد بود که با معادله غیرخطی زیر معادل است

$$F(z) = \min \{z, H z + c\} = 0. \quad (12)$$

چون $F(z)$ پیوسته و یکنوا است لذا می‌توان آن را با الگوریتم HLSFR حل کرد.

۳-۱- نتایج عددی

اکنون از الگوریتم HLSFR برای بازسازی تصاویری که دارای نویز هستند استفاده می‌کنیم. در این الگوریتم از پارامترهای $\xi = 0.8$, $\tau = 0.9$, $\gamma = 10^{-4}$ و $\varepsilon = 10^{-5}$ استفاده می‌کنیم و تصاویر اصلی را به صورت $b = A\bar{x} + \delta$ دچار نویز می‌کنیم که δ نویز گاوسی است. نتایج حاصل برای رفع نویز از تصاویر را با نتایج روش‌های CGD [7] و IPBDF [8] مقایسه می‌کنیم. تصاویر ستون d در شکل ۱ با روش جدید رفع نویز شده که نسبت به روش‌های دیگر دارای وضوح بهتری هستند.



- [1] M. R. Banham, and A. K. Katsaggelos, "Digital image restoration," IEEE Signal Process. Mag. Vol. 14, No. 2, pp. 24-41, 1977.
- [2] J. E., Dennis, and J. J. Moré, "A characterization of superlinear convergence and its application to quasi-Newton methods," Math. Comput. Vol. 28, No. 126, pp. 549-560, 1974.
- [3] R. Fletcher, and C. M. Reeves, "Function minimization by conjugate gradients," Comput. J. Vol. 7, No. 2, pp. 149-154, 1964.
- [4] A. H. Ibrahim, P. Kumam, A. B. Abubakara, W. Jirakitpuwapat, and J. Abubakar, "A hybrid conjugate gradient algorithm for constrained monotone equations with application in compressive sensing," Heliyon, Vol. 6, 2020, e03466.
- [5] Y. Liu, and C. Storey, "Efficient generalized conjugate gradient algorithms," part 1: theory, J. Optim. Theory Appl. Vol. 69, No. 1, pp. 129-137, 1991.
- [6] L. Qi, and J. Sun, "A nonsmooth version of Newton's method," Math. Program. Vol. 58, No. 1-3, pp. 353-367, 1993.
- [7] Y. Xiao, and H. Zhu, "A conjugate gradient method to solve convex constrained monotone equations with applications in compressive sensing," J. Math. Anal. Appl. Vol. 405, No. 1, pp. 310-319, 2013.
- [8] Z. Wan, J. Guo, J. Liu, and W. Liu, "A modified spectral conjugate gradient projection method for signal recovery," Signal Image Video Process. Vol. 12, No. 8, pp. 1455-1462, 2018.
- [9] N. Yamashita, M. Fukushima, "On the rate of convergence of the Levenberg-Marquardt method," in: Topics in Numerical Analysis, Springer, pp. 239-249, 2001.

A hybrid conjugate gradient algorithm for constrained monotone equations with application in medical imaging

1st Farzad Rahpeymai¹, 2nd Leila Bahri²

^{1*} Department of Mathematics, Payame Noor University, Theran, Iran

² Department of Mathematics, Payame Noor University, Theran, Iran

Rahpeyma_83@yahoo.com

Abstract—In this paper, we obtain a new conjugate gradient method to solve nonlinear monotone equations with convex constraints by combining FR and LS conjugate gradient methods. Using projection map the new iterations are placed in convex region and the search directions satisfy in the sufficient descent condition. The global convergence is established under some standard assumptions. Furthermore, impulse noise removal especially from medical imaging is also equivalent to a nonlinear monotone equation. Therefore, we use the new conjugate gradient method to impulse noise removal.

Keywords— Conjugate gradient method, Convex constraints, Monotone equations, Medical imaging

رویکرد کنترل بهینه برای مقابله با آفت در کشاورزی

علاءالدین ملک، حسن عباس زاده*

دانشگاه تربیت مدرس دانشکده علوم ریاضی گروه ریاضیات کاربردی

*hassanabaszadeh25@yahoo.com

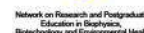
چکیده: در این پژوهش ما به بررسی یک سیستم دینامیکی شامل آفت-آفتکش-گیاه می پردازیم، که این سیستم با ورود یک منبع گیاهی به سیستم آفت-آفتکش به سیستم دینامیکی شکار-شکارچی-گیاه (یا به عبارت دیگر آفت-آفتکش-گیاه) تبدیل می شود، که در اینجا هدف ما مقابله با آفت و به حداکثر رساندن رشد گیاه در زمان نهایی با کمترین تلاش می باشد. ما در اینجا برای ریشه کن کردن آفات مستعد و همچنین به حداکثر رساندن منبع گیاهی موجود چهار استراتژی کنترل بهینه را به کار می گیریم که شامل کنترل بیولوژیکی، کنترل شیمیایی، کنترل تلفیقی با نقاط زمانی تکانه ای ثابت و متغیر می باشد.

کلید واژه‌ها: کنترل ضربه ای، مدیریت تلفیقی آفات، آفت مستعد، آفت عفونی، دشمن طبیعی.

۱. مقدمه

در این پژوهش، به بررسی کنترل و مدیریت آفت ها در زمینه کشاورزی می پردازیم. کنترل آفات در کشاورزی از اهمیت بسیاری برخوردار است زیرا شیوع آفت ها می تواند با نابود کردن محصولات کشاورزی زیان اقتصادی زیادی را به همراه داشته باشند. روش سنتی کنترل آفت پاشیدن انواع زیادی از سموم دفع آفات شیمیایی (حشره کشهای شیمیایی) بر روی محصولات زراعی است. با این حال، آلودگی به سموم دفع آفات، برای انسان و حشرات مفید به یک مسئله مهم تبدیل شده است. با تجمع مواد شیمیایی خطرناک در زنجیره غذایی تأثیرات زیان آوری بر موجودات غیر هدف دارد. علاوه بر این، استفاده بیش از حد از سموم دفع آفات شیمیایی (آفت کش های شیمیایی) منجر به مقاوم شدن آفات نسبت به آفت کش ها می شود. بنابراین، یک استراتژی مؤثرتر و ایمن تر، یعنی مدیریت تلفیقی آفات (IPM) بیشتر مورد استفاده قرار می گیرد. تجربه نشان داده است که نسبت به روشهای کلاسیک مانند کنترل شیمیایی و کنترل بیولوژیکی مؤثرتر است. مدیریت آفات (IPM) شامل مجموعه ای از فعالیت های بهم پیوسته، هماهنگ و نسبتاً طولانی مدت برای کاهش سطح خسارت می باشد. به طوریکه از یک سو گیاه و محصول متحمل خسارت نگردد و از سوی دیگر عوامل زیان آور گسترش نیافته و طغیان نکنند. ضمن آن که در تمام موارد و مراحل حفظ محیط زیست باید مورد توجه قرار گیرد.

PDF Compressor Free Version



۲. فرمول بندی مسئله

بر اساس مدل شکار - شکارچی پیشنهادی در منبع [۴]، یک مدل IPM به صورت زیر تهیه شده است.

$$(۱) \quad \begin{cases} \dot{S} = rS(1 - \frac{S+I}{K}) - \lambda IS - \frac{\alpha_2 SP}{1+\alpha_2 S} + \frac{\beta_1 SX}{1+\alpha_1 X} \\ \dot{I} = \lambda IS - \mu I \\ \dot{P} = \frac{\beta_2 SP}{1+\alpha_2 S} - \gamma P \\ \dot{X} = bX(1 - \frac{X}{L}) - \frac{\alpha_1 SX}{1+\alpha_1 X} \end{cases}, t \neq nT$$

و کنترل تکانه ای به صورت زیر فرمول بندی شده است:

$$\begin{cases} \Delta S(t) = -\theta_1 S(t), \\ \Delta I(t) = -\theta_2 I(t) + u, \\ \Delta P(t) = -\theta_3 P(t) + v, \\ \Delta X(t) = 0, \end{cases}, t = nT$$

حالت های $S(t)$ و $I(t)$ به ترتیب چگالی آفت های مستعد و عفونی را مشخص می کنند. $P(t)$ نیز به عنوان چگالی دشمنان طبیعی در نظر گرفته شده است. سایر پارامترها در منبع [۴] مشخص شده اند.

۳. پایداری جواب دوره ای نابود کردن آفات مستعد

از آنجا که آفت عفونی برای گیاه مضر نیست، ما پایداری جواب دوره ای نابود کردن آفات مستعد را مورد بررسی قرار می دهیم. کل روند پایداری مشابه مراحل بررسی پایداری در منبع [۴] می باشد.

۴. استراتژی های کنترل بهینه

این بخش به حداکثر رساندن بازده اقتصادی گیاهان در زمان نهایی با حداقل هزینه کنترل اختصاص داده می شود. این مسئله را می توان به عنوان یافتن پارامترهای کنترل بهینه u, v ، و θ_i ($i = 1, 2, 3$) بیان کرد تا تابع هدف را به حداقل برساند.

$$(۲) \quad J(\theta_i, u, v, T) = -CX^N(1) + \phi_1(T, u, v, \theta_1, \theta_2, \theta_3),$$

بطوری که $C > 0$ سود برای هر واحد X است و ϕ_1 نشان دهنده هزینه کنترل های مختلف است. این یک مسئله گزینش پارامتر بهینه است. روند حل مسئله بهینه سازی مشابه حل مسئله در منبع [۴] می باشد. در طول این بخش از پارامترهایی که در جدول زیر آمده استفاده می شود:

پارامتر	مقادیر	پارامتر	مقادیر	پارامتر	مقادیر	پارامتر	مقادیر
λ	۰٫۶	r	۰٫۸	$b = a_2$	۰٫۵	K	۳
$a_1 = \alpha_1$	۰٫۵	μ	۰٫۳۵	β_2	۰٫۲۵	γ	۰٫۳۵
C	۱۰	L	۲٫۸	α_2	۰٫۳۵	β_1	۰٫۳

۴-۱. بهینه سازی با کنترل بیولوژیکی با دوره (تناوب) زمانی معین

در این مقدار حداکثری $X(t)$ با استفاده از کنترل های بیولوژیکی بدست آمده، یعنی بهینه سازی با انتخاب پارامترهای بهینه u و v محقق می شود.

$$(۳) \quad J(u, v) = -CX^N(1) + \frac{1}{\gamma} N(u^2 + v^2).$$

PDF Compressor Free Version



Network on Research and Postgraduate Education in Biophysics, Biotechnology and Environmental Health

کسری از $S(t)$ ، $I(t)$ و $P(t)$ کشته شده در اثر پاشش سموم دفع آفات به عنوان $i = 1, 2, 3$ ، $\theta_i = 0$ تعیین می شود. حد بالایی و پایینی کنترل ها به ترتیب 0 و 1 است. ما با استفاده از تابع $FMINCON$ در جعبه ابزار بهینه سازی $Matlab$ مسائل بهینه سازی در این بخش را حل می کنیم. نتیجه ای از این بخش به شرح زیر است:

هنگامی که $T = 2$ ، $N = 8$ ، (هنگامی که هشت (8) دوره با فاصله یا تناوب زمانی دو (2) کنترل تکانه ای انجام می شود). مقادیر بهینه به صورت زیر می باشند.

جدول 1: مقادیر بهینه بدست آمده برای هشت دوره با تناوب دو در جدول زیر می باشد

$X^N(1)$	27278	J	-25/5215
v^*	0/2260	u^*	0/6228
$cost\ of\ control$	17561		

2-4. بهینه سازی توسط کنترل شیمیایی با دوره زمانی معین

در این قسمت سعی شده که مقدار بازده حداکثری $X(t)$ با استفاده از کنترل شیمیایی بدست آید. یعنی بهینه سازی با انتخاب پارامترهای بهینه $\theta_i = 0$ ، $i = 1, 2, 3$ حاصل می شود. از این رو، تابع هدف مربوطه به صورت زیر تعریف شده است.

$$(4) \quad J(\theta_1, \theta_2, \theta_3) = -CX^N(1) + \frac{1}{4}N(\theta_1^2, \theta_2^2, \theta_3^2).$$

مقدار رها شده آفات عفونی و شکارچیان به صورت $u = v = 0$ تعیین می شوند. کران های بالا و پایین کلیه کنترلها به ترتیب 0/1 و 0/8 است. نتیجه ای عددی برای این قسمت به شرح زیر بدست آمده است:

جدول 2: مقادیر بهینه بدست آمده برای هشت دوره با تناوب دو در جدول زیر می باشد

J	-23/2797	$X^N(1)$	2/66
θ_1^*	0/9	θ_2^*	0/1
θ_3^*	0/1	$cost\ of\ control$	3/32

3-4. بهینه سازی با کنترل تلفیقی با دوره زمانی معین

در این بخش هم از کنترل های بیولوژیکی و هم از کنترل های شیمیایی در بهینه سازی استفاده می شود. تابع هدف مربوطه به صورت زیر تعریف شده است:

$$(5) \quad J(u, v, \theta_1, \theta_2, \theta_3) = -CX^N(1) + \frac{1}{4}N(\theta_1^2, \theta_2^2, \theta_3^2 + u^2 + v^2).$$

همانند بخش های قبل کران های پایین و بالا برای مقادیر کنترلی θ_i ها برابر 0/1 و 0/8 و برای مقادیر کنترلی u و v برابر 0 و 1 می باشد. نتیجه ای به شرح زیر ارائه شده است:

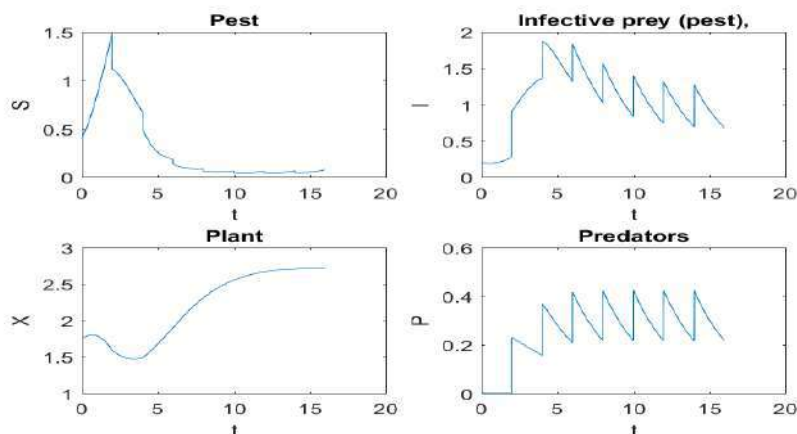
4-4. بهینه سازی با دوره زمانی متغیر

بازه های زمانی $T_i = \tau_i - \tau_{i-1}$ ، $i = 1, 2, 3, \dots, N$ را تعریف می کنیم بطوری که در اینجا $\tau_i > 0$ زمانی است که کنترل های تکانه ای در آن انجام می شوند. زمان اولیه و زمان نهایی به ترتیب $\tau_e = 0$ و $\tau_N = T_e$ است که در این زمان ها اولین و آخرین کنترل تکانه ای انجام می شود. در بخش های قبل دوره تکانه ثابت شده است، یعنی T_i یک T ثابت است. در این بخش، دوره های تکانه ای

PDF Compressor Free Version

جدول ۳: مقادیر بهینه بدست آمده برای هشت دوره با تناوب دو در جدول زیر می باشد

J	-۲۴۹۸۱۰	$X^N(1)$	۲/۷۲۱۱
θ_1^*	۰/۲۵	θ_2^*	۰/۱
θ_3^*	۰/۱	u^*	۰/۶۵
v^*	۰/۲۲۹۱	cost of control	۱/۶۶



شکل ۱: در اینجا نمودار حالت ها برای هشت دوره با تناوب دو رسم شده است.

متغیر را در نظر می گیریم، یعنی ممکن است T_i برای هر i متفاوت باشد. بطور شهودی اگر نقاط زمان تکانه به عنوان متغیرهای تصمیم انتخاب شوند، باید جواب بهتری حاصل شود. از این رو، مسئله بهینه می تواند به صورت زیر تنظیم شود

$$(۶) \quad \min J(T_1, T_2, T_3, \dots, T_N) = -CX^N(1) + \frac{1}{N}N(\theta_1^* + \theta_2^* + \theta_3^* + u^* + v^*),$$

بطوری که

$$(۷) \quad \sum_{i=1}^N T_i = T_e \quad \text{and} \quad T_i \geq 1$$

از آنجایی که u ، v و θ_i ثابت هستند که با نتایج بدست آمده در بخش ۳-۴ یکسان است. برای این مسئله، معادلات حالت مربوطه. (۲۵) و معادلات هزینه ای (۲۷) نیز تغییر کرده اند. در این معادلات متفاوت، ضرایب T به عنوان T_i جایگزین می شود. به طور مشابه گرادیان ها نسبت به T_i هستند

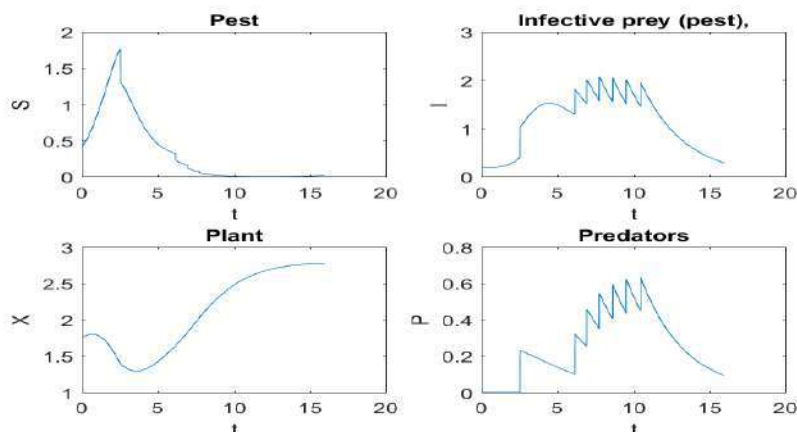
$$(۸) \quad \nabla_{T_i} J = \sum_{j=1}^4 \int_0^1 \lambda_j^i(t) f_j^i(t) dt, \quad i = 1, 2, \dots, N$$

نتیجه ای به شرح زیر ذکر شده است:

جدول ۴: مقادیر بهینه بدست آمده برای هشت دوره با تناوب متغیر در جدول زیر می باشد

J	-۲۴۴۵۳۶	$X^N(1)$	۲/۷۲۱۳
$\tau^* = [$	۰ ۲/۵۴۰۸ ۶/۱۵۰۴ ۶/۹۵۰۶ ۷/۷۶۲۹ ۸/۶۳۰۷ ۹/۵۴۱۹ ۱۰/۴۸۰۴ ۱۶]		

PDF Compressor Free Version



شکل ۲: در اینجا نمودار حالت ها برای هشت دوره با تناوب متغیر رسم شده است.

۵. نتیجه گیری

در این پژوهش یک منبع گیاهی به سیستم شکار-شکارچی وارد می شود و سیستم جدیدی مدل سازی می شود تحت عنوان گیاه-آفت-آفتکش (یا به عبارت دیگر می توان گفت گیاه-طعمه-شکارچی) که در اینجا هدف ما مقابله با آفت و به حداکثر رساندن گیاه در زمان نهایی با کمترین تلاش می باشد.

ما در اینجا برای ریشه کن کردن آفات مستعد و همچنین به حداکثر رساندن منبع گیاهی موجود چهار استراتژی کنترل بهینه را به کار گرفتیم که شامل کنترل بیولوژیکی، کنترل شیمیایی، کنترل تلفیقی با نقاط زمانی تکانه ای ثابت و متغیر می باشد. بر اساس نتایج عددی بدست آمده از این چهار استراتژی پیشنهاداتی را برای کنترل آفت به صورت زیر ارائه می کنیم:

- (۱) کنترل بیولوژیکی از کنترل شیمیایی موثرتر است.
- (۲) انتشار جمعیت آفات آلوده بیشتر می تواند عملکرد را بیشتر از رهاسازی شکارچی بهبود بخشد.
- (۳) بخش کشتار آفت مستعد از پارامترهای دیگر مهمتر است.
- (۴) کنترل تکانه ای باید در اوایل افق زمانی بیشتر اجرا شود.

مراجع

- [1] AOARWAL, R. P., and GUPTA, R. C., Essentials of Ordinary Differential Equations, McGraw-Hill, Singapore, 1993.
- [2] Y.Liu, K.L.Teo, L.S.Jennings, S.Wang, On a class of optimal control problems with state jumps. J.Optim Theory Appl. 98(1998) 65-82.
- [3] JENNINGS, L.S., FISHER, M.E., TEO, K.L., and GOH, C.J., MISER 3 Solving Optimal Control Problems: An Update, Advances in Engineering Software and
- [4] P.Yongzhen, J.Xuehui, L.Changguo, Pest regulation by means of continuous and impulsive nonlinear controls, Math.Comput.Modell. 51(2010) 810-822.
- [5] M.Su, C.Hui, The effect of predation on the prevalence and aggregation of pathogens in prey, BioSystems. 105 (2011) 300-306.
- [6] D.Bainov, P.Simeonov, Impulsive Differential Equations: Periodic Solutions and Applications, Longman and John Wiley, New York, 1993.
- [7] A.Morozov, M.W.Adamson, Evolution of virulence driven by predator-prey interaction: Possible consequences for population dynamics, J.Theor.Biol. 276(2011) 181-191.
- [8] V.M. Stern, Economic thresholds, Ann. Rev. Entomol. (1973) 259-280.
- [9] J.C.V.Lenteren, Integrated pest management in protected crops, in: D.Dent (Ed.), Integrated Pest Management, Chapman and Hall, London, 1995, pp. 311-320.

PDF Compressor Free Version



- [10] M.L.Flint, Integrated Pest Management for Walnuts, second, University of California Statewide Integrated Pest Management Project, Division of Agri-culture and Natural Resources, University of California, Oakland, CA, publication 3270, 1987, p.3641.
- [11] P.Kareiva, Experimental and mathematical analyses of herbivore movement: quantifying the influence of plant spacing and quality on foraging discrimination, Ecol. Monogr. 52(1982)261.
- [12] S.Y.Tang, L.S.Chen, Modelling and analysis of integrated pest management strategy, Discrete Contin. Dyn. Syst. Ser. B. 4(2004)759–768.

Optimal control approach to pest control in agriculture

Alaedin Malak, Hasan Abaszadeh*

Department of Mathematics, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran

*hassanabaszadeh25@yahoo.com

Abstract— In this study, we investigate a dynamic system involving pest-pesticide-plant, which enters a plant-pesticide system into the dynamic system of hunter-hunter-plant (or in other words, pest-pesticide-plant) by entering a plant source. It turns out that here our goal is to fight the pest and maximize plant growth in the final time with the least effort. We use which includes biological control, chemical control, integrated control with fixed and variable momentum points.

Keywords—Impulse control, Integrated pest management, Susceptible pest, Infective pest, Natural enemy



Network on Research and Postgraduate Education in Biophysics, Biotechnology and Environmental Health

PDF Compressor Free Version



روش‌های محاسباتی در مدل‌های علوم زیستی

Computational Methods in Life Sciences Models

PDF Compressor Free Version



سخنرانی‌ها

Lectures

بررسی یک مدل ریاضی کسری $SEIR$ برای کنترل بیماری کووید-۱۹

محمود دادخواه^{۱*}، نازلی بشارتی^۲

^۱ دانشکده علوم پایه، گروه ریاضی، دانشگاه پیام نور، تهران، ایران

^۲ دانشکده علوم پایه، گروه ریاضی، دانشگاه پیام نور، تهران، ایران

m_dadkhah@pnu.ac.ir

چکیده: در این مقاله، یک مدل ریاضی کسری $SEIR$ برای بررسی اثرات فاصله گذاریهای اجتماعی بر کنترل گسترش ویروس کووید-۱۹ ارائه می شود. دو کنترل در این مدل در نظر گرفته خواهد شد: کنترل اول آموزش رسانه ای (از طریق تلاشی که اهمیت فاصله گذاری اجتماعی، استفاده از ماسک صورت و غیره را برای عموم توضیح می دهند) و کنترل دوم قرنطینه شدن (در منزل ماندن) افراد در معرض ابتلا است. شکل کلی مسئله کنترل بهینه مرتبه کسری و شرایط بهینگی متناظر با آن، به منظور حداقل کردن تعداد افراد مستعد ابتلا و آلوده و حداکثر کردن تعداد بهبودیافتگان مورد بررسی قرار می گیرد. با شبیه سازیهای انجام شده، به راحتی می توان دید که با انجام اقدامات کنترلی مؤثر، روند گسترش بیماری به میزان قابل توجهی کاهش می یابد.

کلید واژه ها: کووید-۱۹، حسابان کسری، مشتق کاپوتو، کنترل بهینه، مدل سازی ریاضی.

۱. مقدمه

ویروس کووید-۱۹ در دسامبر ۲۰۱۹ در شهر ووهان چین با همه گیری در انسان شیوع پیدا کرد و پس از مدت کوتاهی تمام جهان را درگیر کرد. بدلیل ماهیت خاص این ویروس، شناسایی و مهار آن بسیار چالش برانگیز بوده و در نتیجه، رعایت پروتکل های بهداشتی و فاصله گذاری های اجتماعی در بسیاری از کشورهای جهان به طور گسترده ای الزامی شده است تا انتقال ویروس از طریق تماس انسان با انسان را به حداقل برساند.

مدل $SEIR$ یک مدل شناخته شده است که در شبیه سازی محاسباتی و مدل سازی بسیاری از بیماری های ویروسی و عفونی مورد استفاده قرار گرفته است [۳]. در این مقاله، یک مدل ریاضی کسری $SEIR$ برای بررسی اثرات فاصله گذاریهای اجتماعی بر کنترل گسترش ویروس کووید-۱۹ ارائه می دهیم. دو کنترل در این مدل در نظر گرفته خواهد شد: کنترل اول مبتنی بر آموزش رسانه ای و کنترل دوم قرنطینه شدن افراد در معرض ابتلا است. شکل کلی مسئله کنترل بهینه مرتبه کسری و شرایط بهینگی متناظر با آن، به منظور حداقل کردن تعداد افراد مستعد ابتلا و آلوده و حداکثر کردن تعداد بهبودیافتگان نیز مورد بررسی قرار می گیرد.

۲. تعاریف و مقدمات

تعریف ۱. برای $f \in C^m$ و $m \in \mathbb{N}$ مشتق کسری کاپوتو سمت چپ و راست به ترتیب عبارتند از:

$${}_a^C D_t^\alpha f(t) = \frac{1}{\Gamma(m-\alpha)} \int_a^t (t-\tau)^{m-\alpha-1} \frac{d^m(f(\tau))}{d\tau^m} d\tau$$
$${}_t^C D_b^\alpha f(t) = \frac{(-1)^m}{\Gamma(m-\alpha)} \int_t^b (t-\tau)^{m-\alpha-1} \frac{d^m(f(\tau))}{d\tau^m} d\tau, \quad m-1 < \alpha \leq m$$

PDF Compressor Free Version



۳. بیان مدل

در مدل $SEIR$ یک بیماری اپیدمی عفونی، افراد به چهار بخش به صورت بخش افراد مستعد ابتلا (S)، بخش افراد در معرض ابتلا (E)، بخش افراد آلوده (I) و بخش افراد بهبودیافته (R) تقسیم می‌شوند. فرض کنیم نرخ مرگ و میر طبیعی در جامعه (مرگ طبیعی در تمامی بخش‌ها) برابر μ و نرخ مرگ در اثر بیماری d باشد. همچنین فرض کنیم در هر واحد زمانی Λ عضو جدید به جامعه افزوده شود (متولدین تازه یا افراد مهاجر). مدل ساده‌ی کسری و اصلاح شده زیر را به ازای $0 < \alpha \leq 1$ ، برای بررسی گسترش ویروس کووید - ۱۹ در نظر می‌گیریم: [۵]

$$(1) \quad \begin{cases} {}^C D_t^\alpha S(t) = \Lambda - \beta_1 S(t)E(t) - \beta_2 S(t)I(t) - \mu S(t) + \tau R(t), \\ {}^C D_t^\alpha E(t) = \beta_1 S(t)E(t) + \beta_2 S(t)I(t) - (\mu + \rho)E(t), \\ {}^C D_t^\alpha I(t) = \rho E(t) - (\gamma + d + \mu)I(t), \\ {}^C D_t^\alpha R(t) = \gamma I(t) - (\mu + \tau)R(t), \end{cases}$$

که در آن، β_1, β_2 نرخهای شیوع، τ نرخ عود بیماری، ρ نرخ تبدیل فرد در معرض ابتلا به فرد آلوده و γ نرخ بهبودی فرد است. پارامترهای ظاهر شده در سیستم معادلات بالا همگی مقادیری مثبت، ثابت و مقدار تعریف شده‌ای دارند. برای مدل فوق فرض خواهیم کرد که $(S, E, I, R) \in \mathbb{R}_+^4$. همچنین $S(0) = S_0, E(0) = E_0, I(0) = I_0, R(0) = R_0$. بطوریکه اگر کل جمعیت موجود $N(t)$ باشد، آنگاه رابطه‌ی $N(t) = S(t) + E(t) + I(t) + R(t)$ برقرار است. فرض کنیم $\mathbb{R}_+^4 = \{X \in \mathbb{R}^4, X \geq 0\}$ و $X(t) = (S(t), E(t), I(t), R(t))^T$ باشد.

قضیه ۱. برای معادلات بیان شده در رابطه ۱ یک جواب منحصر بفرد در $\mathbb{R}_+^4$ وجود دارد.

دستگاه کنترلی مورد نظر در این مقاله، می‌تواند به فرم سیستم معادلات کسری با شرط اولیه داده شده زیر بیان شود:

$$(2) \quad \begin{cases} {}^C D_t^\alpha X(t) = f(X(t), u(t), t), \\ X(0) = x_0, \end{cases}$$

که در آن $0 < \alpha \leq 1$ و $X(t)$ بردار n تایی حالت است. همچنین f تابع برداری داده شده و $u(t)$ بردار m بعدی کنترل در بازه $t \in [0, t_f]$ است (منظور از $t_f > 0$ زمان نهایی فرآیند کنترل است). و مسئله کنترل بهینه می‌تواند شامل ماکزیم یا مینیم کردن تابع هزینه

$$(3) \quad J(u(\cdot)) = \theta(X(t_f), t_f) + \int_0^{t_f} \phi(X(t), u(t), t) dt$$

با شرایط سیستم کنترلی ۲ باشد. [به مراجع [۱، ۲] مراجعه کنید]. تابع θ و ϕ در بخش بعدی مشخص خواهند شد. برای یافتن جواب کنترل بهینه $u(t)$ متناظر با معادلات ۲-۳ از اصل ماکزیم پونتریاگین کسری استفاده خواهیم کرد.

قضیه ۲. [۱، ۲] برای بهینگی رابطه‌های ۲ و ۳ یک شرط لازم عبارت است از

$$(4) \quad \begin{cases} \frac{\partial \phi}{\partial u}((X(t), u(t), t)) + \lambda^T \frac{\partial f}{\partial u}(X(t), u(t), t) = 0 \\ {}^C D_t^\alpha X(t) = f(X(t), u(t), t), \quad X(0) = x_0 \\ {}_t D_{t_f}^\alpha \lambda(t) = \frac{\partial \phi}{\partial X}(X(t), u(t), t) + \lambda^T \frac{\partial f}{\partial X}(X(t), u(t), t) \\ \lambda(t_f) = \frac{\partial \theta}{\partial X}(X(t_f), t_f) \end{cases}$$



Network on Research and Postgraduate Education in Biophysics, Biotechnology and Environmental Health

PDF Compressor Free Version



۴. مدل کسری با کنترل

به منظور بررسی کنترل گسترش بیماری کووید ۱۹ روی مدل بیان شده^۱ از دو متغیر کنترلی استفاده می‌کنیم. کنترل آموزش رسانه ای $(u_1(t))$ روی جمعیت مستعد ابتلا و کنترل قرنطینه شدن افراد در معرض ابتلا $(u_2(t))$ روی جمعیت در معرض ابتلا اعمال خواهد شد. بنابراین سیستم بدون کنترل معادله ۱ به سیستم کنترلی به صورت زیر تبدیل می‌شود.

$$(5) \quad \begin{cases} {}^C D_t^\alpha S(t) = \Lambda - \beta_1 S(t)E(t) - \beta_2 S(t)I(t) - \mu S(t) + \tau R(t) - u_1(t)S(t), \\ {}^C D_t^\alpha E(t) = \beta_1 S(t)E(t) + \beta_2 S(t)I(t) - (\mu + \rho)E(t) - u_2(t)E(t), \\ {}^C D_t^\alpha I(t) = \rho E(t) - (\gamma + d + \mu)I(t) + (1-p)u_2(t)E(t), \\ {}^C D_t^\alpha R(t) = \gamma I(t) - (\mu + \tau)R(t) + u_1(t)S(t) + pu_2(t)E(t) \end{cases}$$

که p احتمال بهبودی فرد مبتلا (آلوده) بر اثر قرنطینه شدن است. اکنون برای مسئله کنترل بهینه یعنی به حداقل رساندن گسترش بیماری کووید ۱۹ در حالی که تعداد جمعیت بهبود یافته به حداکثر می‌رسد، تابع هزینه را به صورت زیر تعریف می‌کنیم:

$$(6) \quad \text{Min } J(u(\cdot)) = A_1 S(t_f) + A_2 E(t_f) + \int_0^{t_f} [A_3 I(t) - A_4 R(t) + \frac{1}{\gamma} (a_1 u_1(t) + a_2 u_2(t))] dt$$

وزن‌های مثبت $A_i, i = 1, 2, 3, 4$ و $a_i, i = 1, 2$ برای متعادل کردن فاکتورهای کنترلی استفاده می‌شوند. به کمک قضیه ۲ شرایط بهینگی لازم را می‌توان به صورت زیر بیان کرد:

الف) دستگاه کنترلی و شرط اولیه:

$$(7) \quad \begin{cases} {}^C D_t^\alpha X = f(X, u) \\ X(0) = x_0 \end{cases}$$

ب) دستگاه الحاقی و شرط مرزی آن:

$$(8) \quad \begin{cases} {}^C D_{t_f}^\alpha \lambda(t) = \frac{\partial \phi}{\partial X} + \lambda^T \frac{\partial f}{\partial X}, \\ \lambda(t_f) = \frac{\partial \theta}{\partial X} \Big|_{t_f}, \end{cases}$$

ج) شرط پایایی:

$$(9) \quad \frac{\partial \phi}{\partial u} + \lambda^T \frac{\partial f}{\partial u} = 0$$

که $f = (f_1, f_2, f_3, f_4)$ و $\lambda(t) = (\lambda_1(t), \lambda_2(t), \lambda_3(t), \lambda_4(t))$ داریم

$$(10) \quad \begin{cases} f_1 = \Lambda - \beta_1 S(t)E(t) - \beta_2 S(t)I(t) - \mu S(t) + \tau R(t) - u_1(t)S(t), \\ f_2 = \beta_1 S(t)E(t) + \beta_2 S(t)I(t) - (\mu + \rho)E(t) - u_2(t)E(t), \\ f_3 = \rho E(t) - (\gamma + d + \mu)I(t) + (1-p)u_2(t)E(t), \\ f_4 = \gamma I(t) - (\mu + \tau)R(t) + u_1(t)S(t) + pu_2(t)E(t) \end{cases}$$

دستگاه الحاقی اصل ماکزیم پونتریاگین ایجاب می‌کند که

$$(11) \quad \begin{cases} {}^C D_{t_f}^\alpha \lambda_1(t) = -\lambda_1 \beta_1 E(t) - \lambda_1 \beta_2 I(t) - \lambda_1 \mu + \lambda_2 \beta_1 E(t) + \lambda_2 \beta_2 I(t), \\ {}^C D_{t_f}^\alpha \lambda_2(t) = -\lambda_1 \beta_1 S(t) + \lambda_2 \beta_1 S(t) - \lambda_2 \mu - \lambda_2 \rho + \lambda_3 \rho, \\ {}^C D_{t_f}^\alpha \lambda_3(t) = A_3 - \lambda_1 \beta_2 S(t) + \lambda_2 \beta_2 S(t) - (\gamma + d + \mu)\lambda_3 + \gamma \lambda_4, \\ {}^C D_{t_f}^\alpha \lambda_4(t) = \tau \lambda_1 - \lambda_4 (\tau + \mu) - A_4, \end{cases}$$

PDF Compressor Free Version



Network on Research and Postgraduate Education in Biophysics, Biotechnology and Environmental Health

که طبق شرط مرزی بیان شده:

$$(12) \quad \lambda_1(t_f) = A_1, \quad \lambda_2(t_f) = A_2, \quad \lambda_3(t_f) = 0, \quad \lambda_4(t_f) = 0$$

متغیرهای کنترلی با شرایط پایایی زیر داده می‌شوند:

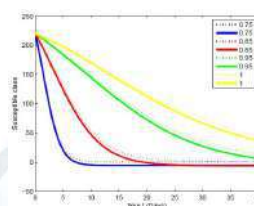
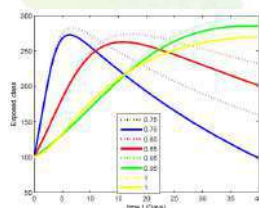
$$(13) \quad \begin{cases} u_1(t) = \left(\frac{\lambda_1(t) - \lambda_2(t)}{a_1} \right) S(t) \\ u_2(t) = \left(\frac{\lambda_2 - (1-\rho)\lambda_2 - \rho\lambda_2}{a_2} \right) E(t) \end{cases}$$

۵. شبیه‌سازی عددی

در این بخش به کمک شبیه‌سازی عددی، نرم افزار متلب و بررسی و اعمال شرایط بیان شده بهیمنگی، نتایج بدست آمده در بخش‌های قبلی را مورد بررسی قرار می‌دهیم. همانطور که در بخش قبلی توضیح داده شد، به کمک معادلات حالت و الحاق و نیز شرایط اولیه و مرزی بیان شده، از معادلات ۷، ۱۲ و ۱۳ شرایط بهیمنگی را محاسبه می‌کنیم. با شروع از یک حدس اولیه برای متغیرهای الحاق، یک روش اجزاء محدود زمان پیشرو - فضا پسرو برای حل معادلات حالت به کار گرفته می‌شود. فرض کنیم (این داده‌ها کاملاً فرضی هستند):

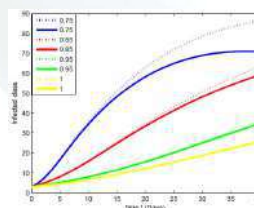
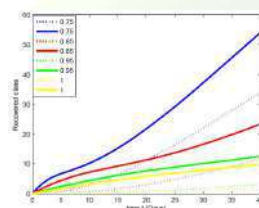
$$\begin{aligned} S(0) &= 220, & E(0) &= 100, & I(0) &= 3, & R(0) &= 0, & t_f &= 40, \\ \Lambda &= 0.27, & \rho &= 0.0058, & \beta_1 &= 0.00021, & \beta_2 &= 0.00058, & d &= 0.00025, \\ \mu &= 0.001, & \gamma &= 0.007, & \tau &= 0.002, & p &= 0.3 \end{aligned}$$

در شکل‌های ۱ تا ۴، به ترتیب برای جمعیت‌های مستعد ابتلا (S)، در معرض ابتلا (E)، آلوده (I) و بهبود یافته (R)، به ازای مقادیر فرضی بیان شده، مدل کسری بدون کنترل و با کنترل به ازای مقادیر مختلف α را رسم کرده‌ایم. خطوط نقطه چین نمایانگر سیستم کنترل نشده و خطوط توپر (ممتد) بیانگر سیستم تحت کنترل است. همانطور که در شکل‌ها دیده می‌شود، در سیستم بدون کنترل، تعداد افراد در معرض ابتلا و آلوده بالاتر است در حالیکه در سیستم تحت کنترل این افراد تعدادشان کمتر شده و تعداد افراد بهبود یافته نیز بالاتر می‌رود.



شکل ۲: جمعیت افراد در معرض ابتلا (E) با و بدون اعمال کنترل ها

شکل ۱: جمعیت مستعد ابتلا (S) با و بدون اعمال کنترل ها



شکل ۳: جمعیت افراد آلوده (I) با و بدون اعمال کنترل ها

شکل ۴: جمعیت افراد بهبود یافته (R) با و بدون اعمال کنترل ها

PDF Compressor Free Version



۶. نتیجه گیری

در این مقاله، یک مدل ریاضی کسری SEIR برای بررسی اثرات فاصله گذاریهای اجتماعی بر کنترل گسترش ویروس کووید-۱۹ ارائه گردید. دو کنترل بر روی جمعیت، شامل آموزش رسانه‌ای و قرنطینه شدن (در منزل ماندن) افراد در مدل اعمال گردید. شکل کلی مسئله کنترل بهینه مرتبه کسری و شرایط بهینگی متناظر با آن، به منظور حداقل کردن تعداد افراد مستعد ابتلا و آلوده و حداکثر کردن تعداد بهبودیافتگان مورد بررسی قرار گرفت.

مراجع

- [1] Agarwal, R.P., Baleanu, D., Nieto, J.J., Torres, D.F.M., Zhou, Y. *A survey on fuzzy fractional differential and optimal control nonlocal evolution equations*, J. Comput. Appl. Math. (2018), 339, 3–29.
- [2] Almeida, R., Pooseh, S., Torres, D.F.M. *Computational methods in the fractional calculus of variations*, Imperial College Press, London (2015).
- [3] Diaz, P., Constantine, P., Kalmbach, K., Jones, E., Pankavich, S. *A modified SEIR model for the spread of Ebola in Western Africa and metrics for resource allocation*, Appl. Math. Comput. 324, (2018), 141–155.
- [4] Diethelm, K., Ford, N.J., Freed, A.D. *A predictor-corrector approach for the numerical solution of fractional differential equations*, Nonlinear Dyn., 29(2002), 3–22.
- [5] Zhang, Z. *A novel COVID-19 mathematical model with fractional derivatives: Singular and nonsingular kernels*, Chaos Solitons Fractals, 139, (2020), 110060.

Investigation of a SEIR Fractional Mathematical Model for Covid-19 Disease Control

Mahmood Dadkhah ^{*1}, Nazli Besharati ²

¹ Department of Mathematics, PayameNoor university, Tehran, Iran

² Department of Mathematics, PayameNoor university, Tehran, Iran

m_dadkhah@pnu.ac.ir

Abstract— In this paper, a SEIR fractional mathematical model is presented to investigate the effects of social distances on controlling the spread of the Covid-19 virus. Two controls will be considered in this model: the first control of media education, through efforts that explain the importance of social distance, the use of face masks, etc, to the public, and the second control of quarantine (staying at home) of the exposed individuals. The general form of the fractional optimal control problem and the corresponding optimization conditions are examined in order to minimize the number of susceptible and infected people and maximize the number of recoveries.

Keywords— Covid-19, Fractional Calculus, Caputo Derivative, Optimal Control.



Network on Research and Postgraduate Education in Biophysics, Biotechnology and Environmental Health

تشخیص هوشمند بیماری سندرم کرونری حاد بوسیله سیستم استنتاج عصبی-فازی تطبیقی بر مبنای تلفیق اطلاعات بالینی و داده‌های آلودگی هوا

ایمان زندی^۱، محمودرضا دلاور^۲، لیلا شاهمرادی^۳، محمدجواد عالم‌زاده انصاری^۴

۱ دانش آموخته کارشناسی ارشد، دانشکده مهندسی نقشه‌برداری و اطلاعات مکانی، دانشکدگان فنی، دانشگاه تهران، تهران، ایران

۲ استاد و مدیر قطب علمی مهندسی نقشه‌برداری در مقابله با سوانح طبیعی، دانشکده مهندسی نقشه‌برداری و اطلاعات مکانی، دانشکدگان فنی، دانشگاه تهران، تهران، ایران

۳ دانشیار گروه مدیریت اطلاعات سلامت، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات درمانی تهران، تهران، ایران

۴ دانشیار اقدامات مداخله‌ای قلب و عروق بزرگسال، مرکز تحقیقات مداخلات قلبی و عروقی، مرکز قلب و عروق شهید رجایی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات درمانی ایران، تهران، ایران

mdelavar@ut.ac.ir

چکیده: سندرم کرونری حاد یکی از خطرناک‌ترین و حساس‌ترین بیماری‌های قلبی عروقی می‌باشد که در صورت تأخیر در تشخیص و شروع درمان، می‌تواند منجر به مرگ شود. روش‌های هوشمند تشخیص بیماری می‌توانند به عنوان روش تصمیم یار پزشک در بخش‌های اورژانس و یا قبل از بیمارستان، جهت کاهش تأخیر در تشخیص اولیه بیماری مورد استفاده موثر قرار گیرند. در تحقیقات پیشین عمدتاً به منظور تشخیص هوشمند بیماری صرفاً متغیرهای بالینی مراجعین مورد استفاده قرار گرفته است، حال آنکه عوامل دیگر مانند آلودگی هوا می‌توانند نقش قابل توجهی در بروز و تشدید بیماری‌های قلبی عروقی ایفا نمایند. در تحقیق حاضر به منظور تشخیص هوشمند بیماری سندرم کرونری حاد بر اساس تلفیق متغیرهای بالینی و عوامل آلودگی هوا از مدل سیستم استنتاج عصبی-فازی تطبیقی (ANFIS) و بیزین ساده استفاده شده است. عوامل آلودگی هوا با استفاده از سیستم‌های اطلاعات مکانی به صورت سالانه برای نمونه‌ها محاسبه و استخراج شده است. نتایج پیاده‌سازی نشان داد که مدل ANFIS با دقت ۸۶٪ نسبت به مدل بیزین ساده از عملکرد بهتری برخوردار است. همچنین مدل بیزین ساده با تشخیص درست تمام نمونه‌های بیمار از حساسیت بالاتری نسبت به مدل ANFIS برخوردار است. مدل ANFIS با شفافیت ۶۴٪ نسبت به مدل بیزین ساده (شفافیت ۹٪)، در تشخیص نمونه‌های سالم از عملکرد بسیار بالاتری برخوردار است.

کلیدواژه‌ها: سندرم کرونری حاد، آلودگی هوا، سیستم‌های اطلاعات مکانی، سیستم استنتاج عصبی-فازی تطبیقی، بیزین ساده

۱. مقدمه

بیماری‌های قلبی عروقی^{۱۳۶} یکی از بیماری‌های غیرواگیر شایع در سراسر جهان است. در سال ۲۰۱۶ مهم‌ترین عامل مرگ در میان بیماری‌های غیرواگیر^{۱۳۷}، بیماری‌های قلبی عروقی بودند (۱۷/۹ میلیون مرگ و میر، ۴۴٪ از مرگ و میر ناشی از بیماری‌های غیر واگیر و ۳۱٪ از کل مرگ و میر جهانی) [1]. بیماری‌های قلبی عروقی عامل اول مرگ و میر در ایالات متحده آمریکا بوده و هر ۳۴ ثانیه جان یک نفر را می‌گیرند [2]. بیماری سندرم کرونری حاد یکی از انواع بسیار خطرناک و مهم بیماری‌های قلبی عروقی است که نیاز به تشخیص سریع و به موقع و به دنبال آن شروع فرایند درمان دارد. یکی از بهترین فرصت‌ها جهت بهبود این بیماری، کاهش زمان و تأخیر بین شروع علائم بیماری و مراجعه به پزشک و سپس شروع درمان هدفمند است [3]. به عبارتی تشخیص سریع بیماری می‌تواند تأثیر درمان را بهتر و بیشتر کند. بنابراین تلاش برای بهبود دقت و سرعت تشخیص این بیماری ضروری است. روش‌های هوشمند راه‌حلی مناسب جهت تشخیص به موقع بیماری‌های قلبی عروقی در کوتاه‌ترین زمان ممکن و با حداقل اطلاعات است. به علاوه توجه به علائم بالینی معمولاً اولین فرصت برای تشخیص صحیح بیماری و شروع سریع درمان هستند [4]. تحقیقات بسیار گسترده‌ای در زمینه تشخیص هوشمند بیماری‌های قلبی عروقی با استفاده از علائم بالینی صورت گرفته است [5-7]. در ادامه به بررسی برخی از تحقیقات پیشین در زمینه تشخیص هوشمند بیماری‌های قلبی عروقی پرداخته شده است.

در [8] به منظور تشخیص حمله قلبی بدون صعود قطعه ST^{۱۳۸} (NSTEMI) در افراد دارای درد قفسه سینه با در نظر گرفتن ۹ متغیر بالینی، از شبکه عصبی مصنوعی با سه لایه استفاده شده است. نتایج تحقیق بیانگر دقت بالای روش پیشنهادی در تشخیص بیماری بوده است. دقت روش پیشنهادی ۹۷٪ بوده است. در [9] به منظور تشخیص NSTEMI در بیماران دارای درد قفسه سینه، مدلی بر مبنای شبکه‌های عصبی مصنوعی طراحی شده است. در این تحقیق ابتدا با استفاده از روش رگرسیون لجستیک مرحله‌ای^{۱۳۹} از میان ۴۲ متغیر موثر در تشخیص بیماری، ۹ متغیر به عنوان بهترین متغیرها انتخاب شدند. در نهایت نتایج سیستم طراحی شده مورد ارزیابی قرار گرفته و نتایج نشان داد که دقت سیستم ۹۲٪ می‌باشد. [10] با استفاده از الگوریتم نظارت نشده^{۱۴۰} خوشه بندی فازی C-میانی^{۱۴۱} به طبقه‌بندی حمله قلبی پرداخته است. در این تحقیق با استفاده از ۲۷۰ پرونده پزشکی موجود در پایگاه داده یادگیری ماشین، فرایند طبقه‌بندی

¹³⁶ Cardiovascular diseases

¹³⁷ Non-Communicable diseases

¹³⁸ ST Elevation Myocardial Infarction (ST) نوعی از بیماری سندرم کرونری حاد است که در نوار قلب بیمار قطعه

¹³⁹ Stepwise Logistic Regression

¹⁴⁰ Unsupervised

¹⁴¹ Fuzzy C means classifier

PDF Compressor Free Version

اجرا شده است و دقت طبقه‌بندی ۹۲٪ بدست آمده است. در [11] به منظور تشخیص بیماری قلبی از دو روش سیستم استنتاج عصبی فازی تطبیقی و K- نزدیکترین همسایگی استفاده شده است. نتایج تحقیق بیانگر عملکرد بالاتر مدل ANFIS نسبت به مدل K- نزدیکترین همسایگی در تشخیص بیماری قلبی بوده است.

علاوه بر متغیرهای بالینی، عوامل آلودگی هوا نیز در بروز و تشدید بیماری‌های قلبی-عروقی موثرند. با توجه به افزایش جمعیت، گسترش شهرنشینی و صنعتی شدن شهرها (افزایش کارخانه‌ها و تعداد خودروهای مصرف کننده سوخت‌های فسیلی)، آلودگی هوا به عنوان یک تهدید برای همه (بویژه افراد آسیب‌پذیر مانند بیماران تنفسی، قلبی-عروقی و سرطان، کودکان و سالمندان) مطرح شده است. آلودگی هوا با موضوعات بهداشتی مختلفی از جمله بدتر شدن شرایط قلبی و ریوی و افزایش خطر ابتلا به آسم، سکته قلبی، سکته مغزی و مرگ‌ومیر زودرس همراه است [12]. شواهد نشان می‌دهد که قرار گرفتن کوتاه مدت در معرض ذرات معلق، با مرگ و میر قلبی-عروقی مرتبط است [13]. همچنین نتایج نشان می‌دهند که $PM_{2.5}$ یک عامل خطر برای بیماری‌های قلبی-عروقی می‌باشد [14]. تحقیقات متعددی نظیر [15, 16] به بررسی تأثیر پارامترهای مختلف آلودگی هوا شامل $PM_{2.5}$ و SO_2 بر بیماری‌های قلبی-عروقی پرداخته‌اند. نتایج حاصل از این تحقیقات بیانگر روابط معنی‌داری بین این پارامترها و بیماری قلبی-عروقی بوده است.

شاید یکی از مهمترین نقاط ضعف بسیاری از تحقیقات انجام شده و سیستم‌های طراحی شده، عدم در نظر گرفتن پارامترهای وابسته به موقعیت مکانی و عوامل محیطی به عنوان مکمل علائم بالینی جهت تشخیص و پایش بیماری‌های قلبی-عروقی باشد. در تحقیقات پیشین عمدتاً از عوامل آلودگی هوا به منظور تشخیص بیماری استفاده نشده است و همچنین روش ANFIS به منظور تشخیص هوشمند بیماری سندرم کرونری حاد مورد بررسی قرار نگرفته است. بنابراین هدف اصلی تحقیق حاضر، تشخیص هوشمند بیماری سندرم کرونری حاد ANFIS بر اساس تلفیق اطلاعات بالینی و آلودگی هوا می‌باشد. متغیرهای بالینی با نظر پزشک متخصص و مرور منابع پزشکی تعیین شده و دو پارامتر آلودگی هوا بر اساس تحقیقات پیشین انتخاب شده است. در ادامه، در بخش (۲) مبانی نظری تحقیق شامل بیماری سندرم کرونری حاد و سیستم استنتاج عصبی-فازی تطبیقی تشریح شده است. روش تحقیق پیشنهادی در بخش (۳) و پیاده‌سازی و ارزیابی آن در بخش (۴) تشریح شده است. در نهایت نتایج تحقیق در بخش (۵) ارائه شده است.

۲ مبانی نظری

در این بخش ابتدا بیماری سندرم کرونری حاد تشریح شده است آنگاه سیستم استنتاج عصبی-فازی تطبیقی و روش‌های ارزیابی تحقیق بررسی شده است.

۲-۱ بیماری سندرم کرونری حاد

بیماری عروق کرونری^{۱۴۲} سبب تجمع پلاک‌های آترواسکلروتیک^{۱۴۳} در درون عروق کرونر شده، که این مسئله سبب انسداد عروق کرونر، یا به عبارتی سبب قطع شدن (محدود شدن) جریان خون و در نتیجه نرسیدن (محدود شدن) اکسیژن به عضله قلب می‌شود [17]. بیماری عروق کرونری می‌تواند باعث بروز سندرم کرونری حاد شود. سندرم کرونری حاد به مجموعه‌ای از علائم و نشانه‌های سازگار با سکته قلبی حاد^{۱۴۴} گفته می‌شود. این بیماری شامل سه نوع آنژین ناپایدار^{۱۴۵} (UA)، حمله قلبی بدون بالا رفتن قطعه ST^{۱۴۶} (NSTEMI) و حمله قلبی با بالا رفتن قطعه ST^{۱۴۷} (STEMI) می‌باشد. دو نوع NSTEMI و STEMI حالت‌هایی از سکته قلبی حاد هستند. دو نوع UA و NSTEMI، معمولاً زمانی اتفاق می‌افتند که عروق کرونر به مقدار کمی مسدود شده باشد ولی نوع STEMI زمانی اتفاق می‌افتد که عروق کرونر به صورت کامل مسدود شده باشد [4, 18]. در صورت پارگی ضایعه عروق کرونر، با توجه به میزان مسدودیت ایجاد شده، فرد به STEMI یا NSTEMI مبتلا می‌شود. بیماری سندرم کرونری حاد یکی از بیماری‌های بسیار مهم قلبی-عروقی است که نیاز به تشخیص فوری و درمان مناسب دارد [19].

۲-۲ سیستم استنتاج عصبی-فازی تطبیقی

سیستم استنتاج عصبی-فازی تطبیقی^{۱۴۸} (ANFIS) ترکیبی از شبکه‌های عصبی مصنوعی و منطق فازی [20] است که یک روش متداول و شناخته شده برای مدل‌سازی‌های پیچیده بوده و قابلیت مدل‌سازی عدم قطعیت را دارد [86, 87]. این روش برای اولین بار در سال ۱۹۹۳ توسط روگر^{۱۴۹} [23] به منظور ایجاد یک سیستم استنتاج فازی در شبکه‌های تطبیقی، ارائه شده است [23]. در این روش، راه‌حل منطق فازی بوسیله شبکه عصبی مصنوعی در طول فرایند یادگیری مورد بهینه‌سازی قرار می‌گیرد [24]. این روش بر اساس روش یادگیری ترکیبی به پیدا کردن رابطه نگاشت میان داده‌های ورودی و خروجی، به منظور تعیین بهینه توزیع توابع عضویت می‌پردازد [23, 25]. نسخه اصلی این روش از سیستم استنتاج فازی سوگنو [26] استفاده می‌کند. به منظور بررسی نحوه اجرای روش ANFIS در ادامه یک مثال رایج تشریح می‌گردد. فرض کنید یک سیستم استنتاج فازی با دو ورودی x و y و یک خروجی f وجود دارد که در شکل (۱) نشان داده شده است. اگر پایگاه قوانین سیستم استنتاج فازی مد نظر شامل ۲ قانون از نوع سوگنو و به صورت رابطه (۱) باشند.

¹⁴² Coronary Artery Disease

¹⁴³ Atherosclerotic Plaque

¹⁴⁴ Acute Myocardial Ischemia

¹⁴⁵ Unstable Angina

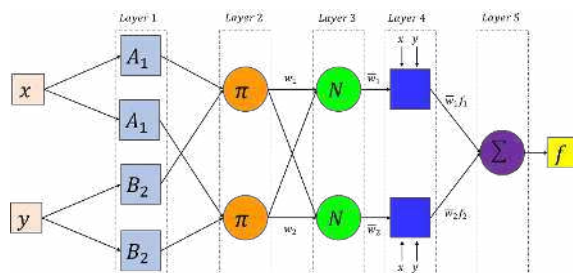
¹⁴⁶ non-ST segment elevation MI

¹⁴⁷ ST segment elevation MI

¹⁴⁸ Adaptive neural fuzzy inference system (ANFIS)

¹⁴⁹ Roger

PDF Compressor Free Version



شکل (۱): ساختار کلی یک سیستم فازی-عصبی تطبیقی برای دو ورودی و یک خروجی [23, 27]

$$\begin{aligned} \text{Rule 1: if } (x \text{ is } A_1) \text{ and } (y \text{ is } B_1) \text{ then } (f_1 &= p_1x + q_1y + r_1) \\ \text{Rule 2: if } (x \text{ is } A_2) \text{ and } (y \text{ is } B_2) \text{ then } (f_2 &= p_2x + q_2y + r_2) \end{aligned} \quad (1)$$

در شکل (۱)، x و y ورودی‌های سیستم، A و B مجموعه‌های فازی می‌باشند و f خروجی موجود در محدوده فازی است که بوسیله قانون فازی مشخص شده است. پارامترهای p, q, r ، پارامترهای طراحی سیستم هستند که در طول فرایند آموزش سیستم تعیین می‌گردند. در این شکل دایره، گره ثابت و مربع، گره تطبیقی را نشان می‌دهد.

لایه اول: تمام گره‌ها در این لایه ثابت هستند. این لایه میزان مطابقت هر ورودی بر اساس مقایسه با توابع عضویت نظیر را محاسبه می‌کند. به عبارتی لایه اول عمل فازی‌سازی ورودی‌ها را انجام می‌دهد.

لایه دوم: گره‌های این لایه ثابت هستند و میزان مطابقت ورودی‌ها با قوانین را با محاسبه حاصل ضرب ورودی‌ها محاسبه می‌نماید. لایه دوم به عبارتی به بررسی مقدم قوانین پرداخته و وزن (قدرت آتش) قوانین را بر اساس رابطه (۲) محاسبه می‌نماید [23].

$$W_i = \mu_{A_i}(x) \times \mu_{B_i}(y), i = 1, 2. \quad (2)$$

لایه سوم: در این لایه هم گره‌ها ثابت هستند و این لایه محاسبه وزن نسبی قوانین یا نرمال کردن وزن بدست آمده برای قوانین در مرحله قبل را مطابق رابطه (۳) انجام می‌دهد [23].

$$\bar{W}_i = \frac{W_i}{W_1 + W_2}, i = 1, 2. \quad (3)$$

لایه چهارم: در این لایه گره‌ها تطبیقی هستند. خروجی هر گره در این لایه نتیجه ضرب وزن قوانین در یک چند جمله‌ای درجه اول می‌باشد و از رابطه (۴) محاسبه می‌گردد [23]. ضرایب چند جمله‌ای، مجموعه پارامترهای قسمت تالی قوانین هستند.

$$\bar{W}_i f_i = W_i(p_i x + q_i y + r_i), i = 1, 2. \quad (4)$$

لایه پنجم: این لایه شامل یک گره ثابت است که تمام نتایج حاصل از مرحله قبل را بر اساس رابطه (۵) با هم جمع می‌کند [23].

$$O = \sum_{i=1}^2 \bar{W}_i f_i = \frac{\sum_{i=1}^2 W_i f_i}{W_1 + W_2} \quad (5)$$

همانگونه که مشاهده می‌گردد در روش ANFIS دو لایه تطبیقی شامل لایه اول و لایه چهارم وجود دارند. در لایه اول سه پارامتر اصلاح پذیر $\{a_i, b_i, c_i\}$ مربوط به توابع عضویت ورودی (مقدم قوانین) و در لایه چهارم سه پارامتر اصلاح پذیر $\{p_i, q_i, r_i\}$ مربوط به چند جمله‌ای مرتبه اول (تالی قوانین) هستند.

۲-۳ ارزیابی عملکرد روش پیشنهادی

به منظور ارزیابی نتایج روش پیشنهادی، نتایج آن با نتایج روش بیزین ساده بر اساس چهار معیار ارزیابی دقت^{۱۵۰}، حساسیت^{۱۵۱}، شفافیت^{۱۵۲} و خطا یا احتمال خطای طبقه‌بندی نادرست^{۱۵۳} (PME) مورد مقایسه قرار گرفته است. روابط (۶) تا (۹) نحوه محاسبه معیارهای ارزیابی را نشان می‌دهند [28], [29].

$$\text{Accuracy} = \frac{TP + TN}{TP + FP + TN + FN} \quad (6)$$

$$\text{Sensitivity} = \frac{TP}{TP + FN} \quad (7)$$

$$\text{Specificity} = \frac{TN}{TN + FP} \quad (8)$$

$$\text{PME} = \frac{FP + FN}{TP + FP + TN + FN} \quad (9)$$

¹⁵⁰ Accuracy

¹⁵¹ Sensitivity

¹⁵² Specificity

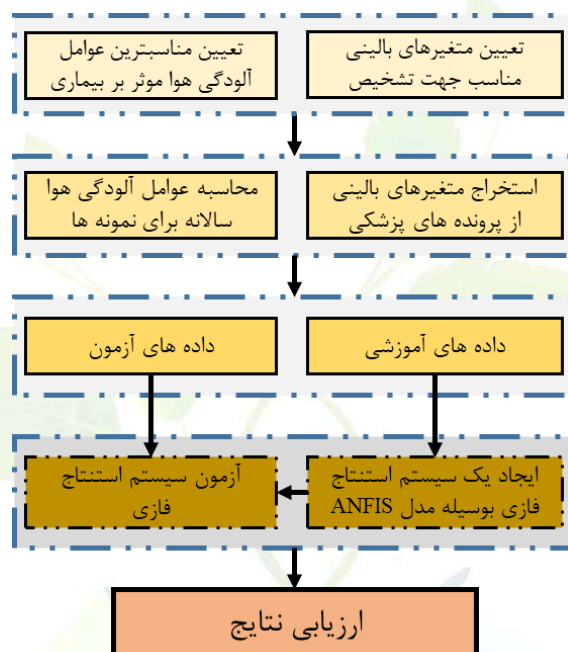
¹⁵³ Probability of the Misclassification Error

PDF Compressor Free Version

در روابط (۶ تا ۹) TP تعداد بیمارانی است که بدرستی طبقه‌بندی شده‌اند، TN تعداد افراد سالمی است که بدرستی طبقه‌بندی شده‌اند، FP تعداد افراد سالمی است که بدرستی طبقه‌بندی نشده‌اند و FN تعداد بیمارانی است که بدرستی طبقه‌بندی نشده‌اند.

۳ روش تحقیق

تحقیق حاضر به منظور تشخیص هوشمند بیماری سندرم کرونری حاد بوسیله سیستم استنتاج عصبی-فازی تطبیقی بر مبنای تلفیق اطلاعات بالینی و آلودگی هوا انجام شده است. شکل (۲) ساختار روش تحقیق را نشان می‌دهد. همانگونه که در شکل (۲) مشاهده می‌شود، ابتدا با بررسی منابع پزشکی و مشورت با پزشک متخصص، متغیرهای بالینی مناسب جهت تشخیص هوشمند بیماری سندرم کرونری حاد، همانند جدول (۱) تعیین شده است. با بررسی تحقیقات انجام شده در زمینه بررسی همبستگی عوامل آلودگی هوا و بیماری‌های قلبی-عروقی، دو عامل ذرات معلق با قطر کمتر از $2.5/\mu m$ (PM_{2.5}) و سولفور دی اکسید (SO₂)، به منظور استفاده در تحقیق انتخاب شده است. در گام بعد اطلاعات جدول (۱) از پرونده پزشکی افراد مشکوک به سندرم کرونری حاد استخراج شده است. همچنین با تبدیل آدرس محل سکونت نمونه‌ها به موقعیت مکانی، دو عامل آلودگی هوا برای هر نمونه به صورت سالانه و تا یک سال قبل از مراجعه فرد به بیمارستان بوسیله سیستم‌های اطلاعات مکانی و روش درون‌یابی کریجینگ محاسبه شده است. در گام بعد داده‌های جمع‌آوری شده به دو دسته مجموعه داده آموزشی (۷۰٪) و آزمون (۳۰٪) تقسیم شده‌اند. آنگاه بوسیله مدل ANFIS، با استفاده از مجموعه داده آموزشی، یک سیستم استنتاج فازی ایجاد شده و با استفاده از مجموعه داده آزمون، مورد آزمون قرار گرفته است. در نهایت، روش پر استفاده بیزین ساده نیز به منظور مقایسه با روش پیشنهادی، بر روی مجموعه داده‌های تحقیق پیاده‌سازی شده است و بوسیله چهار معیار ارزیابی دقت، حساسیت، شفافیت و خطا، مورد ارزیابی و مقایسه قرار گرفته است.



شکل (۲): ساختار روش تحقیق

جدول (۱): متغیرهای بالینی نهایی جهت تشخیص بیماری سندرم کرونری حاد [30], [31]		
ردیف	متغیر	نحوه استفاده در مدل‌ها
۱	سن	عددی
۲	جنسیت	مرد (۱)، زن (۲)
۳	چربی خون بالا	ندارد (۰)، دارد (۱)
۴	درد قفسه سینه	ندارد (۰)، دارد (۱)
۵	سابقه بیماری قلبی	ندارد (۰)، دارد (۱)
۶	بیماری مزمن کلیوی	ندارد (۰)، دارد (۱)
۷	بالا رفتگی ST در نوار قلب	ندارد (۰)، دارد (۱)

۸	تروپنین ۶ ساعته	عددی
۹	لیپوپروتئین با چگالی زیاد (خوب)	عددی
۱۰	لیپوپروتئین با چگالی کم (بد)	عددی
۱۱	نسبت کراتینین	عددی
۱۲	هموگلوبین	عددی
۱۳	پروتئین واکنشی C	عددی

۴ پیاده سازی و ارزیابی

به منظور پیاده سازی روش تحقیق ارائه شده در قسمت (۳)، پس از بررسی تعداد ۱۵۳۲ پرونده پزشکی افراد مشکوک به بیماری سندرم کرونری حاد، که در بازه زمانی اردیبهشت ماه ۱۳۹۵ تا فروردین ماه ۱۴۰۰ با بروز درد قفسه سینه، به مرکز آموزشی تحقیقاتی و درمانی قلب و عروق شهید رجایی تهران مراجعه کرده بودند، با در نظر گرفتن دو قید کامل بودن اطلاعات و سکونت در شهر تهران، تعداد ۲۵۵ نمونه جهت استفاده در تحقیق انتخاب شده و اطلاعات جدول (۱) و آدرس محل سکونت آنها از پرونده های پزشکی استخراج شده است. از ۲۵۵ نمونه انتخاب شده، براساس تشخیص پزشک متخصص، تعداد ۱۸۱ نمونه به بیماری سندرم کرونری حاد مبتلا بوده و تعداد ۷۴ نمونه، سالم تشخیص داده شده است. در گام بعد آدرس محل سکونت نمونه ها به موقعیت مکانی تبدیل شده است. آنگاه با استفاده از اطلاعات اندازه گیری عوامل آلودگی هوای شرکت کنترل کیفیت هوای شهرداری تهران، نقشه عوامل آلودگی هوا $PM_{2.5}$ و SO_2 به صورت سالانه (از یکسال قبل از مراجعه هر نمونه به بیمارستان تا روز مراجعه فرد) برای هر نمونه تهیه شده و مقدار عوامل آلودگی هوا برای آنها استخراج شده است. در گام بعد به صورت تصادفی، ۷۰٪ از نمونه ها (۱۷۹ نمونه که ۱۲۷ نمونه بیمار و ۵۲ نمونه سالم بودند) جهت ایجاد سیستم استنتاج فازی و ۳۰٪ از نمونه ها (۷۶ نمونه که ۵۴ نمونه بیمار و ۲۲ نمونه سالم بودند) جهت آزمون سیستم استنتاج فازی ایجاد شده، انتخاب شده است. در گام بعد با استفاده از مجموعه داده آموزشی یک سیستم استنتاج فازی با استفاده از روش خوشه بندی فازی C-میانگین و تقسیم داده های آموزش به ۲۰ خوشه، بوسیله مدل ANFIS ایجاد شده است. نوع سیستم فازی ایجاد شده، سوگو بوده و دارای ۱۵ ورودی و ۱ خروجی می باشد. موتور استنتاج سیستم فازی ایجاد شده دارای ۲۰ قانون (به اندازه تعداد خوشه های در نظر گرفته شده) می باشد. به منظور ایجاد سیستم استنتاج فازی به روش خوشه بندی فازی C-میانگین از تابع $genfis3$ در محیط برنامه نویسی متلب استفاده شده است. به منظور آموزش مدل، از روش ترکیبی [23] استفاده شده است. در نهایت با استفاده از مجموعه داده آزمون، سیستم استنتاج فازی ایجاد شده مورد آزمون قرار گرفته است. همچنین به منظور مقایسه روش پیشنهادی، یکی از پر استفاده ترین روش های مورد استفاده در تحقیقات پیشین یعنی بیزین ساده، پیاده سازی شده است. به منظور پیاده سازی مدل بیزین ساده، ابتدا با استفاده از مجموعه داده آموزشی، مدل آموزش داده شده است و آنگاه با استفاده از مجموعه داده آزمون، مدل بیزین ساده مورد ارزیابی قرار گرفته است. نتایج پیاده سازی مدل های ANFIS و بیزین ساده در جدول (۲) ارائه شده است.

جدول (۲): نتایج ارزیابی و مقایسه روش پیشنهادی

ردیف	مدل	داده های آزمون	TP	TN	FP	FN	دقت (%)	حساسیت (%)	شفافیت (%)	PME (%)
۱	ANFIS	۷۶	۵۱	۱۴	۸	۳	۸۵/۵۳	۹۴/۴۴	۶۳/۶۴	۱۴/۴۷
۲	بیزین ساده	۷۶	۵۴	۲	۲۰	۰	۷۲/۶۸	۱۰۰	۹/۰۹	۲۶/۳۲

معیارهای ارزیابی مدل های مورد استفاده در جدول (۲) نشان داده شده است. مجموعه داده آزمون شامل تعداد ۵۴ نمونه با برچسب بیمار و تعداد ۲۲ نمونه با برچسب سالم بوده است. همانگونه که در جدول (۲) مشاهده می شود، مدل ANFIS با تشخیص درست برچسب ۶۵ نمونه، دارای دقت ۸۶٪ و مدل بیزین ساده با تشخیص درست برچسب ۵۶ نمونه دارای دقت ۷۴٪ بوده است. با توجه به معیار ارزیابی دقت، مدل ANFIS از دقت بالاتری برخوردار بوده است. بر اساس جدول (۲)، مدل ANFIS با تشخیص نادرست برچسب ۳ نمونه بیمار دارای حساسیت ۹۴٪ و مدل بیزین ساده با تشخیص تمامی نمونه ها با برچسب بیمار دارای حساسیت ۱۰۰٪ می باشد. با توجه به معیار ارزیابی حساسیت که در واقع نشان دهنده توانایی مدل در تشخیص نمونه های بیمار می باشد، مدل بیزین ساده توانسته است تمام نمونه های با برچسب بیمار را به درستی تشخیص دهد و نسبت به مدل ANFIS که نتوانسته است ۳ نمونه با برچسب سالم را به درستی تشخیص دهد، از حساسیت بالاتری برخوردار است. بر اساس جدول (۲)، شفافیت مدل ANFIS با تشخیص اشتباه ۸ نمونه با برچسب سالم، ۶۵٪ و شفافیت مدل بیزین ساده با تشخیص اشتباه ۲۰ نمونه با برچسب سالم، تنها ۹٪ بوده است. با توجه به معیار ارزیابی شفافیت که در واقع نشان دهنده توانایی مدل در تشخیص نمونه ها با برچسب سالم است، مدل ANFIS از عملکرد بسیار بهتری نسبت به مدل بیزین ساده برخوردار بوده است. مدل بیزین ساده تنها موفق به تشخیص درست ۲ نمونه سالم شده است، این در حالی است که مدل ANFIS بیش از نیمی از نمونه های سالم را به درستی تشخیص داده است. بر اساس جدول (۲)، خطای مدل ANFIS با تشخیص اشتباه ۱۱ نمونه ۱۴٪ و خطای مدل بیزین ساده با تشخیص اشتباه ۲۰ نمونه ۲۶٪ بوده است. با توجه به معیار ارزیابی خطا، خطای مدل بیزین ساده تقریباً ۲ برابر خطای مدل ANFIS بوده است.

PDF Compressor Free Version

۵ نتیجه گیری

تشخیص به موقع بیماری سندرم کرونری حاد بسیار مهم و کارآمد می باشد. روش های هوشمند می توانند به عنوان مکمل تشخیص پزشک مورد استفاده قرار گرفته و ارائه خدمات دهند. به منظور تشخیص هوشمند بیماری سندرم کرونری حاد بهتر است علاوه بر متغیرهای بالینی، عوامل آلودگی هوا نیز در نظر گرفته شوند، به خصوص زمانی که بیمار پایش می شود استفاده از عوامل ذکر شده بسیار حائز اهمیت می باشد. در تحقیق حاضر مدل ANFIS و بیزین ساده به منظور تشخیص بیماری سندرم کرونری حاد مورد استفاده قرار گرفت. همچنین علاوه بر متغیرهای بالینی که در تحقیقات پیشین مورد استفاده قرار گرفته است، دو عامل آلودگی هوا به دلیل تأثیر قابل ملاحظه آنها بر بیماری های قلبی عروقی، نیز مورد استفاده قرار گرفته است. بر اساس معیارهای ارزیابی دقت، شفافیت و خطا، مدل ANFIS نسبت به مدل بیزین ساده از عملکرد بالاتری برخوردار بوده است. مدل بیزین ساده با توانایی بالا در تشخیص درست برچسب تمام نمونه های بیمار، از حساسیت بالاتری نسبت به مدل ANFIS برخوردار بوده است. مدل ANFIS به منظور تشخیص بهتر بیماری از عملکرد بالاتری برخوردار بوده و به منظور استفاده در سیستم های هوشمند تشخیص بیماری سندرم کرونری حاد توصیه می گردد. نتایج تحقیق با نتایج تحقیقات پیشین مطابقت دارد [11]. مقایسه عملکرد روش پیشنهادی با سایر روش های یادگیری ماشین و داده کاوی به عنوان پیشنهاد برای تحقیقات آتی مطرح می گردد.

مراجع:

- [1] World Health Organization, World Health Organization–Noncommunicable Diseases (NCD) Country Profiles. WHO Geneva, Switzerland, 2018.
- [2] American Heart Association, “What Is a Heart Attack?,” 2015.
- [3] N. Z. R. C. Australian Resuscitation Council, “Acute Coronary Syndromes: Introduction to Acute Coronary Syndromes. ARC and NZRC Guideline 2011,” Emerg. Med. Australas., vol. 23, no. 3, pp. 299–301, 2011.
- [4] A. A. Bavry and D. Bhatt, Managing Acute Coronary Syndromes in Clinical Practice. Springer, 2011.
- [5] S. Ghumbre, C. Patil, and A. Ghatol, “Heart disease diagnosis using support vector machine,” 2011.
- [6] W.-J. Yi and J. Saniie, “Patient centered real-time mobile health monitoring system,” E-Health Telecommun. Syst. Netw., vol. 5, no. 04, p. 75, 2016.
- [7] T. A. Jilani, H. Yasin, M. Yasin, and C. Ardil, “Acute coronary syndrome prediction using data mining techniques-an application,” World Acad. Sci. Eng. Technol., vol. 59, no. 4, pp. 295–299, 2009.
- [8] C. C. Wu, W. D. Hsu, M. M. Islam, T. N. Poly, H. C. Yang, P. A. A. Nguyen, Y. C. Wang, and Y. C. J. Li, ‘An artificial intelligence approach to early predict non-ST-elevation myocardial infarction patients with chest pain’, Comput. Methods Programs Biomed., vol. 173, pp. 109–117, 2019.
- [9] G. Manogaran, R. Varatharajan, and M. K. Priyan, “Hybrid recommendation system for heart disease diagnosis based on multiple kernel learning with adaptive neuro-fuzzy inference system,” Multimed. Tools Appl., vol. 77, no. 4, pp. 4379–4399, 2018.
- [10] R. Chitra and V. Seenivasagam, “Heart attack prediction system using Fuzzy C Means classifier,” IOSR J. Comput. Eng., vol. 14, no. 2, pp. 23–31, 2013.
- [11] D. Chandna, “Diagnosis of heart disease using data mining algorithm,” Int. J. Comput. Sci. Inf. Technol., vol. 5, no. 2, pp. 1678–1680, 2014.
- [12] D. E. Warburton, S. S. Bredin, E. M. Shellington, C. Cole, A. de Faye, J. Harris, D. D. Kim, and A. Abelsohn, ‘A systematic review of the short-term health effects of air pollution in persons living with coronary heart disease’, J. Clin. Med., vol. 8, no. 2, p. 274, 2019.
- [13] X. Ye, L. Peng, H. Kan, W. Wang, F. Geng, Z. Mu, J. Zhou, and D. Yang., “Acute effects of particulate air pollution on the incidence of coronary heart disease in Shanghai, China,” PLoS One, vol. 11, no. 3, p. e0151119, 2016.
- [14] T. Siponen, T. Yli-Tuomi, M. Aurela, H. Dufva, R. Hillamo, M.-R. Hirvonen, K. Huttunen, J. Pekkanen, A. Pennanen, I. Salonen, P. Tiittanen, R. O Salonen, and T. Lanki, “Source-specific fine particulate air pollution and systemic inflammation in ischaemic heart disease patients,” Occup. Environ. Med., vol. 72, no. 4, pp. 277–283, 2015.
- [15] G. Li, Q. Zeng, and X. Pan, “Disease burden of ischaemic heart disease from short-term outdoor air pollution exposure in Tianjin, 2002–2006,” Eur. J. Prev. Cardiol., vol. 23, no. 16, pp. 1774–1782, 2016.
- [16] M. Shakerkhatibi, I. Dianat, M. A. Jafarabadi, R. Azak, and A. Kousha, “Air pollution and hospital admissions for cardiorespiratory diseases in Iran: artificial neural network versus conditional logistic regression,” Int. J. Environ. Sci. Technol., vol. 12, no. 11, pp. 3433–3442, 2015.
- [17] M. Sadeghi, A. Ahmadi, A. Baradaran, N. Masoudipoor, and S. Frouzandeh, “Modeling of the relationship between the environmental air pollution, clinical risk factors, and hospital mortality due to myocardial infarction in Isfahan, Iran,” J. Res. Med. Sci. Off. J. Isfahan Univ. Med. Sci., vol. 20, no. 8, p. 757, 2015.
- [18] K. J. Overbaugh, “Acute coronary syndrome,” AJN Am. J. Nurs., vol. 109, no. 5, pp. 42–52, 2009.
- [19] M. K. Hong and E. Herzog, Acute Coronary Syndrome: Multidisciplinary and Pathway-based Approach. Springer Science & Business Media, 2009.
- [20] L. A. Zadeh, “Fuzzy logic and approximate reasoning,” Synthese, vol. 30, no. 3, pp. 407–428, 1975.
- [21] A. Sengur, “Wavelet transform and adaptive neuro-fuzzy inference system for color texture classification,” Expert Syst. Appl., vol. 34, no. 3, pp. 2120–2128, 2008.
- [22] E. D. Übeyli, “Adaptive neuro-fuzzy inference system employing wavelet coefficients for detection of ophthalmic arterial disorders,” Expert Syst. Appl., vol. 34, no. 3, pp. 2201–2209, 2008.
- [23] J.-S. Jang, “ANFIS: adaptive-network-based fuzzy inference system,” IEEE Trans. Syst. Man Cybern., vol. 23, no. 3, pp. 665–685, 1993.
- [24] H.-J. Oh and B. Pradhan, “Application of a neuro-fuzzy model to landslide-susceptibility mapping for shallow landslides in a tropical hilly area,” Comput. Geosci., vol. 37, no. 9, pp. 1264–1276, 2011.

PDF Compressor Free Version



- [25] L.-C. Ying and M.-C. Pan, "Using adaptive network based fuzzy inference system to forecast regional electricity loads," *Energy Convers. Manag.*, vol. 49, no. 2, pp. 205–211, 2008.
- [26] T. Takagi and M. Sugeno, "Fuzzy identification of systems and its applications to modeling and control," *IEEE Trans. Syst. Man Cybern.*, no. 1, pp. 116–132, 1985.
- [27] Y.-M. Wang and T. M. Elhag, "An adaptive neuro-fuzzy inference system for bridge risk assessment," *Expert Syst. Appl.*, vol. 34, no. 4, pp. 3099–3106, 2008.
- [28] J. Han, J. Pei, and M. Kamber, *Data mining: concepts and techniques*. Elsevier, 2011.
- [29] K. Uyar and A. İlhan, "Diagnosis of heart disease using genetic algorithm based trained recurrent fuzzy neural networks," *Procedia Comput. Sci.*, vol. 120, pp. 588–593, 2017.
- [30] E. D. Grech and D. R. Ramsdale, "Acute coronary syndrome: unstable angina and non-ST segment elevation myocardial infarction," *Bmj*, vol. 326, no. 7401, pp. 1259–1261, 2003.
- [31] H. Patel, A. Rosengren, and I. Ekman, "Symptoms in acute coronary syndromes: does sex make a difference?," *Am. Heart J.*, vol. 148, no. 1, pp. 27–33, 2004.



Network on Research and Postgraduate Education in Biophysics, Biotechnology and Environmental Health

Intelligent Diagnosis of Acute Coronary Syndrome by Adaptive Neuro-Fuzzy Inference System Based on a Combination of Clinical Information and Air Pollution Data

Iman Zandi¹, Mahmoud Reza Delavar^{2*}, Leila Shahmoradi³, Mohammad Javad Alemzadeh-Ansari⁴

¹ M.Sc. Graduated, School of Surveying and Geospatial Engineering, College of Engineering, University of Tehran, Tehran, Iran.

² Center of Excellence in Geomatic Engineering in Disaster Management, School of Surveying and Geospatial Engineering, College of Engineering, University of Tehran, Tehran, Iran.

³ Health Information Management Department, School of Allied Medical Sciences, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

⁴ Rajaie Cardiovascular Medical and Research Center, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
mdelavar@ut.ac.ir

Abstract— Acute Coronary Syndrome (ACS) is one of the most dangerous and sensitive Cardiovascular Diseases that can lead to death if delayed in diagnosis and treatment. Intelligent diagnostic methods can assist physicians' decision-making in the emergency department or before the hospital to reduce delays in the initial diagnosis of the disease. In previous research, only clinical variables of patients have been used for intelligent diagnosis of the disease, while other factors such as air pollution can play a significant role in the incidence and exacerbation of Cardiovascular disease. In the present study, in order to intelligently diagnose ACS based on the integration of clinical variables and air pollution factors, the model of Adaptive Neuro-Fuzzy Inference System (ANFIS) and Naïve Bayes (NB) have been used. Air pollution factors have been calculated and extracted annually for the samples using Geospatial Information Systems. The implementation results showed that the ANFIS with 86 % Accuracy has better performance than the NB. Also, the NB has a higher sensitivity than the ANFIS with the correct diagnosis of all patient samples. The ANFIS with 64% Specificity has a much higher performance in detecting healthy samples than the NB (9% Specificity).

Keywords—Acute Coronary Syndrome, Air Pollution, Geospatial Information Systems, Adaptive Neuro-Fuzzy Inference System, Naïve Bayes

شبیه سازی عددی سریع یک مدل ریاضی کسری بیماری کووید-۱۹

آمنه طالعی^{*}، اعظم جعفری

دانشکده ریاضی، دانشگاه صنعتی شیراز، شیراز، ایران
^{*}a.taleei@sutech.ac.ir

چکیده: اخیراً انواع مختلفی از مدل های ریاضی در توصیف داده های بالینی موجود برای بیماری کروناویروس در نظر گرفته شده اند. مدل سازی ریاضی و شبیه سازی محاسباتی ابزارهای مؤثری هستند که به تلاش های جهانی برای تخمین پارامترهای کلیدی کمک می کنند. در این مقاله قصد داریم یک شبیه سازی عددی سریع و مؤثر برای مدل کسری *SEIPAHRF* انجام دهیم.

کلید واژه ها: شبیه سازی عددی سریع، مدل کسری *SEIPAHRF*، مشتق کسری کاپوتو، کووید-۱۹، معادلات دیفرانسیل کسری.

۱. مقدمه

در دسامبر ۲۰۱۹ میلادی (آذرماه ۱۳۹۸ خورشیدی) یک ویروس جدید متعلق به گونه کروناویروس در وهان چین کشف شد. این ویروس توجه جهانی را به خود جلب کرد و به سرعت در جهان گسترش یافت. مطالعه و تحلیل گسترش بیماری های واگیردار از طریق مدل های ریاضی به ابزار مهمی برای درک نمونه های اولیه اپیدمیولوژیک بیماری ها مانند گسترش، مدت زمان اپیدمی و بار آن بر جمعیت تبدیل شده است. همه گیری کووید-۱۹ دلیل هزاران عفونت تایید شده همراه با مرگ و میر بسیار در سراسر جهان به عنوان یکی از بزرگ ترین تهدیدهای جهانی می باشد. در حال حاضر مدل های ریاضی بسیاری برای رفتار دینامیک انتقال بیماری های عفونی موجود می باشد. چنین مدل هایی نقش مهمی در کمک به تعیین کمیت کنترل بیماری های عفونی احتمالی و استراتژی های کاهش آن ایجاد می کنند. به تازگی، توجه زیادی در مورد مدل هایی با معادلات مرتبه کسری در بیماری های همه گیر در نظر گرفته شده است [۳]. مهم ترین ویژگی این مدل ها اثر حافظه آن ها است که در معادلات دیفرانسیل معمولی ظاهر نمی شود. اگر چه تاکنون روش های مدل سازی متعددی برای بیماری کروناویروس پیش بینی شده است، اما هنوز می توان موارد زیادی را بهبود بخشید. لذا برای درک مسایل دنیای واقعی و تجزیه و تحلیل وضعیت واقعی، مدل سازی براساس مشتق مرتبه کسری از اهمیت ویژه ای برخوردار است. اخیراً مدل مرتبه کسری *SEIPAHRF* توسط دایو^۱ و همکاران [۴] برای تحلیل رفتار کووید-۱۹ بیان شده است. این مدل مرتبه کسری به خوبی شیوع کووید-۱۹ را در اسپانیا با مرتبه $\alpha = 0.85$ و در پرتغال با مرتبه $\alpha = 0.75$ توصیف می کند. در این مقاله قصد داریم به ارایه یک شبیه سازی سریع و مؤثر برای مدل مرتبه کسری *SEIPAHRF* بپردازیم. در این مدل، مشتق زمان-کسری کاپوتو از مرتبه $\alpha \in (0, 1)$ است که به صورت زیر بیان می شود:

$$({}^C D_{\alpha, t}^\alpha f(t)) = \frac{1}{\Gamma(1-\alpha)} \int_0^t (t-s)^{-\alpha} f'(s) ds, \quad (1)$$

¹Ndairou

PDF Compressor Free Version



Network on Research and Postgraduate Education in Biophysics, Biotechnology and Environmental Health

که در آن $\Gamma(1 - \alpha) = \int_0^\infty t^{-\alpha} \exp(t) dt$ تابع گاما است.

۲. مدل کسری $SEIPAHRF$

ابتدا به معرفی مدل کسری $SEIPAHRF$ می‌پردازیم [۲]. فرض کنیم کل جمعیت N ، در طول دوره مطالعه ثابت است. این مدل ریاضی دارای ۸ جز است که منجر به سیستم ۸ معادله مرتبه کسری می‌شود. به عنوان مراحل مختلف انتقال ویروس، افراد گروه بندی شده در طبقه های جداگانه قرار می‌گیرند. متغیرهای این مدل به صورت زیر می‌باشند:

$$S(t) + E(t) + I(t) + P(t) + A(t) + H(t) + R(t) + F(t) = N,$$

که در آن متغیر S برای افراد حساس، E افراد در معرض عفونی، I افراد علامت دار و عفونی، P افراد انتقال دهنده، A افراد عفونی بدون علامت، H افراد بستری در بیمارستان، R افراد بهبود یافته و F افراد فوت شده در نظر گرفته شده‌اند. بنابراین، سیستم مرتبه کسری کاپوتو که مدل را توصیف می‌کند، به صورت زیر بیان می‌گردد:

$$(2) \quad \begin{cases} {}^C D^\alpha S(t_n) &= -\beta \frac{I(t_{n-1})}{N} S(t_{n-1}) - \ell \beta \frac{H(t_{n-1})}{N} S(t_{n-1}) - \beta' \frac{P(t_{n-1})}{N} S(t_{n-1}), \\ {}^C D^\alpha E(t_n) &= \beta \frac{I(t_{n-1})}{N} S(t_n) + \ell \beta \frac{H(t_{n-1})}{N} S(t_n) + \beta' \frac{P(t_{n-1})}{N} S(t_n) - \kappa E(t_{n-1}), \\ {}^C D^\alpha I(t_n) &= \kappa \rho_1 E(t_n) - (\gamma_a + \gamma_i) I(t_{n-1}) - \delta_i I(t_{n-1}), \\ {}^C D^\alpha P(t_n) &= \kappa \rho_2 E(t_n) - (\gamma_a + \gamma_i) P(t_{n-1}) - \delta_p P(t_{n-1}), \\ {}^C D^\alpha A(t_n) &= \kappa(1 - \rho_1 - \rho_2) E(t_n), \\ {}^C D^\alpha H(t_n) &= \gamma_a(I(t_n) + P(t_n)) - \gamma_r H(t_{n-1}) - \delta_h H(t_{n-1}), \\ {}^C D^\alpha R(t_n) &= \gamma_i(I(t_n) + P(t_n)) + \gamma_r H(t_n), \\ {}^C D^\alpha F(t_n) &= \delta_i I(t_n) + \delta_p P(t_n) + \delta_h H(t_n). \end{cases}$$

به طوری که β ضریب انتقال انسان به انسان، β' انتقال ناشی از انتقال دهنده‌ها، ℓ میزان انتقال نسبی بیماران بستری در بیمارستان، κ میزان خروج یک فرد از طبقه در معرض عفونی، ρ_1 نسبت پیشرفت از طبقه E به I ، ρ_2 نرخ افراد در معرض عفونی که به انتقال دهنده‌ها تبدیل می‌شود، $1 - \rho_1 - \rho_2$ نسبت پیشرفت از طبقه افراد عفونی بدون علامت، γ_a میانگین میزان بستری شدن افراد علامت دار و انتقال دهنده‌ها، γ_i میزان بهبودی بدون بستری در بیمارستان، γ_r میزان بهبودی بیماران بستری در بیمارستان، δ_i میزان مرگ و میر ناشی از افراد آلوده، δ_p میزان مرگ و میر ناشی از افراد انتقال دهنده‌ها و δ_h میزان مرگ و میر ناشی از افراد بستری در بیمارستان در نظر گرفته شده‌اند.

۳. شبیه سازی سریع مدل کسری

در این بخش به ارزیابی سریع برای تقریب مشتق کسری کاپوتو (۱) در زمان t_n می‌پردازیم. ابتدا انتگرال را به دو قسمت موضعی و تاریخی تقسیم می‌کنیم. بنابراین داریم:

$$(3) \quad \begin{aligned} {}^C D_{\alpha,t}^\alpha f^{t_n} &= \frac{1}{\Gamma(1-\alpha)} \int_0^{t_n} \frac{f'(s)}{(t_n-s)^\alpha} ds \\ &= \frac{1}{\Gamma(1-\alpha)} \int_0^{t_{n-1}} \frac{f'(s)}{(t_n-s)^\alpha} ds + \frac{1}{\Gamma(1-\alpha)} \int_{t_{n-1}}^{t_n} \frac{f'(s)}{(t_n-s)^\alpha} ds \\ &:= C_h(t_n) + C_\ell(t_n), \end{aligned}$$

که $C_\ell(t_n)$ و $C_h(t_n)$ به ترتیب قسمت تاریخی و موضعی را مشخص می‌کنند.

PDF Compressor Free Version



Network on Research and Postgraduate Education in Biophysics, Biotechnology and Environmental Health

برای قسمت موضعی، تقریب به صورت زیر می باشد:

$$C_{\ell}(t_n) \approx \frac{f(t_n) - f(t_{n-1})}{\tau_n^{\alpha} \Gamma(1-\alpha)} \int_{t_{n-1}}^{t_n} \frac{1}{(t_n - s)^{\alpha}} ds$$

$$= \frac{1}{\Gamma(2-\alpha)} \frac{f(t_n) - f(t_{n-1})}{\tau_n^{\alpha}}. \quad (4)$$

برای قسمت تاریخی، تقریب به صورت زیر می باشد:

$$C_h(t_n) \approx \frac{1}{\Gamma(1-\alpha)} \left[\frac{f(t_{n-1})}{\tau_n^{\alpha}} - \frac{f(t_0)}{t_n^{\alpha}} - \alpha \sum_{i=1}^{N_{\exp}} w_i \int_0^{t_{n-1}} e^{-(t_n-\tau)s_i} f(\tau) d\tau \right]$$

$$= \frac{1}{\Gamma(1-\alpha)} \left[\frac{f(t_{n-1})}{\tau_n^{\alpha}} - \frac{f(t_0)}{t_n^{\alpha}} - \alpha \sum_{i=1}^{N_{\exp}} w_i F_{hist,i}(t_n) \right], \quad (5)$$

به طوری که

$$F_{hist,i}(t_n) = e^{-s_i \tau_n} F_{hist,i}(t_{n-1}) + \frac{e^{-s_i \tau_n}}{s_i^{\alpha} \tau_{n-1}^{1-\alpha}} \left[(e^{-s_i \tau_{n-1}} - 1 + s_i \tau_{n-1}) f(t_{n-1}) \right. \\ \left. + (1 - e^{-s_i \tau_{n-1}} - e^{-s_i \tau_{n-1}} s_i \tau_{n-1}) f(t_{n-2}) \right],$$

است. $\tau_n = t_n - t_{n-1}$ از ترکیب معادلات (4) و (5) داریم [1]:

$$C_{D_{\alpha,t}^{\alpha}} f(t_n) \approx \frac{f^n - f^{n-1}}{\tau_n^{\alpha} \Gamma(2-\alpha)} + \frac{1}{\Gamma(1-\alpha)} \left[\frac{f^{n-1}}{\tau_n^{\alpha}} - \frac{f^0}{t_n^{\alpha}} - \alpha \sum_{i=1}^{N_{\exp}} w_i F_{hist,i}(t_n) \right]. \quad (6)$$

حال به منظور گسسته سازی دستگاه معادلات دیفرانسیل (2) با استفاده از تقریب (6) برای مشتق کسری کاپوتو در زمان t_n خواهیم داشت:

$$\begin{cases} S^n = \frac{1}{b_n^{(n,\alpha)}} \left[\sum_{k=1}^{n-1} (b_{k+1}^{(n,\alpha)} - b_k^{(n,\alpha)}) S^k + b_1^{(n,\alpha)} S^0 \right] - \frac{\Gamma(1-\alpha)}{b_n^{(n,\alpha)}} \left(\beta \frac{I^{n-1}}{N} + \ell \beta \frac{H^{n-1}}{N} + \beta' \frac{P^{n-1}}{N} \right) S^{n-1}, \\ E^n = \frac{1}{b_n^{(n,\alpha)}} \left[\sum_{k=1}^{n-1} (b_{k+1}^{(n,\alpha)} - b_k^{(n,\alpha)}) E^k + b_1^{(n,\alpha)} E^0 \right] \\ + \frac{\Gamma(1-\alpha)}{b_n^{(n,\alpha)}} \left(\beta \frac{I^{n-1}}{N} S^n + \ell \beta \frac{H^{n-1}}{N} S^n + \beta' \frac{P^{n-1}}{N} S^n - \kappa E^{n-1} \right), \\ I^n = \frac{1}{b_n^{(n,\alpha)}} \left[\sum_{k=1}^{n-1} (b_{k+1}^{(n,\alpha)} - b_k^{(n,\alpha)}) I^k + b_1^{(n,\alpha)} I^0 \right] + \frac{\Gamma(1-\alpha)}{b_n^{(n,\alpha)}} \left(\kappa \rho_1 E^n - (\gamma_a + \gamma_i) I^{n-1} - \delta_i I^{n-1} \right), \\ P^n = \frac{1}{b_n^{(n,\alpha)}} \left[\sum_{k=1}^{n-1} (b_{k+1}^{(n,\alpha)} - b_k^{(n,\alpha)}) P^k + b_1^{(n,\alpha)} P^0 \right] + \frac{\Gamma(1-\alpha)}{b_n^{(n,\alpha)}} \left(\kappa \rho_2 E^n - (\gamma_a + \gamma_i) P^{n-1} - \delta_p P^{n-1} \right), \\ A^n = \frac{1}{b_n^{(n,\alpha)}} \left[\sum_{k=1}^{n-1} (b_{k+1}^{(n,\alpha)} - b_k^{(n,\alpha)}) A^k + b_1^{(n,\alpha)} A^0 \right] + \frac{\Gamma(1-\alpha)}{b_n^{(n,\alpha)}} \left(\kappa (1 - \rho_1 - \rho_2) E^n \right), \\ H^n = \frac{1}{b_n^{(n,\alpha)}} \left[\sum_{k=1}^{n-1} (b_{k+1}^{(n,\alpha)} - b_k^{(n,\alpha)}) H^k + b_1^{(n,\alpha)} H^0 \right] + \frac{\Gamma(1-\alpha)}{b_n^{(n,\alpha)}} \left(\gamma_a (I^n + P^n) - \gamma_r H^{n-1} - \delta_h H^{n-1} \right), \\ R^n = \frac{1}{b_n^{(n,\alpha)}} \left[\sum_{k=1}^{n-1} (b_{k+1}^{(n,\alpha)} - b_k^{(n,\alpha)}) R^k + b_1^{(n,\alpha)} R^0 \right] + \frac{\Gamma(1-\alpha)}{b_n^{(n,\alpha)}} \left(\gamma_i (I^n + P^n) + \gamma_r H^n \right), \\ F^n = \frac{1}{b_n^{(n,\alpha)}} \left[\sum_{k=1}^{n-1} (b_{k+1}^{(n,\alpha)} - b_k^{(n,\alpha)}) F^k + b_1^{(n,\alpha)} F^0 \right] + \frac{\Gamma(1-\alpha)}{b_n^{(n,\alpha)}} \left(\delta_i I^n + \delta_p P^n + \delta_h H^n \right). \end{cases} \quad (7)$$

به طوری که

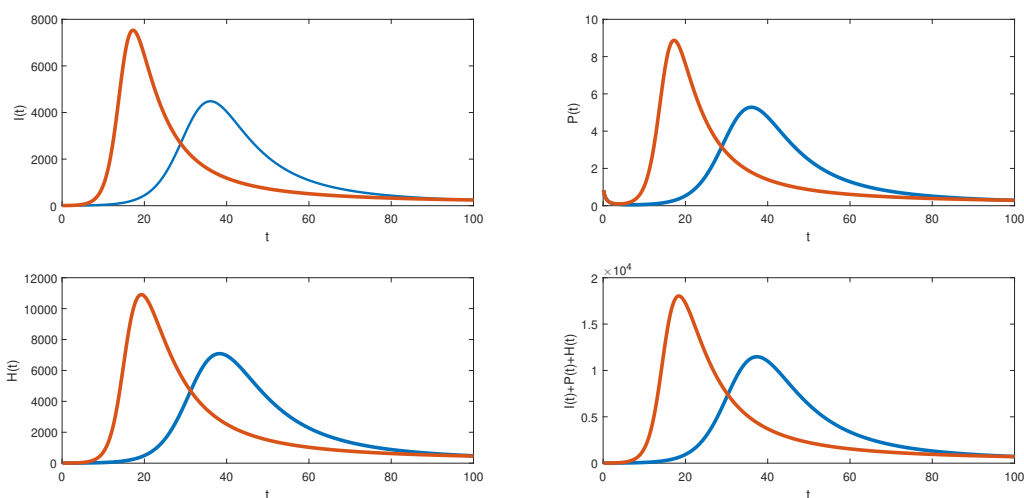
$$b_k^{(n,\alpha)} = \begin{cases} \sum_{i=1}^{N_{\exp}} w_i \frac{1}{\tau_k} \int_{t_{k-1}}^{t_k} e^{-\tau_i(t_n-\tau)} d\tau, & k = 1, 2, \dots, n-1, \\ \frac{1}{\tau_n} \int_{t_{n-1}}^{t_n} \frac{d\tau}{(t_n-\tau)^{\alpha}}, & k = n. \end{cases}$$

PDF Compressor Free Version

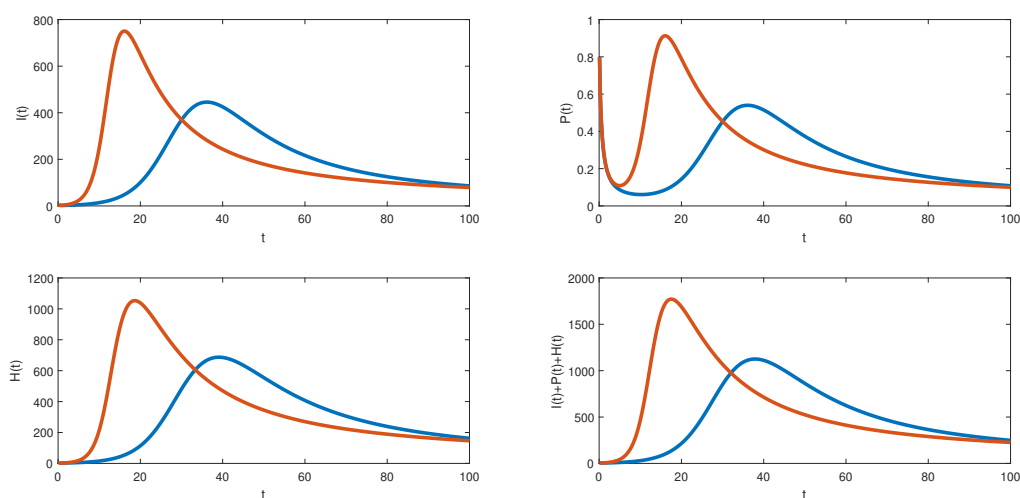


۴. نتایج عددی

در این بخش، شبیه‌سازی عددی را در دو منطقه اسپانیا و پرتغال نشان خواهیم داد تا نمای وسیعی از تکامل زمانی جمعیت‌های آلوده نشان داده شود. شکل‌های ۱ و ۲ شبیه‌سازی عددی رفتار دینامیکی افراد آلوده (I)، افراد انتقال دهنده (P)، افراد بستری در بیمارستان (H) و موارد تجمعی عفونت‌ها ($I + P + H$) را به ترتیب برای اسپانیا و پرتغال نشان می‌دهند. لازم به ذکر است که برای شبیه‌سازی رفتار دینامیکی مدل، از پارامترهای مرجع [۴] استفاده کرده‌ایم.



شکل ۱: روند انتقال دینامیکی برای اسپانیا با $\alpha = 0.85$ (آبی) $\beta = 1.55$ و قرمز $\beta = 3.55$



شکل ۲: روند انتقال دینامیکی برای پرتغال با $\alpha = 0.75$ (آبی) $\beta = 1.55$ و قرمز $\beta = 3.55$

PDF Compressor Free Version



مراجع

- [1] Jiang S. D., Zhang J. W., Zhang Q. and Zhang Z. M., "Fast evaluation of the Caputo fractional derivative and its applications to fractional diffusion equations", *Communications in Computational Physics*, **21**, 650-678 (2017).
- [2] Ndaïrou F., and Torres D. F., "Mathematical Analysis of a Fractional COVID-19 Model Applied to Wuhan, Spain and Portugal", *Axioms*, **10**, 135 (2021).
- [3] Ndaïrou F., Area I., Nieto J. J. and Torres D. F., "Mathematical modeling of COVID-19 transmission dynamics with a case study of Wuhan", *Chaos, Solitons and Fractals*, **135**, 109846 (2020).
- [4] Ndaïrou F., Area I., Nieto J. J., Silva C. J., and Torres D. F., "Fractional model of COVID-19 applied to Galicia, Spain and Portugal", *Chaos, Solitons and Fractals*, **144**, 110652 (2021).

Fast Numerical Simulation of a Fractional Mathematical Model of the COVID-19 Disease

Ameneh Taleei, Azam Jafari

Faculty of Mathematics, Shiraz University of Technology, Shiraz, Iran

a.taleei@sutech.ac.ir

Abstract— Recently, various types of mathematical models have been considered in describing the available clinical data for coronavirus disease. Mathematical modeling and computation simulation are effective tools that contribute to global efforts to estimate key parameters. In this paper, we intend to perform a fast and effective numerical simulation for the SEIPAHRF fractional model.

Keywords—Fast numerical simulation, SEIPAHRF fractional model, Caputo fractional derivative, COVID-19, Fractional differential equations.



Network on Research and Postgraduate Education in Biophysics, Biotechnology and Environmental Health

شبیه‌سازی عددی زیست‌حسگر چندلایه با استفاده از روش تفاضل متناهی فشرده

آمنه طالعی*, راضیه حسن پور، اسماعیل حسام الدینی

دانشکده ریاضی، دانشگاه صنعتی شیراز، شیراز، ایران

a.taleei@sutech.ac.ir

چکیده: پیشرفت زیست‌حسگرها در علوم مختلف پزشکی، صنایع غذایی، صنایع شیمیایی، تولید محصولات دارویی و غیره موجب گردیده تا مطالعه آن‌ها بسیار حایز اهمیت باشد. در این مقاله، به شبیه‌سازی عددی مدل زیست‌حسگر چند لایه با استفاده از روش تفاضل متناهی فشرده می‌پردازیم.

کلید واژه‌ها: روش تفاضل متناهی فشرده، زیست‌حسگر چندلایه، شبیه‌سازی عددی، معادله نفوذ-واکنش، مدل دو بخشی.

۱. مقدمه

زیست‌حسگرها در سال‌های اخیر توجه محققان را در طیف گسترده‌ای از علوم به خود جلب نموده‌اند [۶]. اساس کار زیست‌حسگرها تبدیل پاسخ بیولوژیکی به یک پیام است که با شبیه‌سازی عددی می‌توان عملکرد زیست‌حسگر و پیام دریافتی از آن را بدون نیاز به انجام آزمایش‌های پرهزینه و زمان‌بر مورد مطالعه قرار داد [۲]. عملکرد زیست‌حسگرها را اغلب می‌توان با معادلات دیفرانسیل غیرخطی مدل کرد که حل تحلیلی آن‌ها در بسیاری از موارد به دلیل جمله غیرخطی حاکم بر معادلات تنها در شرایط خاص و با اعمال محدودیت‌هایی امکان‌پذیر است [۴]. بنابراین به دلیل محدودیت‌ها و مشکلاتی که در حل تحلیلی مدل ریاضی زیست‌حسگر وجود دارد، شبیه‌سازی عددی عملکرد آن‌ها بسیار حایز اهمیت است. باروناس و همکاران با استفاده از روش تفاضل متناهی به شبیه‌سازی عددی عملکرد زیست‌حسگرها پرداخته‌اند [۳]. ابجدیان و طالعی روش توابع پایه شعاعی را برای شبیه‌سازی عددی زیست‌حسگرها مورد بررسی قرار دادند [۱، ۲]. در این مقاله قصد داریم مدل ریاضی زیست‌حسگر چندلایه را با استفاده از روش تفاضل متناهی فشرده مورد بررسی قرار دهیم.

۲. مدل ریاضی زیست‌حسگر چند لایه

نفوذ سوبسترا و محصول، توسط معادلات نفوذ-واکنش با جمله غیرخطی طرح میکائیلیس-متن مدل‌سازی می‌شود و در هر لایه از زیست‌حسگر، معادلاتی به صورت زیر خواهیم داشت:

$$(1) \quad \frac{\partial S^{(k)}}{\partial t} = D_S^{(k)} \frac{\partial^2 S^{(k)}}{\partial x^2} - \frac{V_{max}^{(k)} S^{(k)}}{K_M^{(k)} + S^{(k)}}, \quad \frac{\partial P^{(k)}}{\partial t} = D_P^{(k)} \frac{\partial^2 P^{(k)}}{\partial x^2} + \frac{V_{max}^{(k)} S^{(k)}}{K_M^{(k)} + S^{(k)}},$$

$$x \in (a_{k-1}, a_{k-1} + d_k), \quad a_k = a_{k-1} + d_k, \quad k = 1, 2, \dots, K,$$

که در آن k نشان‌دهنده شماره لایه آنزیم است و d_k ضخامت لایه k ام را نشان می‌دهد. متغیرهای S و P به ترتیب متناظر با غلظت سوبسترا و محصول می‌باشند. $x = a_0$ سطح الکتروود، در حالی که $x = a_K$ مرز بین غشای آنزیمی و محلول کلی را نشان می‌دهد.

PDF Compressor Free Version

با توجه به اینکه عملکرد زیست حسگر زمانی آغاز می شود که سوبسترا در سطح لایه فوقانی ظاهر شود بنابراین شرایط اولیه زیر را برای سوبسترا خواهیم داشت:

$$(2) \quad S^{(k)}(x, 0) = 0, \quad x \in [a_{k-1}, a_k], \quad k = 1, 2, \dots, K-1, \quad S^{(K)}(a_K, 0) = S_0.$$

از آنجاکه در ابتدا هیچ محصولی در کل دامنه وجود ندارد بنابراین داریم:

$$(3) \quad P^{(k)}(x, 0) = 0, \quad x \in [a_{k-1}, a_k], \quad k = 1, 2, \dots, K.$$

در سطح الکتروود شرایط مرزی زیر را داریم:

$$(4) \quad D_S^{(1)} \frac{\partial S^{(1)}}{\partial x} \Big|_{x=0} = 0, \quad P^{(1)}(0, t) = 0.$$

همچنین غلظت سوبسترا و محصول بر روی سطح آنزیم لایه فوقانی در طول عملکرد زیست حسگر ثابت است:

$$(5) \quad S^{(K)}(a_K, t) = S_0, \quad P^{(K)}(a_K, t) = 0, \quad t > 0.$$

پاسخ زیست حسگر، در حقیقت شارش ماده الکترو فعال یا همان محصول، در سطح الکتروود است که منجر به جریان الکتریکی می شود. جریان اندازه گیری شده به طور صریح از قوانین فیک و فارادی به دست می آید و متناسب با شیب غلظت محصول در سطح الکتروود می باشد که به صورت زیر محاسبه می شود:

$$(6) \quad i(t) = n_e F D_P \frac{\partial P}{\partial x} (0, t),$$

به طوریکه در آن F ثابت فارادی است و n_e تعداد الکترون هایی است که در انتقال شار نقش دارد.

۳. روش تفاضل متناهی فشرده

یکی از نسخه های روش تفاضل متناهی که به روش تفاضل متناهی فشرده معروف است امروزه بسیار مورد استفاده قرار گرفته است [۵]. در روش تفاضل متناهی فشرده پیشنهادی، در ابتدا یک شبکه در نظر می گیریم که در آن اندازه شبکه با $h = \frac{L}{\theta + M - 1}$ انتخاب می شود و نقاط شبکه به صورت زیر هستند:

$$(7) \quad x_0 = 0, \quad x_1 = \theta h, \quad \dots, \quad x_i = (\theta + i - 1)h, \quad i = 2, 3, \dots, M-1, \quad x_M = L.$$

پارامتر θ یک مقدار ثابت است که باید تعیین شود و M تعداد زیر فاصله ها در بازه $[0, L]$ است.

در نقاط داخلی $(3 \leq i \leq M-3)$ ، x_i مشتق مرتبه دوم u_{xx} (به منظور سادگی u'' می نویسیم) به وسیله یک طرح تفاضل متناهی فشرده ضمنی از مرتبه هشت تقریب زده می شود:

$$(8) \quad \beta_3 u_{i-2}'' + \alpha_3 u_{i-1}'' + u_i'' + \alpha_2 u_{i+1}'' + \beta_2 u_{i+2}'' = b_3 \frac{u_{i+2} - 2u_i + u_{i-2}}{4h^2} + a_3 \frac{u_{i+1} - 2u_i + u_{i-1}}{h^2},$$

که در آن $\alpha_3 = \frac{344}{1179}$ ، $\beta_3 = \frac{38\alpha_3 - 9}{214}$ ، $\alpha_2 = \frac{696 - 1191\alpha_3}{428}$ و $b_3 = \frac{2454\alpha_3 - 294}{535}$ می باشند. اگر در ابتدای بازه شرط مرزی دیریکله داشته باشیم، ابتدا یک طرح تفاضل متناهی فشرده در نقطه $x_1 = \theta h$ به صورت زیر در نظر گرفته می شود:

PDF Compressor Free Version



Network on Research and Postgraduate Education in Biophysics, Biotechnology and Environmental Health

$$(9) \quad \alpha_1 u''_0 + u''_1 + \beta_1 u''_2 + \gamma_1 u''_3 = b_1 \frac{u_3 - u_1}{h^2} + a_1 \frac{u_2 - u_1}{h^2} - c_1 \frac{u_1 - u_0}{h^2},$$

که در آن $a_1, b_1, c_1, \gamma_1, \beta_1$ و $\theta \geq 0$ ثابت‌هایی هستند که باید تعیین شوند. برای این کار بسط تیلور هر جمله از معادله (۹) را حول نقطه x_1 می‌نویسیم. با مساوی قرار دادن ضرایب طرفین و در نظر گرفتن $\theta = \sqrt{\frac{19+4\sqrt{15}}{11}} - 1$ مقادیر مجهول مشابه [۵] به دست می‌آیند. سپس یک طرح تفاضل متناهی فشرده را در نقطه $x = (\theta + 1)h$ به صورت زیر در نظر می‌گیریم:

$$(10) \quad \alpha_2 u''_0 + \beta_2 u''_1 + u''_2 + \gamma_2 u''_3 + \eta_2 u''_4 = a_2 \frac{u_3 - 2u_2 + u_1}{h^2} + b_2 \frac{u_4 - u_2}{h^2} - c_2 \frac{u_1 - u_0}{h^2},$$

که در آن با روندی مشابه مقادیر مجهول $\alpha_2, \beta_2, \gamma_2, \eta_2, a_2, b_2$ و c_2 به دست می‌آیند.

به طور متقارن در صورت وجود شرایط مرزی دیریکله در انتهای مرز در نقاط x_{M-1} و x_{M-2} دو طرح تفاضل متناهی فشرده پیاده‌سازی می‌شود و مقادیر مجهول به طور مشابه محاسبه می‌گردند. در صورت وجود شرایط مرزی نویمان، گسسته‌سازی طبق طرح‌های پیشنهادی [۵] انجام می‌شود و مقادیر مجهول به طریق مشابه به دست می‌آیند.

۴. مدل دو بخشی

از جمله مدل‌های چندلایه می‌توان به مدل دو بخشی اشاره کرد. این مدل شامل دو منطقه لایه آنزیمی و منطقه محدودکننده نفوذ می‌باشد که در لایه آنزیمی، واکنش آنزیمی و همچنین انتقال جرم از طریق نفوذ اتفاق می‌افتد و در منطقه محدودکننده نفوذ فقط انتقال جرم از طریق نفوذ رخ می‌دهد. معادلات حاکم در منطقه لایه آنزیمی به صورت زیر است:

$$(11) \quad \frac{\partial S_e}{\partial t} = D_{S_e} \frac{\partial^2 S_e}{\partial x^2} - \frac{V_{max} S_e}{K_M + S_e}, \quad \frac{\partial P_e}{\partial t} = D_{P_e} \frac{\partial^2 P_e}{\partial x^2} + \frac{V_{max} S_e}{K_M + S_e}, \quad x \in (0, d), \quad t > 0.$$

اندیس e مشخص کننده لایه آنزیمی و d ضخامت غشای آنزیمی می‌باشد. در منطقه محدودکننده نفوذ، از آنجا که انتقال جرم فقط از طریق نفوذ رخ می‌دهد در نتیجه معادلات زیر را داریم:

$$(12) \quad \frac{\partial S_b}{\partial t} = D_{S_b} \frac{\partial^2 S_b}{\partial x^2}, \quad \frac{\partial P_b}{\partial t} = D_{P_b} \frac{\partial^2 P_b}{\partial x^2}, \quad x \in (d, d + \delta), \quad t > 0.$$

اندیس b نشان دهنده لایه نفوذ می‌باشد و δ ضخامت لایه نفوذ را نشان می‌دهد. شرایط اولیه و مرزی مطابق شرایط بیان شده در بخش ۲ و با در نظر گرفتن $K = 2$ می‌باشد. از آنجا که شرایط مرزی مساله تلفیقی از شرایط مرزی دیریکله و نویمان می‌باشد، شبکه‌ای مناسب در نظر می‌گیریم که در آن $h_1 = \frac{L}{(\theta_1 + \theta_2) + M - 2}$ و $h_2 = \frac{\delta}{2\theta_1 + N - 2}$ می‌باشند و نقاط شبکه متناسب با آن طراحی می‌شوند. مقادیر θ_1 و θ_2 به ترتیب مقادیر به دست آمده برای θ در شرایط مرزی دیریکله و نویمان می‌باشد. توجه شود که گسسته‌سازی در هر مرز، مطابق طرح‌های تفاضل متناهی فشرده مربوطه که در بخش قبل معرفی شدند صورت می‌گیرد. در تمام گسسته‌سازی‌ها متغیر زمان با استفاده از طرح کرانک-نیکلسون و متغیر مکان با استفاده از روش تفاضل متناهی فشرده در نظر گرفته می‌شود. در نقاط داخلی x_i ($3 \leq i \leq M$) در لایه آنزیمی خواهیم داشت:

$$(13) \quad \begin{aligned} & \beta_3 \frac{S_{e,i-2}^{n+1} - S_{e,i-2}^n}{\Delta t} + \alpha_3 \frac{S_{e,i-1}^{n+1} - S_{e,i-1}^n}{\Delta t} + \frac{S_{e,i}^{n+1} - S_{e,i}^n}{\Delta t} + \alpha_3 \frac{S_{e,i+1}^{n+1} - S_{e,i+1}^n}{\Delta t} + \beta_3 \frac{S_{e,i+2}^{n+1} - S_{e,i+2}^n}{\Delta t} \\ & = D_{S_e} b_3 \frac{S_{e,i-2}^{n+1} - 2S_{e,i-1}^{n+1} + S_{e,i}^{n+1}}{\lambda h^2} + D_{S_e} b_3 \frac{S_{e,i-2}^n - 2S_{e,i-1}^n + S_{e,i}^n}{\lambda h^2} + D_{S_e} a_3 \frac{S_{e,i-1}^{n+1} - 2S_{e,i}^{n+1} + S_{e,i+1}^{n+1}}{2h^2} \\ & + D_{S_e} a_3 \frac{S_{e,i-1}^n - 2S_{e,i}^n + S_{e,i+1}^n}{2h^2} - \frac{V_{max} S_{e,i}^{n+1}}{K_M + S_{e,i}^{n+1}}. \end{aligned}$$

PDF Compressor Free Version

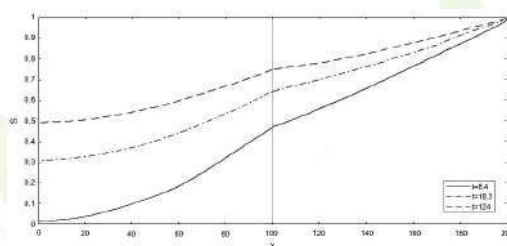
گسسته سازی غلظت محصول نیز به طریق مشابه انجام می شود. در نقاط داخلی ($x_{M+1} \leq x_i \leq x_{M+N}$) در لایه نفوذ خواهیم داشت:

$$(14) \quad \begin{aligned} & \beta_3 \frac{S_{b_{i-2}}^{n+1} - S_{b_{i-2}}^n}{\Delta t} + \alpha_3 \frac{S_{b_{i-1}}^{n+1} - S_{b_{i-1}}^n}{\Delta t} + \frac{S_{b_i}^{n+1} - S_{b_i}^n}{\Delta t} \alpha_3 \frac{S_{b_{i+1}}^{n+1} - S_{b_{i+1}}^n}{\Delta t} + \beta_3 \frac{S_{b_{i+2}}^{n+1} - S_{b_{i+2}}^n}{\Delta t} \\ & = D_{S_b} b_3 \frac{S_{b_{i-2}}^{n+1} - 2S_{b_{i-1}}^{n+1} + S_{b_{i+2}}^{n+1}}{\lambda h^2} + D_{S_b} b_3 \frac{S_{b_{i-2}}^n - 2S_{b_{i-1}}^n + S_{b_{i+2}}^n}{\lambda h^2} + D_{S_b} a_3 \frac{S_{b_{i-1}}^{n+1} - 2S_{b_i}^{n+1} + S_{b_{i+1}}^{n+1}}{2h^2} \\ & + D_{S_b} a_3 \frac{S_{b_{i-1}}^n - 2S_{b_i}^n + S_{b_{i+1}}^n}{2h^2}. \end{aligned}$$

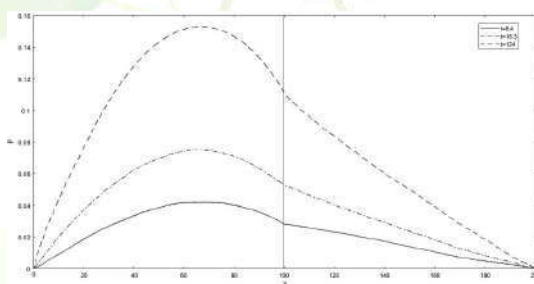
به همین طریق گسسته سازی غلظت محصول نیز انجام می گردد. گسسته سازی ها در مرز نیز مطابق با شرایط مرزی مربوطه صورت می گیرد.

۵. نتایج عددی

در این بخش به بررسی نتایج حاصل از شبیه سازی عددی مدل دو بخشی می پردازیم. در محاسبات انجام شده $d = 100$ ، $\delta = 100$ ، $S_0 = 1$ ، $D_{S_b} = D_{P_b} = 600$ ، $D_{S_e} = D_{P_e} = 300$ و $V_{max} = 10$ و $K_M = 100$ در نظر گرفته شده است. شکل ۱ نمودار غلظت سوپسترا در مدل دو بخشی در زمان های مختلف را نشان می دهد. چنانچه در شکل ۱ مشاهده می شود به دلیل خطی بودن

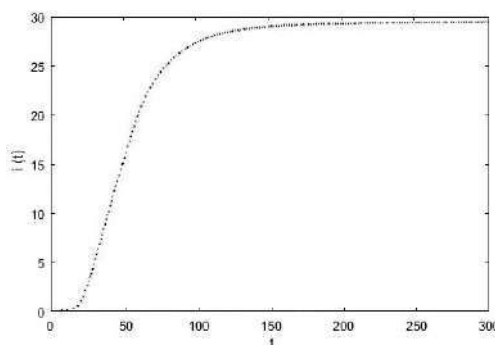


شکل ۱: نمودار غلظت سوپسترا در مدل دو بخشی



شکل ۲: نمودار غلظت محصول در مدل دو بخشی

معادلات (۱۲) نمودار غلظت سوپسترا در لایه نفوذ تقریباً خطی می باشد. همان طور که مشاهده می شود روی سطح لایه آنزیمی، غلظت سوپسترا برابر با غلظت اولیه می باشد. شکل ۲ نمودار غلظت محصول در مدل دو بخشی در زمان های مختلف را نشان می دهد. خطی بودن نمودار غلظت محصول در لایه نفوذ قابل مشاهده است. همان طور که مشاهده می شود غلظت محصول روی سطح الکتروود و غشای آنزیمی صفر فرض شده است. شکل ۳ نیز پاسخ جریان مدل مورد بررسی را نشان می دهد. در این شکل مشاهده می شود که به دلیل وجود لایه خارجی و محدودیت در نفوذ سوپسترا، جریان با اندکی تاخیر ایجاد می شود.



شکل ۳: پاسخ جریان زیست حسگر در مدل دو بخشی

مراجع

- [۱] ابجدیان، مریم، طالعی، آمنه (۱۳۹۹)، «بررسی عددی اثر برخی پارامترهای مدل سازی ریاضی زیست حسگر تک آنژیومی بر پایه واکنش آنژیومی میکائیلیس-منتن»، مجله مدل سازی پیشرفته ریاضی، شماره ۱۰ (۲)، ۴۵۲-۴۳۹.
- [2] M. Abjadian and A. Taleei, "Numerical simulation of the biosensors in a trigger mode based on Michaelis-Menten enzymatic reaction," Journal of Mathematical Modeling, vol. 8, pp. 123-138, 2020.
- [3] R. Baronas, F. Ivanauskas, J. Kulys and M. Sapagovas, "Mathematical Modeling of Biosensors: An Introduction for Chemists and Mathematicians", Springer Series on Chemical Sensors and Biosensors, 2010.
- [4] Eswari A. and L. Rajendran, "Analytical solution of steady state current at a microdisk biosensor", Journal of Electroanalytical Chemistry, vol. 641, pp. 35-44, 2010.
- [5] Han F. and Dai W., "New higher-order compact finite difference schemes for 1D heat conduction equations", Applied Mathematical Modeling, vol. 37, pp. 7940-7952, 2013.
- [6] B. Nikhil, J. Pawan, F. Nello and E. Pedro, "Introduction to Biosensors", Essays in Biochemistry, vol. 60, pp. 1-8, 2016.

Numerical Simulation of Multilayer Biosensor by Using Compact Finite Difference Method

Ameneh Taleei, Raziieh Hasanpoor, Esmaeil Hesameddini

Faculty of Mathematics, Shiraz University of Technology, Shiraz, Iran

a.taleei@sutech.ac.ir

Abstract— The development of biosensors in various medical sciences, food industry, chemical industry, production of pharmaceutical and etc, has made their study very important. In this paper, we present the numerical simulation of multilayer biosensors by using compact finite difference method.

Keywords—compact finite difference method, multilayer biosensor, simulation, two compartment model, reaction- diffusion equation.

PDF Compressor Free Version



پوسترها

Posters

PDF Compressor Free Version



محیط زیست

Environment

PDF Compressor Free Version



سخنرانی‌ها

Lectures

تأثیر خشکسالی بر کیفیت آبهای سطحی حوضه کشکان

مسعود گودرزی^۱، رحیم کاظمی^۲، اباذر مصطفائی^۳

۱- نویسنده مسئول، دانشیار پژوهشکده حفاظت خاک و آبخیزداری کشور
massoudgoodarzi@yahoo.com

۲- استادیار پژوهشکده حفاظت خاک و آبخیزداری کشور

۳- دکترای تخصصی آب زیرزمینی، عضو پژوهشکده حفاظت خاک و آبخیزداری

خلاصه

شناخت آب از نظر کیفیت، کمیت و چگونگی حصول آن قدمی اساسی در جهت بهینه‌سازی مصرف است. عمده فعالیت‌های آب‌شناسی در جهت تأمین آب برای مصارف کشاورزی و یا شرب و صنعت می‌باشد که هر کدام به لحاظ کیفی می‌بایست دارای ویژگی‌های کیفی و معیارهای مشخص باشند. به طور کلی اطلاع از وضعیت کمی و کیفی منابع آبی و تغییرات آن‌ها اهمیت ویژه‌ای در بررسی طراحی‌های عمرانی، شهری، روستایی و کشاورزی خواهد داشت. کیفیت آب در بخش شرب، کشاورزی و صنعت مبنای بسیاری از محاسبات و برنامه‌ریزی‌های مدیریت منابع آب است. عوامل طبیعی و انسانی در هر منطقه سبب تغییرات فیزیکی، شیمیایی و بیولوژیکی در کیفیت منابع آب می‌شود. به علت اهمیت کیفیت آب از نظر شرب، کشاورزی و صنعت، کارهای بسیاری در این زمینه انجام شده است. کشور ایران در سال‌های اخیر دچار انواع خشکسالی شده است و سالانه خسارات قابل توجهی به بخش‌های مختلف تولیدی کشور وارد شده و نیز تبعات اجتماعی و سیاسی متعددی از جمله مهاجرت را در پی داشته است. با توجه به گستره وقوع خشکسالی در سراسر کشور، نیازمند چاره‌اندیشی برای مدیریت عوارض خشکسالی در سطوح مختلف ملی و استانی می‌باشیم. در این راستا طرح کلان مدیریت جامع خشکسالی استان لرستان، تعریف و ذیل آن چهار طرح با پروژه‌های متعدد پیش‌بینی شده است، تا بتوان یک الگوی جامعی از مدیریت خشکسالی را در ابعاد مختلف، بررسی، ارزیابی و سامانه‌های مناسب مدیریتی را از نظر فنی، ساختاری، پشتیبانی و نرم‌افزاری برای آن پیشنهاد داد. یکی از این چهار طرح "ارزیابی خشکسالی هواشناسی و هیدرولوژی در استان لرستان و ارتباط آنها با یکدیگر" می‌باشد، که با هدف شناخت خشکسالی‌های هواشناسی و هیدرولوژیکی و ارتباط این دو از نظر زمان وقوع، گستره، شدت و فراوانی پیشنهاد شده است. ذیل این طرح هفت پروژه تعریف شده و پروژه "بررسی تأثیر خشکسالی بر آبهای سطحی حوضه کشکان" از جمله آن‌ها است.

واژگان کلیدی: حوضه کشکان، اقلیم خشک، کیفیت آب سطحی، مدیریت جامع آبخیز، خشکسالی، SPI.

مقدمه

مخاطرات اقلیمی از جمله وقوع دوره های خشک در برنامه ریزی و بهره برداری از منابع آب تاثیر چشمگیر داشته که در این رابطه برای بررسی آن لازم است شاخصهای مختلفی از جمله بارش مورد بررسی قرار گیرد. خشکسالی یکی از پدیده های محیطی و بخش جدائی ناپذیر تغییرات اقلیمی می باشد. این پدیده در واقع از ویژگیهای اصلی و تکرار شونده اقلیم های مختلف بشمار می آید. خشکسالی ممکن است در هر جایی رخ دهد و باعث کمبود آب گردد، اما ویژگیهای آن از قبیل شدت، مدت و بزرگی خشکسالی و همچنین اثرات آن از محلی به محل دیگر متفاوت می باشد. در مناطق خشک و نیمه خشک کمبود بارندگی اثرات شدیدی بر روی منابع آب می گذاشته و در اغلب موارد خشکسالی های هواشناسی به وقوع خشکسالی های هیدرولوژیکی منتهی می شوند. خشکسالیها اثرات منفی بسیاری بر محیطهای انسانی، زیستی و اکولوژیکی بر جای می گذارد. هرچه شدت و گستره خشکسالیها بیشتر باشد تاثیرات آن عمیقتر بوده و موجب ایجاد بحران در منطقه می شود. وقوع خشکسالیها در مناطقی که از نظر اقلیمی خشک بوده و به طور طبیعی دارای محدودیت منابع آب می باشند، بروز خشکسالی تاثیرات منفی بیشتری به دنبال داشته و اغلب موجب ایجاد بحران می گردد. سابقه مطالعات موجود نشان می دهد که در اغلب سالها پدیده خشکسالی برخی نقاط و یا حتی کل کشور را در بر گرفته است. وقوع پیاپی خشکسالیهای شدید و بلند مدت بویژه در مناطق حساس و شکننده موجب زیانهای شدید اقتصادی می شود. خشکسالی هواشناسی که از جمله نوسانات اقلیمی است در مناطقی همانند مناطق غرب و جنوب غرب کشور ایران (استان لرستان) که دارای آب و هوای مدیترانه ای است با تناوبهای متفاوتی تکرار می شود. این موضوع در اقتصاد آبخیزنشینان بخصوص در کشاورزی و دامداری تاثیر به سزایی دارد. از طرفی این نوسانات قطعی¹ نبوده و شناخته شده نمی باشند. بر خلاف سیلاب که قابل اندازه گیری مستقیم می باشد، خشکسالی ها اغلب اوقات بصورت توصیفی و کیفی ارائه می شوند. خشکسالیها با دیگر پدیده های هواشناسی از نظر ویژگی های زمانی تفاوت دارند. تعیین زمان آغاز و پایان خشکسالی ها بسیار مشکل است.

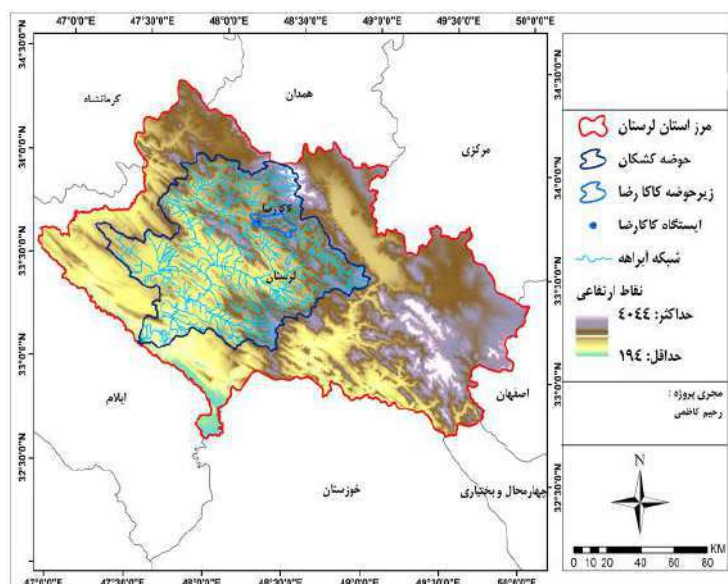
داده‌ها و روش کار

زیر حوضه کشکان با مساحتی برابر با ۲۵۴۶۶ کیلومتر مربع در محل خروجی ایستگاه هیدرومتری ۱۸۳-۲۱ با نام پل دختر کشکان می‌باشد. اغلب مساحت آن در استان لرستان واقع شده است. حداقل ارتفاع این حوضه از سطح دریای آزاد ۵۲۲ متر و حداکثر ارتفاع ۳۵۰۳ متر است. رودخانه کشکان شامل رودخانه‌های هرو، دو آب الشتر، رودخانه خرم‌آباد و کاکاشرف است که در منطقه آفرینه، رودخانه چول هول به آنها اضافه شده و مادیان رود نیز در منطقه کوهدشت به آنها پیوسته و در نهایت در دشت‌های طرهان و رومشکان به رودخانه سیمره متصل شده می‌شود. بر اساس روش آمبرژه، حوضه رودخانه کشکان در محدوده اقلیم

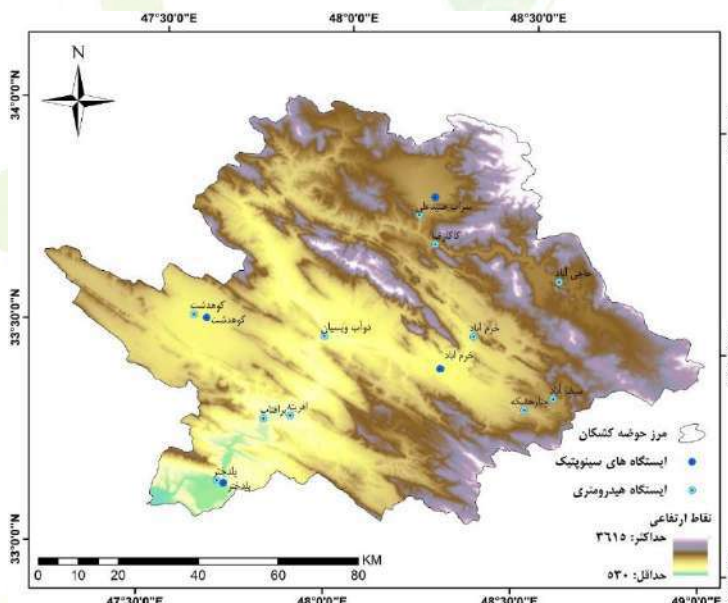
¹ deterministic

PDF Compressor Free Version

نیمه مرطوب سرد قرار می گیرد. از نظر توزیع سازندهای زمین شناسی، حدود ۵۰ درصد سطح حوضه از سازندهای آبرفتی جدید، امیران و مشترک آسماری - شهبازان تشکیل شده است. شکل (۱) منطقه پژوهش؛ شکل (۲) نقشه موقعیت ایستگاه های آبنجی و سینوپتیک منطقه مورد مطالعه و جدول (۱) حوضه های مورد بررسی ارائه شده است.



شکل ۱- نقشه موقعیت منطقه پژوهش در استان لرستان



شکل ۲- نقشه موقعیت ایستگاه های آبنجی و سینوپتیک منطقه مورد مطالعه

روش تحقیق:

۱. بررسی سوابق تحقیق در داخل و خارج و جمع بندی نتایج کارهای انجام شده
۲. جمع آوری آمار و اطلاعات بلند مدت دبی روزانه ایستگاههای هیدرومتری
۳. بررسی کیفیت، صحت و دقت اطلاعات از طریق تشکیل منحنی های جرم مضاعف و آزمون Run Test
۴. بازسازی و تکمیل آمار با استفاده از روشهای مناسب و در محدوده مجاز باز سازی
۵. تعیین دوره آماری مشترک برای ایستگاههای حوضه بر اساس نمود غالب آمار موجود.
۶. تهیه سری زمانی دبی در مقیاس های زمانی روزانه و ماهانه برای هر ایستگاه در دوره آماری مشترک

PDF Compressor Free Version

۷. دریافت آمار و اطلاعات بارش و شاخصهای خشکسالی هواشناسی از نتایج پروژه ارزیابی خشکسالی هواشناسی که یکی از پروژههای طرح اصلی است.
۸. تعیین چرخههای خشکسالی هواشناسی با استفاده از روش میانگین متحرک در هر کدام از ایستگاههای هواشناسی
۹. محاسبه دبی با میانگین متحرکهای مختلف و تعیین نوسانات دوره‌ای دبی جریان در ایستگاههای هیدرومتری
۱۰. بررسی و مقایسه نوسانات دوره‌ای دبی جریان با چرخههای خشکسالی هواشناسی و تعیین میزان انطباق این دوره‌ها با همدیگر
۱۱. محاسبه سری زمانی SQI (شاخص استاندارد دبی جریان) در پایه‌های زمانی مختلف در محل ایستگاههای هیدرومتری
۱۲. تهیه SPI از نتایج دیگر پروژههای طرح
۱۳. بررسی و تعیین میزان همبستگی نوسانات دبی جریان با SPI با استفاده از روابط همبستگی آنها در محل ایستگاههای هیدرومتری
۱۴. بررسی و تعیین میزان همبستگی SQI با SPI با استفاده از روابط همبستگی آنها در محل ایستگاههای هیدرومتری
۱۵. تعیین توزیع آماری تعداد، بزرگی و شدت دوره های خشکسالی
۱۶. برقراری ارتباط بین خشکسالی هواشناسی و شاخص منتخب هیدرولوژیکی، با ایجاد تاخیر گامهای زمانی مختلف خشکسالی خشکسالی با خشکسالی هیدرولوژیکی هر ایستگاه رابطه برقرار می شود.
۱۷. محاسبه گام زمانی تاخیری خشکسالی هواشناسی با هریک از خشکسالی هیدرولوژیکی هر ایستگاه
۱۸. ایجاد رابطه خشکسالی هیدرولوژیکی با عوامل مرفوقالیمی
۱۹. تعیین گستره خشکسالی های مهم تاریخی و نیز با دوره بازگشت های معین با توجه به محدوده حوزه های آبخیز منتهی به ایستگاهها

نتایج

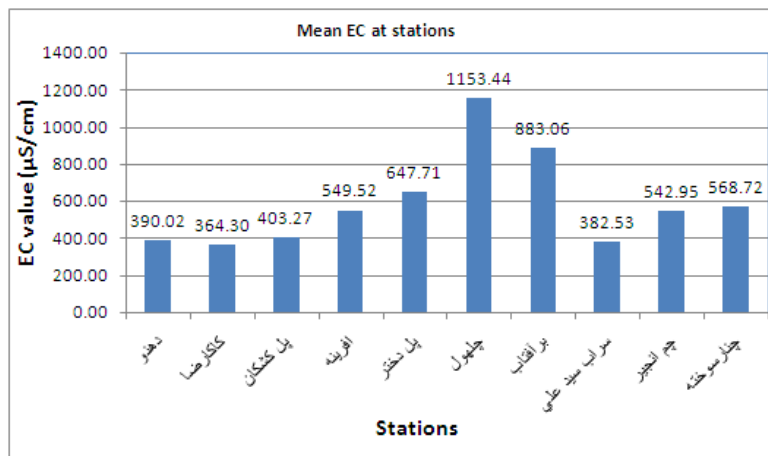
بررسی کیفیت آب سطحی در حوضه کشکان با استفاده از داده‌های حاصل از مانیتورینگ کیفی آب در ۱۰ ایستگاه هیدرومتری صورت می‌گیرد. ایستگاههای هیدرومتری با پراکنش مکانی مناسب در سطح حوضه قرار گرفته اند و رواناب و جریان سطحی حاصل از زیرحوضه‌های کشکان را در بر می‌گیرند. ایستگاه هیدرومتری دهنو در بالادست

حوضه کشکان بر روی رودخانه هررود واقع شده و رواناب حاصل از سطحی معادل ۲۶۵۶۴۷ کیلومترمربع از حوضه را شامل می‌گردد. این سطح از حوضه از نظر لیتولوژی ۳۶.۹۵ درصد تشکیلات آهکی، ۱۷.۱۵ درصد کنگلومرا و ۴۵.۹ درصد رسوبات آبرفتی جوان از سطح حوضه ایستگاه دهنو را پوشش می‌دهد. سطح حوضه دهنو با ۸۰ درصد اختصاص سطح عمدتاً دارای کاربری مرتعی می‌باشد. در این زیرحوضه تعداد ۳۱ قصبه روستا مستقر می‌باشند. ایستگاه هیدرومتری کاکارضا نیز که در فاصله حدود ۷۰ کیلومتری پایین دست ایستگاه دهنو بر روی رودخانه هررود قرار گرفته است. در فاصله ۶.۵ کیلومتری پایین دست ایستگاه کاکارضا شاخه دیگری از جریان سطحی بنام رودخانه الشتر به رودخانه هررود ملحق شده و رودخانه کشکان را تشکیل می‌دهند. ایستگاه سراب سید علی بر روی رودخانه الشتر واقع شده و وضعیت کیفی آب این رودخانه قبل از پیوستن به رودخانه هررود را مشخص می‌کند. رودخانه الشتر جریان سطحی حوضه ای به مساحت ۷۷۶.۵۷۲ کیلومترمربع را در بر می‌گیرد و ۵۹.۲۸ درصد تشکیلات آهکی، ۳.۷۷ درصد شیل و مارن، ۰.۰۹ درصد کنگلومرا و ۳۶.۸۵ درصد رسوبات آبرفتی جوان می‌باشد و کاربری عمده سطح حوضه مشرف به ایستگاه سراب سید علی می‌باشد. مقادیر EC به ترتیب در ایستگاه دهنو (واقع در سراب)، ایستگاه کاکارضا، ایستگاه پل کشکان، ایستگاه افرینه و در نهایت در ایستگاه پل دختر واقع در خروجی حوضه در طول مسیر اصلی جریان به ترتیب به مقادیر ۳۹۰.۰۲، ۳۶۴.۳۰، ۴۰۳.۲۷، ۴۹۵.۵ و ۶۴۷.۷۱ میکروموس بر سانتی متر می‌رسد که نشانگر یک سیری منطقی افزایش مقادیر EC از سرشاخه تا خروجی حوضه می‌باشد. ورود حجم آبی با دبی متوسط ۸.۳۲ مترمکعب بر ثانیه ثبت شده در ایستگاه سراب سید علی از رودخانه دواب با مقادیر متوسط EC در حدود ۳۸۲.۵۲ میکروموس بر سانتی متر به رودخانه اصلی (کشکان) که بعد از ایستگاه کاکارضا اتفاق می‌افتد، باعث کاهش نسبی کیفیت آب می‌گردد موجب افزایش نسبی مقادیر EC ثبت شده در ایستگاه پل کشکان می‌گردد. در این بین نقش بستر لیتولوژی زمین شناختی حوضه مشرف به ایستگاه پل کشکان که ۴۱.۱ درصد از شیل و مارن تشکیل شده است را نیز باید در نظر داشت. همانگونه که در شکل ۱-۳ دیده می‌شود، از ایستگاه دهنو تا ایستگاه افرینه جریان سطحی با طی مسیر تقریباً ۲۲۹ کیلومتری، کیفیت آب براساس متغیر EC کاهش کیفیتی در حدود ۴۰ درصدی را نشان می‌دهد، بطوریکه مقادیر هدایت الکتریکی از ۳۹۰ میکروموس بر سانتی متر در ایستگاه دهنو به ۵۴۹.۵ میکروموس بر سانتی متر در ایستگاه افرینه می‌رسد. لیکن این جریان از ایستگاه افرینه تا ایستگاه پل دختر به فاصله ۴۴ کیلومتر مجدداً متحمل کاهش کیفیت ۲۰ درصدی گشته و از ۵۴۹.۵ به ۶۴۷.۷ میکروموس بر سانتی متر در ایستگاه پل دختر می‌رسد. عبارت دیگر زیرحوضه چهلول با مقادیر متوسط EC در حدود ۱۱۱۵۳.۴۴ میکروموس بر سانتی متر ثبت شده در ایستگاه چهلول از عوامل مهم و مؤثر در کاهش کیفیت آب در رودخانه کشکان می‌باشد. حوضه مشرف به ایستگاه چهلول از نظر ترکیبات زمین شناسی، متشکل از سازند کشکان که با جنس ژئوس و مارن مساحتی در حدود ۲۶۰ کیلومترمربع (حدود ۳۲ درصد) از سطح زیرحوضه چهلول را در بر گرفته است و این سازند نقش مهمی در کاهش کیفیت آب رودخانه کشکان از ایستگاه افرینه تا خروجی حوضه (ایستگاه پل دختر) دارد. کمترین مقدار EC در ایستگاه سراب سید علی بر روی رودخانه دواب در حدود ۳۸۲.۵۲ میکروموس بر سانتی متر و بیشترین مقدار آن مربوط به ایستگاه چهلول در حدود ۱۱۵۳.۴۴ میکروموس بر سانتی متر می‌باشد.



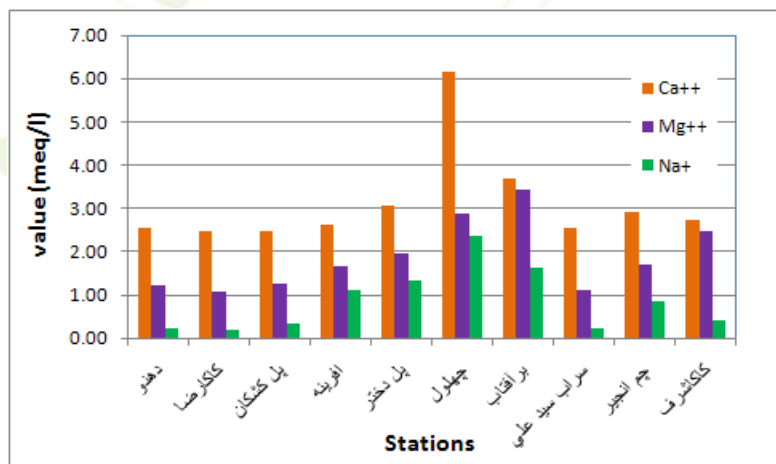
Network on Research and Postgraduate Education in Biophysics, Biotechnology and Environmental Health

PDF Compressor Free Version



شکل ۳: مقادیر متوسط دراز مدت EC در ایستگاههای حوضه کشکان

صحت آزمایشات انجام شده با محاسبه میزان خطا در بالانس یونی (Error Balance) مورد بررسی قرار گرفت که این خطا در حد ۱٪ و قابل قبول می باشد. در بین کاتیونها میزان یون کلسیم و یون منیزیم به خصوص یون کلسیم در ایستگاه چهلول نسبت به مابقی کاتیونها از غلظت بیشتری برخوردار است. در ایستگاهها در بین آنیونها نیز یون بی کربنات بجز ایستگاه چهلول از غلظت بیشتری برخوردار است. در ایستگاه چهلول غلظت یون سولفات بیش از سایر آنیونهاست و غلظت یون کلرید نیز در این ایستگاه بیش از یون بی کربنات می باشد و این نشانگر نقش جنس سازندهای زمین شناسی غالب در حوضه چهلول است که متشکل از ژئیس و مارن می باشد، لیکن با توجه پایین بودن دبی متوسط عبوری از ایستگاه چهلول (در حدود ۷.۳۸ مترمکعب بر ثانیه) نسبت به دبی عبوری از ایستگاه افرینه (۶۱.۱۷ مترمکعب بر ثانیه) لذا تیپ و ترکیب شیمیایی آب عبوری از ایستگاه خرم آباد متناسب با ایستگاه افرینه می باشد و با وجود تاثیر منفی آب عبوری از ایستگاه چهلول در نهایت ترکیب کلی آب در ایستگاه خرم آباد چندان دستخوش تغییر نمی گردد.

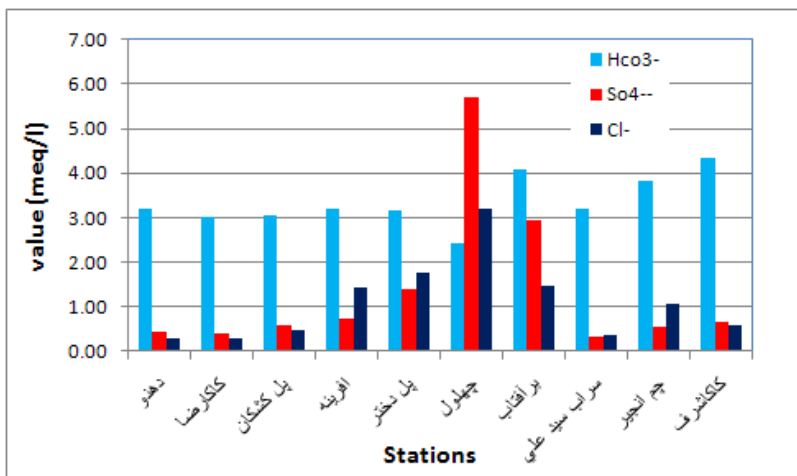


شکل ۴: متوسط مقادیر دراز مدت کاتیونها در ایستگاههای مختلف

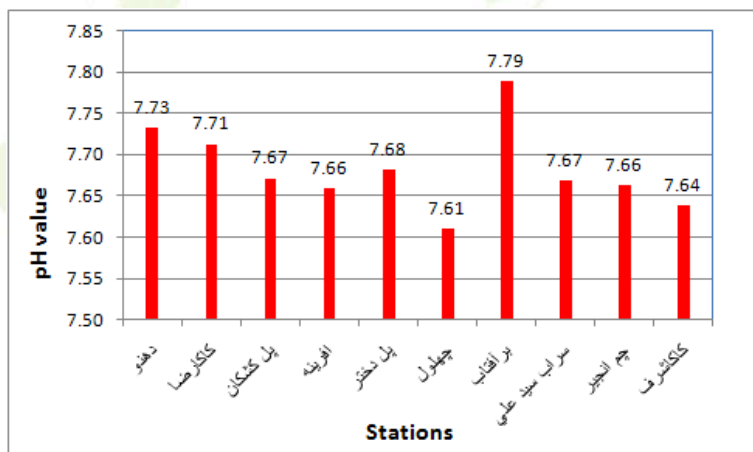
PDF Compressor Free Version



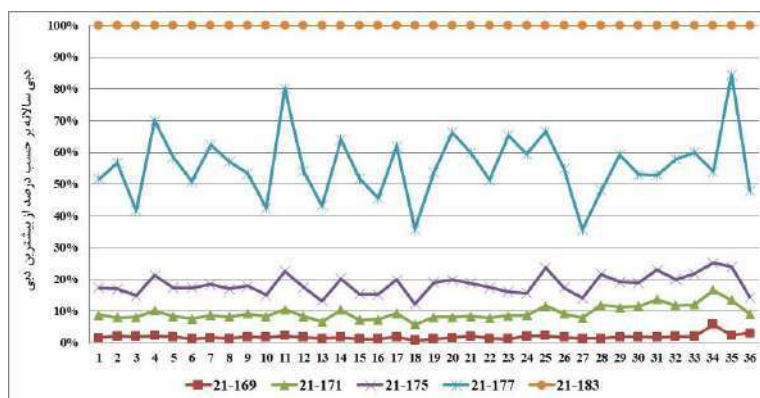
Network on Research and Postgraduate Education in Biophysics, Biotechnology and Environmental Health



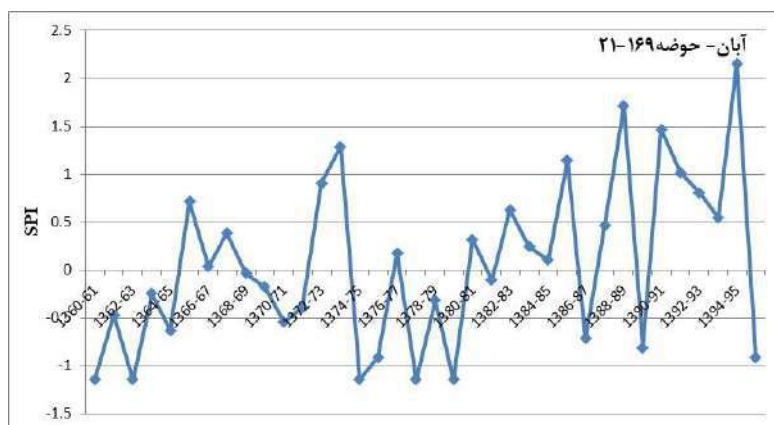
شکل ۵: متوسط مقادیر آنیونهای مختلف در ایستگاههای مختلف



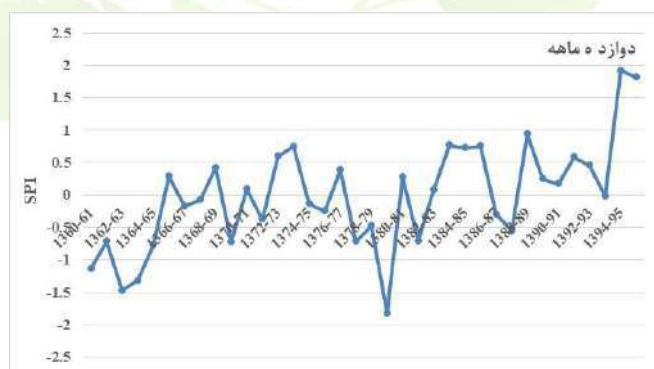
شکل ۶: متوسط مقادیر pH در ایستگاههای مختلف



شکل ۷: روند تغییرات دبی متوسط سالانه ایستگاه‌های آبرسنجی منتخب در سطح حوضه کشکان طی دوره ۱۳۹۶-۱۳۶۱



شکل ۸- روند تغییرات شاخص SPI در آبان ماه، در طول دوره پژوهش



شکل ۹- روند تغییرات شاخص بارش استاندارد شده در پایه زمانی دوازده ماهه

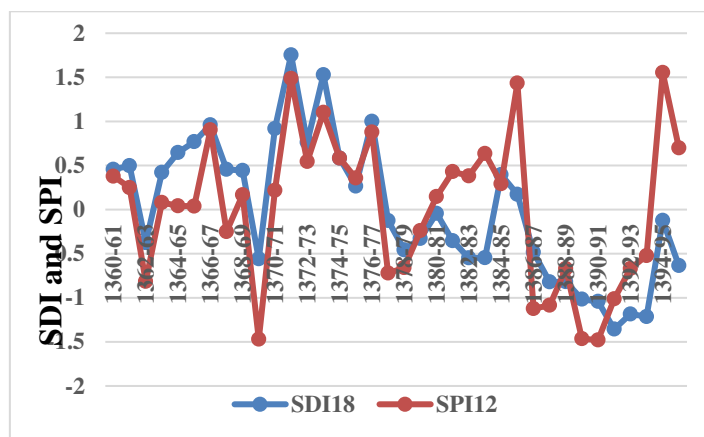
PDF Compressor Free Version



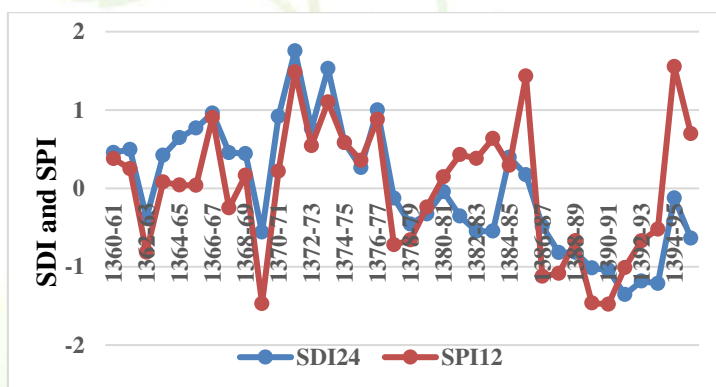
Network on Research and Postgraduate Education in Biophysics, Biotechnology and Environmental Health



شکل ۱۰- روند تغییرات و تطابق زمانی شاخص‌های بارش استاندارد شده و شاخص جریان پایه استاندارد شده



شکل ۱۱- روند تغییرات شاخص بارش استاندارد شده و دبی استاندارد شده در پایه زمانی دوازده ماهه



شکل ۱۲- روند تغییرات شاخص بارش استاندارد شده و دبی استاندارد شده در پایه زمانی دوازده ماهه

همچنین جمع‌بندی نتایج بررسی روابط بین شاخص خشک‌سالی، شاخص‌های منحنی تداوم جریان و منحنی تداوم بارش، در زیر حوضه کارستی کاکا رضا، نشان دهنده قابلیت این روابط در رفتارشناسی خشک‌سالی هیدرولوژیکی و شناخت پاسخ هیدرولوژیک آبخیز در یک منطقه کارستی است. در این خصوص نتایج ذیل شایان توجه است.

۱- بررسی خشک‌سالی در پایه‌های زمانی ۳ تا ۱۲ ماهه نشان داد که بازه خشک‌سالی آبخیز، بین ۲ تا ۲- (خشک‌سالی شدید تا ترسالی شدید) بوده ولی تواتر خشک‌سالی‌های شدید، نسبت به ترسالی بیشتر مشاهده شد.

PDF Compressor Free Version

- ۲- میزان کم تغییرات نسبی شاخص‌های تداوم جریان و پایین بودن شاخص شکل منحنی تداوم جریان (شیب ۰.۵٪ تا ۵٪) نقش منابع آبی کارست در تعیین شکل منحنی تداوم جریان و همچنین کنترل نوسانات جریان و تامین جریان‌های پایدار را نشان داد.
- ۳- مقایسه FDC و PDC نشان داد که شیب PDC نسبت به FDC بیشتر بوده و این موضوع بیانگر تاثیر تدریجی اثرات بارش بر رواناب و نقش پدیده کارست در ایجاد این تاخیر در آبخیز کارستی است.
- ۴- ارتباط شاخص استاندارد شده منحنی تداوم جریان و بارش، یک رابطه نمایی با همبستگی بسیار بالا را ارائه کرد که این شاخص می‌تواند در تحلیل منابع آب آبخیزهای کارستی مورد استفاده قرار گیرد.

منابع

- [۱] بذرافشان، جواد. ۱۳۸۱. مطالعه تطبیقی برخی شاخص‌های خشکسالی هواشناسی در چند نمونه اقلیمی ایران. پایان نامه کارشناسی ارشد هواشناسی کشاورزی. دانشگاه تهران - کرج.
- [۲] پارسامهر، امیرحسین، مبین، محمدحسین، خسروانی، زهرا. (۱۳۹۷). استفاده از تئوری RUN در تحلیل شدت، مدت و دوره بازگشت خشکسالی (مطالعه موردی: استان فارس). اکوهیدرولوژی. doi: 10.22059/ije.2018.234602.621. 471-481, 5(2).
- [۳] حجازی‌زاده زهرا، فتحی ابراهیم، قائمی هوشنگ. ۱۳۸۱. پایش خشکسالی با استفاده از شاخص بارش استاندارد شده، مطالعه موردی استان چهارمحال بختیاری. نشریه تحقیقات کاربردی علوم جغرافیایی. ۱ (۱): ۲۳-۴۵.
- [۴] حجازی‌زاده زهرا، جوی‌زاده سعید. (۱۳۸۹). مقدمه‌ای بر خشکسالی و شاخص‌های آن، انتشارات سمت.
- [۵] رحیمی، مجتبی، ۱۳۹۰، تحلیل آماری-همبستگی خشکسالی‌های جنوب غرب ایران، پایان نامه ارشد، دانشکده جغرافیا، دانشگاه تهران.
- [۶] رستمی، عبدالله، ۱۳۸۹، خشکسالی، علل و پیامدها، نشریه علمی اقتصادی دامدار، شماره ۲۲۵، صص ۲۶-۲۲.
- [۷] شمسی پور، علی اکبر، ۱۳۸۰، بررسی اثرات خشکسالی‌های اخیر بر آبهای زیرزمینی دشتهای شمال همدان، پایان‌نامه کارشناسی ارشد، دانشکده جغرافیا، دانشگاه تهران.
- [۸] عزیزی، قاسم و طاهر صفرزاد، ۱۳۸۹، ارزیابی روش‌های کریگینگ معمولی و فاصله معکوس وزین در برآورد مقادیر خشکسالی و ترسالی ایران، اولین همایش ملی ژئوماتیک در منابع طبیعی و محیط زیست.
- [۹] سلاجقه، علی، مصباح زاده، طحی، سلیمانی ساردو، فرشاد، علیپور، ناهید، ۱۳۹۶، ارزیابی خشکسالی هیدرولوژیک با استفاده از روش حد آستانه ثابت (مطالعه موردی حوزه سد کرج)، مجله علوم و مهندسی آبخیزداری ایران، ۱۱ (۳۹): ۸۹-۹۹.
- [۱۰] غیور، حسنعلی، ابوالفضل، مسعودیان، ۱۳۷۶، بزرگی گستره و فراوانی خشکسالی در ایران، فصل نامه تحقیقات جغرافیایی، شماره پیاپی ۴۵.
- [۱۱] کویانی، محمدرضا و بهلول علیجانی، ۱۳۸۰، مابینا بوهواشناسی، چاپ هشتم، انتشارات سمت.
- [۱۲] کریمی مهشید، شاهدهی کاکا، یازیدی مطلب. تحلیل خشکسالی هیدرولوژیکی با روش حد آستانه ثابت (مطالعه موردی: حوزه آبخیز کرخه). پژوهشنامه مدیریت حوزه آبخیز. ۱۳۹۴؛ ۶ (۱۱): ۵۹-۷۲.
- [۱۳] کوشکی، راضیه، رحیمی، محمد، امیری، مجتبی، محمدی، مجید، دستورانی، جعفر، ۱۳۹۶، بررسی رابطه زمانی خشکسالی هواشناسی و هیدرولوژیکی در حوزه آبریز کرخه، اکوهیدرولوژی، ۴ (۳): ۶۹۸-۶۸۷.
- [۱۴] گودرزی، مسعود، حسینی، سید اسعد، مسگری، ابراهیم، ۱۳۹۵، مدلهای آب و هواشناسی، انتشارات آذر کلک، زنجان، چاپ اول.
- [۱۵] گودرزی، مسعود، حسینی، سید اسعد، ۱۳۹۷، خشکسالی، ارزیابی، آسیب پذیری، انتشارات سلام سپاهان و میراث کهن، اصفهان، چاپ اول.
- [16] Agawala, S., Barlow, M., Gullen, H., and Lyon, B. (2001). The drought and humanitarian crisis Central Southwest Asia: A climate perspective. International Research Institute for Climate Prediction, Palisades (IRI) Special Report, 01(1), 11-24.
- [17] Alley WM (1984) The Palmer drought severity index: limitations and assumptions. Journal of Climate and Applied Meteorology 23(7):1100-1109.
- [18] Barros, M.Mendo, M(1995): surface water quality in portugal during a drought period, science of the Total Environment, vol.271, Issues 1-3, page 69-76.
- [19] Dracup, J. A, et al (1980) On the definition of drought, water Resource Res. 16(2), 297-302 PP.
- [20] FAO, 1985. water quality for agriculture. Irrigation and Drainage paper NO.29.ROM.174P.
- [21] Fiorillo, F., and Guadagno, F. M. (2010). Karst spring discharges analysis in relation to drought periods, using the SPI. Water resources management, 24(9), 1867-1884.

Assessing drought impact on surface water quality in Kashkan basin

Massoud Goodarzi

Abstract - Understanding the concept and interchange hydrological, meteorological and water resources capacities of watersheds is one of the key and inevitable tools needed to achieve comprehensive watershed management packages. It is also one of the tools for developing comprehensive watershed management programs, access to complete information from a watershed's resources, and awareness of the interaction of different basin components, so with this information in mind, the necessary measures to manage relevant

PDF Compressor Free Version



programs adopted with comprehensive management. Therefore, the study and evaluation of meteorological and hydrological drought in Lorestan province and their relation to each other in the macro plan has been considered. Due to the diverse nature of droughts, different categories of drought are presented, which generally include meteorological, hydrological, agricultural and socioeconomic droughts. Although meteorological drought is the source of all droughts, But in many cases, meteorological droughts have not occurred, and due to changes in precipitation regime, other droughts have occurred with different persistence, intensity, and extent. In recent years, Iran has suffered from various types of droughts and has suffered significant damages to various parts of the country annually, as well as numerous social and political consequences, including immigration. Given the extent of drought occurring across the country, we need to think carefully about the management of drought effects at different national and provincial levels. In this regard, a comprehensive plan for drought management in One of the four projects is "Meteorological and Hydrological Drought Assessment in the Lorestan Province and Their Relationship with Each Other", which has been proposed for the purpose of understanding the meteorological and hydrological droughts and their relationship to the time of occurrence, extent, intensity and frequency. Below are seven project definitions of the project "Investigating the Impact of Drought on the Surface Water of the Kashkan catchment. The results of this project, in addition to meeting the needs of the main project "Meteorological and Hydrological Drought Assessment in Lorestan Province and Their Relationship", are also applicable to the water management and agricultural resources in the Kashkan Basin.

Keywords: Kashkan basin, arid Climate, Surface Flow quality, integrated Watershed Management, Drought, SPI,



PDF Compressor Free Version



پوسترها

Posters

PDF Compressor Free Version

شهر هوشمند؛ حافظ محیط زیست در عصر توسعه شتابان شهری

پارسا احمدی دهرشید*

^۱ دانشجوی کارشناسی جغرافیا، دانشکده علوم زمین، دانشگاه دامغان، دامغان، ایران

Ahmadi.par3a@gmail.com

چکیده: شهر، سیستمی باز و زنده است. روند سریع و شتابان شهرنشینی سبب شده تا فشار بسیاری به شهر و سیستم آن (زیرساخت‌ها، اکوسیستم، محیط زیست و عوامل انسانی) وارد شود. این فشار ناشی از روند شتابان گسترش و توسعه شهری است و این توسعه هیچ‌گاه بدون دست‌کاری و تخریب محیط میسر نمی‌شود. مسائل زیست محیطی، کاهش پوشش گیاهی، آلودگی هوا، تغییرات کاربری اراضی، از جمله مواردی هستند که تاثیر دخالت انسان را در روند طبیعت نشان می‌دهد. این آسیب‌ها سبب شد تا انسان‌ها به دنبال راه حلی باشند و شهر هوشمند به عنوان اصلی‌ترین و کارآمدترین راهبرد در جهت توسعه شهری پایدار مطرح گردید. پژوهش حاضر به دنبال آن است تا با معرفی تجارب ارزنده در خصوص به‌کارگیری شهر هوشمند و تاثیرات آن بر حفظ محیط زیست و همچنین بیان ویژگی‌های موثر در راستای محافظت از گهواره انسان-محیط زیست- مسئولان شهری را به سمت و سوی استفاده از شهرهای هوشمند سوق دهد. در این پژوهش که به صورت تحلیلی-توصیفی بوده، از منابع کتابخانه‌ای بهره‌گرفته شده است. نتایج این پژوهش بیانگر آن بود که بهره‌گیری شهرهای هوشمند از فناوری‌هایی نظیر حس‌گرها، سیستم‌های اطلاعات جغرافیایی، واقعیت مجازی و دوربین‌ها، در روند پایش فعالیت‌های انسان و جلوگیری از آسیب آن‌ها بسیار حائز اهمیت است.

کلید واژه‌ها: شهر هوشمند، پایداری محیط زیست، محیط هوشمند، محیط زیست، شهر فرامدرن

۱. مقدمه

عصر کنونی، عصر شهرنشینی است و اکثر جمعیت جهان در مناطق شهری زندگی می‌کنند (Cassandrs, 2016). بر اساس گزارش سازمان ملل، پیش‌بینی می‌شود که جمعیت جهان در سال ۲۰۳۰ به ۸.۶ میلیارد نفر و در سال‌های ۲۰۵۰ و ۲۱۰۰ میلادی به ترتیب به ۹.۸ و ۱۱.۲ میلیارد نفر (سازمان ملل متحد، ۲۰۱۷: ۲). این رشد جمعیت طبعاً سبب افزایش رشد جمعیت شهرنشینی می‌گردد؛ از این رو پیش‌بینی می‌شود که سوم جمعیت جهان تا سال ۲۰۵۰ در کلان شهرها زندگی کنند (میف، ۲۰۱۴ به نقل از آنبریر بکله، ۲۰۲۱). روند روبه رشد شهرنشینی در سال‌های اخیر، همواره سبب بروز مشکلات عدیده‌ای برای شهر و شهروندان گردیده است. این پدیده پویا-شهر- امروزه ۷۵ درصد از انرژی جهانی را مصرف می‌کند (Ferraro, 2013) و سبب انتشار ۷۰ درصد از مجموع گازهای گلخانه‌ای در سطح جهان می‌شود (Colladahi و همکاران، ۲۰۱۸). در حال حاضر نیز سالانه بیش از ۳۰ میلیارد تن کربن ناشی از سوزاندن سوخت‌های فسیلی وارد جو زمین می‌شود و بر اساس گزارش آژانس بین‌المللی انرژی، اگر راهکاری برای این وضع اندیشیده نشود، میزان انتشار کربن تا ۴۰ سال دیگر، دو برابر خواهد شد. این مسئله، لزوم ایجاد هوشمندسازی در شهرها یا ایجاد "شهر هوشمند" را به عنوان یک راه حل در جهت بهبود وضعیت ناهمگون و نامتوازن شهرها، معرفی می‌نماید. در واقع شهرنشینی شتابان و تلاش برای کاهش مشکلات ناشی از رشد جمعیت شهری، یکی از عوامل اصلی پیدایش و مطرح شدن شهر هوشمند است (پوراحمد و همکاران، ۱۳۹۷: ۷). شهر هوشمند به عنوان محور تحول و توسعه هزاره مطرح شده و به معنای گشایش مفاهیمی نو در برنامه‌ریزی شهری است که قابلیت‌های جهان واقعی و مجازی را برای حل مشکلات شهری با هم ترکیب می‌کند (همان، ۱۳۹۶). انسان همواره در طول تاریخ به زندگی در جوار طبیعت علاقه نشان داده است. مراتع، دشت‌ها، دامنه‌ی کوه‌ها، سواحل دریا و حاشیه رودخانه‌ها از جمله مکان‌هایی به شمار می‌آیند که بشر به عنوان اسکان انتخاب می‌کرد (هفته‌نامه ظفر و پارسیای قومس، ۱۳۹۰). انتخاب انسان برای زندگی، همواره محیطی بوده که با شرایط زیستی ساده‌تر و کم خطرتر بتواند در آن‌جا زندگی کند (رضائی‌زاده مهابادی، آذر مهر، ۱۳۹۷: ۲). هوشمندسازی ارکان مختلف شهرها نظیر اقتصاد، خدمات، آموزش و به صورت کلی هوشمندسازی محیط زندگی افراد، عواید بسیاری را نظیر حفظ محیط زیست، تسهیل در انجام امور، کاهش آلودگی آب، هوا، خاک و صوت عاید شهروندان می‌کند. در واقع از بین رفتن تنوع زیستی، تخریب و استفاده بی‌رویه از منابع طبیعی، افزایش آلودگی‌های آب، هوا، خاک، صوتی، فرسایش خاک، از بین رفتن درختان، گونه‌های گیاهی و جانوری سبب شده تا انسان‌ها شهر هوشمند را به عنوان راهکاری در جهت پیشگیری از تداوم وضعیت مخرب و نگران‌کننده فعالیت‌هایشان به کار گیرند. شهر هوشمند ایده‌ای نوین در در عرصه فعالیت‌های روزمره شهری بوده که در برخی از کشورهای توسعه یافته و در بسیاری از جنبه‌های مختلف اجرا شده و نتیجه حاصل از آن، حفظ محیط زیست و تنوع زیستی بوده است. محیط زیست محلی است که انسان در آن رشد و نمو پیدا کرده است و ملزم است تا با ایجاد یک رابطه پایدار، از پتانسیل‌های آن به نحوی استفاده کند تا ضمن رفع نیازهای خویش، نیاز آیندگان نیز به مخاطره نیفتد. در واقع انسان با افزایش آگاهی و درک اهمیت محیط زیست، شهر هوشمند را به عنوان یک راهکار در مسیر حفظ محیط زیست و منابع طبیعی در بر گرفته است. منظور از حفاظت محیط زیست، تلاش برای دستیابی به توازن میان استفاده از منابع طبیعی و حفظ آن‌ها برای آینده است (همان، ۱۳۹۶).

در اوایل دهه ۱۹۸۰، فناوری‌های فضایی به منظور افزایش توانایی برنامه‌ریزان شهری به منظور مقابله با محیط‌های پیچیده شهری و زندگی پایدار به کار گرفته شد و گسترش و تدام پیشرفت‌های سریع و چشمگیر تکنولوژی در سال‌های اخیر، فرصتی بی‌سابقه برای توسعه ابزارهای هوشمند در حمایت از دستیابی به اهداف پایداری به ارمغان آورده است. مفهوم شهر هوشمند به عنوان یک تدبیر راهبردی برای دربرگرفتن عوامل تولید شهری مدرن در یک چهارچوب مشترک،



Network on Research and Postgraduate Education in Biophysics, Biotechnology and Environmental Health

PDF Compressor Free Version

به ویژه در ۲۰ سال اخیر برای تاکید بر اهمیت فناوری اطلاعات و ارتباطات در ارتقای مشخصات رقابتی هر شهر، مطرح شده است (موسایی و همکاران، ۱۳۹۰: ۲۵). شهرهای امروزی مرکز نوآوری هستند (Lee و همکاران، ۲۰۰۸: ۱۵۲) و این امر سبب مواجهه شهر صنعتی با شهروند فرامردن می شود. ایجاد این پارادوکس همواره سبب پدید آمدن مشکلات بسیاری گردیده است. شهر عصر صنعتی ظرفیت لازم برای پاسخگویی به نیازهای شهروندان عصر فناوری اطلاعات و ارتباطات را ندارد (Carvalho و همکاران، ۲۰۱۸: ۶۷۲). بنابراین برای حل این مساله و رسیدن به اهداف توسعه پایدار در شهرها، استفاده از رویکردهای عصر صنعتی کارآمد نیست، چرا که نیازها و مسائل در این عصر متفاوت با شرایطی است که رویکردهای عصر صنعتی در آن گسترش یافته اند.

پژوهش حاضر از این جهت حائز اهمیت است که تاثیر مولفه های اصلی شهروشمند را بر محیط زیست با استفاده از گردآوری اطلاعات کتابخانه ای واکاوی کرده و تاثیر آن را بر حفظ محیط زیست بیان کرده است. در واقع در این پژوهش سعی بر آن شده تا بر یک سوال اساسی پاسخ داده شود:

شهر هوشمند چگونه بر حفظ محیط زیست اثر گذار است؟

۲. روش تحقیق

در این پژوهش که به صورت توصیفی-تحلیلی بوده، سعی شده تا با استفاده از روش مطالعات کتابخانه ای و با بررسی کتب، پایان نامه ها و مقالات علمی دستیابی به یک چهارچوب نظری از مفاهیم کلیدی پژوهش-شهر هوشمند و حفظ محیط زیست- دستیابی حاصل شود. در این پژوهش با بررسی مفاهیم کلیدی، ارتباط میان مولفه شهروشمند و ارتباط آن با حفظ محیط زیست بررسی شده است.

۳. ادبیات نظری

۳-۱- پیشینه پژوهش

۳-۱-۱ بین المللی: Eremia و همکاران (۲۰۱۷) با بررسی مفهوم شهروشمند در قرن بیستم، کلیه خدمات در ابعاد مختلف شهر را که سبب هوشمندی آن می شود، مورد بررسی قرار دادند. نیلسن (۲۰۱۹)، در پژوهشی به طبقه بندی ابعاد مختلف شهر هوشمند پرداخت. ویداسوا و کرومبرگر (۱۵۶) در سال ۲۰۲۰ با مقاله ای تحت عنوان "اختلاف در ادراک از شهر هوشمند در سن پترزبورگ روسیه"، درک مسئولان و شهروندان در ابتکارات دولت محلی برای توسعه شهر هوشمند را مورد بررسی قرار دادند. Paolo Appio و همکاران (۲۰۱۹)، چهارچوب جدیدی را که برگرفته از دیدگاه های گذشته در خصوص شهر هوشمند وجود داشت را ارائه نمودند.

۳-۱-۲ داخلی: افضل و همکاران در سال ۱۳۹۷، پژوهشی را تحت عنوان "اولویت بندی شاخص ها در فرایند هوشمندسازی شهرها (مطالعه موردی: شهر کرمان)" انجام داده و اولویت بندی شاخص های هوشمندسازی در فرایند هوشمندسازی شهر کرمان را مورد بررسی قرار دادند و بدین نتیجه رسیدند که مسائل اقتصادی و معیشتی مردم باعث شده تا اولویت های اصلی هوشمندسازی شهر کرمان از نگاه کارشناسان خبره ی حوزه های مرتبط با هوشمندسازی کرمان به این شاخص ها متمرکز شود. حاتم و همکاران (۱۴۰۰) نیز با هدف معرفی رویکرد هوشمند پایدار، مولفه ها و شاخص های این موضوع را با رویکردهای نئولیبرال مقایسه کردند. آن ها در پایان انجام این پژوهش بدین نتیجه رسیدند که برای پیاده سازی رویکرد شهر هوشمند می بایست نگاهی سیستماتیک داشت و با بومی سازی، اقدام به اجرا نمود. پوراحمد و همکاران (۱۳۹۷)، با هدف تبیین ضرورت ها و الزامات برای هوشمندی، شهر تهران را مورد بررسی قرار دادند؛ دستاوردهای ایشان از این پژوهش، ربانی ارشد و همکاران (۱۳۹۹)، با استفاده از روش Q سعی در ارائه راهکارهایی برای تسریع هوشمندسازی شهری با شناسایی الگو ذهنی مدیران شهری در خصوص شهر هوشمند داشتند و به ترتیب ۱۱ الگوی ذهنی: کلان نگران امیدوار، طرفداران خدمات محوری، طرفداران شهروند محوری، علاقه مندان به مدیریت واحد شهری، واقع بینان عدالت گرا، فرهنگیان قانون گرا، طرفداران راهبرد بالندگی، توسعه گرایان علمی، برون گرایان علاقه مند به چاپک- سازی، اقتصادگران ریسک گذر و مدافعان محیط زیست به عنوان الگوهای ذهنی مدیران شهری نام گذاری شد و در پایان با توجه به تغییر الگوی ذهنی به دست آمده، راهکارهایی برای تسریع هوشمندسازی پیشنهاد شد.

۳-۲- مفاهیم کلیدی

۳-۲-۱- شهر هوشمند

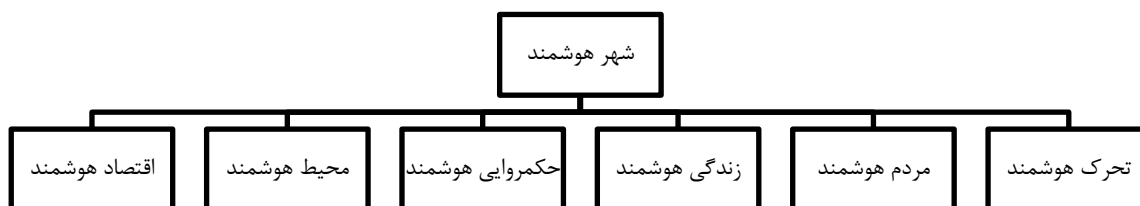
برنامه ریزان شهری در سراسر دنیا می کوشند تا با نگاهی یکپارچه، بر تمامی ابعاد شهرنشینی، مدل هایی را برای توسعه شهرها با هدف پاسخگویی به انتظارات جدید دنیای امروز توسعه دهند (خانزاده، ۱۳۹۲: ۷۳). مفهوم شهروشمند همواره به دلیل پیدایش مفاهیمی نظیر شهرهای باهوش، شهر مجازی، شهر دانش، شهر دیجیتال و ... سبب سردرگمی در مطالعه و شناخت آن شده است (پوراحمد و همکاران، ۱۳۹۷). این مفهوم در اواخر دهه ۱۹۸۰ به وجود آمد؛ نخستین بار برای شهر بریزین در استرالیا و سپس در بلکسبرگ آمریکا پیاده سازی شد؛ در واقع اصطلاح شهر هوشمند به دنبال پدید آمدن راهبردها و سیاست های جدید در برنامه ریزی شهری پدید آمد. روند ایجاد و توسعه این شهرها از اواخر دهه ۱۹۸۰ شروع و تا اواخر دهه ۹۰ به صورت آهسته در حرکت بود اما پس از سال ۲۰۰۰، این روند سرعت بیشتری به خود گرفت. از سال ۲۰۰۰ به بعد، رهیافت رشد هوشمند جای خود را به شهر هوشمند داد که بر پیشرفت های فناوری اطلاعات و ارتباطات در برنامه ریزی، توسعه، پایداری و خدمات شهری استوار است (Harrison & Donnelly, 2011). شهروشمند، شهری است که به خوبی در حال اجرای راه های رو به جلو در خصوصیات شش گانه (تحرك هوشمند، مردم هوشمند، زندگی هوشمند، حکمروایی هوشمند، محیط زیست هوشمند و اقتصاد هوشمند)

¹⁵⁵ Nilsen

¹⁵⁶ Vidiassova & Cronemberger

PDF Compressor Free Version

است که در ترکیبی هوشمند از دارایی‌ها و فعالیت‌های سرنوشت‌ساز، مستقل و آگاه شهروندان ساخته می‌شود (پوراحمد و همکاران، ۱۳۹۷). به نقل از دانشگاه صنعتی وین، (۲۰۰۷) (شکل ۱). به اعتقاد مسن‌زاده و ویتروتوب در سال ۲۰۱۴، شهر هوشمند یک شهر پایدار و کارآمد با کیفیت بالای زندگی است که هدف آن مقابله با چالش‌های شهری (بهبود تحرک، بهینه‌سازی استفاده از منابع، بهبود بهداشت و امنیت، بهبود توسعه اجتماعی، حمایت از رشد اقتصادی و حکمروایی مشارکتی) از طریق استفاده از فناوری‌های اطلاعاتی و ارتباطی در خدمات و زیرساخت‌ها، همکاری بین ذی‌نفعان و سهامداران کلیدی (شهروندان، دانشگاه‌ها، دولت و صنعت) و سرمایه‌گذاری در سرمایه‌های اجتماعی می‌باشد.



تصویر ۱. مولفه‌های اصلی شهر هوشمند (مأخذ: Giffinger و همکاران، ۲۰۰۸)

همانطور که در تصویر ۱ مشاهده می‌شود، شهر هوشمند با بهره‌گیری از ۶ مولفه، در راستای برطرف‌سازی نیازهای شهروندان می‌باشد؛ آنچه یک شهر را به سمت هوشمندی پیش می‌برد، صرفاً استفاده از ابزار الکترونیکی و سیستم ارتباطی آن شهر نیست، بلکه کاربرد این ابزار جهت ارتقاء سطح کیفی زندگی شهروندان است (مقدسی، ۱۳۹۴: ۳۲). **تحرک هوشمند** به استفاده از سیستم‌های حمل‌ونقلی اشاره دارد که ضمن تلاش برای افزایش کیفیت دسترسی شهروندان به وسایل حمل‌ونقلی، سلامت و بی‌ضرر بودن آن‌ها را برای محیط نیز، تأکید دارد. در واقع تحرک هوشمند همواره بر استفاده از وسایل حمل‌ونقل غیر دیزلی (خودروهای برقی، دوچرخه و ...) اشاره دارد و به دنبال آن است تا با فرهنگ‌سازی و مجاب کردن شهروندان از طرق علمی و عینی، آن‌ها را به استفاده کردن از آن سیستم‌ها، مجاب نماید. شهرهای هوشمند، به دنبال ارتقاء حرکت و نقل و انتقال مردم، کالا و وسایل نقلیه در یک محیط شهری هستند (پوراحمد و همکاران، ۱۳۹۷: ۱۵-۱۶). سیستم‌های حمل‌ونقل هوشمند، شامل مجموعه‌ای از فناوری‌ها و تجهیزات مانند حس‌گرهای پیشرفته و پردازش‌گرها هستند که امکان تعامل بخش‌های مختلف مدیریت حمل‌ونقل را فراهم می‌کند (محمدی، ۱۳۹۵: ۸). مولفه **مردم هوشمند** اشاره به رسیدن شهروندان به سطح قابل توجهی از آگاهی و سواد دارد که سبب تأثیر مستقیم بر تعاملات، معاملات، رفتارها و مشارکت شهروندان در امور مختلف و به عبارت کلی "بده، بستان" شهروندان دارد. در واقع جامعه هوشمند را می‌توان جامعه‌ای دانست که به تلاشی آگاهانه برای استفاده از فناوری‌های نوین جهت تحول وضعیت فعلی و بهبود سطح زندگی و کار در منطقه مربوطه در مقیاسی قابل توجه و بنیادین، مبادرت می‌ورزد (فدایی، ۱۳۹۲: ۲۵). **زندگی هوشمند** در شهر هوشمند به دنبال به آرامش رسیدن شهروندان در محیطی سالم است و دسترسی آسان، سالم، بی‌درد در یک محیط و مجموعه تمام الکترونیک از جمله قواعد اصل آن به شمار می‌آید. **حکمرانی هوشمند** بیش از هرچیز به حکمروایی شهری و مشارکت شهروندان در امور شهری که به صورت شفاف و یکپارچه انجام می‌شود، اشاره دارد. در واقع تلاش در حکمروایی هوشمند تلاش بر آن است تا با ایجاد سازوکار الکترونیکی و برخط، شهروندان هوشمند در انتخاب و سایر امور مربوط به شهر شرکت نمایند و نظرات خود را به صورت صریح بیان کنند. بیان **محیط هوشمند** در بین مولفه‌های اصلی شهر هوشمند نشان از تأکید شهرهای هوشمند بر پایداری منابع و توانایی‌های محیطی دارد و این امر نشان از تلاش برای کاهش آلودگی‌ها و آلودگی‌های آب، خاک و هوا دارد؛ تلاش در ایجاد محیط هوشمند همواره نیاز به ترویج آن دارد و تأکید بر مباحث نظیر کاهش آلودگی، ارتقاء کیفیت زندگی و سلامت زندگی به این امر کمک می‌کند. **اقتصاد هوشمند** نیز همانند دیگر مولفه‌های شهرهای هوشمند، تا حدی قابل توجهی از شکل اصلی خود فاصله گرفته و حالت کسب و کارها در آن بیش از آن که پیرو شکل سنتی خود-اقتصاد- باشد، به سمت نوآوری و فناوری گام بر نهاده است. به اعتقاد پوراحمد و همکاران (۱۳۹۷)، در شهرهای هوشمند به رقابت‌پذیری‌های یک شهر بر اساس رویکرد نوآورانه‌اش در کسب و کار، تحقیق و توسعه، فرصت‌های کارآفرینی، بهره‌وری، انعطاف‌پذیری بازارهای نیروی کار و نقش اقتصاد شهر در بازار ملی و بین‌المللی اشاره دارد. به اعتقاد محمدی (۱۳۹۵: ۷)، اقتصاد هوشمند به شهرهایی با "صنایع هوشمند" اشاره دارد؛ به ویژه صناعی که در زمینه فناوری اطلاعات و ارتباطات- ICT- فعالیت داشته و همچنین سایر صناعی که فناوری ICT در فرآیندهای تولید آن‌ها نقش دارد.

۳-۳- شهروند هوشمند

مفهوم شهروندی از مفاهیم جدیدی است که با زندگی برخاسته از تجرد و فرهنگ انسانی- اجتماعی آن در هم آمیخته و به شدت از نحوه نگاه معطوف به استعداد انسان، توانایی‌های وی و چگونگی شرکت دادن و سهم کردن افراد در وضعیت و سرنوشت حیات فردی و اجتماعی متأثر است (حاتمی‌نژاد و شمصادی، ۱۳۹۷: ۱۸۰). شهروند هوشمند کسی است که برای انجام امور خود، اهل فکر و برنامه‌ریزی و استفاده حداکثری از فناوری اطلاعات برای صرفه‌جویی در وقت، افزایش بهره‌وری در انجام امور روزانه و قابلیت ارزیابی و تصحیح فرآیندهای روزمره است (فلاح تفتی و همکاران، ۱۳۹۷: ۶۴). به طور کلی انسان‌های هوشمند، نسبت به اطرافیان خود، جامعه، نیازها و چگونگی پاسخ دادن به این نیازها آگاه هستند و آن‌ها را در برنامه‌ریزی خود برای آینده، ملاک قرار می‌دهند (Colom Barco, 2015).



Network on Research and Postgraduate Education in Biophysics, Biotechnology and Environmental Health

۳-۴ محیط زیست

محیط در زبان فارسی به معنای احاطه کننده و دربرگیرنده می باشد و معادل انگلیسی آن Environment (محیط تغییر و ناپایدار) است (شعیه، ۱۳۷۲: ۱۰-۱۷). محیط زیست شامل هوا، آب، خاک، منابع طبیعی، گیاهان، جانوران، انسان و روابط متقابل بین آن ها که سازمان در آن فعالیت می کند (شفیعی فر و همکاران، ۱۳۸۳: ۱۰۸). در گسترده ترین مفهوم، شامل منابع انسانی و غیر انسانی و فرآیندهای تبدیل این منابع به محصولات و خدمات قابل استفاده دیگر و آثار حاصل از این فرآیندها است که ممکن است منفی یا مثبت باشد (سعیدی، ۱۳۸۷: ۷۰۳).

۴ یافته ها

شهر هوشمند محصول دو روند (پارادایم) بزرگ در شهر است که عبارتند از روند ارگانیک زنده و روند نظام فراگیر رایانه ای (مقدسی، ۱۳۹۴: ۳۵). شرایط عصر حاضر به گونه ای پیش رفته که مشکلات زیست محیطی ناشی از توسعه، دیگر مورد پذیرش جوامع نیست و مناطق پر جمعیت و شهرنشین دنیا با به کارگیری فناوری های نوین و زیرساخت های مورد نیاز توانسته اند بسیاری از کانون های شروع انواع آلودگی را از بین ببرند. کشورهای توسعه یافته شرایطی را فراهم کرده اند که در آن ساکنان نیازی به استفاده از خودرو برای حمل و نقل های درون شهری ندارند و همین مسئله سبب شده تا معضل آلودگی هوا و آلودگی صوتی ناشی از ترافیک کم رنگ شود. در واقع در شهرهای هوشمند تلاش می شود تا با تعادل در مصرف منابع و سعی در کاهش استفاده از انرژی های تجدید پذیر، شهروندان و جامعه شهری را به استفاده از انرژی های پاک ترغیب کنند. موسسه McKinsey Global Institute طی گزارش در سال ۲۰۱۸ بیان کرد که توسعه سیستم های هوشمند ساختمان ها، تولید اپلیکیشن ها یا برنامه های کاربردی مربوط به حوزه حمل و نقل، می تواند علاوه بر صرفه جویی در مصرف انرژی و کاهش گازهای مضر، به ارتقای کیفیت هوا نیز منجر شود. در ادامه این گزارش به کاهش ۲۰ تا ۳۰ درصدی مصرف آب و کاهش ۱۰ تا ۲۰ درصدی تولید سرانه پسماند در نتیجه توسعه این برنامه های کاربردی از دیگر تخمین های آماری ارائه شده در این گزارش است. آن ها پیش بینی کرده اند که شهرهایی که در آن ها اپلیکیشن های هوشمند مربوط به حوزه حمل و نقل، توسعه یافته اند احتمالاً تا سال ۲۰۲۵ شاهد کاهش میانگین ۱۵ تا ۲۰ درصدی در مدت زمان سفرهای روزانه شهروندان شان خواهند بود (موسسه McKinsey Global Institute، ۲۰۱۸ به نقل از Softinja.com، 2021). همانطور که از شواهد پیداست، توسعه سیستم های هوشمند نظیر اپلیکیشن ها و برنامه های کاربردی مرتبط با حوزه حمل و نقل نیز در پاک سازی و سالم ماندن هوا بسیار موثر است. شهرهای هوشمند با توجه به ماهیت اصلی شان سبب می شوند تا کیفیت محیط زیست افزایش یابد. شهرهای هوشمند همواره با مفاهیمی نظیر شهرهای سالم و انسان محور به صورت موازی در ارتباط است. وجود چنین مفاهیمی سبب می شود تا مسائلی همچون حمل و نقل پاک، دوجرخه سواری، Share Street مطرح می شود. این مفاهیم همواره سبب کاهش استفاده از اتومبیل ها می شود و تبع، کاهش در مصرف سوخت را نیز به دنبال دارد. در شهر هوشمند خودروهای برقی جایگزین خودروهای بنزینی و دیزلی می شود و این امر نیازمند زمینه ای است که از سال های گذشته توسط چندی از کشورهای توسعه یافته اجرایی شده است؛ این کشورها طرحی را تحت عنوان محدودیت فروش خودروهای دیزلی و بنزینی از سال ۲۰۳۲ تصویب کرده اند و همین مساله زمینه ساز حرکت شهرها به سوی توازن و سلامت می شود.

واریسی برخط و مانیتورینگ از دیگر ویژگی های شهر هوشمند به شمار می آید که در واقع با استفاده از سنسورهای هوشمند در شناسایی منابع تولید آلاینده ها، بسیار حائز اهمیت هستند. آن ها-شهرهای هوشمند- همواره با بهره گیری از زیرساخت هایی نظیر داده های جغرافیایی (GPS، GIS، RS)، ۳ بعدی ها و فناوری های پیشرفته واقعیت مجازی، دسترسی به اطلاعات و داده های مربوط به شهر نظیر اطلاعات جمعیتی، طبیعی، اقتصادی و ... را ممکن می سازد. در واقع این امر سبب می شود تا ضمن تسهیل در دسترسی به اطلاعات، در ارائه خدمات نیز سرعت عمل بیشتری وجود داشته باشد. همانطور که بیان شد، وجود این پایگاه های اطلاعاتی سبب افزایش نظارت بر محیط شهری می شود و همواره در پیشگیری از اتفاقاتی نظیر تخریب، آلودگی ها و فجایع مرتبط با محیط بسیار موثر است. این امر با بهره گیری از تکنیک/فناوری RS، به خوبی در اجرای نظارت و تغییرات محیط و منابع شهری، مسجل است. این تکنیک/فناوری می تواند با ترکیب بستر ابری و IOT به توسعه سریع تر کاربردهای متنوع مانیتورینگ محیطی همچون اندازه گیری سطح آب، میزان آلودگی هوا، رطوبت خاک، شرایط نور محیط، تشخیص وقوع آتش سوزی و ردیابی حیوانات، اشاره کرد. در نهایت می توان اذعان داشت که بهره گیری از عبارت "محیط هوشمند" بدین منظور است که بتوان با استفاده از فناوری های جدید، در حفظ منابع زیست محیطی تلاش بیشتری داشت و بتوان شاخص های زیست محیطی را از طریق مدیریت صحیح، بهبود بخشید.

۵ بحث و نتیجه گیری

بسیاری از محققان و سیاستگذاران از نتایج نامناسب تمرکز بیش از حد در مراکز شهری در زمینه اجتماعی، اقتصادی و زیست محیطی و نسبت به وضعیت نسل آینده ابراز نگرانی کرده اند (دوجونگ و هیولهوف، ۲۰۱۸: ۴). شهر هوشمند تجلی پیوند ارکان مختلف شهری و در زیر سلطه قرار گرفتن در یک سیستم سالم، شفاف و جدید بوده که برگرفته از اتصالات و ارتباطات الکترونیکی است. این شهر یک مفهوم تک بخشی نیست، بلکه یک مفهوم چند بخشی است که حدود و دامنه آن فراتر از یک بخش یا سازمان است. همین مسئله سبب می شود تا در اجرای شهر هوشمند، تمامی ارکان و عناصر شهری ملزم باشند در مسیر اجرا آن-شهر هوشمند- هماهنگ و یک هدف باشند. اهمیت این مسئله زمانی روشن می گردد که در شرایط امروزه شاهد آن هستیم که اجزا و ارکان مختلف شهری یکدلی و هم مسیری لازم با یکدیگر را ندارند و در یک سیستم پیوسته و باز، این امر به عنوان یک مشکل بزرگ مطرح می گردد. با هوشمندسازی شهرها، محیط زیست نیز به عنوان یک رکن فراموش شده در سیستم های مختلف از جمله شهرسازی و گسترش فیزیکی شهری، شهرنشینی و انفجار جمعیت و ... می تواند مجدداً بازیابی شود. محیط زیست گهواره تمامی موجودات زنده تلقی می گردد و عدم توجه به آن همواره انسان ها را بدین فکر واداشته که برای احیای آن، به دنبال چاره ای باشند اما این مسئله تنها در مرحله فکر کردن باقی مانده و هیچ گاه نتوانسته به مرحله عمل، برسد. به صورت کلی می توان بیان کرد که امروزه نه تنها شرایط جامعه و شهروندان که فرامردن تلقی می گردند، بلکه فشار جمعیتی به تمامی ارکان شهر و از جمله پی شهر یا همان زمینی که بر آن شهر ساخته شده و شامل محیط زیست نیز می شود، لزوم هوشمند سازی شهرها و تغییر حالت صنعتی و فراصنعتی آن ها را نیازمند است. وجود نظارت مداوم، راهبردی و

PDF Compressor Free Version

منایب برای مواقع بحرانی (منشا طبیعی یا انسان ساخت) است که سبب کاهش آن‌ها می‌گردد و بروز آن‌ها را پیش‌بینی می‌کند. زیرساخت‌ها و شبکه‌های مختلف شهرها نیز (شبکه آب، برق، گاز) همواره رصد می‌شوند و به عبارتی می‌توان بیان کرد که بر سطح استفاده و میزان مصرف شهروندان ناظر هستند، در واقع جانمایی حسگرها و یا استفاده از کنتورهای هوشمند در داخل شبکه‌های مختلف می‌تواند در زمان بسیار مناسب و کارآمد، گزارشی را از نحوه مصرف شهروندان ارائه دهد.

مراجع:

- [۱] افضل، مرضیه؛ مدیری، مهدی؛ فرهودی، رحمت الله. (۱۳۹۷). اولویت‌بندی شاخص‌ها در فرایند هوشمندسازی شهرها (مطالعه‌ی موردی: شهر کرمان). فصلنامه علمی- پژوهشی پژوهش و برنامه‌ریزی شهری، ۹(۳۵)، ۲۱-۳۰.
- [۲] پوراحمد، احمد؛ زیاری، کرامت‌اله؛ حاتمی‌نژاد، حسین؛ پارسا‌پناه آبادی، شهرام. (۱۳۹۷). مفهوم و ویژگی‌های شهر هوشمند. باغ نظر، ۱۵(۵۸)، ۵-۲۶.
- [۳] حاتمی، افشار؛ ساسان‌پور، فرزانه؛ زیپارو، آلبرتو؛ سلیمانی، محمد. (۱۴۰۰). شهر هوشمند پایدار: مفاهیم، ابعاد و شاخص‌ها. نشریه تحقیقات کاربردی علوم جغرافیایی، ۲۱(۶۰)، ۳۱۵-۳۳۹.
- [۴] حاتمی‌نژاد، حسین؛ شمشادی، فرزانه. (۱۳۹۷). تعاریف و مفاهیم تخصصی برنامه‌ریزی شهری و منطقه‌ای. مشهد: انتشارات پاپلی.
- [۵] ربانی ارشد، حمید؛ اصغری صارم، علی؛ اسلام‌پولچی، علیرضا؛ سعیدی، مهدی. (۱۳۹۹). شناسایی و تفسیر الگوهای ذهنی مدیران شهری نسبت به شهر هوشمند با روش‌شناسی کیو (مورد مطالعه: شهر همدان). مدیریت دولتی، ۱۲(۳)، ۵۲۷-۴۹۴.
- [۶] رضائی‌زاده‌مهابادی، کامران؛ آذر مهر، مهرناز. (۱۳۹۷). بررسی ایجاد شهروند هوشمند با تاکید بر حفاظت از محیط‌زیست و تنوع زیستی. کنفرانس عمران، معماری و شهرسازی کشورهای جهان اسلام، ایران-تبریز (پایتخت گردشگری کشورهای اسلامی ۲۰۱۸).
- [۷] شفیع‌فر، عراقی، اشعری. (۱۳۸۳). فرهنگ واژگان نظام فنی و اجرایی کشور. تهران: انتشارات سازمان مدیریت و برنامه‌ریزی.
- [۸] شیعه، اسماعیل. (۱۳۷۲). ملاحظات زیست محیطی در توسعه تکنولوژیک شهرها، فصلنامه محیط زیست، شماره اول، جلد پنجم، تهران.
- [۹] فدایی، حسن. (۱۳۹۲). نقش و جایگاه الگوی توسعه پایدار شهری در ساختار شهرنشینی ایران. نشریه شوراها، شماره ۴۲.
- [۱۰] محمدی، غلامرضا. (۱۳۹۵). تبیین الگوی شهر هوشمند در کلانشهر مشهد مبتنی بر توسعه پایدار. رساله دوری دکتری، گروه آموزشی جغرافیا، رشته جغرافیا و برنامه‌ریزی شهری. پردیس بین‌المللی دانشگاه فردوسی مشهد، به راهنمایی دکتر محمدحسین رهمایی و مشاوره دکتر براتعلی خاکپور و دکتر محمد اجزاء شکوئی.
- [۱۱] مقدسی، علیرضا. (۱۳۸۸). موانع و راهکارهای استقرار دولت الکترونیک. مجله مدیریت و توسعه، شماره ۳۲.
- [۱۲] موسایی، میثم؛ هاشمی، سمیه؛ ابراهیمی، میترا. (۱۳۹۱). بررسی جامعه‌شناختی توسعه پایدار گردشگری در ایران: موانع، چالش‌ها، راهکارها. مجله علوم اجتماعی (دانشگاه آزاد شوشتر)، شماره ۱۶، ۲۵-۵۰.
- [۱۳] هفته نامه ظفر و پارسیای قومس. (۱۳۹۰). محیط زیست و اهمیت حفظ منابع طبیعی، کد خبر: ۱۱۰۲
- [۱۴] وب سایت گرداب. (۱۳۹۵). شهر هوشمند، نیاز امروز و ضرورت فردا، کد خبر: ۲۳۳۸۰
- [15] Anberbir Bekele, M. (2021). Identifying suitable settlement Areas in Minjar Shenkora Woreda, Ethiopia. Master Thesis in the Department of Architecture, Urban Planning and Design Faculty of Civil Engineering and Architecture, Adama University of Science and Technology.
- [16] Carvalho, N., Chaim, O., Cazarini, E., & Gerolamo, M. (2018). Manufacturing in the fourth industrial revolution: A positive prospect in sustainable manufacturing. *Procedia Manufacturing*, 21, 671-678.
- [17] Cassandras, C. G. (2016). Smart Cities as Cyber-Physical Social Systems. *Engineering*, 2(2), 156-158.
- [18] Chourabi, H., Taewoo, N., Shawn, W. J. Ramon, G.G. Sehl Melloul, K. N. Theresa, A. P. & Hans J. S. (2012). Understanding smart Cities: An integrative framework. 2012 45th Hawaii International Conference on System Sciences.
- [19] Eremia, M., Toma, L., & Sanduleac, M. (2017). The smart city concept in the 21st century. *Procedia Engineering*, 181, 12-19.
- [20] Ferraro, S. (2013). Smart Cities, Analysis of a Strategic Plan. (Master thesis).
- [21] Gibson, D. V., Kozmetsky, G., & Smilor, R. W. (Eds.). (1992). The technopolis phenomenon: Smart cities, fast systems, global networks. Rowman & Littlefield.
- [22] Giffinger, R., Fertner, C., Kramar, H., & Meijers, E. (2007). City-ranking of European medium-sized cities. *Cent. Reg. Sci. Vienna UT*, 1-12.
- [23] Harrison, C., & Donnelly, I. A. (2011). A Theory of Smart Cities. 2-7. New York: W. W. Norton & Company.
- [24] Lee, S. H., Han, J. H., Leem, Y. T., & Yigitcanlar, T. (2008). Towards Ubiquitous City. *Knowledge-Based Urban Development: Planning and Applications in the*, 148.
- [25] Lu, H., de Jong, M., & ten Heuvelhof, E. (2018). Explaining the variety in smart eco city development in China-What policy network theory can teach us about overcoming barriers in implementation? *Journal of Cleaner Production*, 196, 135-149.
- [26] Appio, F. P., Lima, M., & Paroutis, S. (2019). Understanding Smart Cities: Innovation ecosystems, technological advancements, and societal challenges. *Technological Forecasting and Social Change*, 142, 1-14.
- [27] Mosannenzadeh, F. Vettorato, D. (2014). Defining smart city: A conceptual frame work based on key word analysis. *Journal of Land Use, Mobility and Environment*. ISSN 1970-9889, e- ISSN 1970-9870.
- [28] Nilssen, M. (2019). To the smart city and beyond? Developing a typology of smart urban
- [29] United Nations Department of Economic and Social Affairs Population Division. 2017. World Population Prospects The 2017 Revision Key Findings and Advance Tables. *World Population Prospects The 2017*, 1-46.
- [30] Vidiyasa, L. & Cronemberger, F. (2020). Discrepancies in perceptions of smart city initiatives in Saint Petersburg, Russia. *Sustainable Cities and Society*, 59. innovation. Technological forecasting and social change, 142, 98-104.

PDF Compressor Free Version



Smart City; Preserving the Environment in the era of Rapid Urban Development

1st Parsa Ahmadi Dehrashid¹

¹ Undergraduate Geography student, School of Earth Sciences, Damghan University, Damghan, Iran

ahmadi.par3a@gmail.com



Abstract— City is an Open and alive system. The accelerated process of urbanization has caused a lot of pressure on the city and its system (infrastructure, ecosystem, environment and human factors). This pressure is due to the accelerated trend of urban development and development, and this development can never be achieved without manipulation and no damage to the environment. Environmental issues, vegetation reduction, air pollution, land use changes are among the issues that show the impact of human interference in nature trends. These injuries led humans to look for a solution and smart city was considered as the main and most efficient strategy for sustainable urban development. The present study seeks to introduce valuable experiences about the use of smart city and its effects on environmental protection as well as expressing effective features in order to protect the human-environmental cradle, leading urban authorities toward the use of smart cities. In this analytical-descriptive study, library resources have been used. The results of this study indicated that the use of smart cities from technologies such as sensors, GIS, virtual reality and cameras is very important in monitoring human activities and preventing their damage.

Keywords— Smart city, Environmental Sustainability, Smart Environment, Environment, Postmodern City



PDF Compressor Free Version

کاربرد آمار زیستی در تعیین بهترین مقدار کود هیومیک در گونه *Br. tomentellus*

علیرضاه^{۱*} و فرشته عزیزی^۲

^۱ دانشکده کشاورزی و علوم پایه، دانشگاه آزاد اسلامی رودهن، رودهن، ایران

^۲ اداره آموزش و پرورش، دماوند، ایران

genomixar@gmail.com



Network on Research and Postgraduate Education in Biophysics, Biotechnology and Environmental Health

چکیده: مراتع بیش از نیمی از مساحت کشور ایران را در بر می گیرند. یکی از بسترهای تحولات اقتصادی و اجتماعی ایلات و عشایر ایران، مراتع هستند. زیرا منبع تولید گوشت، لبنیات، پشم و سایر فرآورده های دامی است. همچنین بخشی از گیاهان صنعتی و دارویی از این منبع خدادادی به دست می آید. بسیاری از مراتع کشور به دلیل تخریب با بحران روبرو شده اند، از این رو باید برای احیای مراتع اقداماتی انجام شود. اما لازم است برای به دست آمدن نتایج قابل اعتماد و با ارزش از روش های مناسب ریاضی و آماری استفاده کرد. بنابراین در این راستا به منظور بررسی تاثیر هیومیک اسید بر روی رشد رویشی گونه مرتعی *Br. tomentellus* آزمایشی در شهرستان دماوند با استفاده از منحنی پاسخ اجرا و بررسی شد. این کود به صورت گرانولی به مقدار ۰، ۷۵، ۱۵۰ و ۲۲۵ کیلو گرم در هکتار مصرف شد. متغیرهای مورد بررسی شامل وزن صفات خشک برگ، ریشه، ساقه و بخش هوایی بودند. توصیه مقدار کودی مناسب مورد نیاز بر اساس تجزیه SS ها یا منحنی های پاسخ که بیشترین مقدار این صفات را تولید می کند ۱۵۰ تا ۲۲۵ کیلو گرم در هکتار است. همچنین با استفاده از منحنی های پاسخ جواب های دقیق تری نسبت به مقایسات میانگین مرسوم حاصل شد.

کلید واژه ها: ریاضیات، آمار زیستی، محیط زیست، مراتع، احیاء.

۱- مقدمه

امروزه، آمار در همه ی عرصه های علمی برای دستیابی به نتایج ملموس و قابل اعتماد، به کار می رود و به ندرت می توان بدون کاربرد داده پردازی های آماری (به صورت کمی و کیفی)، اقدام به تفسیر و تحلیل نتایج حاصل از پژوهش های علمی کرد. پژوهش های کشاورزی نیز از این قاعده مستثنی نیستند. در بهره برداری پایدار از منابع طبیعی مواردی همچون منابع آب، خاک و پوشش گیاهی آنها باید مورد تجزیه و تحلیل قرار گیرد و ارتباط بین این موارد بررسی شود. آنگاه اطلاعات به دست آمده را از نمونه های مورد بررسی را می توان به جامعه آماری تعمیم داد. محققان منابع طبیعی اظهار می دارند که اگر بخواهند در مورد پدیده های مختلف اظهار نظر کنند بیلد به زبان آمار و ارقام نتایج تحقیقات خود را بیان کنند و لزوم استفاده از آمار و ریاضیات در تحقیقات منابع طبیعی اجتناب ناپذیر است (صادقی و بیژنی، ۱۳۹۷).

همچنین اکوسیستم های طبیعی و مراتع به شدت تحت تاثیر فعالیت های انسانی و عوامل طبیعی قرار دارند. لذا برای بهره برداری درست از مرتع لازم است خصوصیات، اجزاء و نیز چگونگی تعامل بین اجزاء آنها را بشناسیم (یغمایی و همکاران، ۱۴۰۰). از طرفی گیاهان مرتعی می توانند در تولید علوفه برای دام همچنین جلوگیری از فرسایش آبی و بادی نقش زیادی داشته باشند.

گونه *Br. tomentellus* یکی از گونه های مهم ایران، ترکیه، افغانستان و مناطق نیمه استپی می باشد و به شوری نیمه مقاوم است (حیدری و همکاران، ۱۳۹۶) که علاوه بر حضور چشمگیر در ترکیب مراتع، کشت خالص آن به صورت چراگاه در دشت ها در این مناطق از موفقیت چشمگیری برخوردار است.

بنابراین برای بهره برداری بیشتر به طوری که به محیط زیست آسیب وارد نیاید استفاده از ترکیبات کودی جدید لازم به نظر می رسد. فرم های ترکیبات کودی جدید علاوه بر استفاده در خاک با مقادیر بسیار کم از طریق محلول پاشی نیز بسیار موثر است به گونه ای که تولید علوفه و استقرار گیاه از روند افزایشی قابل توجهی برخوردار است.

مواد هیومیکی (هیومیک اسید)، امروزه به عنوان طلای سیاه کشاورزی و به عنوان یک ماده ماکرومولکول با مشخصه غالب آروماتیک شناخته می شوند که دارای ساختار بسیار پیچیده ای هستند. از هیومیک اسید به عنوان ترکیبات ارگانیک برای اصلاح ساختار خاک ها و محرک زیستی برای رشد گیاهان به طور چشم گیری برای توسعه و بهبود کشاورزی پایدار و همچنین در صنایع مختلفی از جمله نفت، باتری سازی، داروسازی، کاغذ، چسب، سرامیک برای مقاصد گوناگون مورد استفاده قرار می گیرد. به دلیل تاثیر و اهمیت هیومیک اسید در انواع فرایندهای زیست محیطی مانند ایجاد کمپلکس و کی لیت با فلزات، انتقال نیترات و فسفر در گیاهان و پالایش آلودگی خاک ها، آگاهی و دانش از خصوصیات این مواد، امری لازم و ضروری است که همیشه باید در مطالعات وابسته به مدیریت و پالایش اکوسیستم ها و احیای مراتع در نظر گرفته شود (نیکو صفت و همکاران، ۱۳۹۵).

PDF Compressor Free Version

از آنجایی که یکی از اهداف متخصصین اصلاح نباتات افزایش عملکرد و در گیاهان مرتعی افزایش رشد رویشی می باشد، همچنین مرور منابع نشان می دهد که مطالعات وسیعی در جهان در خصوص تاثیر هیومیک اسید بر گیاهان صورت گرفته است لذا لازم است، درباره تاثیر این ماده، بر گونه های مرتعی نیز، بررسی های لازم انجام شود.

۲- مواد و روش ها

این آزمایش در شهرستان دماوند اجرا شد گونه *Br.tomentellus* از موسسه سازمان و جنگل ها و مراتع، خاک مورد استفاده نیز از عرصه مرتعی تهیه شد. صفات مورد بررسی عبارت بودند از وزن خشک صفات برگ، ریشه، ساقه و بخش هوایی (به گرم). با توجه به اینکه در این پژوهش مقادیر هم فاصله کود هیومیک اسید (۰، ۷۵، ۱۵۰، ۲۲۵ کیلوگرم در هکتار) بکار برده شد، بنابراین لازم است بررسی شود که آیا پاسخ های به دست آمده توسط مقادیر مختلف تیمار به کار رفته وابستگی خطی یا غیر خطی به صفات مورد بررسی نشان می دهد؟ در این رابطه از روش تجزیه ssها یا منحنی های پاسخ به جای مقایسه میانگین دانکن استفاده شد. آنالیز داده ها توسط نرم افزار SAS و SPSS انجام شد.

۳- نتایج

بر اساس نتایج به دست آمده در جدول ۱ پاسخ مقادیر مختلف کود هیومیک اسید در خصوص صفات وزن خشک صفات برگ، ساقه و بخش هوایی رابطه ای است معنی دار، غیر خطی و سهم غیر خطی آن مهمتر از سهم خطی می باشد. رابطه مقادیر کود هیومیک اسید با وزن خشک ریشه به صورت خطی معنی دار است.

جدول ۱ تجزیه مجموع مربعات (ss) مقادیر هم فاصله کود هیومیک اسید بر روی صفات مورد بررسی گیاه *Br.tomentellus*

Table 1 Analysis of sum of squares (ss) values for each plant fertilizer humic acid effect on *Br.tomentellus*

صفات مورد بررسی Investigated the adjectives	رگرسیون درجه ۱ linear regression	رگرسیون درجه ۲ Quadratic regression	رگرسیون درجه ۳ Third degree regression
وزن خشک ساقه	0.00003 ^{ns}	0.017*	0.013 ^{ns}
وزن خشک ریشه	0.15*	0.004 ^{ns}	0.019 ^{ns}
وزن خشک برگ	0.0006 ^{ns}	0.016*	0.01 ^{ns}
وزن خشک قسمت هوایی	0.001 ^{ns}	0.069*	0.047 ^{ns}

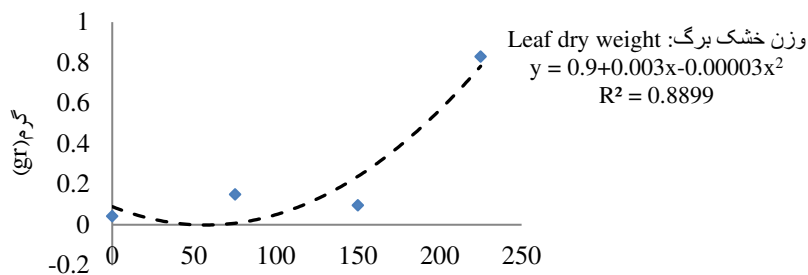
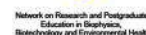
ns,*,** به ترتیب بیانگر عدم تفاوت معنی دار و معنی دار در سطح ۵ و ۱ درصد می باشد.

ns,*,** respectively, indicating no significant difference is significant at the 5 and 1 percent.

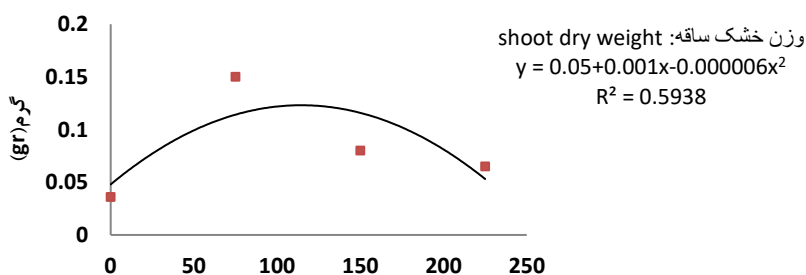
طبق شکل های ۱ تا ۴ بیشترین وزن خشک ساقه و وزن خشک بخش هوایی در مقدار مصرفی کود ۱۰۰ تا ۱۵۰ کیلوگرم می باشد. وزن خشک برگ نیز در مقدار مصرفی کود از ۱۵۰ تا ۲۲۵ کیلوگرم در هکتار و وزن خشک ریشه در مقدار کود مصرفی ۲۲۵ کیلوگرم در هکتار از بیشترین وزن برخوردار بوده اند.



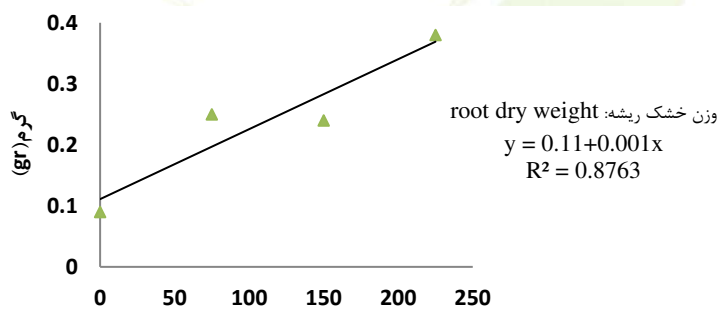
PDF Compressor Free Version



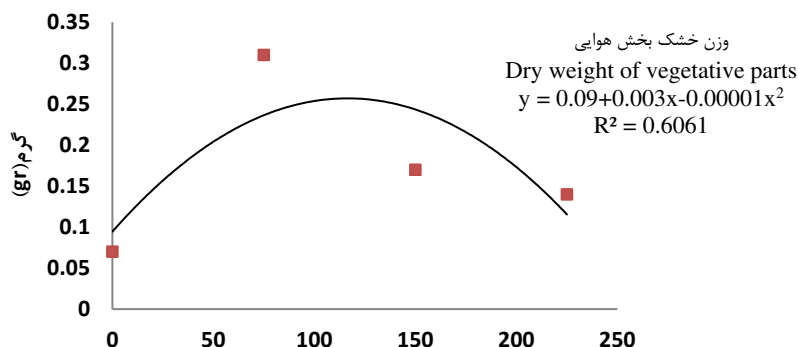
شکل ۱ منحنی پاسخ وزن خشک برگ به ازای مقادیر هم فاصله هیومیک اسید (کیلوگرم در هکتار)
 Figure 1 Leaf dry weight response curve for interval values of humic acid (kg / ha)



شکل ۲ منحنی پاسخ وزن خشک ساقه به ازای مقادیر هم فاصله هیومیک اسید (کیلوگرم در هکتار)
 Figure 2 Stem dry weight response curve for interval values of humic acid (kg / ha)



شکل ۳ منحنی پاسخ وزن خشک ریشه به ازای مقادیر هم فاصله هیومیک اسید (کیلوگرم در هکتار)
 Figure 3 Root dry weight response curve for interval values of humic acid (kg / ha)



شکل ۴. منحنی پاسخ وزن خشک ریشه به ازای مقادیر هم فاصله هیومیک اسید (کیلوگرم در هکتار)
Figure 4 whole canopy dry weight response curve for interval values of humic acid (kg / ha)

Application of biostatistics in determining the best amount of humic fertilizer in *Br. tomentellus* species

*Ali Reza Rahi¹, Fereshteh Azizi²

¹ Faculty of Agriculture and Basic Sciences, Islamic Azad University of Roodehen, Roodehen, Iran

² Department of Education, Damavand, Iran

genomixar@gmail.com

Abstract— Rangelands cover more than half of the area of Iran. Rangelands are one of the contexts of economic and social developments of Iranian tribes and nomads, Because it is a source of meat, dairy, wool and other livestock products. Also, some industrial and medicinal plants are obtained from this God-given source. Many of the country's pastures are in crisis due to destruction, Therefore, it is necessary to take measures to rehabilitate rangelands. But it is necessary to use appropriate mathematical and statistical methods to obtain reliable and valuable results. Therefore, in order to investigate the effect of humic acid on the vegetative growth of *Br. tomentellus* rangeland in Damavand city, a response curve was performed using the response curve. This fertilizer was applied in granular amounts of 0, 75, 150 and 225 kg / ha. The studied variables included the weight of dry traits of leaves, roots, stems and whole canopy. The recommended amount of fertilizer required based on the analysis of ss or response curves that produce the highest amount of these traits is 150 to 225 kg / ha. Also, using the answer curves, more accurate answers were obtained than the conventional mean comparisons.

Keywords— Mathematics, Biostatistics, Environment, Rangelands, Rehabilitation

مروری اجمالی بر برخی روش های تعیین حجم جمعیت گونه های جانوری

مهدی سلمان پور^۱

^۱ دانشکده علوم ریاضی، دانشگاه کاشان، کاشان، ایران

kashanu.ac.ir@m.salmanpour

چکیده:

امروزه بیشتر مطالعات حوزه زیستی نیازمند وجود تخمینی از تراکم یا اندازه جمعیت حیوانی می باشند. این موضوع به منظور حفظ و مدیریت صحیح گونه ها مختلف و یا نادر که دارای ارزش بسیار زیادی هستند از درجه اهمیت بالایی برخوردار است. همچنین در مواردی که گستردگی حیوانات به علت وسعت زیاد طول و عرض جغرافیایی زیستگاه آنها زیاد باشد سنجش میزان جمعیت گونه با دشواری های بیشتری مواجه خواهد بود. از طرف دیگر مدیران بخش حیات وحش باید از اندازه جمعیت یا تراکم یک گونه در یک منطقه معین به جهت نظارت بر تغییرات آنها و یا خلق تصمیمات مدیریتی فوری آگاهی داشته باشند. به هر حال پژوهش حاضر به دنبال آن است تا مروری سریع بر برخی روشهای متداول از قدیمی ترین فنون تا روشهای جدیدتر در این حوزه داشته باشد.

کلید واژه ها: حجم جمعیت، خط ترانسکت، روش صید و باز صید، نمونه گیری تصادفی با احتمال متغیر، نمونه گیری تصادفی طبقاتی.

۱- مقدمه

این مقاله برخی از روش های مهم در مقوله تخمین اندازه جمعیت گونه های جانوری را مرور می کند. برای تخمین تعداد یا تراکم حیوانات می توان بر اساس شمارش مستقیم واحدهای جمعیتی با استفاده از کوادرات، نوار، نمونه برداری، خط-برش عرضی، و نمونه برداری خطی و یا بطور غیر مستقیم با روشهای شمارشی، مانند گرفتن - علامت گذاری - بازپس گیری، تغییر در نسبت، تعیین شاخص هایی مانند صید موثر بر اساس تعداد مسیر، تماس، کنار جاده و تعداد گلوله ها، استفاده از دوربین های از راه دور و یا شمارش سرگین های مسیر تردد حیوانات اندازه گرفت. از سوی دیگر مدیران بخش حیات وحش باید اندازه جمعیت یا تراکم یک گونه در یک منطقه معین را به جهت نظارت بر تغییرات آنها بدانند. لذا باید جمعیت مطلق هر گونه را به منظور موجودی حیوانات شکار شده، فهرست کردن اثرات فرآیندهای مدیریت، تنظیم برداشت توسط شکارچیان بدانیم. مسلماً بررسی روابط گونه های مختلف در جامعه حیوانات از جامعه گیاهی سخت تر است زیرا حیوانات اغلب از ما پنهان می شوند یا آنقدر سریع حرکت می کنند که ممکن است همان عضو شمارش شده به طور مکرر شمارش شود یا اصلاً به حساب نیاید. این مقاله روش های نمونه گیری به منظور تخمین حجم جمعیت که معمولاً مورد استفاده قرار می گیرد را بررسی می کند.

اصولاً روشهای تخمین تعداد حیوانات یا چگالی آنها را می توان به دو دسته تقسیم کرد: آنهایی که مبتنی بر شمارش مستقیم واحدهای جمعیتی هستند و آنها که بر اساس شمارش شاخص های غیر مستقیم می باشند. به طور کلی برای برآورد اندازه جمعیت ضروری است بر اساس یک روش نمونه گیری متناسب با گونه خاص، تعیین زمان و مکان و نیز تعیین هدف تعریف دقیقی از جمعیت مورد نظر صورت پذیرد تا رابطه میان واحد نمونه اولیه با جمعیت مورد نظر درک شود. به منظور برنامه ریزی دقیق برای توسعه پایدار زیست بوم ضروری است که یک تکنیک نمونه گیری قابل اجرا که محدودیت های زمانی و بودجه ای مورد نظر را تحمل می کند؛ مورد استفاده قرار گیرد. در این مقاله، خلاصه برخی از روش های مهم برای تخمین تعداد حیوانات و خطاهای نمونه برداری آنها در شمارش های مستقیم، مانند نمونه برداری کوادرات، نوار و برش عرضی ارائه می شود. روش های مبتنی بر شمارش غیرمستقیم، مانند بازیابی آمارها، تغییر در نسبت، و تعیین شاخص های صید موثر که به صورت عددی برای حیوانات قابل تعریفند، مانند تعداد تماس ها، و تعداد گروه های گلوله ای و کنار جاده ای. شاخص ها یا نسبت ها تخمینی از جمعیت های مطلق ارائه نمی دهند، اما نشان دهنده روند جمعیت در طول سال ها و زیستگاه ها هستند.

در این مقاله بر آنیم تا مروری اجمالی بر برخی از معروفترین روشهای مستقیم یا غیرمستقیم تعیین حجم جامعه گونه های جانوری بپردازیم. لذا در بخش دوم به معرفی این شیوه ها و روابط تخمین آنها و تاحدی برآورد میزان خطای آنها اشاره خواهیم نمود. و در بخش سوم به نتیجه گیری و بحث خواهیم پرداخت.

۲- مروری بر شیوه های تعیین حجم جامعه گونه های جانوری

در این بخش ضمن مروری بر تکنیک های تعیین حجم جامعه های گونه های جانوری به برخی از فرمولهای تخمین آنها و نیز میزان خطای مرتبط با برآورد این روشها اشاره خواهیم نمود.



PDF Compressor Free Version



۲-۱- نمونه گیری قطعات مستطیلی

نمونه گیری قطعه مستطیلی (کوادرات) روشی است که معمولاً برای نمونه گیری از جمعیت‌ها زمانی که چارچوب جامعه در دسترس نیست، استفاده می‌شود. نمونه گیری قطعات مستطیلی روش برتر برای بیشتر مطالعات وسیع است. غالباً برای بررسی توزیع فضایی یک جمعیت از این روش استفاده می‌شود. معمولاً، قطعات مستطیل کوچک هستند و به طور مساوی در ناحیه کوچکی قرار می‌گیرند تا نمونه برداری شود. اغلب مستطیلها طوری طراحی می‌شوند که واحدهای جمعیتی درون آنها تا حد امکان همگن باشند. تعداد مشخصی از مستطیلها به طور تصادفی انتخاب می‌شوند و واحدهای جمعیت در هر قطعه شمارش می‌شود. اندازه و شکل مستطیل به زیستگاه بستگی دارد، فراوانی و تحرک گونه‌ها زمانی که یک جمعیت به طور تصادفی توزیع می‌شود، نیز اندازه مستطیل تأثیری روی واریانس نخواهد داشت زیرا تعداد آنها تقریباً دارای توزیع پواسن بوده و می‌دانیم که واریانس یک توزیع پواسن برابر است با میانگین آن است. بنابراین اندازه یک قطعه مستطیل باید تا حد امکان کافی باشد تا بتوان توزیعی تصادفی را ارائه نمود. تعداد مستطیل‌هایی که باید نمونه برداری شوند، در مقاله سیبر (۱۹۷۳) فرمول زیر ارائه گردید

$$m = \frac{s}{1 + NC^2} \quad (1)$$

که در آن s تعداد کل مستطیلها و N اندازه جامعه نمونه گیری شده و C ضریب تغییرات مربوط به $\bar{N}$ یعنی برآورد حجم جمعیت است. در صورتی که N کوچک باشد، تعداد زیادی از مستطیلها باید نمونه برداری شوند تا برآورد نسبتاً دقیقی ایجاد گردد. اغلب حیوانات، مانند پستانداران کوچک، تمایل دارند در پناهگاه‌ها جمع شوند لذا جمعیت آنها به طور تصادفی توزیع نشده است. به ویژه، اگر نحوه پخش حیوانات دارای توزیع دو جمله‌ای منفی با پارامترهای K و P باشد، تعداد مستطیل‌ها برابر است با

$$m' = \frac{1}{C^2} \left(\frac{s}{N} + \frac{1}{K} \right) \quad (2)$$

به روشنی دیده می‌شود که $m' > m$ می‌باشد، یعنی باید تعداد بیشتری از مستطیل‌هایی با اندازه و شکل یکسان باید نمونه برداری شوند.

وقتی مشخص شد که تراکم جمعیت در مناطق مختلف متفاوت است، مستطیل‌های بسیار کوچک یا بزرگ توصیه می‌شود (گریگ-اسمیت ۱۹۶۴). همچنین در چنین مواردی نمونه گیری طبقه‌بندی کارآمدتر از نمونه گیری تصادفی ساده است. مثلاً واتسون و همکاران در ۱۹۶۹ برای تخمین جمعیت فیل‌ها در منطقه مکه‌مازی شرق آفریقا منطقه را به مناطق با تراکم زیاد و کم تقسیم کردند و تخصیص بهینه بر اساس برآوردهای واریانس به طور کلی منجر به دقت بیشتر نسبت به تخصیص متناسب با اندازه گردید.

البته مثلاً اگر شمارش خود حیوانات در یک مستطیل دشوار باشد از یک متغیر کمکی نظیر تعداد اقامتگاه‌های آنها نیز می‌توان استفاده نمود و سپس با در نظر گرفتن نسبت حیوانات در هر اقامتگاه، تعداد کل تخمین زده می‌شود. این موضوع بوسیله کوک و مارتین (۱۹۷۴) و کوک و جاکوبسون (۱۹۷۹) به منظور بهبود در نمونه گیری قطعات مستطیلی پیشنهاد گردید.

۲-۲- نوار برشهای عرضی (نوار ترانسکت)

برای نمونه برداری بزرگ از مناطقی که چارچوب جمعیتی در دسترس است نمونه برداری نوار عرضی را می‌توان استفاده کرد. همه حیوانات در یک نوار با عرض ثابت شمارش می‌شوند (فرض می‌کنیم آنها یک احتمال شناخته شده و یکسان در مشاهده شدن دارند). زمانی که اشیاء مورد سرشماری نسبتاً متعدد و نوار برش عرضی تاحدی به راحتی قابل مشاهده باشد؛ خطوط موازی به عرض یک نوار به عنوان نمونه‌ای از جمعیت نوارها خواهد بود که متشکل از نوارهای انتخابی تصادفی از جمعیت نوارهاست. اکثر بررسی‌های نمونه‌ای از پستانداران دریایی به کمک نوار برش عرضی انجام می‌شود. برای این منظور نوار با عرض خاص از هواپیما یا از یک کشتی جستجو می‌شود و فقط حیوانات قابل مشاهده در داخل نوار را محاسبه می‌کنند. برآورد کل داده شده است بوسیله فرمول $N = n/P$ می‌باشد که در آن n نشان دهنده تعداد مشاهده شده در داخل نوار است و P میانگین احتمال دیدن یک پستاندار در صورتی که در نوار بیفتد؛ است. برای هر نقطه ثابت در سرشماری نوار، مک لارن (۱۹۶۱) احتمال مشاهده یک حیوان را به صورت $p = (t + s)/(s + u)$ ارائه نمود که در آن s زمانی است که یک پستاندار روی سطح می‌گذراند، u زمان صرف شده غوطه‌ور شدن و t طول دوره‌ای است که یک پستاندار غوطه‌ور برای ناظر قابل مشاهده است. در شرایطی که مناطق جمعیتی نامنظم باشند از نمونه گیری تصادفی ساده (یا نمونه گیری با احتمال متناسب با اندازه) می‌توان برای انتخاب نوارها استفاده کرد. یک ناظر در طول نوار راه می‌رود و تعداد حیوانات یا پرندگانی که می‌بیند را می‌شمارد. فرض بر این است که همه حیواناتی که در نوار وجود دارند قابل شمارش هستند. در صورتی که نوار انتخابی در راستای بیشترین تغییرات اکولوژیکی باشد بیشترین کرایبی حاصل خواهد شد.

نوارهایی با طول‌های مختلف را می‌توان با انتخاب تصادفی زوج مختصات، انتخاب کرد. برخی محققین بررسی‌های هوایی بر روی نوار مورد استفاده حیات وحش برشهای عرضی به جای قطعات مستطیل را ترجیح می‌دهند، زیرا معمولاً انجام بررسی‌های نوار آسان‌تر است و خطر کمتری برای شمارش مضاعف یا گم شدن گروه‌های حیوانی به دو دلیل زمین سخت و حرکت حیوانات دارد.



Network on Research and Postgraduate Education in Biophysics, Biotechnology and Environmental Health

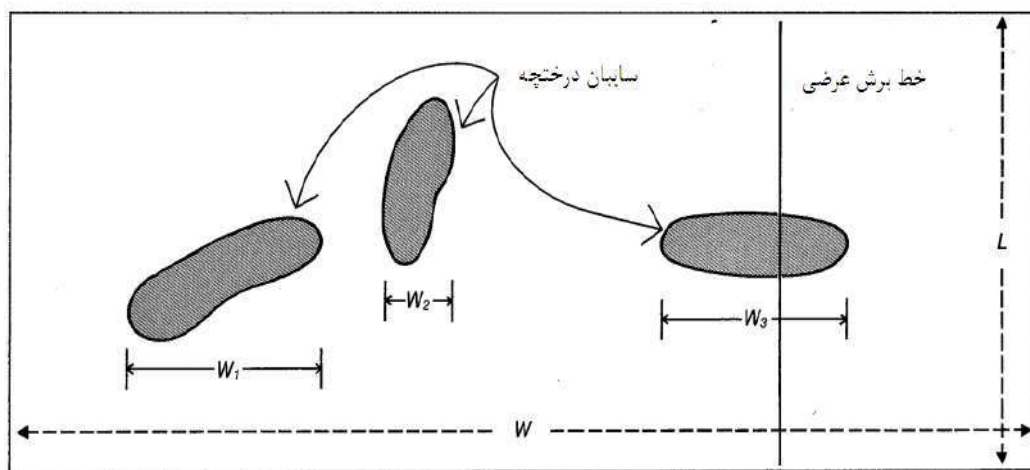
PDF Compressor Free Version

۳-۲- روش های عرض از مبدأ خط و خط برش عرضی

هر دو روش عرض از مبدأ خط و خط برش عرضی روش های نمونه گیری هستند که به در دسترس بودن یک چارچوب طبیعی بستگی ندارند. روش عرض از مبدأ خط برای تخمین اجسام بی جان با اندازه های مختلف مفید می باشد. به عنوان مثال، سایبان درختچه ها یا محل های لانه حیوانات که شامل انتخاب یک برش عرضی به طول L به طور تصادفی در یک منطقه، با اندازه گیری طول عرض از مبدأ متقاطع توسط هر یک از اعضای جمعیت برای برآورد کل جمعیت در منطقه معین می باشد. در نمونه گیری خط عرض از مبدأ احتمال انتخاب هر شیئی متناسب است با اندازه طول شیء و تکنیک کار عبارتست از جایگزین کردن هر شی در نقشه به وسیله یک "سوزن" به نحوی که نمونه حاصل شامل تمام اشیایی است که سوزن ها خط برش عرضی را قطع می کنند. اگر m تعداد کل عناصر باشد و مکان هایی که n برش عرضی تصادفی انتخاب شده را قطع می کنند، آنگاه برآورد ناریب از تعداد کل جمعیت و واریانس آن با فرمولهای زیر ارائه می شود

$$\hat{N}_L = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \frac{1}{p_i} \quad , \quad \text{Var}(\hat{N}_L) = \frac{1}{n^2} \sum_{i=1}^n \frac{1-p_i}{p_i^2} \quad (3)$$

که در آن $p_i = w_i/W$ بوده و w_i عرض سایه درختچه موازی با خط پایه W است که یک برش عرضی تصادفی را قطع می کند. اجزا به خوبی در شکل ۱ نمایش داده شده است.



شکل ۱- روش نمونه گیری برش عرضی.

روش برش عرضی خطی معمولاً برای اندازه گیری تعداد پستانداران یا پرندگان بزرگ زمینی در یک منطقه مشخص شده هنگامی که این حیوانات نادر هستند یا به راحتی دیده نمی شوند صورت می پذیرد. استفاده از عرض ثابت به عنوان نمونه گیری از نوار برش عرضی نه تنها به این معناست که در برخی از برش عرضها همه اجسام ممکن است قابل شمارش نباشند بلکه از نظر اقتصادی نیز به صرفه نیست زیرا تعداد زیادی از برش عرض ها می توانند برای ارائه تخمین های قابل اعتماد منظور گردند که در چنین حالتی، ترجیح داده می شود که از روش خط برش عرضی استفاده شود، که از داده ها در مورد تمام اشیایی که در دو طرف خط برش عرضی برای برآورد "عرض موثر W " از نواری که ناظر هنگام حرکت در امتداد نوار پوشانده و دیده می شوند استفاده نماید. روشهای مختلفی برای برآورد در این حالت پیشنهاد گردیده از جمله کل جمعیت به صورت $N = AD$ باشد که D تراکم جمعیت بوده و به وسیله رابطه زیر برآورد می شود که متغیرهای آن پیشتر معرفی گردید

$$\hat{D} = \frac{n}{L} \left(\frac{1}{\bar{w}} \right) \quad (4)$$

اندرسون و پوسپاهل (۱۹۷۰) روشی را برای تخمین "عرض موثر" به دلیل کم بودن دید همه لانه های اردک ها در داخل نوار پیشنهاد کردند. با افراد زیادی در تحقیقات خود از این روش بهره برده اند از جمله ابرهات (۱۹۷۸)، برمزی (۱۹۷۹)، گیتس (۱۹۷۹) و برنهام و همکاران (۱۹۸۰). برنهام و همکاران (۱۹۸۰) پیشنهاد نمودند که مفروضاتی به شرح زیر برقرار باشد (۱) اگر جسمی در خط ترانسکت باشد، احتمال دیده شدن آن یک می باشد، (۲) هنگام پیاده سازی این روش، هر حیوان دقیقاً در موقعیتی که در آن زمان اشغال کرده بود دیده می شود و نزدیک شدن ناظر و هیچ حیوانی بیش از یک بار به حساب نمی آید، (۳) فواصل و زوایای خطهای اندازه گیری آزاد هستند، و (۴) مشاهده یک حیوان مستقل از دیدن دیگری طبق فرض (۱) ممکن است همیشه درست نباشد، به عنوان مثال، در هوا بررسی ها، احتمال مشاهده یک حیوان روی ترانسکت خط یک نخواهد بود (برنهام و همکاران (۱۹۸۰)).

سیبر (۱۹۷۳) خاطرنشان کرد که یکی از مشکلات اصلی در استفاده از خطوط ترانسکت، انتخاب مدل مناسب است. برای این کار لازم است که داده ها ثابت شوند به طور جداگانه برای هر بخش از طول $(L \times S)$ که در آن S برابر است با تعداد خط برشهای های ضروری. کاکس (۱۹۶۹) یک روش ناپارامتریک برای به دست آوردن برآوردی بی طرفانه و اریب (با میانگین مربع کمترین بدست آورد. روش ناپارامتری مشکلات خاصی را در برآورد کردن واریانس ایجاد می کند.

PDF Compressor Free Version

یکی از روش های تخمین واریانس چگالی یا واریانس کل، استفاده از نمونه های فرعی تکراری است (سن و همکاران (۱۹۷۸)). این روش به معنای ساخت تعدادی برآوردهای مستقل از کل است.

۴-۲- روش صید و بازصید

در این روش M عضو از یک جمعیت دستگیر، تعدادی از آنها علامت گذاری شده و همگی رها می شوند. سپس، یک نمونه n تایی گرفته می شود. اگر m نشانگر تعداد حیوانات علامت گذاری شده در نمونه اول باشد، یک برآورد ارباب از اندازه جمعیت N و یک برآورد ارباب واریانس آن به شرح زیر است

$$\hat{N} = \frac{n}{m} M, \quad \text{Var}(\hat{N}) = \frac{\hat{N}^2 (\hat{N} - M) (\hat{N} - n)}{Mn(\hat{N} - 1)} \quad (5)$$

پترسن (۱۸۹۶) جزو اولین افرادی بود که از این روش در مطالعات خود در مورد ماهی پلاک اروپایی استفاده کرد و لینکلن (۱۹۳۰) بعداً آن را برای تخمین تعداد اردک ها پیشنهاد کرد. کابات و همکاران (۱۹۵۳) از شاخص لینکلن در تخمین گوزن ها استفاده کردند. این روش به طور فراگیر به وسیله محققین مختلف مورد استفاده قرار گرفته است. تخمین N در این روش بر اساس فرضهای مهمی است، که عبارتند از (۱) جمعیت بسته است، یعنی N ثابت است. (۲) احتمال وجود همه حیوانات در اولین نمونه صید شده یکسان است، (۳) صید و علامت گذاری بر بقای حیوانات صید شده تأثیر نمی گذارد، (۴) حیوانات علامت گذاری شده بین دو مرحله از صید مفقود نمیشوند و (۵) همه علامت ها در بازبازی از نمونه دوم گزارش می شوند.

چپمن (۱۹۵۱) یک برآوردگر ناریب به صورت

$$\hat{N}_u = \frac{(M+1)(n+1)}{m+1} \quad (6)$$

بر اساس توزیع فوق هندسی پیشنهاد کرد. سیبر (۱۹۷۰) تخمین ناریب واریانس برآوردگر چپمن را به صورت زیر ارائه داد.

$$\text{Var}(\hat{N}_u) = \frac{(M+1)(m-1)(M-m)(n-m)}{(m+1)^2(m+2)} \quad (7)$$

بیلی (۱۹۵۱، ۱۹۵۲)، با استفاده از تقریب دو جمله ای برای توزیع فوق هندسی برآوردگر حداکثر درستنمایی (MLE) از N به شکلی دیگر بدست آورد که همان برآوردگر پترسن است. برای کارآمد بودن برآوردگر پترسن باید به اندازه کافی در نمونه دوم صید داشته باشیم.

وقتی تعداد حیوانات علامت گذاری شده نسبت به کل جمعیت ناچیز است؛ اشنابل (۱۹۳۸) پیشنهاد زیر را برای حجم نمونه ارائه داد:

$$\hat{N}_s = \frac{\sum_{t=2}^T n_t M_t}{\sum_{t=2}^T m_t} \quad (8)$$

که در آن n_t تعداد اعضای نمونه در زمان t ، M_t نشانگر تعداد اعضای مشخص شده در جامعه درست قبل از نمونه گیری در زمان t و m_t بیانگر تعداد اعضای مشخص شده و جمع آوری شده در نمونه و در زمان t می باشد.

فیشر و فورد (۱۹۴۷) روشی را توسعه دادند که به چندین رهاسازی و چندین بازپس گیری نیاز دارد. دیدگاه وی بر این منطق استوار بود که نمونه های گرفته شده بیشتر در معرض مرگ و میر طبیعی قرار دارند تا نمونه هایی که بعداً صیدگیری می شوند. این روش فرض می کند که میزان بقا ثابت است و کلی تر از مدل اشنابل است که در آن میزان بقا را عدد یک در نظر می گیرد.

روش های فوق مبتنی بر مدل های قطعی هستند که نرخ بقای ثابتی را در بازه زمانی فرض می کنند. جولی (۱۹۶۵) و سیبر (۱۹۶۵) از یک مدل تصادفی برای وضعیتی که در آن احتمال زنده ماندن یک حیوان در یک فاصله زمانی متغیر باشد و مواردی را که در آن مرگ وجود داشته یا مهاجرت یا زاد و ولد روی می دهد پوشش می دهد. با این حال، افزایش تعداد پارامترهایی که باید در مدل جولی و سیبر برآورد شوند دقت تخمین ها را کاهش می دهد.

۵-۲- روش تغییر در نسبت (CIR)

روش دیگری برای تخمین جمعیت های بسته، که بر اساس تغییر نسبت جنسیتی ناشی از کشتن انتخابی است؛ که در آن اندازه جمعیت را می توان با دانستن نسبت های اصلی و نهایی جنسیتی و ترکیب جنسیتی صید بدست آمده تخمین زد. نسبت جنسیتی قبل و پس از کشتن با روش های نمونه گیری تعیین می شود. اسکترگود (۱۹۵۴) به چندین کاربرد میدانی این روش اشاره می کند. این روش برای نسبت های بدست آمده از سن، اندازه، رنگ، نسبت علامت گذاری شده به علامت گذاری نشده و غیره بکار می رود. کلکر (۱۹۴۰، ۱۹۴۲) برای اولین بار به روشی برای تخمین آهو و سایر جمعیت های حیات وحش اشاره کرد که در آن بخش عمده ای از فشار شکار بر علیه نرها بود. چپمن (۱۹۵۴، ۱۹۵۵) بکارگیری یک روش آماری تخمینی برای جمعیت های بسته در نظر گرفت و برای اولین بار بحثی در مورد خطاهای نمونه گیری برآورد ارائه شده بیان نمود.

جمعیت بسته ای از حیوانات را در نظر بگیرید و فرض کنید که تفاوت در تعداد نر و ماده قبل و بعد از شکار رخ می دهد. اطلاعات موجود به شرح زیر است:

$$n_t: \text{اندازه نمونه های گرفته شده در ابتدا و انتها از دوره برداشت } t = 1, 2$$

PDF Compressor Free Version



Network on Research and Postgraduate Education in Biophysics, Biotechnology and Environmental Health

f_t : تعداد ماده ها در نمونه n_t ، m_t : تعداد نرها در نمونه n_t ، $p_t = m_t/n_t$ که در آن $n_t = m_t + f_t$ ، R_m : تعداد نرهای صید شده در طول دوره برداشت (دوره بین زمان ۱ و ۲)، R_f : تعداد ماده های صید شده در طول دوره برداشت و $R = R_m + R_f$

آنچه قصد برآوردن آن را داریم عبارتست از:

M_t : تعداد نرهای در جمعیت قبل از صید، F_t : تعداد ماده های در جمعیت قبل از صید، $N = M_t + F_t$

و همچنین خطاهای مربوط به برآورد آنها است.

با فرض نمونه گیری با جایگذاری، برآورد حداکثر درستنمایی برای N و M عبارتست از

$$\hat{N}_1 = \frac{R_m - R p_2}{p_1 - p_2} \quad \text{و} \quad \hat{M}_1 = p_1 \hat{N}_1 \quad (9)$$

همچنین $\hat{F}_1 = \hat{N}_1 - \hat{M}_1$

واریانس مجانبی این برآورد گر ها عبارتست از

$$Var(\hat{M}_1) = (P_1 - P_2)^{-2} \left(p_2^2 \frac{M_1 F_1}{n_1} + p_1^2 \frac{M_2 F_2}{n_2} \right) \quad (10)$$

$$Var(\hat{N}_1) = (P_1 - P_2)^{-2} \left(\frac{M_1 F_1}{n_1} + \frac{M_2 F_2}{n_2} \right) \quad (11)$$

که در آن $P_t = M_t/N_t$ برای $t = 1, 2$ می باشد.

فرمول های بالا با این فرض برقرار هستند که اولاً مرگ و میر در طول دوره برداشت وجود ندارد، دوم اینکه همه حیوانات دارای احتمال یکسان برای شکار شدن در نمونه ($t = 1, 2$) است و سوم اینکه مقادیر R_m, R_f دقیقاً مشخص هستند. برای بیشتر گونه های پرندگان آبی، نرها، به دلیل رفتار متفاوتشان، راحت تر از ماده ها در طول فصل تولید مثل دیده می شوند. به طور مشابه، صید ماهی قزل آلا (*Salvelinus fontinalis*) و سیسکو (*Coregonus sp.*)، ماده ها نسبت به نرها در برابر تورهای آبخشی آسیب پذیرتر است. از این رو در چنین مواردی فرض دوم نقض خواهد شد که منجر به برآوردهای بسیار اریب برای N و M می گردد. با این حال، جایی که یکی از این دو گروه ها، به عنوان مثال، ماده ها، به هیچ وجه برداشت نمی شوند، R_f صفر خواهد بود و برآوردگر M و واریانس آن برآوردهای تنومندی نسبت به چنین مواردی خواهند بود.

فرض سوم معمولاً نادرست خواهد بود چراکه R_m, R_f به طور کلی، به دلیل مرگ و میر طبیعی حیوانات یا کشتارهای گزارش نشده مانند "تلفاتهای فلج کننده ناگهانی" و یا خطاهای بررسی در برآورد کل کشته ها بر اساس بررسی های نمونه ای که در طول زمان صید انجام می شود؛ دقیقاً مشخص نیستند. در نتیجه برآوردهای مستقل و ناریب آنها جایگزین در روابط بالا شده و خواهیم داشت

$$\hat{N}_1 = \frac{\hat{R}_m - \hat{R} p_2}{p_1 - p_2} \quad (12)$$

$$Var(\hat{N}_1) = (p_1 - p_2)^{-2} [\hat{N}_1^2 Var(p_1) + \hat{N}_2^2 Var(p_2) + (1 - p_1)^2 Var(\hat{R}_m) + (1 - p_2)^2 Var(\hat{R}_f)] \quad (13)$$

هر چه که تفاوت $P_1 - P_2$ زیادتر باشد تخمین دقیق تری برای $\hat{N}_1$ ارائه شده است. معمولاً تخمین نسبت های P_1 و P_2 بر اساس بررسی های هوایی یا بررسی های هوایی تصحیح شده بوسیله بررسی های زمینی بدست می آیند. اوتیس (۱۹۸۰) روش CIR را برای تخمین اندازه جمعیت حیوانات با تقسیم جمعیت ها به سه جزء مجزا و جامع به جای دو جزء که در حال حاضر بحث گردید، توسعه داد.

۲-۶- روش صید- تلاش

در روش صید- تلاش، در هر واحد تلاش نمونه گیری فرض بر این است که نسبت ثابتی از جمعیت را به خود اختصاص می دهد. این روش مبتنی بر این فرض است که تعداد کشته شدگان در سال متناسب با تعداد در جمعیت بوده که این جمعیت بسته می باشد. گیریم که N_t نشانگر اندازه جمعیت در آغاز t امین دوره، N اندازه اولیه جمعیت، n_t اندازه نمونه برداشته شده در طول دوره t ام، e_t تلاش اعمال شده در دوره زمانی t ام، $C_t = n_t/e_t$ بیانگر صید در واحد تلاش در زمان دوره t ام، k_t صید تجمعی در طول $t - 1$ دوره یعنی $k_t = \sum_{j=1}^{t-1} n_j$ و E_t عبارتست از تلاش تجمعی تا دوره زمانی $(t - 1)$. ابتدا آنچه مورد مطالعه است را با استفاده از نمونه گیری متغیر در نظر می گیریم. همچنین فرض خواهیم کرد که اولاً واحدهای تلاش مستقل و جمع شدنی باشند و ثانیاً همه افراد دارای احتمال صید یکسان در نمونه t ام باشند. احتمال توام n_t به صورت زیر خواهد بود

$$f(n_1, \dots, n_s) = \prod_{t=1}^s \binom{N - k_t}{n_t} p_t^{n_t} (1 - p_t)^{N - k_{t+1}} \quad (14)$$

C_t یعنی میزان صید در واحد تلاش، می تواند به وسیله یک مدل رگرسیون خطی به صورت زیر بیان گردد

$$E(C_t | k_t) = K N_t, \quad t = 1, \dots, s \quad (15)$$

PDF Compressor Free Version



Network on Research and Postgraduate Education in Biophysics, Biotechnology and Environmental Health

که در آن K یک عدد ثابت یا همان ضریب رگرسیونی در همه سطوح تلاش است (ضریب صیدپذیری یعنی نسبتی از جمعیت صید شده توسط یک واحد تلاش). از آنجا که جمعیت به جز آنهایی که از طریق صید بدست می آید بسته می باشد؛ لذا $N_t = N - k_t$ و از این رو رابطه بالا به شکل زیر در می آید

$$E(C_t|k_t) = K(N - k_t) \quad (16)$$

این نتیجه را اولین بار لزی و دیویس (۱۹۳۹) و دلوری (۱۹۴۷) ارائه دادند. مقادیر C_t ترسیم شده در برابر موارد k_t یک رابطه خطی مستقیم با عرض از مبدأ KN و شیب K خواهد بود که البته N باید برآورد شود. این رابطه خطی ممکن است حتی اگر فرضیات هم چندان درست نباشد، همچنان برقرار باشد، به عنوان مثال، C_t و k_t می توانند با هم رابطه خطی داشته باشند حتی زمانی که تلاش ثابت بوده و نرخ مرگ و میر ثابت در طول نمونه برداری وجود داشته باشد، اگر (۱۶) برقرار باشد، می توان نشان داد که رابطه زیر نیز برقرار خواهد بود

$$E(\log(C_t)) = \log(KN) - K(\log E_t) \quad (17)$$

که در آن $\log$ نشانگر تابع لگاریتم در پایه ۱۰ بوده و $\log e = 0.4342945$ می باشد. بنابراین در صورتی که نقاط $(E_t, \log C_t)$ تقریباً روی یک خط قرار گیرند تخمین K و N نیز می تواند به دست آید، این را هم اشاره نماییم که معمولاً به دلیل سهولت، از رابطه (۱۷) بیشتر از دیگر روابط به ویژه در مورد ماهیان استفاده می شود.

۷-۲- روش شاخصها

شاخص ها تخمینی از جمعیت حیوانات را ایجاد می کنند که از روی تعداد علائم حیوانات، تعداد پرندگان پرورش یافته در کنار جاده ها و غیره بدست می آیند. اگر چه این نتایج تخمینی از جمعیت مطلق را ارائه نمی دهند، اما نشان دهنده روند جمعیتی از سالی به سال دیگر یا زیستگاهی به زیستگاهی دیگر خواهند بود. برخی از روش های سرشماری بر اساس نسبتهایی که از این شاخصها شکل گرفته محاسبه می شوند و در صورتی که تعداد علائم حیوانی بجای مانده از هر حیوان در واحد سطح در واحد زمان را در نظر بگیریم، می توان تعداد حیواناتی را که باید در آن منطقه باشند محاسبه نمود. تعدادی از علائمی که ممکن است مورد استفاده قرار گیرد عبارتند از: لانه، آشیانه، تونلهای حفر شده توسط حیوانات و صداهای حیوانات. بررسی های نمونه تصادفی طبقه بندی شده در ایالات متحده و کانادا برای شناسایی و اندازه گیری تغییرات فراوانی پرندگان مولد غیر شکاری در ارتفاع به شکل سالانه انجام می شود. در فصل تولید مثل، داده ها توسط ناظران داوطلبی که در کنار مسیر پرندگان قرار می گیرند؛ یا در توقفگاههای از پیش تعیین شده شمارش یا شنیده یا دیده می شوند. برآورد تغییر و واریانس آن برای یک گونه خاص بین ۲ سال متوالی با فرمولهای زیر ارائه می شود

$$\bar{R} = \frac{\bar{y} - \bar{x}}{\bar{x}} \quad (18)$$

$$Var(\bar{R}) = \left(\frac{\bar{y}}{\bar{x}}\right)^2 \left[\frac{var(y)}{\bar{y}^2} + \frac{var(x)}{\bar{x}^2} - \frac{2cov(x,y)}{\bar{x}\bar{y}} \right] \quad (19)$$

که در آن $\bar{x}$ میانگین تعداد پرندگان/مسیر بر اساس سال اول، $\bar{y}$ میانگین تعداد پرندگان/مسیر بر اساس سال دوم می باشد. با این حال، روشهای مورد استفاده کنونی به اندازه کافی برای تشخیص تغییرات برای گونههای موجود حساس و قابل اعتماد نیستند. سن (۱۹۸۱) توزیع های بسیار اریب و بر اساس تعداد کمتری از مسیرها را مورد بحث قرار داد و پیشنهاد کرد که تبدیل داده های اولیه برای مقابله با چنین مواردی صورت گیرد. دووال و رابینز (۱۹۵۲) رابطه مستقیمی بین تعداد کل کبوترها و صداهای بال زدن آنها یافتند. کوزیکی و ایتال (۱۹۵۴) یک مطالعه آماری از آواز خروس چوبی برای ۴۴ مسیر در شمال شرقی ایالات متحده انجام دادند.

۸-۲- روش تعداد سرگین های گروهی

شمارش گروه های پلت یا مدفوع به طور گسترده ای جهت تخمین جمعیتهای بزرگ حیوانی استفاده می شود. این روش شامل شمارش گروه های سرگین در قطعات نمونه یا ترانسکت های واقع شده در منطقه مورد مطالعه می باشد که می توان نتایج شمارش نمونه را به عنوان میانگین تعداد سرگین گروه های یافت شده در هر واحد مساحت گزارش داد. در موارد کمی شمارش گروه سرگین به تخمین تعداد واقعی حیوانات موجود در منطقه نمونه برداری شده منجر می شود. دقت برآورد جمعیت توسط این روش مستلزم آگاهی قبلی از (الف) میزان دفع سرگین توسط حیوانات مورد مطالعه، (ب) طول دوره رسوب نشان داده شده در نمونه ها و نیز، (ج) استفاده از نمونه ای کاراست.

نسبت میانگین میزان دفع روزانه ممکن است در بین گونهها، بسته به رژیم غذایی، سن و جنسیت حیوان متفاوت باشد. در مطالعه ای که توسط ابرهارت و ون اتن (۱۹۵۶) انجام شد مشخص گردید که به طور قابل توجهی برای گوزن ها این میزان روزانه ثابت است. لذا نتیجه گرفتند که بکار نرفتن سرگین گروه ها در ساختار نمونه به عنوان رایج ترین منبع خطا؛ می تواند قلمداد شود. همایی و همکاران (۱۳۹۶) از این روش به جهت تخمین فراوانی گونه گوزن زرد ایرانی در پناهگاه وحش دشت ناز ساری بهره بردند. آنها به کمک روشهای برش عرضی تمیز شده، محصول سریا و برش عرضی خطی، تراکم سرگینها را به تراکم گوزنها تبدیل نمودند که در نتیجه آن تعداد جمعیت گوزن های زرد در منطقه مورد مطالعه را به طور متوسط ۳۷ مورد تخمین زدند.

PDF Compressor Free Version

۹-۲- روش مبتنی بر دوربین های حساس در گونه های کم تراکم

دوربین های حساس به حرکت از راه دور ابزار نظارتی نسبتاً کارآمدی هستند به ویژه برای گونه هایی که شناسایی آنها دشوار بوده یا در تراکم پایینی زندگی می کنند، اما اکثر تکنیک های تخمین فراوانی با استفاده از دوربین های از راه دور بر این تکیه می کنند که برخی یا همه جمعیت به طور منحصر به فرد قابل شناسایی هستند. روش های اخیراً توسعه یافته، فراوانی را از میزان با دوربین های راه دور تخمین می زنند و به افراد قابل شناسایی نیاز ندارند. لونام و همکاران (۲۰۲۰) با استفاده از این روش تراکم دو جمعیت کوگار (Puma concolor) در آیداهو، ایالات متحده آمریکا، طی ۳ زمستان از ۲۰۱۶ تا ۲۰۱۹ استفاده نمودند. البته شیوه آنها در برآورد کردن مبتنی بر دو روش زمان تا رویداد و فضا تا رویداد بود که آنها بدین نتیجه رسیدند که زمان تا رویداد تخمین دقیق تری ارائه می دهد. برآوردهای مبتنی بر دوربین می توانند عملکردی مشابه با دیگر روش های موجود برای تخمین فراوانی در گونه هایی در تراکم پایین زندگی می کنند، داشته باشند. با مدل های زمان و مکان به رویداد، مدیران می توانند از دوربین های راه دور برای نظارت بر جمعیت گونه های مختلف در مقیاس های مکانی و زمانی وسیع تر از سایر روش های موجود استفاده کنند.

۱۰-۲- روش مبتنی بر تشخیص زمان (TTD)

هدف بسیاری از مطالعات در اکولوژی و مدیریت، تعیین کمیت فراوانی مطلق بر اساس شمارش در مجموعه ای از سایت های بررسی شده است. از آنجایی که زمان جمع آوری داده ها معمولاً محدود است، روش هایی برای برآورد قابل اعتماد اشغال یا فراوانی از داده های کم هزینه مطلوب هستند مدل های تشخیص زمان (TTD) برای تخمین اشغال راهکار مناسبی است. با این حال، این روش کمتر مورد استفاده قرار گرفته است، و به استنباط در مورد اشغال، به جای فراوانی محدود می شوند. اخیراً استریل و همکاران (۲۰۲۱) یک مدل N -آمیخته دو جمله ای برای TTD در مورد چند گونه توسعه داده اند که امکان تخمین فراوانی را با داده های چند بار بازدید یا تک بازدید فراهم می کند. با توجه به اینکه مهاجرت موقت به صورت تصادفی در میان گونه ها روی می دهد، نسخه چند بازدیدی امکان برآورد بهتری را در هر بازدید فراهم می کند. آنها با استفاده از کدنویسی در نرم افزار آماری R تحت نام تابع کتابخانه ای $nmixTTD$ روش خود را برآورد کردن را عملیاتی نمودند. آنها به این نتیجه رسیدند که بازبازرسی اضافی دقت را بهبود بخشیده و به طور قابل توجهی برآورد بهینه می گردد. آنها همچنین بر آزران بودن روش خود اصرار نمودند.

۳- نتیجه گیری و بحث

در این مقاله به بیان مروری بر روشهای مختلف تعیین حجم جامعه حیوانات پرداخته شد. گرچه مقایسه هر روش با روش دیگر مستلزم یکسان سازی شرایط بررسی می باشد لیکن به نظر می رسد با توسعه و ترکیب روشهای فوق الذکر بتوان به راهکاری بهینه برای تعیین جمعیت به خصوص در مواردی که با گونه های خاص و نادر مواجهیم، دست یافت.

مراجع:

- [1] همای، محمود رضا، علیاکبری، آسیه، خسروی، رسول و قاسمپوری محمود، (۱۳۹۶)، «ارزیابی روشهای شمارش گروههای سرگین برای برآورد فراوانی گوزن زرد ایرانی مطالعه موردی: پناهگاه حیات وحش دشت ناز ساری»، محیط زیست طبیعی، مجله منابع طبیعی ایران، دوره ۷۰، شماره ۱، صفحات ۲۴۱-۲۲۷.
- [2] D.G. Chapman, "Some properties of the hypergeometric distribution with applications to zoological censuses", Univ. Calif. Publ. Stat. Vol.1, pp. 131-160, 1951.
- [3] D.G. Chapman, "Inverse multiple and sequential sample census," Biometrics, Vol. 8, pp. 286-306, 1952.
- [4] D.G. Chapman, "The estimation of biological populations," Ann. Math.Stat. Vol. 25, pp. 1-15, 1954.
- [5] D.G. Chapman, "Population estimation based on change of composition caused by selective removal," Biometrika, Vol. 42, pp. 279-290, 1955.
- [6] M.J. Clement, M.J. O'Keefe and B. Walters, "A method for estimating abundance of mobile populations using telemetry and counts of",
- [7] R.D. Cook and F.B. Martin, "A model for quadrat sampling with visibility bias," J. Am. Stat. Assoc, Vol. 69, pp. 345-359, 1974.
- [8] R.D. Cook and J.O. Jacobson, "A design for estimating visibility bias in aerial surveys," Biometrics, Vol. 35, pp.735-742, 1979.
- [9] R.B. DeLury, "On the assumption of biological populations," Biometrics, Vol. 3, pp. 145-167, 1947.
- [10] D.B. DeLury, "On the planning of experiments for the estimation of fish populations," J. Fish. Res. Board Can, Vol. 8, pp.281-307, 1951.
- [11] A.J. Duvall and CS Robbins, "Investigations of methods of determining abundance of breeding Mourning Doves in certain eastern states," U.S. Dep. Inter. Fish and Wildl. Serv. Vol. 17, pp. 15-34, 1952.
- [12] L.L. Eberhardt and R.C. Van Etten, "Evaluation of the pellet-group count as a deer census method," J. Wildl. Manage, Vol. 20, No. 1, pp. 70-74, 1954.
- [13] L.L. Eberhardt, "A preliminary appraisal of line transects," J. Wildl. Manage, Vol. 32, No. 1, pp. 82-88, 1968.
- [14] L.L. Eberhardt, "Transect methods for population studies," J. Wildl. Manage, Vol. 42, No. 1, pp 1-31, 1978.

PDF Compressor Free Version

- [15] L.L. Eberhardt, D.G. Chapman, and J.R. Gilbert, "A review of marine mammal census methods," Wildl. Monogr. Vol. 63, No. 46, 1979.
- [16] W.R. Edwards and L.L. Eberhardt, "Estimating cottontail abundance from live-trapping data," J. Wildl. Manage., Vol. 31, pp. 87-96, 1967.
- [17] A.J. Erskine, "The co-operative breeding bird survey in Canada, 1966-69," Can. Wildl. Serv. Prog. Note, Vol. 15, No. 19, 1970.
- [18] A.J. Erskine, "The co-operative breeding bird survey in Canada, 1972," Can. Wildl. Serv. Prog. Note, Vol. 32, No. 15, 1973.
- [19] C.E. Gates, "Line transect and related issues," pp. 71-154 in Cormack, R.M.; Patil, C.P.; Robson, D.S. (eds.). Sampling biological populations. Stat. Ecol. Ser. Vol. 5. Int. Coop. Publ. House. Fairland, Maryland, 1979.
- [20] C.E. Gates and P.W. Smith, "An implementation of the BurnhamAnderson distribution free method of estimating wildlife densities from linetransect data," Biometrics, Vol. 36, pp. 155-160, 1981.
- [21] P. Greigh-Smith, Quantitative plant ecology, 2nd ed. Butterworths. London., 1964.
- [22] G.M. Jolly, "Explicit estimates from capture-recapture data with both death and immigration stochastic model," Biometrika, Vol. 52, pp. 225-247, 1965.
- [23] G.M. Jolly, "Sampling methods for aerial census of wildlife populations," East Afr. Agric. For. J., Vol. 34, pp. 46-49, 1969.
- [24] G.M. Jolly, "A unified approach to mark-recapture stochastic models, exemplified by a constant-survival rate model," 1979.
- [25] C. Kabat, N.R. Collias, and R.C. Guettinger, "Some winter habits of white-tailed deer and the development of census methods in the Flag yard of Northern Wisconsin. Wise," Conserv. Dep. Tech. Wildl. Bull. Vol. 33, No. 7, 1953.
- [26] E.X. Kozicky, T.A. Bancroft and P.G. Homeyer, "An analysis of woodcock singing ground counts, 1948-1952," J. Wildl. Manage, Vol. 18, pp. 259-266, 1954.
- [27] P.H. Leslie and D.H.S. Davis, "An attempt to determine the absolute number of rats on a given area," J. Anim. Ecol. Vol. 8, pp. 94-113, 1939.
- [28] F.C. Lincoln, "Calculating waterfowl abundance on the basis of banding returns," U.S. Dep. Agric. Circ., Vol. 118, pp. 1-4, 1930.
- [29] K.E. Looman, D.E. Ausband and M.S. Mitchell, "Estimating Abundance of an Unmarked, Low-Density Species using Cameras," J. Wildl. Manage, pp. 1-10, 2020.
- [30] J.A. Manning and C.S. Goldberg, "Estimating population size using capture-recapture encounter histories created from point-coordinate locations of animals," Methods in Ecology and Evolution, Vol. 1, pp. 389-397, 2010.
- [31] D.L. Otis, K.P. Burnham, G.C. White and D.R. Anderson, "Statistical inference from capture data on closed animal populations," Wildl. Monogr, Vol. 62, pp. 1-135, 1978.
- [32] D.L. Otis, "An extension of the change-in-ratio method," Biometrics, Vol. 36, pp. 141-147, 1980.
- [33] C.E.J. Petersen, "The yearly immigration of young plaice in the Limfjord from the German Sea," Rep. Dan. Biol. Stat. Vol. 6, pp. 1-48, 1896.
- [34] G.A.F. Seber, "A note on the multiple-recapture census," Biometrika, Vol. 52, pp. 249-259, 1965.
- [35] G.A.F. Seber, E.D. Le Cren, "Estimating population parameters from catches large relative to the population," J. Anim. Ecol., Vol. 36, pp. 631-643, 1967.
- [36] G.A.F. Seber, "The effects of trap response on tag-recapture estimates," Biometrics, Vol. 26, pp. 13-22, 1970.
- [37] G.A.F. Seber, The estimation of animal abundance and related parameters, Hafner Press. New York, 1973.
- [38] G.A.F. Seber, "Transects of random length," pp. 183-192, 1979.
- [39] G.A.F. Seber and R. Felton, "Tag loss and the Petersen mark-recapture experiments," Biometrika, Vol. 68, pp. 211-219, 1981.
- [40] A.R. Sen, J. Tourigny and G.E.J. Smith, "On the line transect sampling method," Biometrics, Vol. 30, pp. 329-340, 1974.
- [41] A.R. Sen, G.E.J. Smith and G. Butler, "On a basic assumption in the line-transect method," Biometrische Zeitschrift, Vol. 20, No. 4, pp. 363-369, 1978.
- [42] A.R. Sen and P.K. Sen, "Schnabel type estimators for closed populations with multiple marking," Sankhya, Ser. B, Vol. 43, pp. 68-80, 1980.
- [43] N. Strebel, C.J. Fiss, K.F. Kellner, J.L. Larkin, M. Kéry and J. Cohen, "Estimating abundance based on time-to-detection data," Methods in Ecology and Evolution, Vol. 12, pp. 909-920, 2021.

An overview of some methods for determining the population size of animal species

Mahdi Salmanpour

Collage of mathematics, Kashan University, Kashan, Iran

m.salmanpour@kashanu.ac.ir

Abstract— Today, most biological studies area require estimates of animal population density or size of them. This is very important in order to maintain and properly manage different species in particular indigenous or rare species that have great values for us. Also, in cases where animals are distributivity in the large latitude and longitude of their habitat, measuring the population of the species will be more difficult. on the other hand , wildlife managers need to be aware of the size of a population or the density of a species in a given area in order



PDF Compressor Free Version



to monitor their changes or create immediate management decisions. However, the present study seeks to provide a quick overview of some common methods from the oldest techniques to new methods in this field.

Keywords—*Population size, transect line, capture-recapture method, random sampling with proportional to size, stratified sampling*



بررسی و تحلیل برهم کنش خشک سالی و آب های سطحی

در حوزه آبخیز کاکارضا

رحیم کاظمی^{۱*}، مسعود گودرزی^۲

^۱ استادیار پژوهشکده حفاظت خاک و آبخیزداری، سازمان تحقیقات، آموزش و ترویج کشاورزی، تهران، ایران

^۲ دانشیار پژوهشکده حفاظت خاک و آبخیزداری، سازمان تحقیقات، آموزش و ترویج کشاورزی، تهران، ایران

Kazemi@itc.nl

چکیده:

پدیده خشک سالی از مهم ترین مشکلات موجود در مدیریت جوامع انسانی و محیط زیست محسوب می شود. هدف تحقیق حاضر بررسی و تحلیل اثرات خشک سالی بر آب های سطحی حوزه آبخیز کاکارضا واقع در استان لرستان است. در این پژوهش، دوره مشترک آماری (۱۳۹۶-۱۳۶۱) برای ایستگاه های آب سنجی و باران سنجی متناظر در نظر گرفته شد. سپس شاخص بارش استاندارد شده و شاخص دبی استاندارد شده در مقیاس های زمانی ۳، ۶، ۹، ۱۲، ۱۸، ۲۴ ماهه، محاسبه و نمودار تغییرات شاخص بارش استاندارد شده، ترسیم شد. سرانجام تغییرات شاخص خشک سالی و روابط همبستگی آن با شاخص دبی استاندارد شده با استفاده از روش همبستگی بررسی و تحلیل شد. نتایج نشان داد که در پایه های زمانی ۹، ۱۲، ۱۸، ۲۴ ماهه، وضعیت خشک سالی با شدت متوسط، بوده است. رابطه دو شاخص بارش و دبی استاندارد شده در پایه زمانی سه ماهه همبستگی مناسبی نشان نداد. ولی در پایه شش، نه و دوازده ماهه، همبستگی با ضریب تبیین ۰/۴ و حداکثر همبستگی نیز، در گام ۲۴ ماهه، با ضریب تبیین ۰/۶۲۹ است.

کلید واژگان: بارش استاندارد شده، شاخص دبی استاندارد شده، همبستگی، شدت خشک سالی

۱- مقدمه

خشک سالی یک ناهنجاری اقلیمی است که با کمبود بارش و منابع آب در دسترس در طول زمان اتفاق می افتد. و از ویژگی های اصلی و تکرار شونده ای اقلیم های متفاوت است. بارندگی مهم ترین، متغیری است که تغییرات آن به طور مستقیم در رطوبت خاک و جریان های سطحی و زیر سطحی منعکس می شود. از این رو با تحلیل خشک سالی هواشناسی و هیدرولوژیکی می توان به چنین ارتباطی پی برد (میر اکبری و همکاران، ۱۳۹۷). محققین مختلف به منظور ارزیابی و پایش خشک سالی، شاخص های متعددی را ارائه داده اند، که هر یک از این شاخص ها بر اساس به کارگیری متغیرهای هواشناسی و روش های محاسباتی متفاوتی، طراحی شده اند. شاخص بارش استاندارد شده^{۱۵۷} (SPI) توسط McKee و همکاران در سال ۱۹۹۳ میلادی (۱۳۷۲ خورشیدی). این شاخص برای کمی نمودن مقدار کمبود بارندگی در مقیاس های زمانی گوناگون، طراحی شده است. در ایران نیز محققین مختلفی از این شاخص برای تحلیل شدت، مدت و دوره بازگشت خشک سالی استفاده کرده اند که از جمله می توان به تحقیق پارسامهر و همکاران (۱۳۹۶) در استان فارس اشاره کرد که نتایج ایشان شاخص SPI را به عنوان بهترین شاخص معرفی کرده است. مطالعات متعددی، پیرامون بررسی اثرات متقابل پدیده خشک سالی و مولفه های جریان در رودخانه های مناطق مختلف ایران و جهان، انجام شده است که نتایج این تحقیقات، شواهدی مبنی بر وقوع خشک سالی در رودخانه را نشان می دهند. در این راستا نتایج مطالعات Agawala و همکاران در سال ۲۰۰۱ میلادی (۱۳۸۰ خورشیدی) نشان داد که در ایران و کشورهای جنوب شرق آسیا از سال ۱۹۹۹ تا میلادی (۷۹-۱۳۸۰ خورشیدی)، به مدت سه سال خشک سالی شدیدی رخ داده است. و باعث افت ذخایر آبی ایران به مقدار ۴۵٪ شده است. نتایج ارزیابی خشک سالی و تاثیر آن بر منابع آب سطحی و زیرزمینی حوزه آبخیز رودخانه میناب، توسط نوحه گر و همکاران (۱۳۹۵) رابطه با همبستگی بالا را نشان داد. رابطه زمانی وقوع خشک سالی هواشناسی و هیدرولوژیک در حوزه آبخیز اترک، در گام زمانی سه ماهه با بیشترین همبستگی و در سطح ۹۹٪ توسط مفیدی پور و همکاران (۱۳۹۱) گزارش شد. گزارش مشابه توسط بابایی و همکاران (۱۳۹۰) در گام زمانی سه تا یازده ماهه در آبخیز زاینده رود گزارش شده است. نتایج پژوهش آذره و همکاران (۱۳۹۳) در حوزه رودخانه کرج، تاثیر بدون تاخیر خشک سالی بر آب های سطحی را نشان داد. وردی پور آزاد و همکاران (۱۳۹۳) رابطه زمانی خشک سالی هواشناسی و هیدرولوژیکی در حوزه آبخیز کرخه با استفاده از دو شاخص SPI و SDI مورد بررسی قرار داد. همچنین تحقیق مشابهی توسط کوشکی و همکاران (۱۳۹۶) در همان حوزه انجام شده است که نتیجه گرفتند که همبستگی بین دو

¹⁵⁷ Standardized Precipitation Index (SPI)

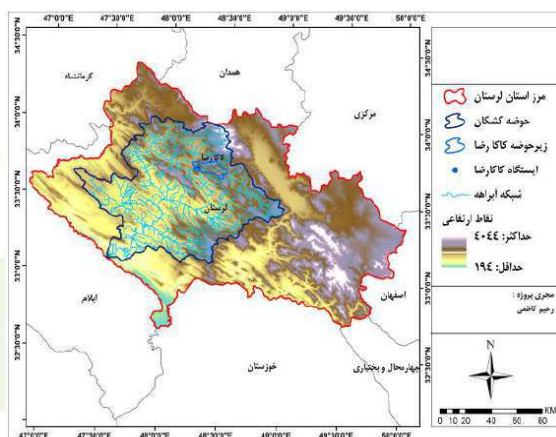
PDF Compressor Free Version

شاخص در تمام پایه‌های زمانی مورد استفاده دارای معنی‌داری در سطح ۹۹٪ است ولی این همبستگی در حالت بدون تاخیر دارای بیشترین همبستگی است. نتایج تحلیل و پایش خشک‌سالی هیدرولوژیکی در استان لرستان، با استفاده از دو شاخص SPI و SDI توسط جهانگیر و یار احمدی (۱۳۹۹) در گام‌های زمانی مختلف، نشان داد که تمام ایستگاه‌های آبسنجی حداقل یک خشک‌سالی شدید را تجربه کرده‌اند. جمع‌بندی مرور منابع نشان می‌دهد که در دو دهه گذشته، مطالعات متعددی در خصوص شناخت برهم کنش شاخص‌های خشک‌سالی و جریان سطحی با هدف برآورد و پیش‌بینی شرایط آبی آب‌های در دسترس به انجام رسیده است. ولی به دلیل تفاوت ساختاری و زمین‌شناسی حوزه‌های آبخیز مختلف، در مقابل خشک‌سالی واکنش‌های متفاوتی را نشان می‌دهند. از این‌رو هدف از این پژوهش، شناخت رفتار شاخص خشک‌سالی بر آب‌های سطحی در یک آبخیز کارستی کشور می‌باشد.

۲-مواد و روش

۲-۱-منطقه پژوهش

حوزه آبخیز کاکارضا یک آبخیز کارستی با پوشش وسیع سازندهای کربناته است. از نظر توزیع سازندهای زمین‌شناسی، حدود ۵۰٪ سطح آبخیز از سازندهای آهکی، آهک دولومیتی و آهک ماری و حدود ۱۹٪ سازندهای آبرفتی و مابقی سازندهای نفوذناپذیر هستند. مساحت حوضه برابر با ۱۱۴۸ km² است. طول آبراهه اصلی ۸۳ کیلومتر، شیب متوسط رودخانه ۰/۳۴٪ و طول کل شبکه آبراهه ۵۲۱km با تراکم زهکشی ۰/۴۵ ارتفاع متوسط آبخیز ۲۰۲۷m، شیب متوسط آبخیز، برابر با ۱/۲۴٪ و دبی متوسط دراز مدت ۱۲/۷ m³/s و بارندگی سالانه ۳۴mm است که در محدوده مختصات طول جغرافیایی ۴۳°-۳۳° و عرض جغرافیایی ۱۶°-۴۸° قرار دارد. کاظمی و قرمز چشمه، (۱۴۰۰) شکل (۱).



شکل (۱) نقشه موقعیت منطقه پژوهش در استان لرستان

۲-۲-روش پژوهش:

ابتدا پس از کنترل داده‌ها، دوره مشترک (۱۳۹۶-۱۳۶۱) برای ایستگاه‌های آبسنجی و باران‌سنجی متناظر در نظر گرفته شد. سپس شاخص بارش استاندارد شده (SPI) و شاخص دبی استاندارد شده (SDI^{۱۵۸}) در مقیاس‌های زمانی سه، شش، نه، ۱۸، ۲۴ ماهه، محاسبه شد. نمودار تغییرات شاخص خشک‌سالی ترسیم و وضعیت خشک‌سالی، بررسی شد. سرانجام، روابط شاخص خشک‌سالی با شاخص دبی استاندارد شده با استفاده از روش همبستگی بررسی و تحلیل شد.

۲-۲-۱-شاخص بارش استاندارد شده: چنانچه سری‌های زمانی بارندگی ماهانه ایستگاه‌های منطقه به صورت P_i معرفی شوند که در آن اندیس i سال آبی و اندیس j ماه مربوط به سال آبی را مشخص کند ($i=1$ برای مهر و $i=12$ برای شهریور) سری‌های زمانی بارندگی با مدت‌های مختلف را می‌توان با استفاده از رابطه زیر بدست آورد.

¹⁵⁸ Standardized discharge index(SDI)

PDF Compressor Free Version



Network on Research and Postgraduate Education in Biophysics, Biotechnology and Environmental Health

$$R_{ik} = \sum_{j=1} P_{ij} \quad (1)$$

$$i=1,2, 3, \dots \quad J=1,2, 3, \dots, 12 \quad K=1,2,3,4,5,6$$

شاخص بارش استاندارد (SPI) بر اساس ارتفاع بارش تجمعی (R_k) برای دوره مبنای K مربوط به (i) سال آبی به صورت رابطه (۲) به دست می آید.

$$SPI_{ik} = \frac{R_k - \bar{R}_k}{S_k} \quad (2)$$

$$i=1,2, 3, \dots \quad J=1,2, 3, \dots, 12 \quad K=1,2,3,4,5,6$$

$\bar{R}_k$ و S_k به ترتیب، میانگین ارتفاع بارش تجمعی و انحراف معیار ارتفاع بارش تجمعی برای دوره مبنای (k) می باشد. جدول (۱) طبقه بندی حالات مختلف خشک سالی به روش SPI را نشان می دهد.

جدول (۱) طبقه بندی خشک سالی هواشناسی بر اساس شاخص SPI

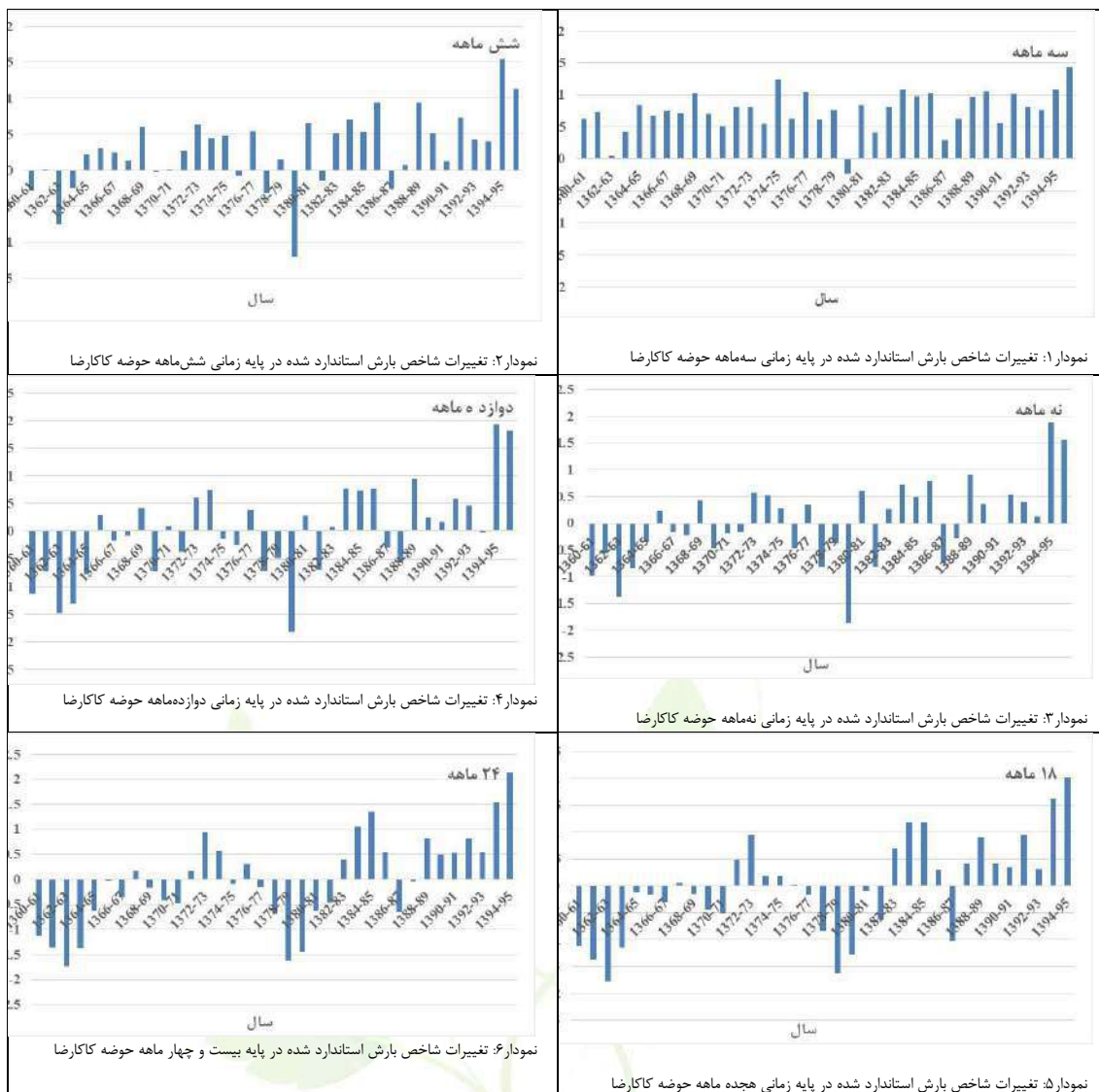
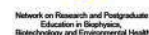
ردیف	محدوده	وضعیت خشک سالی
۱	$SPI \geq 2.0$	ترسالی خیلی شدید
۲	$1.5 \leq SPI < 2.0$	ترسالی شدید
۳	$1.0 \leq SPI < 1.5$	ترسالی متوسط
۴	$-1.0 \leq SPI < 1.0$	خشک سالی ضعیف
۵	$-1.5 \leq SPI < -1.0$	خشک سالی متوسط
۶	$-2.0 \leq SPI < -1.5$	خشک سالی شدید
۷	$SPI < -2.0$	خشک سالی خیلی شدید

۳- یافته ها

تغییرات شاخص SPI در گام های زمانی سه تا بیست و چهار ماهه در نمودار های (۱ تا ۶) ارائه شده است. این نمودار ها مبتنی بر محدوده های مشخص شده در جدول (۱) تفسیر

می شود. نتایج روابط همبستگی بین دو شاخص SDI و SPI در جدول (۲) ارائه شده است. و تطابق روند تغییرات شاخص های SPI و SDI در دوره آماری ۱۳۶۰-۱۳۹۴-۹۵ در نمودار (۷) ارائه شده است.

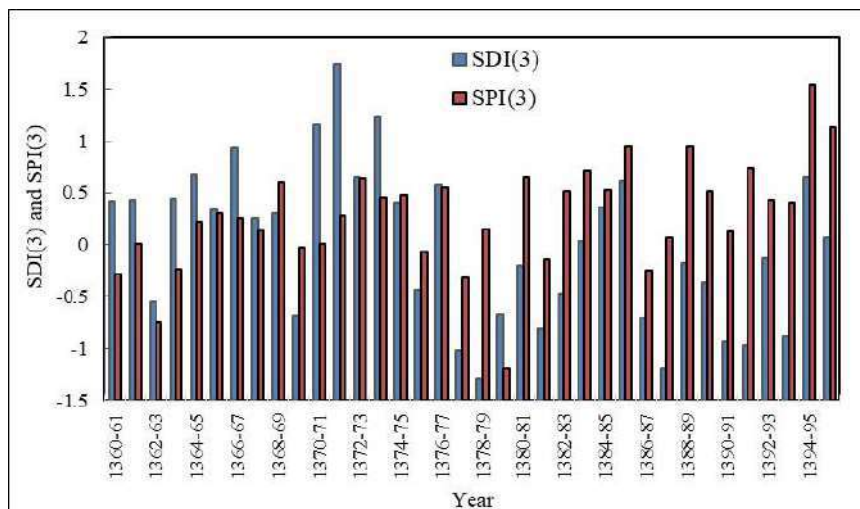
PDF Compressor Free Version



جدول ۲: روابط همبستگی شاخص SPI و SDI در پایه های زمانی مختلف

	SPI(1)	SPI(3)	SPI(6)	SPI(9)	SPI(12)	SPI(18)	SPI(24)
SDI1	-.167	-.117	-.112	-.077	-.122	-.133	-.161
SDI3	.052	.195	.249	.272	.319	.335*	.327
SDI6	.271	.379*	.439**	.526**	.597**	.493**	.541**
SDI9	.245	.333*	.379*	.429**	.485**	.437**	.460**
SDI12	.225	.329*	.364*	.400*	.446**	.468**	.484**
SDI18	.105	.236	.262	.300	.291	.326	.335*
SDI24	.347*	.474**	.508**	.547**	.559**	.589**	.629**

**. Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).
*. Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).



نمودار ۷: تطابق روند تغییرات شاخص‌های SDI و SPI در دوره آماری ۶۱-۱۳۶۰ الی ۹۵-۱۳۹۴

۴- بحث و نتیجه گیری

همانطور که از نمودار (۱) تغییرات شاخص با گام زمانی سه ماهه قابل دریافت است، در ۲۹ سال از طول دوره مورد مطالعه، وضعیت ترسالی ضعیف حاکم است و هیچ سالی وضعیت خشک‌سالی را نشان نمی‌دهد. همچنین سایر سال‌ها دارای وضعیت نرمال بوده است. در نمودار (۲) گام زمانی شش ماهه، در ۲۳ سال از طول دوره پژوهش، وضعیت نرمال را نشان می‌دهد؛ ۹ سال ترسالی ضعیف و در ۲ سال نیز خشک‌سالی ضعیف حاکم بوده است. در نمودار (۳) گام زمانی "نهمه" خشک‌سالی متوسط در سال آبی ۸۰-۸۱ و ترسالی متوسط در سال آبی ۹۴-۹۵ قابل تشخیص است. همچنین در ۲۲ سال از سال‌های مورد بررسی وضعیت نرمال حاکم بوده است. بررسی شاخص خشک‌سالی در گام زمانی "۱۲ ماهه" در نمودار (۴) نشان داد که در دو سال انتهایی دوره مطالعه، ترسالی متوسط و در سال آبی ۸۰-۸۱ خشک‌سالی متوسط را شاهد بوده‌ایم. و باقی سال‌ها خشک‌سالی و ترسالی ضعیف حاکم بوده است. تحلیل نمودار (۵) گام زمانی "۱۸ ماهه" نشان داد که دو سال انتهایی دوره، ترسالی متوسط و در سال آبی ۶۴-۶۵ و ۸۰-۸۱ خشک‌سالی متوسط بر حوضه حاکم بوده است. همچنین در ۱۸ سال از کل دوره وضعیت نرمال داشته‌ایم و سایر سال‌ها وضعیت ترسالی و خشک‌سالی ضعیف را نشان داده است. بررسی تغییرات شاخص خشک‌سالی در گام زمانی "۲۴ ماهه" در نمودار (۶) وضعیت تقریباً مشابه با گام زمانی ۱۸ ماهه را بازسازی کرده است. جمع‌بندی نتایج محاسبه شاخص SPI و روند تغییرات آن در طول دوره آماری، نشان داد که روندها و فراز و فرودهای این شاخص‌ها مشابه و از هم تبعیت می‌کند ولی میزان آن با اندکی تغییرات مواجه شده است. روند تغییرات شاخص بارش استاندارد شده، متناسب با پایه زمانی مربوطه، قابلیت آشکارسازی خشک‌سالی‌ها را دارد، به نحوی که در نمودار مربوط به پایه زمانی سه ماهه مشخص است، این پایه زمانی، خشک‌سالی را به طور واضح، نمایان نکرده است. ولی از پایه زمانی شش ماهه به بالا، خشک‌سالی در محدوده زمانی سال ۶۴-۶۵ و ۸۰-۸۱ به نحو مناسبی، آشکار شده است. مطابق با جدول طبقه‌بندی خشک‌سالی‌ها، دو طبقه خشک‌سالی متوسط و شدید قابل شناسایی است. این نتیجه با نتایج پژوهش Agawala و همکاران در سال ۲۰۰۱ میلادی (۱۳۸۰ خورشیدی) مبنی بر تسلط پدیده خشک‌سالی در گستره ۱۰ استان کشور و در محدوده زمانی ۱۹۹۹ تا ۲۰۰۱ و افت شدید ذخایر آبی در سال ۱۳۸۰ مطابقت دارد. ولی از منظر درجه و شدت خشک‌سالی، میزان شدت در منطقه مورد پژوهش، کمتر از گزارش پژوهش‌های فوق می‌باشد. بررسی روابط همبستگی دو شاخص بارش و دبی استاندارد شده در پایه‌های زمانی مختلف، حاکی از این است که بارش در پایه زمانی سه ماهه رابطه مناسبی با دبی در پایه‌های مختلف ندارد. دبی در پایه شش، نه و دوازده ماهه با بارش استاندارد شده با پایه زمانی متناظر، همبستگی با ضریب تبیین ۰/۴ را نشان داد. البته حداکثر همبستگی بین بارش و شاخص خشک‌سالی آب‌های سطحی، در گام ۲۴ ماهه، با ضریب تبیین ۰/۶۲۹ است. رابطه مناسب بین شاخص بارش استاندارد شده با دبی استاندارد شده در گام زمانی ۲۴ ماهه، را با احتیاط علمی، می‌توان با ظرفیت و حجم آبخوان کارستی مرتبط دانست. هرچه مخزن آبخوان کارستی بیشتر باشد گام زمانی تطابق بارش و دبی نیز بزرگتر خواهد بود. نتایج مقایسه روند تغییرات شاخص SDI و مقایسه آن با شاخص SPI (نمودار ۷) نشان داد که در پایه‌های زمانی متناظر، روند کلی تغییرات دو شاخص از هم تبعیت می‌کند، ولی بیش‌ترین تطابق روندها، مربوط به گام زمانی سه ماهه است که حداکثر تطابق روند را نشان می‌دهد. تشابه روند کلی تغییرات دو شاخص بارش استاندارد شده و شاخص SDI در گام‌های زمانی مختلف، هم‌راستا با نتایج پژوهش Frillio و Guadagno در سال ۲۰۱۰ میلادی (۱۳۸۹ خورشیدی) می‌باشد. با این تفاوت که در این پژوهش، بیش‌ترین تطابق در گام زمانی سه ماهه است، ولی در تحقیقات مورد اشاره در گام زمانی ۱۲ ماهه ذکر شده است. همچنین این نتیجه با نتیجه پژوهش مفیدی‌پور و همکاران (۱۳۹۱) مبنی بر همبستگی وقوع خشک‌سالی هواشناسی و هیدرولوژیک در گام زمانی سه ماهه، مطابقت دارد. ولی با نتایج پژوهش بابایی و همکاران (۱۳۹۰)؛ وردی‌پور و همکاران (۱۳۹۳)؛ و آذره و همکاران (۱۳۹۳) مبنی بر وقوع همزمان دو نوع خشک‌سالی هواشناسی و هیدرولوژیک، مغایرت دارد. البته این مغایرت با توجه غیر کارستی بودن حوضه‌های مورد پژوهش توسط محققین فوق‌الذکر و همچنین، کوچک بودن حوضه‌های مورد پژوهش نیز قابل توجیه است؛ درحالی که حوضه مورد نظر در این پژوهش به تناسب بسیار بزرگ‌تر از آن‌ها است و همچنین به دلیل کارستی بودن حوضه مورد پژوهش و پوشش بیش از ۵۰ درصدی سازندهای کربناته و احتمال وجود منابع آب کارست، قابل توجیه است.

PDF Compressor Free Version



سپاسگزاری

این پژوهش مستخرج از بخشی از نتایج پروژه تحقیقاتی با عنوان "بررسی تأثیر خشکسالی بر آبهای سطحی حوضه کشکان" با کد ۹۸۰۰۸-۹۸۰۲۲۹-۹۸۰۱-۹۸۰۱۲ است که در پژوهشکده حفاظت خاک و آبخیزداری به انجام رسیده است. بدین وسیله از همراهی و مساعدت مسئولین محترم پژوهشکده تشکر می شود.

مراجع:

- [1] S. Agawala, M. Barlow, H. Gullen, and B. Lyon "The drought and humanitarian crisis Central Southwest Asia: A climate perspective," International Research Institute for Climate Prediction, Palisades (IRI) Special Report, vol. 01, pp.11-24, 2001.
- [2] A. Azareh, M.R. Rahdari, E.R. Sardooi, and F.A. Moghadam "Investigate the relationship between hydrological and meteorological droughts in Karaj dam basin,". European Journal of Experimental Biology, Vol. 4(3), pp.102-107, 2014, (In Persian).
- [3] H. Babaei, S.H. Araghinejad, A. Horfar, "Time interval identification of the occurrences of meteorological and hydrological droughts in Zayandeh-Rud basin," Arid Biom Scientific and Research Journal, vol. 1 (3), pp.1-12, 2001, (In Persian).
- [4] F. Fiorillo, and F. M. Guadagno, "Karst spring discharges analysis in relation to drought periods, using the SPI," Water resources management, vol.24(9), pp.1867-1884, (2010).
- [5] M. H. Jahangir, and Y. Yarahmadi, "Hydrological drought analyzing and monitoring by using Streamflow Drought Index (SDI) (case study: Lorestan, Iran)," Arabian Journal of Geosciences, vol. 13(3), pp.1-12, (2020).
- [6] R. Kazemi, and B. Ghermezcheshmeh, "Investigating the Impact of Drought on Flow Duration Curve in Karst Catchments (Case study: Kaka-Reza Catchment)," Environment and Water Engineering, vol. 7(3) pp. 433-443, (2021), (In Persian).
- [7] R. Koushki, M. Rahimi, M. Amiri, M. Mohammadi, and J. Dastorani, "Investigation of relationship between meteorological and hydrological drought in Karkheh watershed," Iranian journal of Eco hydrology, vol. 4(3) pp.687-698, 2017, (In Persian).
- [8] T.B. McKee, and N.J. Doesken, "The relationship of drought frequency and duration to time scales Eight Conference on Applied Climatology," Anaheim, CA, American Meteorological Society, pp. 179-18, 1993.
- [9] M. Mirakbari, G. Mortezaei, and M. Mohseni, "Investigation Of Effect Meteorological Drought On Surface And Ground Water Resources By Indices SPI, SPEI, SDI and GRI," jwmseir, vol. 12 (42), pp.70-80, (In Persian).
- [10] N. Mofidipor, "The Analysis of Relationship Between Meteorological and Hydrological Droughts In Atrak Watershed," jwmr, vol. 3 (5), pp.16-26, 2012, (In Persian).
- [11] A. Nohegar, M. Heydarzadeh, M. Eydoon, and M. Pannahi, "Assessment of drought and its impact on surface and groundwater resources (Case study: River basin Minab)," Researches in Earth Sciences, vol. 7(3), pp. 28-43, 2016, (In Persian).
- [12] M. parsamehr, and Z. khoravani, "Determination of drought Using Multi Criteria Decision Making Based on TOPSIS Method (A case study of selective Isfahan Province Stations ,Iranian Journal of Rangeland and Desert Research, vol. 24(1), pp.16-29, 2017, (In Persian).
- [13] A. Vardipour, M. Azaraksh, A. Mosaedi, and J. Farzadmehr, "The relationship between meteorological and hydrological droughts Mashhad plain," The National Conference of Sciences and Environment Engineering, June. Ahvaz Province, 2014, (In Persian).

Investigation and analysis of drought and surface water interaction in the Kaka-Reza catchment

Rahim-kazemi, Massoud Ghodarzi ^{*1}

¹ Assistant Prof., Soil Conservation and Watershed Management Research Institute, Agricultural Research, Education and Extension Organization, Tehran, Iran

² Associate Prof., Soil Conservation and Watershed Management Research Institute, Agricultural Research, Education and Extension Organization, Tehran, Iran
Kazemi@itc.nl

Abstract—Drought is one of the most important problems in the management of human societies and the environment. The aim of this study is to investigate and analyze the effects of drought on the surface waters of

PDF Compressor Free Version

Kaka-Reza watershed which is located in Lorestan province. In this study, the common statistical period (1982-2017) for the corresponding hydrometric and rainfall stations was considered. Then the standardized precipitation index (SPI) and the standardized discharge index (SDI) were calculated in 3, 6, 9, 18, 12 and 24 months' time scales and SPI changes were plotted. Finally, the changes in the drought index and its correlation with SDI were investigated and analyzed using the correlation method. The results showed that in the time scales of 9, 18, 12 and 24 months, the drought situation was moderate. The relationship between SPI and SPI in the quarterly time scale did not show a good correlation. In the time scales of six, nine and twelve months, the correlation with an explanation coefficient of 0.4 and the maximum correlation, in the 24-month step, was with an explanation coefficient of 0.629

Keyword— Correlation, Drought severity, Standardized precipitation index, Standardized discharge index.



Network on Research and Postgraduate Education in Biophysics, Biotechnology and Environmental Health



PDF Compressor Free Version

ارزیابی مدل ریاضی همبستگی بین تصاویر ماهواره TRMM و داده های ایستگاههای زمینی

مسعود گودرزی^۱، سعید علمی^۲، سیدعلی خلغالی^۲

۱ *نویسنده مسئول، دانشیار پژوهشکده حفاظت خاک و آبخیزداری کشور

massoudgoodarzi@yahoo.com

۲ کارشناس ارشد پژوهشکده حفاظت خاک و آبخیزداری کشور

خلاصه

داده های بارندگی جهت تحقیقات تغییر اقلیم و عملیات پایش خشکسالی از اهمیت به سزایی برخوردارند. داده های بارندگی رایج عمدتاً از ایستگاههای بارانسنجی زمینی، رادارهای زمینی و رادارهای غیرفعال فضایی اخذ می شوند. ایستگاههای بارانسنجی زمینی توزیع نقطه ای بارندگی را ارائه می کنند. برای این منظور از تکنیکهای سنجش از دوری و سیستم اطلاعات جغرافیایی استفاده شد. داده های مورد استفاده شامل تصاویر سنجنده TRMM، داده های رادار هواشناسی و داده های ایستگاههای سازمان هواشناسی منطقه مورد مطالعه می باشد. نتایج حاصل از استخراج بارش روزانه و ماهانه با استفاده از تصاویر TRMM نشان داد که استفاده از تصاویر این ماهواره برای تحقیقات روزانه از دقت پایینی در منطقه مورد مطالعه برخوردار است، چراکه مقایسه داده های بارشی روزانه ثبت شده در ایستگاه های مورد مطالعه با میزان بارش استخراج شده از تصاویر اختلاف قابل توجهی را نشان می دهد. در قسمت ماهانه نتایج بدست آمده از دقت قابل توجهی برخوردار است. نتایج حاصل از دقت داده های رادار نشان داد که داده های رادار در مقایسه با داده های TRMM در مقیاس روزانه از دقت بالاتری در منطقه مورد مطالعه برخوردار است.

کلمات کلیدی: داده های بارش، دورسنجی، رادار، تنش خشکی، بارشهای سیل آسا، TRMM.

مقدمه

کشاورزی یک فعالیت اقتصادی با هدف تولید مواد غذایی و فیبر لازم برای بقای حیات بشر است که به شدت وابسته به شرایط جوی و اقلیمی می باشد (HISD 3, 1997). محدودیت ها و مرزهای تولید محصولات کشاورزی وابسته به شرایط اقلیمی است. البته این محصولات تحت تأثیر خاک، ناهمواری ها، حشرات و غیره هستند. اما بدون شک محصولی به اهمیت واقعی خود نمی رسد، مگر اینکه با شرایط محیطی موجود انطباق یابد. مهم ترین عناصر اقلیمی در کشاورزی، دما، رطوبت، تابش آفتاب، باد و تبخیر هستند. تأثیر عوامل تنش زا بر گیاه، معمولاً همه جانبه بوده و به ندرت فقط بخش خاصی از آن را در بر می گیرد. این تنش ها شامل تنش های زیستی مانند پاتوژن ها و یا رقابت با سایر موجودات زنده و همچنین تنش های غیرزیستی مانند خشکی، شوری، تابش، دما ی بالا، سرما، باران های شدید همراه با باد و غیره می باشند. تنش باعث تغییراتی در عملکرد طبیعی و فیزیولوژیکی تمامی گیاهان، از جمله گیاهانی که از لحاظ اقتصادی حائز اهمیت هستند مانند غلات، می شود. خسارت باران در برنج ممکن است مستقیم یا غیر مستقیم ایجاد گردد معمولاً باران با تغییرات جوی دیگر همراه می باشد که ممکن است اثرات آن شدیدتر باشد. بویژه وقتی که با باد یا سرما همراه باشد، خسارت آن زیاد خواهد بود. تنش های محیطی بویژه

تنش سرما بر ویژگیهای مورفولوژی و فیزیولوژی گیاهان تأثیر می گذارد بطوریکه آسیب گیاه برنج از دمای پایین در مناطق گرمسیری و معتدل گزارش گردیده، که این آسیب یکی از بزرگترین مشکلات تولید برنج در این مناطق محسوب می شود. اغلب گیاهان حساس به سرما مانند برنج، وقتی در معرض دمای پایین قرار میگیرند، نشانه های تنش آبی در آنها ظاهر میشود (پتانسیل پایین آب و آماس برگ) که به عنوان تنش آبی ناشی از سرمازدگی شناخته می شود. برخی از گیاهان حساس به سرما می توانند به طور کامل یا تا حدودی خود را نسبت به این تنش آبی سازگار نمایند (Quick et al, 1989 and Schlegle 1996) به نقل از قربانی و همکاران، ۱۳۸۸، ۵۲).

داده ها و روش کار

برای مباحث مربوط به کشاورزی و محیط زیست به پراکنش فضایی مناسب از داده های اقلیمی در منطقه نیاز داریم. میانپایی از ارزش های اندازه گیری شده در هر پیکسل تصاویر ماهواره ای از میانپایی توسط داده های جمع اوری شده توسط ایستگاههای هواشناسی با فاصله مکانی زیاد بهتر و مناسب تر است. در عین حال ما نیازمند برقراری یک ارتباط مناسب بین داده های ماهواره ای و ایستگاههای هواشناسی هستیم، که برقراری این ارتباط در برنامه های عملیاتی کمتر برقرار شده است. از اینرو برای انجام پژوهش حاضر ترکیبی از داده های ایستگاهی، دورسنجی و راداری استفاده شده است که در ادامه بطور خلاصه مشخصات کلی داده های دورسنجی و راداری تشریح می شود.

داده های مورد استفاده

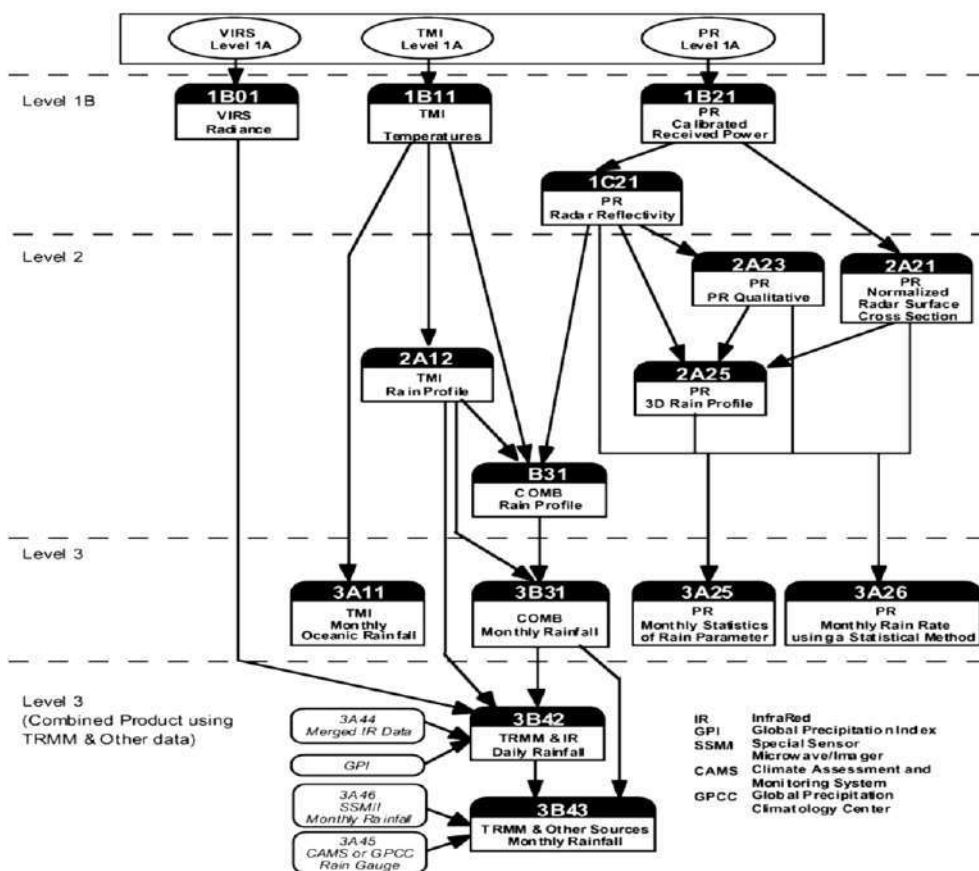
تصاویر ماهواره ای TRMM

PDF Compressor Free Version

این ماهواره در ۲۸ نوامبر سال ۱۹۹۷ با همکاری سازمان فضایی دو کشور آمریکا و ژاپن به فضا پرتاب شد. مدت عمر اولیه طراحی شده برای این ماهواره تقریباً ۳ سال بود، ولی هنوز در مدار بوده و از اطلاعات آن استفاده می‌شود. هدف از پرتاب این ماهواره اندازه گیری بارندگی در سطح اقیانوس ها و دریاها است، چرا که معمولاً احداث ایستگاههای بارانسنجی در دریاها دشوار بوده و از طرف دیگر اطلاع از وضعیت و مشخصات تندبادها و هاریکانهایی که هر ساله به سواحل آمریکا و ژاپن خسارت‌های زیادی وارد می‌کنند ضروری می‌باشد. علاوه بر این از اطلاعات این ماهواره می‌توان در اندازه گیری بارش در سطح خشکی‌ها و مخصوصاً مناطقی که دارای آمار و اطلاعات ثبت شده مناسبی نمی‌باشند استفاده نمود. این ماهواره در ارتفاع تقریبی ۳۵۰ کیلومتری زمین قرار داشته و دارای ۵ سنسور اصلی است که هر یک به نوعی پارامترهای وابسته به بارش را اندازه گیری می‌کنند. ماهواره TRMM در هر روز چندین بار از مناطق مختلف کره زمین عبور کرده و اطلاعات لازم را برداشت می‌کند. تکرار برداشت ها و عبور این ماهواره برای مناطق مختلف کره زمین متفاوت است وابستگی به عرض جغرافیایی محدوده مورد نظر دارد. به عنوان مثال، محدوده شهر مشهد بطور متوسط ۵ بار در روز توسط این ماهواره اسکن شده و مشخصات بارش آن برداشت می‌شود. قابل ذکر است که اطلاعات این ماهواره از سال ۱۹۹۸ به بعد قابل دسترس می باشند. اطلاعات مختلفی را می توان با ترکیب سنسورهای ماهواره TRMM تولید نمود. اطلاعات تولید شده توسط ایستگاههای زمینی واسنجی شده و کنترل های لازم بر روی آنها انجام میشود. در جدول ۱، مشخصات سنسورهای اصلی ماهواره TRMM و در شکل ۱، نمودار تولید اطلاعات مختلف ماهواره مشاهده می‌شود.

جدول ۱، سنسورهای اصلی ماهواره TRMM

کاربرد	نام کامل	نام سنسور
اندازه گیری تابش در طول موجهای مرئی تا مادون قرمز	Visible and Infrared Scanner	VIRS
اندازه گیری تشعشعات مایکروویو برگشتی	TRMM Microwave Imager	TMI
اندازه گیری بارش و تهیه پروفیل‌های بارش	Precipitation Radar	PR
تصحیح تابش برگشتی از سطح ابرها	Lighting Imaging Sensor	LIS
تصحیح اثرات جو بالای اتمسفر	Clouds and the Earth's Radiant Energy System	CERES



شکل ۱: نمودار تولید اطلاعات خروجی ماهواره TRMM

PDF Compressor Free Version

بر اساس تحقیقات انجام شده، برای بررسی مقادیر بارش با استفاده از ماهواره TRMM بطور معمول از اطلاعات 3b42 و 3b43 استفاده می‌شود. تفاوت بین این دو محصول مقایسه زمانی آنها می‌باشد. 3b42 دربرگیرنده داده‌های روزانه بارش و بصورت ساعتی در اختیار کاربر قرار می‌گیرد در حالیکه محصول 3b43 اطلاعات بارش ماهانه را دربرمی‌گیرد. رادار یک سیستم فعال سنجش از دور است که با ارسال امواج الکترومغناطیس و دریافت انرژی برگشتی از پدیده‌ها، می‌تواند به ماهیت پدیده‌های در فواصل مختلف پی ببرد. فاصله هدف تا مبدأ (ایستگاه زمینی) توسط واحدی بنام Range Unit اندازه‌گیری می‌شود. رادارها بطور معمول متشکل از چهار بخش شامل: فرستنده، آنتن، گیرنده و سیستم نمایش هستند (میرزایی، ۱۳۹۲، ۲۰). مکانیسم کلی رادارهای هواشناسی نشان می‌دهد این ابزار با ارسال موج الکترومغناطیس، میزان بازگشت موج را پس از برخورد موج به قطرات آب باران اندازه‌گیری می‌نماید. این موج بازگشتی که با عنوان Z در مطالعات رادار شناخت می‌شود با یک تابع انتقال توانی، به عنوان تخمینی از مقادیر شدت بارش مورد استفاده می‌گیرد. مسلماً استفاده از امواج الکترومغناطیس برای اندازه‌گیری غیر مستقیم بارش همواره با خطاهای مواجه می‌باشد. خطاهای موجود در رادارهای هواشناسی را می‌توان به دو گروه کلی تقسیم کرد: خطاهای گروه اول مربوط به اندازه‌گیری قدرت موج الکترومغناطیس دریافتی بوده و عموماً ناشی از سخت افزار رادار و محدودیت‌های توپوگرافی می‌باشد که با تغییر در ابزار کنترلی رادار همچنین تغییر در زوایای آنتن قابل رفع می‌باشند. اما نوع دوم خطاهای رادار مربوط به ضرایب معادله تبدیل موج الکترومغناطیس دریافتی به بارش معادل (رابطه Z-R) می‌باشد که در فرآیند تصحیح این ضرایب از داده‌های رادار به همراه داده‌های باران‌نگارهای زمینی همچنین ابزار اندازه‌گیری پراکنش قطر ذرات بارش استفاده می‌گردد (میرزایی ۱۳۹۲، ۳۲). به طور معمول برای تهیه نقشه ارتفاع بارندگی از آمار و داده‌های ایستگاههای هواشناسی و باران سنجی استفاده می‌شود. در این طرح نیز طبق معمول مطالعات به انجام رسید و نقشه‌های بارندگی به روشهای درون یابی و زمین آمار برای مناطق مورد مطالعه تهیه شد. با توجه به نظرات واصل شده از ناظر طرح و مشاورین صندوق بیمه محصولات کشاورزی مبنی بر محدودیت تعداد ایستگاههای زمینی و پراکنش نامناسب آنها، از روش‌های جایگزین و مدل‌های توزیعی و روش‌های ترکیبی مدل و داده‌های ماهواره‌ای به دست آمده از TRMM و داده‌های ثبت شده توسط رادار هواشناسی منطقه برای تولید نقشه‌های بارندگی زمین استفاده به عمل آمده است. برای ارزیابی و مقایسه‌ی مدل‌ها و روش‌های برآورد از تکنیک‌های متعددی استفاده می‌شود، در این تحقیق به منظور ارزیابی رابطه ارائه شده برای برآورد دمای هوا با استفاده از تصاویر ماهواره‌ای از معیارهای ضریب تعیین (R^2)، میانگین مربعات خطا (RMSE) و میانگین قدر مطلق خطا (MAE) استفاده شد.

$$R^2 = \frac{n(\sum_{i=1}^n P_i O_i) - (\sum_{i=1}^n P_i)(\sum_{i=1}^n O_i)}{\sqrt{[n \sum_{i=1}^n P_i^2 - (\sum_{i=1}^n P_i)^2][n \sum_{i=1}^n O_i^2 - (\sum_{i=1}^n O_i)^2]}} \quad \text{رابطه ۱}$$

$$MAE = N^{-1} \sum_{i=1}^N |P_i - O_i| \quad \text{رابطه ۲}$$

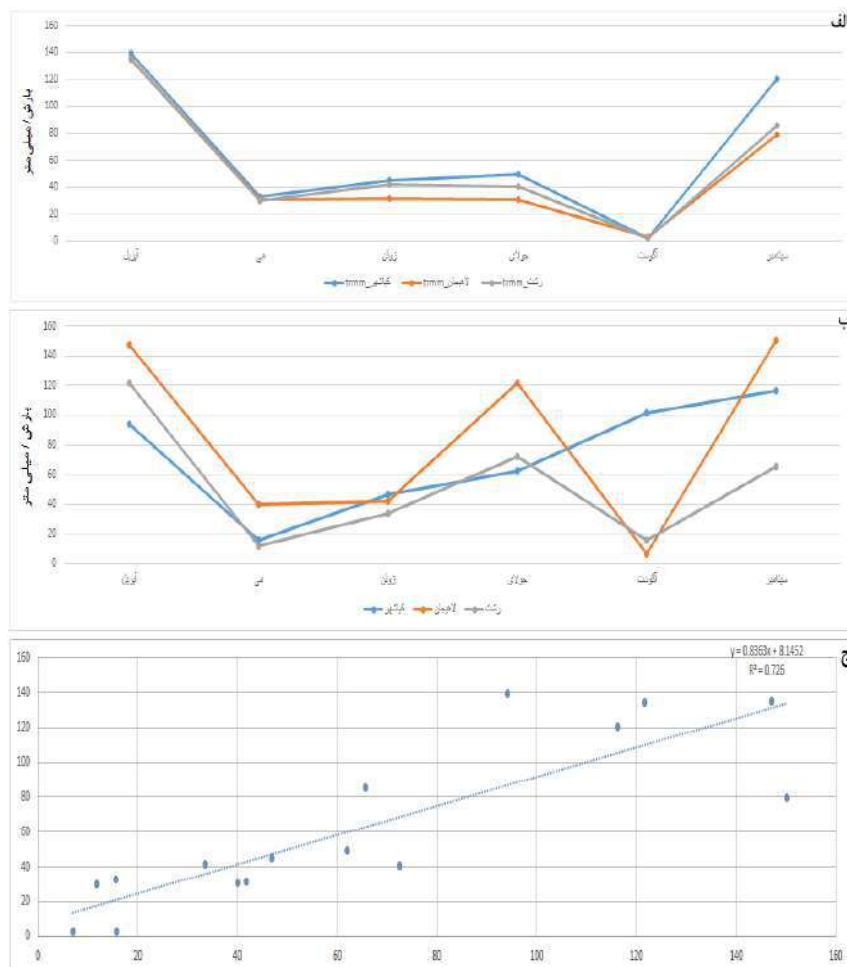
$$RMSE = [N^{-1} \sum_{i=1}^N (P_i - O_i)^2]^{.5} \quad \text{رابطه ۳}$$

که در این رابطه N تعداد روزهای ثبت دما، O مقدار دمای اندازه‌گیری شده در هر یک از روزها، p مقدار برآورد شده برای هر یک از ایستگاهها، نحوه ارزیابی از طریق روش‌های فوق بدین صورت می‌باشد که مقادیر نزدیک به صفر در روش RMSE، مقادیر بیشتر R^2 و مقادیر کمتر MAE بیانگر دقیق‌تر بودن رابطه یا روش بکار گرفته می‌باشد.

نتایج

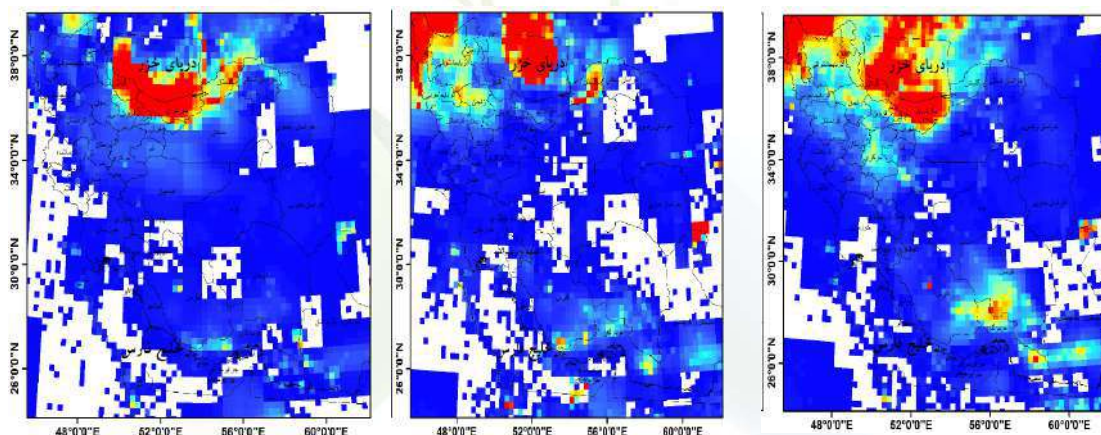
نتایج نشان داد که در این منطقه ماه‌های فصل بهار کمترین مقدار بارش را دریافت می‌کنند. بطوریکه در هر سه ایستگاه برای دوره آماری به ترتیب ماه‌های می و ژوئن کمترین میزان بارش دریافتی را دار می‌باشند. همانطور که بر روی شکل ۴-۱ نیز دیده می‌شود در این منطقه فصل‌های بارشی به ترتیب پاییز، زمستان، تابستان و بهار می‌باشند. یکی از عوامل اصلی این شرایط تغییرات سطح آب دریا طی فصول مختلف می‌باشد. از طرف دیگر در فصل پاییز بدلیل عبور هوای سرد و خشک سبیری از روی دریا و دریافت گرما و رطوبت بارش‌های زیادی را در این منطقه سبب می‌شود. بنابر این می‌توان گفت در فصل کاشت و برداشت گیاه برنج این منطقه از کمترین میزان بارش خود برخوردار است. همچنین میزان بارش ماهیانه برای هر ماه طی سال‌های مختلف در شکل نشان داده شده است. نتایج حاصل از بررسی داده‌های هر سال نیز بیانگر کاهش بارندگی منطقه طی فصل بهار و تابستان نسبت به سایر فصل‌ها می‌باشد. بعبارتی دیگر در این منطقه نیز همانند بیشتر نقاط کشور میزان بارش رخ داده طی دوره گرم کمتر از دوره سرد سال می‌باشد.

با مشخص شدن میزان بارش رخ داده در ماه‌های فصل بهار و تابستان تصاویر TRMM مربوط از سایت نوا دریافت و مورد پردازش قرار گرفت. مشخص گردید که در مقیاس ماهانه بین میزان بارش ثبت شده در ایستگاه و بارش حاصل شده از تصاویر ارتباط مناسبی وجود دارد. بطوریکه بررسی این مقادیر برای هر سه ایستگاه مورد مطالعه این شرایط را بخوبی نشان می‌دهد. این ارتباط می‌تواند ناشی از حالت تجمعی مقدار بارش در مقیاس ماه باشد. از دیگر نتایج قابل توجه در این قسمت روند یکسان بین میزان بارش ثبت شده در ایستگاه و میزان بارش دریافتی از تصاویر می‌باشد. بعبارتی همزمان با روند نزولی بارش در ایستگاه، برای بارش تصاویر نیز نزولی می‌باشد و از طرف دیگر روند صعودی نیز برای هر دو منبع بارش ثبت شده هماهنگ است.



شکل ۲، الف - مقدار بارش بدست آمده از تصاویر TRMM، ب - بارش ثبت شده در ایستگاه، ج - رابطه خطی بین میزان بارش ثبت شده در ایستگاه و تصاویر TRMM

با پردازش داده های بارش ماهانه و محاسبه میزان میانگین بارش در هر ماه، تصاویر ماهواره ای دریافت و مورد و میزان بارش ماهانه محاسبه گردید. نقشه های میزان بارش تجمعی حاصل از تصاویر ماهواره TRMM برای ماه های فصل گرم برای سال ۲۰۰۷ نشان داده شده است.



شکل ۳، نقشه های میانگین بارش ماهانه طی ماه های فصل بهار و تابستان برای ایستگاه های مورد مطالعه (۲۰۰۷)

PDF Compressor Free Version

منابع

- [۱] آخوند علی، علی محمد، رادمنش، فریدون، میرزایی، سید یحیی، شریفی، محمدرضا، ۱۳۹۲، ارزیابی و بهبود عدم قطعیت های موجود در داده های رادار اهواز با تاکید بر کالیبراسیون رابطه $Z-R$ ، مجله زمین شناسی کاربردی پیشرفته، ۹(۳)، صص ۴۲-۳۱.
- [۲] آخوندعلی، علی محمد، رادمنش، فریدون، میرزایی، یحیی، شریفی، محمدرضا، (۱۳۹۲)، ارزیابی و بهبود عدم قطعیت های موجود در داده های رادار اهواز با تاکید بر کالیبراسیون رابطه $R-Z$ ، مجله زمین شناسی کاربردی پیشرفته، شماره ۹، صص ۴۲-۳۱.
- [۳] حجازی زاده، زهرا، علیجانی، بهلول، ضیاییان، پرویز، کریمی، مصطفی، رفعتی، سمیه، (۱۳۹۱)، ارزیابی بارش ماهواره ای $B43$ و مقایسه آن با مقادیر حاصل از تکنیک درون یابی کریجینگ، سنجش از دور و GIS ایران، ۴(۳)، ۴۹-۶۴.
- [۴] هامون، (۱۳۸۹)، کالیبراسیون رادار هواشناسی با استفاده از داده های باران سنج خودکار به منظور ارزیابی دقت تخمین بارندگی رادار، پایان نامه کارشناسی ارشد، دانشگاه فردوسی مشهد.
- [5] Agriculture and Climate Change A Prairie Perspective, 1997. Prepared by the International Institute for Sustainable Development and the Environmental Adaptation Research Group, Institute for Environmental Studies University of Toronto.
- [6] Aloni, B. Pashkar, T. & Karni, L. 1991. Partitioning of $14C$ sucrose and acid invertase mactivity in reproductive organs of pepper plants in relation to their abscission under heat stress. *Annals of Botany*. 67: 371-377.
- [7] Aloni, B. Peet, M.M. Pharr, M. & Karni, L. 2001. The effect of high temperature and high atmospheric Co_2 on carbohydrate changes in bell pepper (*Capsicum annuum*) pollen in Relation to its germination. *Physiologia Plantarum*. 112: 505-512.
- [8] Erickson, A. N. & Markhart; A.H. 2002. Flower developmental stage and organ sensitivity of bell pepper (*Capsicum annuum* L.) to elevated temperature. *Plant, Cell and Environment*. 25: 123-130.
- [9] Krishnan, P., Ramakrishnan, B., Raja Reddy, K., Reddy, V.R., 2011. Chapter three – High-Temperature Effects on Rice Growth, Yield, and Grain Quality, Vol. 111, PP 87–206.
- [10] Lee, M.H. 2001. Low temperature tolerance in rice; the Korean experience. Increased lowland rice in the Mekong region edited by fukai and jaya basnayake. *ACIAR proceeding*. 101: 109-117.
- [11] Lichtenthaler, H.K. 1996. Vegetation stress: an introduction to the stress concept in plants. *J. Plant Physiol.*, 148: 4-14.
- [12] Lurie, S., Crisosto, C.H., 2005. Chilling injury in peach and nectarine, *Postharvest Biology and Technology*, Vol 37, PP 195–208.
- [13] Peng, S., Huang, J., Sheehy, J. E., Laza, R. C., Visperas, R. M., Zhong, X., Cassman, K. G., 2004. Rice yields decline with higher night temperature from global warming. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 101(27), 9971-9975.
- [14] Quick, P., G. Siegl, E. Neuhaus and R. Feil. 1989. Short term water stress leads to astimulation of sucrose synthesis by activating sucrose phosphate synthase. *Planta*. 177: 535-546.
- [15] Sato, S. Peet, M.M. & Thomas, J.F. 2002. Determining critical pre- and post-anthesis periods and physiological processes in *Lycopersicon esculentum* Mill. exposed to moderately elevated temperature. *Journal of Experimental Botany*. 53: 371: 1187-1195.
- [16] Sthapit, B.R., J.R. Witcombe and J.M. Wilson. 1995. Methods of selection for chilling tolerance in Nepalese rice by chlorophyll fluorescence analysis. *Crop Science*. 35: 90-94.
- [17] Sthapit, B.R., J.R. Witcombe and J.M. Wilson. 1995. Methods of selection for chilling tolerance in Nepalese rice by chlorophyll fluorescence analysis. *Crop Science*. 35: 90-94.
- [18] Usman, J. S. Mamat, A. S. Mohd, H.S.Z.S. Aishah, H. S. & Anuar, A. R. 1999. The non-impairment of pollination and fertilization in the abscission of chilli (*Capsicum annuum* L. var Kulai) flowers *Scientia Horticulturae*. 79: 1-11.
- [19] Yingbin, H., Uchida, S., Huajun, T., Youqi, C., Jia, L., 2010. Application of TERRA/MODIS images, TM images and weather data to assess the effect of cold damage on rice yield, *International Journal of Agricultural and Biological Engineering*, Vol.3, pp. 31-38.
- [20] Zhang, Y., et al., 2013. Effects of high night temperature on yield and agronomic traits of irrigated rice under field chamber system condition, *Australian Journal of Crop Science*, Vol. 7, PP 7-13.

Evaluation of the mathematical correlation model the between TRMM satellite images and ground station observational data

Abstract- Rainfall data are important for climate change research and drought monitoring operations. Common rainfall data are mainly obtained from ground-based rain gauge stations, ground-based radars, and passive space radiometers. Ground rain gauge stations provide point distribution of rainfall. For this purpose, distance sensing techniques and GIS were used. The data used are including TRMM images, meteorological radar data and meteorological station data of the study area. The results of daily and monthly rainfall extraction using TRMM images showed that the use of satellite images for daily research has low accuracy in the study area,

PDF Compressor Free Version



because the comparison of daily rainfall data recorded in the studied stations with the amount of extraction rainfall Shown

from the pictures shows a significant difference. In the monthly part, the results obtained are of considerable accuracy. On the monthly basis, the results obtained are of considerable accuracy. The results of radar data accuracy showed that radar data compared to TRMM data on a daily scale has a higher accuracy in the study area.

Keywords: precipitation data, telemetry, radar, drought stress, torrential rainfall, TRMM.



مقایسه زیست سنجی آماری دو گروه از ماهیان گونه *Barbus capito*

با استفاده از تحلیل مولفه های اصلی (PCA)

جلال ولی الهی

دانشیار گروه علوم محیط زیست دانشگاه تربیت دبیر شهید رجایی،

رئیس انجمن علمی آموزش محیط زیست و توسعه پایدار ایران

iraneesd@yahoo.com

jvaliallahi@srttu.edu

*نویسنده مسئول:

چکیده:

امروزه روش آماری تحلیل مولفه های اصلی (PCA) (Principal Component Analysis) را می توان حتی برای تشخیص چهره افراد استفاده کرد. در زمینه تشخیص افتراقی گونه های ماهیان یا جمعیت های ماهیان نیز می توان استفاده کرد. یک مثال از این نوع تحیل آماری در مورد یکی از گونه های باربوس ماهیان در زیر ارائه شده است. برای تحلیل گروه جمعیت ها و یا گونه های مشکل دار که بسیار به هم نزدیک هستند. در آمار پیشرفته تاثیر اندازه با استفاده از تکنیک ارتباط رگرسیون، محاسبه باقی مانده (Residuals) حاصل از خط رگرسیون لگاریتم (پایه ۱۰) اعضاء بدن در برابر لگاریتم طول استاندارد به حداقل رسانده می شوند. این محاسبات با استفاده از نرم افزار SYSTAT انجام شد. اما نرم افزار SPSS نیز چنین قابلیت دارد. این باقی مانده ها نسبت به خط رگرسیون ارتوگونال (Orthogonal) هستند. بنابراین می توانند شکل اعضاء بدن را مستقل از اندازه انعکاس دهند. برای استاندارد کردن باقی مانده ها از تحلیل مولفه های اصلی (PCA) (Principal components Anallysis) استفاده می شود. برای جدایی دو وارسته ها در جمعیت ها و گونه ها داده های حاصل با استفاده از تحلیل تابع متمایز {Final Discriminant Function Analysis (DFA)} مورد مقایسه قرار می گیرند

بر روی ۳۵ نمونه از ۱۶۷ نمونه ای که در حوزه جنوبی دریای خزر جمع آوری شده بودند اندازه گیری انجام شد. بر *DFA* و *PCA* تحلیل های آماری مبنای این تحلیل ها این دو گروه به عنوان دو وارسته یا دو فرم قلمداد شدند.

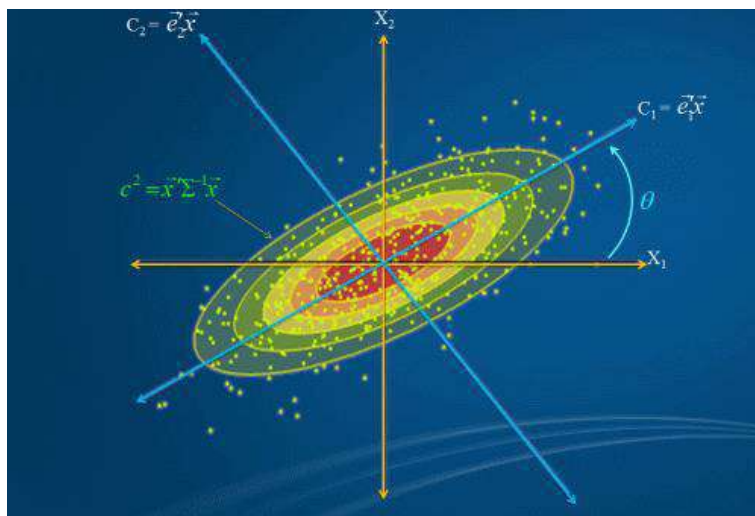
کلید واژه ها: وارسته، *Barbus capito*. تحلیل های آماری. تحلیل مولفه های اصلی

۱- مقدمه

تحلیل مؤلفه های اصلی (PCA) (Principal Component Analysis) تبدیلی در فضای برداری است، که بیشتر برای کاهش ابعاد مجموعه داده ها مورد استفاده قرار می گیرد. تحلیل مؤلفه های اصلی در سال ۱۹۰۱ توسط کارل پیرسون^[۱] ارائه شد. این تحلیل شامل تجزیه مقدارهای ویژه ماتریس کواریانس می باشد (اژدري احسان ۲۰۱۰).

یکی از کاربردهای اصلی PCA در عملیات کاهش ویژگی (Dimensionality Reduction) است. PCA می تواند مولفه های اصلی را شناسایی کند و به ما کمک می کند تا به جای اینکه تمامی ویژگی ها را مورد بررسی قرار دهیم، یک سری ویژگی هایی را ارزش بیشتری دارند، تحلیل کنیم. در واقع PCA آن ویژگی هایی را که ارزش بیشتری فراهم می کنند برای ما استخراج می کند. PCA، با توجه داده ها و دامنه ی تغییرات هر کدام از آن ها، می تواند ویژگی هایی را انتخاب کند که تاثیر حداکثری در نتیجه نهایی داشته باشند. به طوری که ویژگی های مهمتر از نظر PCA وزن بیشتری در تولید ویژگی های کاهش یافته پیدا می کنند. (کاوایانی مسعود ۱۴۰۰).

PDF Compressor Free Version



شکل ۱ - نقاط سبز رنگ، نمونه‌هایی از توزیع نرمال دومتغیره‌اند و محور آبی رنگ، مختصات جدید در راستای قرار گرفتن بیشترین تغییرات نمونه بر روی مؤلفه‌های اصلی است. شبیه سازی شیب ساز با استفاده از نرم افزار ممتیکا (ازدري احسان ۲۰۱۰)

امروزه PCA را می توان حتی برای تشخیص چهره افرادی که از یک گذرگاه الکترونیکی عبور می کنند استفاده کرد. در زمینه تشخیص افتراقی گونه های ماهیان یا جمعیت های ماهیان استفاده کرد. یک مثال از این نوع تحلیل آماری در مورد یکی از گونه های باربوس ماهیان در زیر ارائه شده است.

جنس باربوس شامل تقریباً ۱۰۰۰ گونه در جهان است. (Howes 1987). باربوس بزرگ ترین گروه خانواده کپورماهیان (Cyprinidea) می باشد. (Banareescu p. and Coad, 1991) برخی گونه ها به وزن تا بیش از ۱۵۰ کیلوگرم می رسند. (Light W. A. 1917) این جنس درحوزه دریای خزر و حوزه های قلمرو آن گسترش دارد. درایران درحوزه دریای خزر، دریاچه نمک، دریاچه ارومیه و حوزه بین النهرین یافت می شود. همچنین درحوزه خلیج فارس وحوزه مند یافت می شود (Coad 1979).

در این مقاله مثالی از کاربرد آمار پیشرفته و استفاده از تحلیل مولفه های اصلی برای تحلیل جمعیت های یک گونه ماهی در شمال ایران ارائه شده است. استفاده از آخرین ویرایش های نرم افزارهای آماری و مفاهیم نوین بیومتری لازم است که در سطح مطالعات تخصصی مرسوم شود.

در مطالعات مرفومتیک برای مقایسه جمعیت ها یا گروه گونه ها ویژگی های ریخت شناسی باید فارغ از تاثیر اندازه ماهی مورد سنجش قرار گیرند (Reist 1985, 1986) بنابراین برای به حداقل رساندن تاثیر اندازه در تحلیل های ساده آمار توصیفی مانند مقایسه میانگین ها، گروه گونه ها از نظر طول استاندارد دسته بندی می شوند. و گروه گونه های با دامنه معین از اندازه با یکدیگر مورد مقایسه قرار می گیرند (به گروه نمودارهای اول رجوع شود). برای تحلیل گروه جمعیت ها و یا گونه های مشکل دار که بسیار به هم نزدیک هستند. در آمار پیشرفته تاثیر اندازه با استفاده از تکنیک ارتباط رگرسیون، محاسبه باقی مانده (Residuals) حاصل از خط رگرسیون لگاریتم (پایه ۱۰) اعضاء بدن در برابر لگاریتم طول استاندارد به حداقل رسانده می شوند. این محاسبات با استفاده از نرم افزار SYSTAT انجام شد. اما نرم افزار SPSS نیز چنین قابلیتی دارد. این باقی مانده ها نسبت به خط رگرسیون ارتوگونال (Orthogonal) هستند. بنابراین می توانند شکل اعضاء بدن را مستقل از اندازه انعکاس دهند. برای استاندارد کردن باقی مانده ها از تحلیل مولفه های اصلی (PCA) (Principal components Anallysis) استفاده می شود. برای جدایی دو وارینه ها در جمعیت ها و گونه ها داده های حاصل با استفاده از تحلیل تابع متمایز (DFA) (Final Discriminant Function Analysis) مورد مقایسه قرار می گیرند (به گروه نمودارهای دوم رجوع شود). انجام این عملیات بدون استفاده از نرم افزار تحلیل های آماری فوق العاده وقت گیر و مشکل است در این تحقیق برای اجرای تحلیل ها از نرم افزار SYSTAT استفاده شد.

۲- مواد و روش ها

بر مبنای ویژگی های اساسی مرفومتیک و مرستیک و بر مبنای برچسب کاتالوگ نمونه های *Barbus capito* موجود درموزه از نظر اندازه و سن ماهی گروه بندی شدند. ۲۳ ویژگی مرفومتیک و ۱۲ ویژگی مرستیک بر اساس روش لاگلر و هاب شرح داده شده در کتاب Moyle Petter B. 1998 مورد استفاده قرار گرفت. با استفاده از کولیس با دقت ۰/۱ میلیمتر نزدیکترین عدد به ۰/۱ میلیمتر خوانده شد. طول و عرض جغرافیایی از روی برچسب نمونه ها خوانده شد. اطلاعات حاصل با استفاده از نرم افزارهای SYSTAT10; Microsoft, EXEL مورد پردازش قرار گرفتند. در این تحقیق کلیه نمونه های *Barbus capito* که به مدت ۲۵ سال به موزه تاریخ طبیعی کانادا از شمال ایران حوزه دریای خزر ارسال شده بود از نظر تفاوت های قابل سنجش برای یک گونه یا زیر گونه جدید مورد ارزیابی آماری قرار گرفتند.

سنجش های آماری بر روی ۳۵ نمونه از ماهیان غیر لارو از گونه *Barbus Capito* (Güldenstädt, 1773) موجود در موزه تاریخ طبیعی اوتاوا انجام گرفت.

PDF Compressor Free Version

برای تحلیل گروه گونه‌های احتمالی *Barbus capito* در آمار پیشرفته برای به حداقل رساندن تاثیر اندازه نمونه های دو گروه از این ماهیان، از تکنیک ارتباط رگرسیون، محاسبه باقی مانده (Residuals) حاصل از خط رگرسیون لگاریتم (پایه ۱۰) اعضاء بدن در برابر لگاریتم طول استاندارد استفاده شد (Reist 1985, 1986). برای استاندارد کردن باقی مانده ها از Principal components Analysis (PCA) استفاده شد. برای جدایی دو گروه گونه ای داده های حاصل با استفاده از Final discriminant function analysis (DFA) مورد مقایسه قرار گرفت.

در این مقاله اختصارات زیر به کار رفته اند: موزه تاریخ طبیعی کانادا CMN=Canada Museum of Nature تمام نمونه هایی که با این علامت (CMN) مشخص شده است در این موزه موجود می باشند. LHLR به معنی باقیمانده رگرسیون لگاریتم پایه ۱۰ طول سر HL می باشد. لگاریتم پایه ۱۰ طول سر (LHLR)، عمق بدن (LBDR)، باله سینه ای (LPFLR) و باله دم (LCFLR) طول استاندارد (SL)، نسبت سربه پوزه HL/Snout، نسبت سربه قطر چشم HL/Orbit، نسبت سربه عمق بدن HL/BD، نسبت سربه باله سینه ای HL/PecFin، نسبت طول کل به طول سر TL/HL، عمق بدن به باله پشتی BD/DFL، طول استاندارد به طول سر SL/HL، طول استاندارد به عمق بدن SL/BD، B. یا b. واریته ب، S. یا S. واریته اس.

۳- نتایج

گونه *Barbus capito* (Güldenstädt, 1773) با نام های مترادف *Cyprinus bulatmai* و *Cyprinus capito* می باشد. *Cyprinus capito* برای اولین بار در رودخانه کورا، قفقاز گزارش شد. 1783 *Cyprinus bulatmai* Hablitzl برای اولین بار در رودخانه انزلی گزارش شده است. برای این گونه زیر گونه های متفاوتی گزارش شده است. در این تحقیق سعی شد اختلافات زیر گونه با نوع معمول گونه موردسنجش و دآوری قرار گیرد. زیر گونه *Barbus capito conocephalus*, Kessler 1872 توسط Berg 1948-1949 در ترکمنستان حوزه آمو دریا و گونه معمولی در حوزه خزر گزارش شده است. تاکنون در حوزه دریای سیاه، دریای خزر، آرال گزارش شده است. در رودخانه های مازندران، گیلان همچنین در رودخانه قزل اوزن، ترک و ارس یافت می شود.

در مورد تفکیک گونه های و تحلیل هندسی ویژگی های مرفولوژیک و مرستک ابتدا باید در اسناد تشخیص گونه ها که مولفین اولیه نگاشته اند باید دید که مهمترین ویژگی ها که دو گونه یا دو یا چند جمعیت از ماهیان دسته بندی شده اند کدامیک از معمولاً ۲۰ ویژگی است که در طبقه بندی مرفولوژیک و مرستیک مورد نظر بوده اند. در مورد دو زیر گونه از مورد توجه قرار گرفته است. بیشترین اختلاف در این دو گروه در نسبت طول سر به طول استاندارد ذکر شده است. بنابر این نسبت طول استاندارد به طول سر و عمق بدن و سایر نسبت ها بر روی نمودار اولیه انتقال داده می شود. حال اگر این نسبت به نسبت های لگاریتمی پایه ده تبدیل شود و در نمودار نسبت آورده شود تفاوت ها آشکار تر خواهد شد. (نمودارهای گروه اول)

در این تحقیق در میان جمعیت های مختلف در دو فرم که در یکی طول سر نسبتاً بزرگ تر و باله ها بویژه باله دمی بزرگ تر به نظر می رسد. نمونه ها مورد تحلیل آماری قرار گرفتند. اما شواهد به اندازه ای نبود که این دو فرم یا واریته را به صورت زیر گونه یا گونه مستقل معرفی شوند.

با نگاهی به نمودارهای، داده های اولیه و نسبت آن ها با طول استاندارد آشکار است که بیشترین عامل تفکیک دو گروه نسبت طول استاندارد به طول سر می باشد. رگرسیون باقیمانده های حاصل از خط رگرسیون لگاریتم پایه ۱۰ نسبت های اعضاء بدن با لگاریتم طول استاندارد مقایسه شد.

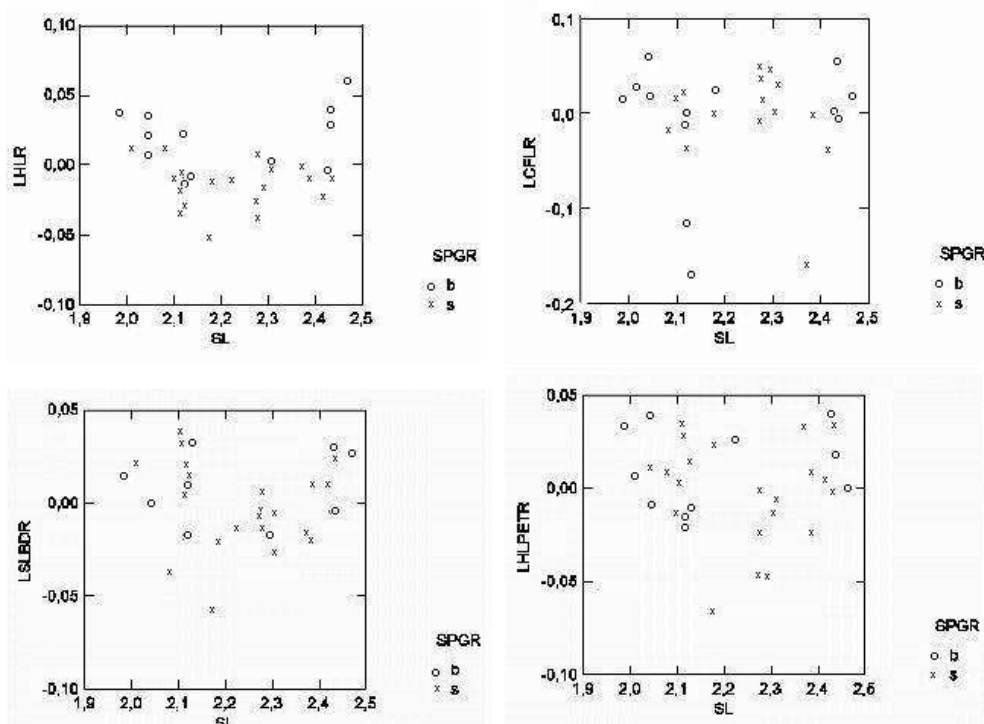


Network on Research and Postgraduate Education in Biophysics, Biotechnology and Environmental Health

PDF Compressor Free Version



Network on Research and Postgraduate Education in Biophysics, Biotechnology and Environmental Health



گروه نمودارهای اول - مقایسه داده های اولیه باقیمانده لگاریتم پایه ۱۰ طول سر (LHLR)، عمق بدن (LBDR)، باله سینه ای (LPFLR) و باله دم (LCFLR) به طول استاندارد (SL) در دو واریته از (S و b) از ماهی *Barbus capito* نماد S برای گروه دارای سر کوچکتر و گروه L با اندازه سر بزرگتر

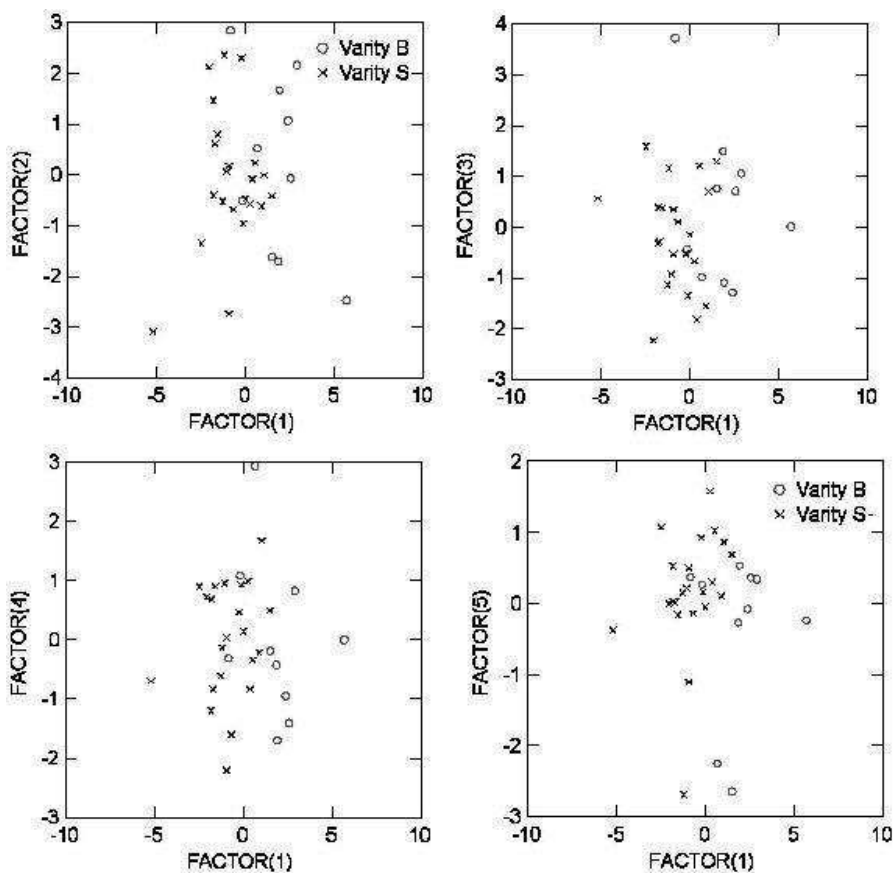
برای گروه b نسبت طول سر به طول استاندارد دامنه اختلاف خط رگرسیون لگاریتم از -0.02 تا $+0.06$ و برای گروه S از -0.05 تا $+0.06$ می باشد. ولی برای گروه b بیشترین فراوانی های نمونه ها در بالای خط -0.02 قرار گرفته اند. بنابر این بیشترین اختلاف در این دو گروه در نسبت طول سر به طول استاندارد نهفته است. اما آیا در انبوه جمعیت و نمونه ها این ویژگی می تواند یک ویژگی قابل تشخیص باشد؟ با نگاهی به همپوشانی نسبی LSLBDR، همپوشانی کامل LHLPECTR، همپوشانی کامل LCFLR آشکار است که پاسخ به این سوال منفی است. اما این ویژگی می تواند بعنوان بهترین راهنما برای مرحله بعدی تحلیل آماری بکار رود.

در مرحله دوم برای استاندارد کردن باقی مانده ها PCA بکار رفت. و داده های حاصل از روش DFA مورد سنجش قرار گرفت. ۸ فاکتور (۷۰٪ از ویژگی های ریخت شناختی) استخراج شد. این فاکتور ها با فاکتور ۱ (فاکتور راهنما) مقایسه شد. (به داده های پیوست یک و به نمودارها رجوع کنید). فاکتور ۱ با LHLBDR ۰/۹۵۹، با LHLR ۰/۹۱۴، ارتباط مثبت با LSLHLR، بیشترین فاصله منفی ۰/۸۹۹-، با LBDDFLR، بیشترین ارتباط منفی ۰/۷۴۴-، با LDFLR، HLPEC، SLBD، Gillraker (خار های آبششی) ارتباط مثبت و با LHLsnoutR (طول پوزه)، ارتباط منفی دارد (به پیوست ۱ رجوع کنید). در فاکتور ۱ نسبت به ۲ شاید بیشترین جدای دو گروه را بتوان دریافت که آن هم تنها تفاوت نسبت طول سر به طول استاندارد است. فاکتور ۱ به ۱، ۴، ۷، به ۶ برترتیب بیشترین همپوشانی را دارند. فاکتورهای ۱، ۲، ۳، ۱، ۸ به طورنسبی همپوشان هستند. در تحلیل و مقایسه سایر ویژگی ها با یکدیگر نیز نتیجه نسبتاً مشابهی بدست آمد (گروه نمودارهای دوم). در انبوه جمعیت ها طول سر به اندازه ای که بتواند این دو گروه را به دو گونه تفکیک کند، کافی نیست. این نتیجه در تطابق با ریخت شناسی ظاهری دو گروه از *Barbus capito* است. تفاوت های دو گروه در طول سر، طول باله دمی، طول سبیلک ها، و سایر اختلافات پنهان است. بنابر این برای یافتن الگوی تغییرات در دو فرم متفاوت از *B. capito*، برای ارزیابی تغییرات ویژگی های بدن مستقل از طول و اندازه ماهی، تحلیل باقیمانده رگرسیون ویژه گی های بدن در مقایسه با طول استاندارد گویای آن است که برای تفکیک نمونه ها به دو گونه مستقل و قابل تشخیص با توجه به همپوشانی متغیر ها گروه نمودارهای دوم اختلافات قابل ملاحظه یافت نمی شود.

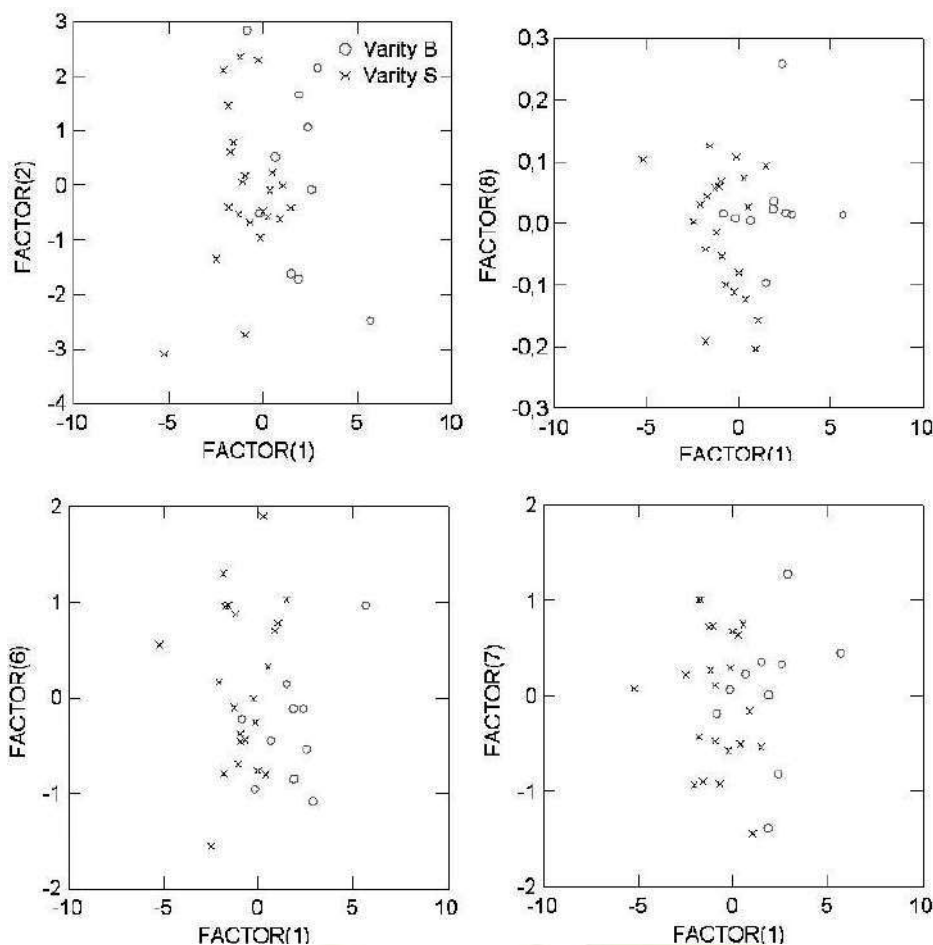
PDF Compressor Free Version



Network on Research and Postgraduate Education in Biophysics, Biotechnology and Environmental Health



گروه نمودارهای دوم - حاصل از PCA مقایسه فاکتور ۱ با فاکتور های ۲-۴-۵



گروه نمودارهای دوم (ادامه) حاصل از PCA مقایسه فاکتور ۱ با فاکتورهای ۸-۴

۴- بحث و نتیجه گیری

بنابر این تحقیق دو گروه از *Barbus capito* بر مبنای اندازه گیری و تحلیل آماری ۳۵ نمونه از ۱۶۷ نمونه گرد آوری شده از حوزه جنوبی خزر بعنوان دو واریته یا دو فرم قلمداد می شوند. شواهد به اندازه ایی کافی نیست که آن ها به دو گونه مستقل تفکیک شوند. اطلاق زیر گونه نیز در این تحقیق مورد نظر نمی باشد. وقتی که در انبوه جمعیت نتوان ویژگی یا ویژگی های بارز و مشخصی را با استفاده از تحلیل های آماری فارغ از اندازه ماهی (نمونه های بزرگ و کوچک) را یافت که بتواند گونه یا جمعیت را مجزا نماید نمی توان این اختلافات را به گونه مستقل نسبت داد. اختلافات امکان دارد ناشی از تفاوت جنسی، تفاوت اکولوژیکی و سایر علل محیطی باشند (شکل ۲).

به هر حال سر و سامان دادن به تاکسونومی گونه های کمتر شناخته شده ایران و تفکیک گونه های جدید و یا شناخته شده می تواند وضعیت تنوع زیستی ماهیان آب های داخلی را منعکس نماید. نرم افزار *SYSTAT* و روش های آمار پیشرفته در آن می تواند برای مطالعات جمعیت ها و تفکیک گونه ها مورد استفاده قرار گیرد. مزیت آن در سادگی و سهولت کاربرد است.

مطالعات بر روی تفاوت جمعیت و تفاوت های جنسی (دی مورفسم) سوق داده شود. تفاوت دی مورفسم در این گونه شرح داده شد. مطالعات ماهی شناسی از ترجمه و آن هم ترجمه های دست دوم، سوم و از تکرار مطالب عمومی ماهی شناسی که به سوی تحقیقات حرفه ای و تخصصی سوق داده شود. در زمینه تاکسونومی بویژه تاکسونومی آبزیان، اگر مبتدیان به توانایی های که دانش روز آن را فراهم آورده است دست نیابند همواره مبتدی خواهند ماند و جایگاهی در این دانش دشوار نخواهند داشت (ولی الهی ۱۳۸۲).



شکل ۲ - دو وارینه متفاوت از *Barbus capito* (Güldenstaedt, 1773) بالا نمونه ایی از گروه با نماد *S* دارای سر کوچکتر باین نمونه ایی از گروه *L* با اندازه سر بزرگتر

مراجع

- [1] Ejday Ehsan 2010. ویکی‌پدیا، دانشنامه آزاد - png پرونده:تحلیل مولفه‌های اصلی با متمتیک-اژدری (wikipedia.org)
- [2] Coad, B. W. 1995. Freshwater Fishes of Iran : A Checklist and Bibliography. Syllogeus, in press, 57 pp.
- [3] Coad, B. W. (1979). A provisional, annotated check-list of the freshwater fishes of Iran. Journal of Bombay Natural History Society 76(1): 86-105.
- [4] Coad, B. W. 1987. Zoogeography of freshwater fishes of Iran, p. 213-228.
- [5] Howes, G. J. 1987. The phylogenetic position of the Yugoslavian cyprinid fishgenus *Aulopyge* Heckel, 1841, with an appraisal of the genus *Barbus* Cuvier & Cloquet, 1816 and the subfamily Cyprininae. Bulletin of the British Museum (Natural History), Zoology, 52(5): 165-196.
- [6] Kaviani Masood, 2021. چیسیتو | علوم داده و نرم افزار PCA یا همان (Principal Component Analysis) آنالیز مولفه اصلی. (chistio.ir)
- [7] Light, W. A. 1917. A large carp from Euphrates River. Journal of the Bombay Natural History Museum. 25: 308-309.
- [8] Pearson, K. (1901). "On Lines and Planes of Closest Fit to Systems of Points in Space". بایگانی‌شده در ۱ اکتبر ۲۰۰۷ توسط Wayback Machine Philosophical Magazine 2 (6): 559-572.
- [9] Reist, J. D. 1985. An empirical evaluation of several univariate methods that adjust for size variation in morphometric data. Can. J. Zool. 63: 1429-1439.
- [10] Reist, J. D. 1986. An empirical evaluation of coefficients used in residual and allometric adjustment of size covariation. Can. J. Zool. 64: 1363-1368.
- [11] SYSTAT® 10, for Windows®, 2000; <http://www.systat.com>
- [12] Valiallahi J. (2000), Ph.D. theses: A revision of *Barbus* species of Iran (Cypriniformes: Cyprinidae). Natural Resources faculty, University of Tarbiat Modares, Tehran Iran.

Statistical comparison of two groups of *Barbus capito* using Principal Component Analysis (PCA) Paper Title* (use style: paper title)

PDF Compressor Free Version



Jalal Valiallahi * 

Associate professor of Environmental Science Department, Shahid Rajae Teacher Training University, Lavizan, Tehran, Iran. Postal code: 1678815811

Dean of Scientific Association of Environmental Education and Sustainable Development, (EESD)
iraneesd@yahoo.com

1. Corresponding author Email: jvaliallahi@yahoo.com

Abstract— Today, the Principal Component Analysis (PCA) statistical method can even be used to identify individuals' faces. It can also be used to differentiate fish species or fish populations. An example of this type of statistical analysis for one species of Barbus fish is provided below. For group analysis of problematic populations or species that are very close to each other. In advanced size effect statistics using the regression correlation technique, the calculation of residuals from the logarithm regression line (base 10) of the body is minimized against the standard length logarithm. These calculations were performed using SYSTAT[®] software. But SPSS software has the same capability. These residuals are relative to the orthogonal regression line. Therefore, they can reflect the shape of body parts regardless of size. Principal components analysis (PCA) is used to standardize the residues. To separate the two varieties in populations and species, the data obtained using Final Discriminant Function Analysis (DFA) are compared.

Statistical analyzes PCA and DFA were performed on 35 samples from 167 samples collected in the southern Caspian Sea basin. Based on these analyzes, these two groups were considered as two varieties or two forms.

Keywords— Variety, *Barbus capito*. Statistical analysis. Principal component analysis



PDF Compressor Free Version

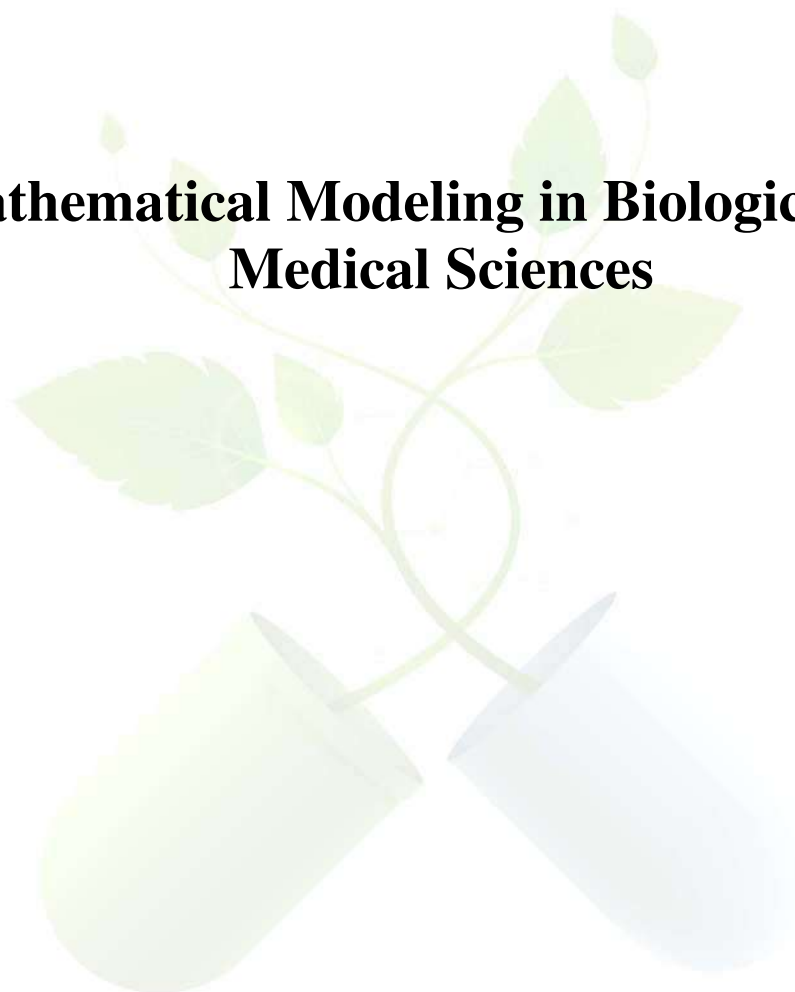


Articles in English

PDF Compressor Free Version



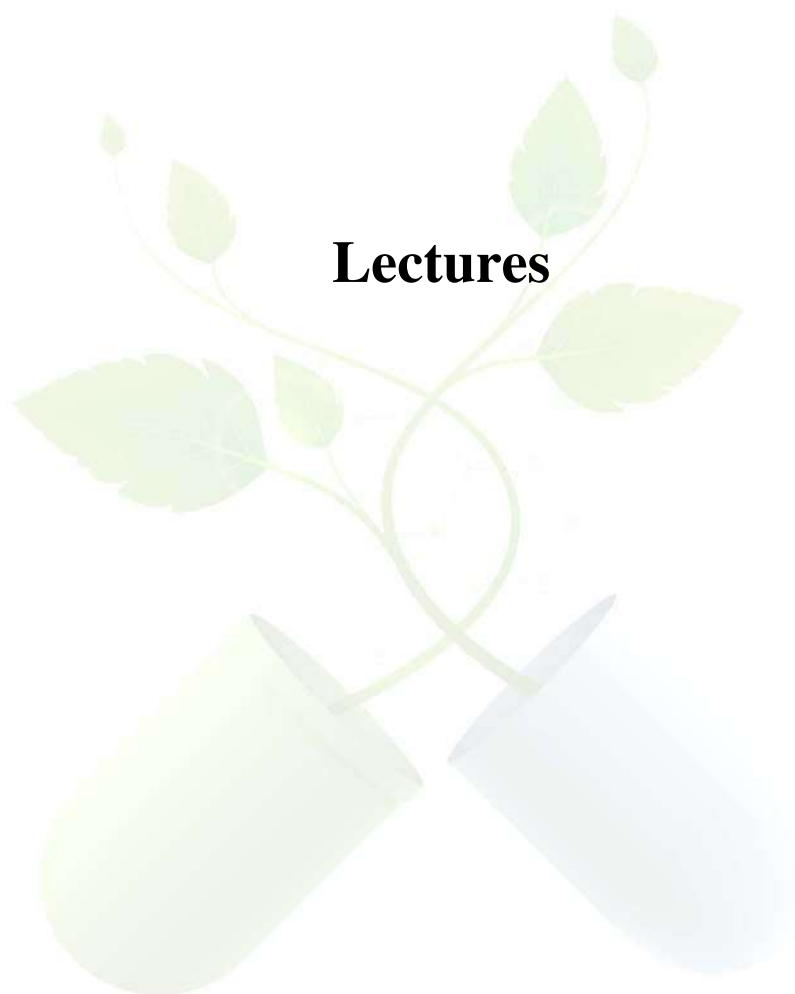
Mathematical Modeling in Biological and Medical Sciences



PDF Compressor Free Version



Lectures



3D Visualization of medical images

Maryam Ghobadi¹, Arash Azimzadeh Irani^{2*}, Reza Pourgholi³

¹ Department Mathematics and computer science, Damghan University, Damghan, Iran

² Department Mathematics and computer science, Damghan University, Damghan, Iran

³ Department Mathematics and computer science, Damghan University, Damghan, Iran

a.azimzadeh@du.ac.ir

Abstract— In medical field, visualizing the internal structure of body is very important for proper medical diagnosis. To aid doctors in visualizing the internal body parts, scanning methods like MRI (Magnetic Resonance Imaging), X-ray and CT (Computed Tomography) scan are used. Output of such methods are generally one or more grayscale 2D images. It is difficult to visualize the internal structure with the help of these 2D images. In reality, all the tissues and organs of human body are 3D, so it is almost impossible to determine the accurate spatial location and shape/size of ROI (region of interest) only with 2D slices produced by MRI. To solve this problem, we propose a 3D volume rendering and visualization technique for 2D dataset. This paper proposes a ray casting algorithm for accurate allocation and localization of human abdomen organs. Magnetic resonance images (Abdomen MRI) of patients are used.

Keywords— Medical images, 3-D visualization, Direct Volume Rendering, Ray casting, Abdomen MRI

I. INTRODUCTION

3-D Visualization of volumetric medical data is an important aspect of image processing and it has shown as a promising research area due to its significance in the medical domain. The main phases in the direct volume rendering are the classification and the rendering stages.

Shihao et al. [1] propose a direct volume rendering with 3D texture using hardware-assisted texture mapping. As the outstanding challenges in medical domain is how to render a 3D image fast, the implementation uses trilinear interpolation to accelerate rendering speed. Some samples of a human MRI head data set, beetle CT scan and hand CT scan data set were exploited.

Visualization Tool Kit from Kitware Inc. has been a great research development tool for research. Ling et al. [2] employ the use of VTK for context-preserving volume rendering. The idea was to contribute to the improvement of Maximum Intensity Projection (MIP) technique. Local Maximum Intensity Projection (LMIP) is an extended version of MIP introduced to overcome the shortcoming of MIP which is its inability to adequately depict the spatial relationships of overlapping tissues. The work presents a better and improved Local Maximum Intensity Projection that computes threshold and shading for LMIP.

With the faster and more stable Graphics Processing Units (GPUs) from Intel, Chen & Hao implemented a GPU-based volume ray casting for re-sampling and representation of 3-D texture. Fragment shaders were performed with the ray casting algorithm. human male CT, human head MRI and pet chest data scan were used for the experiment. The research proved an interactive speed with the algorithm for large dataset.

Ray casting technique has been noted to produce high-quality images in direct volume rendering. Kim & aja [3] implemented cell processor architecture for broadband engine with regular datasets for direct volume rendering. Similarly, Cox et al. [4] propose parallel cell architecture broadband engine processor for speeding up the ray casting of irregular datasets. The work still requires optimization of the approach.



Network on Research and Postgraduate Education in Biophysics, Biotechnology and Environmental Health

PDF Compressor Free Version

Direct Volume Rendering involves sampling of data. The sampling stage is carried out typically with the use trilinear interpolation, in order to ensure efficient and quality images. In some cases, quadratic or cubic filters are used for higher image quality but they are expensive to evaluate even with GPU acceleration. In addition, Csébfalvi & Domonkos [5] propose a frequency-domain sampling on an optimal Body-Centered Cubic (BCC) lattice, which was demonstrated to have similar quality as cubic filters.

II. MATERIALS AND METHODS

Ray casting

Ray casting is an image-order volume rendering technique firstly proposed by Levoy in 1988 (Gong & Wang 2010) [6]. In ray casting, rays are cast into the dataset. Each ray originates from the viewing point, and penetrates a pixel in the image screen, and passes through the dataset. At evenly spaced intervals along the ray, sample values are computed using interpolation. The sample values are mapped to display properties such as opacity and color. Final pixel values are found by compositing the color and opacity values along the ray. The composition models the physical reflection and absorption of light. Composite ray casting is a flexible approach for visualizing several semitransparent surfaces contained in the data and produces high quality images.

Algorithm Overview

For each pixel:

- Calculate ray from viewer point through pixel
- Find intersection points with scene objects (e.g., a sphere)
- Calculate the color at the intersection point near to viewer (e.g., Phong illumination model)

Equation of the ray passing through a pixel:

$$x(t) = o + tv \quad (1)$$

Where o is the camera (eye) position, v is the vector that stands for the direction of the ray starting at o and passing through pixel (i,j)

$$v = \frac{x - o}{\|x - o\|} \quad (2)$$

Where x is the float-point location of the window corresponding to the pixel (i,j) of a discrete view screen (in the view plane) of resolution (W,H):

Side view of camera at o:

- Position of the i-th pixel x[i]
- Let us first agree that:

PDF Compressor Free Version



Network on Research and Postgraduate Education in Biophysics, Biotechnology and Environmental Health

$$x[j] = \frac{i + 0.5}{W} wv \quad (8)$$

$$P_0 = o + d \cdot l - d \tan(\theta) u \quad (3)$$

$$P_1 = o + d \cdot l + d \tan(\theta) u \quad (4)$$

$$h = 2d \tan(\theta) \quad (5)$$

Also:

$$x[i] = \frac{i + 0.5}{H} (p_1 - p_0) \quad (6)$$

So

$$x[i] = \frac{i+0.5}{H} hu \quad (7)$$

Where o origin of camera (pinhole), l look vector, u up vector, H discrete height of screen (in pixels), h height of screen, d distance to screen, θ field of view (FOV).

Top view of camera at o:

- Position of the j-th pixel $x[j]$
- Analogously, we have:

Where o origin of camera (pinhole), l look vector, u up/side vector, W discrete width of screen (in pixels), w width of screen, d distance to screen, θ field of view (FOV).

In conclusion The equation of the ray through each pixel (i,j) is given by:

$$x[i,j] = o + \frac{i + 0.5}{H} hu + \frac{j + 0.5}{W} wv \quad (9)$$

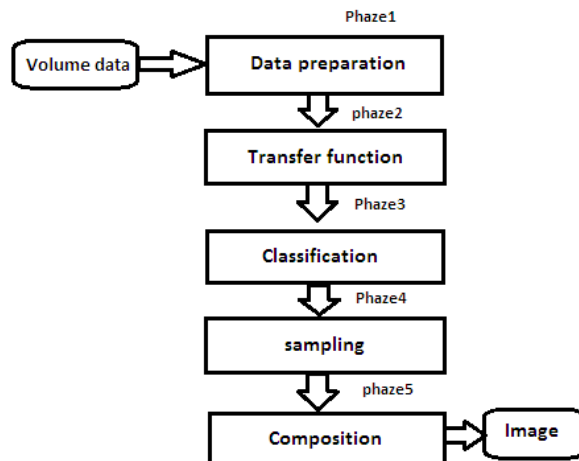
Proposed system

A flowchart may be of great importance towards better understanding of the Ray casting Method presented in this section. Figure 1 is therefore provided prior to any further elaboration.

PDF Compressor Free Version



Flowchart of Ray casting method



Phase 1-Data preparation: The first step is data preparation, which could be any processing from checking that voxels are aligned correctly to interpolation of grids to increase the number of voxels on one axis.

Phase 2 and 3-Transfer function and classification: Ray casting requires classification and shading stages. Transfer functions are used to perform classification and shading in DVR by assigning color and opacity to each sample in the data based on a measured property. The ability to differentiate between different tissues is of great importance to medical images. Color Transfer Function and Opacity Transfer Function are for color and opacity assignment respectively. Classification for volume rendering is the assignment of color and opacity through the volume. Color and opacity are assigned to as scalar (s) within the volume through a user specified mapping called a transfer function. The shading and classification transfer functions were set using *vtkColorTransferFunction* and *vtkPiecewiseFunction* respectively.

Phase 4-Sampling: In the third step, the volume is set up for the ray casting stage. Rays are cast into the volume from each pixel on screen. Each ray is sampled at equidistant intervals, every sample is determined using tri-linear interpolation.

Estimating the sample value requires evaluation of the tri linear interpolation equation:

$$\begin{aligned}
 C(u,v,w) = & C_{000}(1-u)(1-v)(1-w) \\
 & + C_{100}u(1-v)(1-w) + C_{010}(1-u)v(1-w) \\
 & + C_{110}uv(1-w) + C_{001}(1-u)(1-v)w \\
 & + C_{101}u(1-v)w + C_{011}(1-u)v w + C_{111}uvw
 \end{aligned} \quad (10)$$

Where

$$u = \frac{x - x_0}{x_1 - x_0} \quad (11)$$

$$v = \frac{y - y_0}{y_1 - y_0} \quad (12)$$

$$w = \frac{z - z_0}{z_1 - z_0} \quad (13)$$

u, v, and w are fractional off sets of the sample position in the x, y, and z directions, respectively. These variables are between 0 and 1.



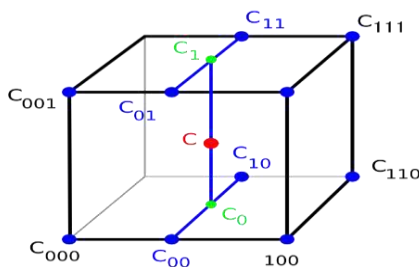


Fig. 1. Tri-linear interpolation

Phaze5-Composition: After a sample has been classified and shaded, the last step before moving to the next sample is to blend it with the previous samples using compositing. Just as rearranging plates of different colored glass will change the color of objects seen through the plates, the order in which the data is composited will change the results of the volume rendering. The compositing algorithm for back-to-front slicing is computed as a function of RGB color C and opacity α [7]:

$$C_{out} = C_{in} (1 - \alpha_{new}) + C_{new} \alpha_{new} \quad (14)$$

And for front-to-back order:

$$C_{out} = C_{new} \alpha_{new} (1 - \alpha_{in}) + C_{in} \alpha_{in} \quad (15)$$

$$\alpha_{out} = (1 - \alpha_{in}) \alpha_{new} + \alpha_{in} \quad (16)$$

C_{new} and α_{new} are the color and opacity values of the newly calculated voxel contributing to a particular pixel, while, $C_{out, in}$, and $\alpha_{out, in}$ are the accumulated color and opacity values at the pixel from which the ray is emanating after and before the ray passes through the new voxel [8].

In this paper, we applied front-to-back compositing because it facilitates acceleration techniques such as early-ray termination, which prevents compositing after a pre-defined opacity has been reached (e.g., 80% opaque). This method avoided unnecessary computation by skipping regions of the volume that are obscured in the current view. This step was done using the VTK class `vtkVolumeRayCastCompositeFunction`.

RESULTS

Based on the algorithm and technique introduced above, we have experimented MRI volume (MRI: 512x512x119 voxels) with our system and converting it to a three-dimensional model. And the results are presented in the form of the following images in this paper.

PDF Compressor Free Version

Demonstration

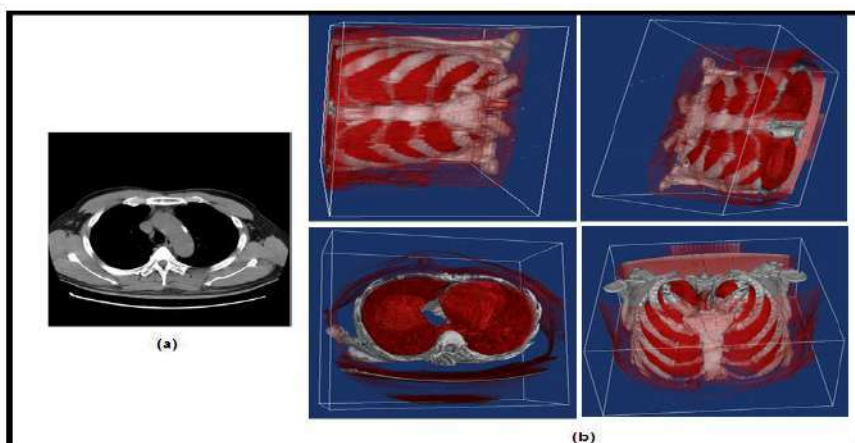


Fig. 2. (a) MRI data of chest (b) 3D volume data of chest

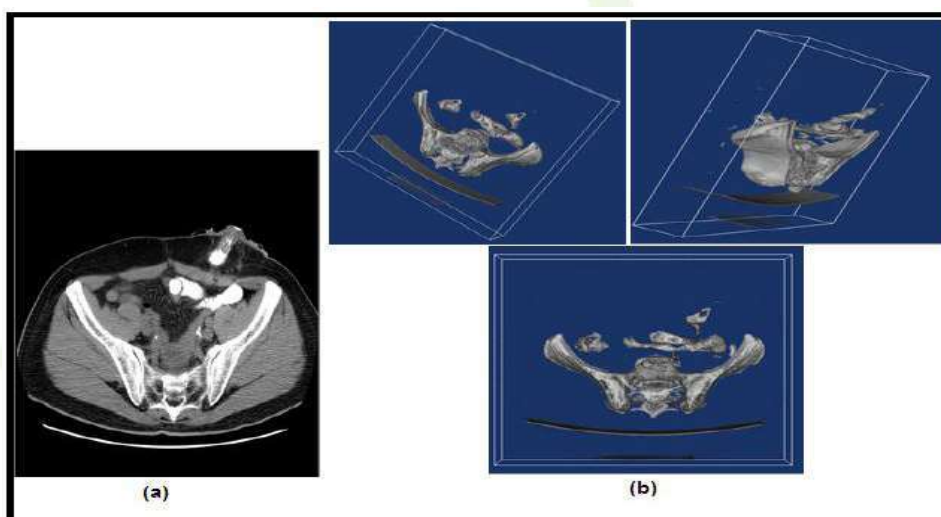


Fig. 3. (a) MRI data of pelvis and hip (b) 3-D volume data of pelvis and hip

III.ANALYSIS

This section elaborates on the figures presented. As may be noticed, figures 3 and 4 present the ray casting methodology of this paper. According to the above figures, it is easier to diagnose the disease in 3D images and stained by ray casting method. In Figure 3, the distinction between lung tissue and rib bones is clearly marked by discoloration and it is making easy to diagnose pneumothorax, emphysema, and rib fracture.

IV.CONCLUSION

With volume visualization, we can make the boundaries of the object transparent and hence the inner part would become visible. Making the 2-D image structure of Abdomen MRI visible by converting it to 3-D model will facilitate in medical analysis. Hence, Ray casting for direct volume rendering of abdomen MRI

PDF Compressor Free Version

will be a meaningful contribution to the application of MRI data in human Abdomen diagnosis and treatment.

V. REFERENCES

- [1] C. Shihao, H. Guiqing, and H. Chongyang, "Rapid texture-based volume rendering," Conf. Envir. Sci. Info. App. Tech., 2009.
- [2] F. Ling, L. yang, Z.K Wang, "Improvement on direct volume rendering," Image. Signal.Proc., October 2009.
- [3] J. Kim, J. Jaja, "Streaming model based volume ray casting implementation for cell broadband engine," Sci. Program., vol. 17, pp. 173-184, 2009
- [4] G. Cox, A. Maximo, C. Bentes, R. Farias, "Irregular grid ray casting implementation on the cell broadband engine," proc. IEEE. Comput. Archite. High. Perform. Comput, pp. 93-100, November 2009.
- [5] B. Csebfalvi, B. Domonkos, "Frequency-Domain upsampling on a Body-Centered Cubic Lattice for Efficient and High-Quality Volume Rendering," Vision. Model. Vis., pp. 225-232, 2009.
- [6] F. Gong, H. Wang, "An Accelerative ray casting algorithm based on crossing-area technique," Conf. Mach. Vision. Human. mach. Inter., April 2010.
- [7] J. Kruger, R. Westermann, "Acceleration Techniques for GPU-based Volume Rendering," IEEE. Vis., pp. 19-24, December 2003.
- [8] C. Barrilot, "Surface and Volume Rendering Techniques to Display 3D Data," Proc. IEEE. Eng. Med. Biol. Soc., vol. 12, pp. 111-119, March 1993.



PDF Compressor Free Version



Posters



Application of Fuzzy Mathematical Models in Medicine

* Mahdiah Azizian^{1,2}

¹ Modeling in Health Research Center , Institute for Futures Studies in Health, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran

² Afzalipour School of Medicine, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran

m_ azizian@kmu.ac.ir



Abstract— Here, some mathematical models of different diseases are reviewed. As the parameters of a mathematical model are obtained by observation and measurement, they are exposed to errors and have ambiguity in their nature and due to the ability of fuzzy theory, the application of fuzzy logic and fuzzy mathematical models in medicine is discussed.

Keywords—fuzzy models, mathematical models of diseases, cancer mathematical model, malaria mathematical model, heart disease model

I. Introduction

More than 138 million patients are harmed and 2.6 million death are caused, yearly, by medical errors, the World Health Organization (WHO) warned. A medication error might include an inaccurate diagnosis, error in medicine prescription, inappropriate use of drugs, incomplete treatment and etc.[1]

Understanding the mechanism of a disease progression, we can identify key components of disease control and its treatment. The achievement of this goal can be speeded up through the application of mathematical modelling, which is a useful technique to obtain a better perception of a disease and also to reduce medical errors, and it has been increasingly applied in recent years.

One of the challenges in mathematical modelling of a biological event is the difference between the predicted values of a mathematical model and the real results. A mathematical model is not usually perfect due to the fact that the parameters of the model must be estimated through measurement or obtained from experiments and typically have uncertainty associated with them. Moreover, in a mathematical model of a complicated biological phenomenon, if a patient responds slightly different to a drug regimen, the difference between the prediction of a mathematical model and what actually happens will increase. [5]

Uncertainties and imprecision in the diagnoses of various diseases and in the decision making process of the optimized effective prescribing appears at different levels. Due to the ability of fuzzy theory, fuzzy models are widely used in the medicine field to estimate risk analysis, prediction, diagnosis of disease such as Cancer, Asthma, Malaria, Heart diseases, Diabetes and etc.[7]

II. Some mathematical models of diseases

Mathematical modelling and computational techniques as effective methods to help understanding of the different complex biological system aspects, are in full swing and have increasingly been applied. Several mathematical models have been developed considering different aspects to gain different goals.

PDF Compressor Free Version

A. Malaria mathematical models

A mathematical model of the transmission of malaria, a disease that is caused when someone get infected by a mosquito-borne, using SIR-SI model which was developed by Osman et al. [2], is presented as follows:

$$\begin{aligned} (1) \quad \frac{dS_h}{dt} &= \mu N_h - \frac{\alpha \gamma_h S_h I_m}{N_h} - \mu S_h + \rho R_h \\ (2) \quad \frac{dI_h}{dt} &= \frac{\alpha \gamma_h S_h I_m}{N_h} - (\mu + \alpha) I_h + \frac{\alpha \delta \gamma_h R_h I_m}{N_h} \\ (3) \quad \frac{dR_h}{dt} &= \alpha I_h - \frac{\alpha \delta \gamma_h R_h I_m}{N_h} - (\mu + \rho) R_h \\ (4) \quad \frac{dS_m}{dt} &= \psi N_m - \frac{\alpha \gamma_m S_m I_h}{N_h} - \psi S_m \\ (5) \quad \frac{dI_m}{dt} &= \frac{\alpha \gamma_m S_m I_h}{N_h} - \psi I_m \end{aligned}$$

The human population is divided into three groups: Susceptible human S_h , Infectious human I_h and recovered human R_h . The mosquitos population is in two classes: Susceptible mosquitoes S_m and Infectious mosquitoes I_m . N_h and N_m denote the total population of human and mosquitoes. Also μ and ψ are the natural death rate of human and mosquitos, respectively. Moreover α is the mosquitoes biting rate and the human can loss their immunity at rate ρ . The human and mosquitos transmission rates are γ_h and γ_m . [2]

In order to obtain a more realistic model, it is proposed to incorporate existing uncertainty by using fuzzy concepts. A fuzzy expert system for the management of malaria, was designed to offer a decision support platform to physicians using Root Sum Square. [8] Priynka et al. designed a decision support system for Malaria in 2013 [9] while a malaria diagnosis system, using fuzzy logic is developed in Visual Prolog Programming language by Awotunde et al. in 2014 [10]

B. Heart diseases models

Heart disease is the first factor of human death in the world. Some mathematical models for predicting the risk of hearth diseases were developed, considering different risk factors. [3] A mathematical model for predicting the risk of heart diseases was developed using Sugeno fuzzy model [4] while Latfa et.al handeled the uncertainty in the diagnosis of heart diseases by Fuzzy Petri Nets. [11] Adeli and Neshat developed a heart disease diagnosis system using Mamdani inference method, which was 94 percent matches with their database. [12]

C. Cancer mathematical models

The challenge the oncology community faces at a global scale, is understanding the complex nature of cancer as the second reason of death in the world and the mysteries underlying its development.

A mathematical model that describes the growth of a tumor by the interaction between cancer stem cells (CSCs) and cancer cells (CCs), is given by the following system of integro partial differential IPD equations:

$$\begin{aligned} (6) \quad u_t(x, t) &= D_u \Delta u(x, t) + \delta \gamma \int_{\Omega} k(x, y, p(x, t)) u(y, t) dy \\ (7) \quad v_t(x, t) &= D_v \Delta v(x, t) + (1 - \delta) \gamma \int_{\Omega} k(x, y, p(x, t)) u(y, t) dy + \rho \int_{\Omega} k(x, y, p(x, t)) v(y, t) dy - \alpha v(x, t) \end{aligned}$$

The one-dimensional spatial bounded domain is denoted as Ω and the variables are in $\Omega \times [0, T]$. These equations determine the spatial distribution and temporal evolution of two fields: $u(x, t)$ the density of CSCs and $v(x, t)$ the density of CCs. The assumptions of the model are as

PDF Compressor Free Version

follows:

- (1) $p(x, t) = u(x, t) + v(x, t)$ is the total tumor density
- (2) $D_u, D_v \geq 0$ are diffusion coefficients, describing cell motility for CSCs and CCs respectively.
- (3) γ, ρ are positive constants representing the replication rates- the number of cell cycle times for unit time of CSCs and CCs respectively.
- (4) δ is the average fraction of symmetric mitosis for CSCs and $0 < \delta < 1$.
- (5) α is the mortality rate of CCs.
- (6) $k(x, y, p(x, t))$ is the probability density that a cell located at y generates a cell at x and redistributes cells only within domain Ω , hence is equal to 0 for all $x \notin \Omega$.

The dependence of k on the total cell population at $x, p(x, t)$, accounts for the crowding effect, therefore the larger value of p at the point (x, t) induces a lower probability that a cell is generated at that point. [5]

In the following, the considered cancer mathematical model is generalized to a fuzzy model, and it is checked to confirm the tumor growth paradox.

The fuzzy mathematical model of tumor growth consists of two IPD equations that describes the changes of CCs with the presence of CSCs can be written as:

$$(8) \quad \tilde{u}_t(x, t) = \tilde{\delta} \tilde{\gamma} \int_{\Omega} \tilde{k}_u(x, y, \tilde{p}(x, t)) \tilde{u}(y, t) dy$$

$$\tilde{v}_t(x, t) = (1 - \tilde{\delta}) \tilde{\gamma} \int_{\Omega} \tilde{k}_u(x, y, \tilde{p}(x, t)) \tilde{u}(y, t) dy +$$

$$(9) \quad \tilde{\rho} \int_{\Omega} \tilde{k}_v(x, y, \tilde{p}(x, t)) \tilde{v}(y, t) dy - \tilde{\lambda} \tilde{v}(x, t)$$

The following variables are set to the model. [6]

- The variable t represents the time and the spatial domain is denoted as $\Omega \subseteq \mathbb{R}$.
- The H-differentiable fuzzy valued functions $\tilde{u} : \Omega \times [0, T] \rightarrow E$ and $\tilde{v} : \Omega \times [0, T] \rightarrow E$ represent the fuzzy densities of CSCs and CCs, respectively, where $\tilde{p}(x, t) = \tilde{u}(x, t) + \tilde{v}(x, t)$ and $\underline{u} \geq 0, \quad \underline{v} \geq 0, \quad \underline{p} \leq 1$

The description of the parameters is taken from [5] and is shown in Table 1.

Table I. Fuzzy parameters in the full fuzzy mathematical model of cancer

Fuzzy parameter	Description	Constraint
$\tilde{\gamma}$	Replication rate of CSCs	$\underline{\gamma} > 0$
$\tilde{\rho}$	Replication rate of CCs	$\underline{\rho} > 0$
$\tilde{\lambda}$	Mortality rate of differentiated CCs	$\underline{\lambda} > 0$
$\tilde{\delta}$	Average fraction of symmetric mitosis of CSCs	$\underline{\delta} > 0, \bar{\delta} < 1$

The kernel $\tilde{k}(x, y, \tilde{p}(x, t))$ is the fuzzy probability density that a cell located at y generates a cell at x and is chosen as $\tilde{k}(x, y, \tilde{p}(x, t)) = K(x, y) \tilde{F}(\tilde{p}(x, t))$ to separate redistribution $K(x, y)$ and the crowding effect $\tilde{F}(\tilde{p})$, where;

$$[\tilde{F}(\tilde{p}(x, t))]_{\alpha} = [\underline{F}(\tilde{p}; \alpha), \bar{F}(\tilde{p}; \alpha)]$$

$$\tilde{F}(\tilde{0}) = \tilde{1}, \quad \tilde{F}(\tilde{1}) = \tilde{0}, \quad [\tilde{F}(\tilde{p})]_0 \subseteq [0, 1]$$

and $\tilde{F}(\tilde{p})$ is a decreasing Lipschitz continuous fuzzy valued function, also

$$K \geq 0, \quad K \in C(\bar{\Omega}, \bar{\Omega}), \quad \int_{\Omega} K(x, y) dy \leq 1$$

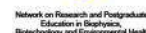
The full fuzzy mathematical model of tumor growth in the presence of CSCs was analyzed by Rivaz et al. [6] and the tumor growth paradox, which is an important strength for a mathematical model, was confirmed in their numerical results.

PDF Compressor Free Version



References

- [1] IANS (Indo-Asian News Services), Geneva, September 14 , 2019.
- [2] M. Osman, I. K. Adu and C. Yang,” A Mathematical Model of Malaria Transmission in Democratic Republic of the Congo, Journal of Mathematical and Statistical Analysis, Vol 2, pp. 101-115. (2019).
- [3] A. V. Senthil kumar, Diagnosis of Heart Disease using advanced Fuzzy Resolution Mechanism, International Journal of science and Applied Information Technology, Vol 2, pp. 22-30 (2013).
- [4] S. S. Smita, S. Sushil and M. S. Ali, Generic Medical Fuzzy Expert System for Diagnosis of Cardiac Diseases, International Journal of Computer Applications, Vol 66, pp. 35-44 (2013).
- [5] A. Rivaz, M. azizian, M. Soltani, Various mathematical models of tumor growth with reference to cancer stem cells, Iranian Journal of Science and Technology. Transaction A, Science 43(2019) .
- [6] A. Rivaz, M. azizian, A. V. Kamyad, S. Zangoei Zadeh, A full fuzzy generalized mathematical model of tumor growth and its analysis, Journal of Intelligent and fuzzy systems, (2018).
- [7] L. L. Thomas, I. Goni, G. D. Emeje, Fuzzy Models Applied to Medical Diagnosis: A Systematic Review, Science PG. (2019).
- [8] X. Djam , Y. Wajiga, G. Kimbi, N. Blamah, A fuzzy expert system for the management of Malaria, International Journal of Pure and Applied sciences and Technology, 5, pp. 84-108, (2011).
- [9] S. Priynka, D. B. Singh, K. Manoj, M. Nidhi, Decision Support System for Malaria and Dengue Disease Diagnosis, International Journal of Information and Computation Technology. ISSN 0974-2239 Volume 3, Number 7, pp. 633-640, (2013).
- [10] J. Awotunde, B. Matiluko, O. Fatai, Medical Diagnosis System Using Fuzzy Logic. African Journal of Computing & ICT Reference Format: Vol 7, No. 2. pp 99-106, (2014).
- [11] H. Lafta, W. Oleiwi, A Fuzzy Petri Nets System for Heart Disease Diagnosis. Journal of Babylon University/Pure and Applied Sciences /No. (2)/Vol. (25), (2017).
- [12] A. Adeli, M. Neshat, A Fuzzy Expert System for Heart Disease Diagnosis, International Multiconference of Engineeres and Computer scientists, HongKong 2010.



SIRU mathematical model for pandemic Covid-19 in Iran

1st Nasrin Eghbali, 2nd Masoumeh Pourabd, 1rd Hossein Taheri

¹ Department of Mathematics, Faculty of Mathematical Sciences, University of Mohaghegh Ardabili, 56199-11367, Ardabil, Iran.

² Department of Mathematics, University of Mazandaran, 47415- 95447, Babolsar, Iran.
nasrineghbali@gmail.com; eghbali@uma.ac.ir

Abstract— We investigate the COVID-19 pandemic in Iran from a mathematical modeling perspective. We considered a new model, named it SIRU model. Some infected individuals are not detected, so by this model we had a new differential equation "unreported cases". With this method we can predict the processes of this pandemic during time.

I. Introduction

A novel coronavirus (nCoV), has been causing the deadliest pandemic since late 2019 and till now, defined as the coronavirus disease 2019 (COVID-19) by the World Health Organization (WHO). It is also known as severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). The first cases occurred in early December, 2019, had been reported in Wuhan, China.

Within the scientific community, the problem of interest has been studied in various communities including mathematical epidemiology [2], biological systems modeling [3, 8], signal processing [9] and control engineering [1]. Epidemiological mathematical models have been developed to help policy makers to take the right decisions.

The SIR model is the best mathematical model for prediction of pandemic Covid-19.

A first tentative mathematical model of this pandemic (see [4]), based on the Be-CoDiS model. For information of this model, see [5, 6].

Our objective is to develop a mathematical model, which recovers from data of reported cases, the number of unreported cases for the COVID-19 epidemic in Iran. For this epidemic, a modeling approach has been developed in [7], which did not consider unreported cases and did not consider in Iran.

Our model incorporates the following essential ingredients of COVID-19 epidemics: (1) the number of asymptomatic infectious individuals (with very mild or no symptoms), (2) the number of symptomatic reported infectious individuals (with severe symptoms) and (3) the number of symptomatic unreported infectious individuals (with mild symptoms).

II. The Model Description

Here, we used a generalized SIR model to describe and predict the epidemics of Covid-19 in Iran and two provinces Ardabil and Guilan. By this model we can find the daily number of unreported cases. Also by this model we can estimate the number of symptomatic unreported infectious individuals.

The model variables and parameters is given by;

Variable	Description
$S(t)$	Number of susceptible populations at time t
$I(t)$	Number of asymptomatic infectious at time t

PDF Compressor Free Version



$R(t)$	Number of reported cases at time t i.e., symptomatic infectious with sever symptoms at time t
$U(t)$	Number of unreported cases
Parameter	Description
t_0	Time at which the epidemic started
$S_0 = S(t_0)$	Number of susceptible at time t_0
$I_0 = I(t_0)$	Number of asymptomatic infectious at time t_0
$U_0 = U(t_0)$	Number of unreported cases at time t_0
τ	Contact transmission rate
$1/\nu$	Average time during which asymptomatic infectious are asymptomatic
f	Fraction of asymptomatic infectious that become reported symptomatic infectious; in section 8, we compare output data by solving the model and real data. Then we evaluate f such that this difference between real data and output data of system should be minimal.
$\nu_1 = f\nu$	Rate at which asymptomatic infectious become reported symptomatic
$\nu_2 = (1 - f)\nu$	Rate at which asymptomatic infectious become unreported symptomatic
$1/\mu$	Average time symptomatic infectious have symptoms
We note that $R(t_0) = 0$.	

A diagram of an epidemic Model for COvid-19 is considered as follows of our model and will be useful in the formulation of model equations.

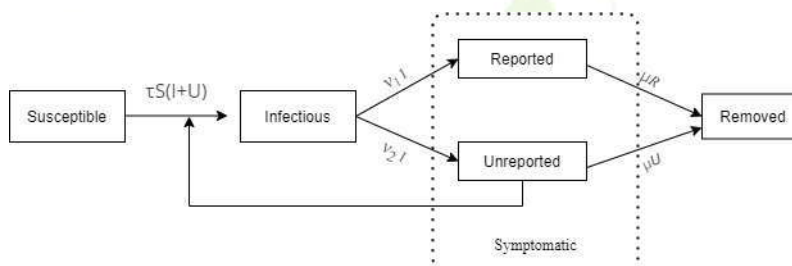


Fig. 1. Modeling diagram for the transmission of Covid-19

Our model consists of the following system of ordinary differential equations:

$$\begin{aligned}
 (II.1) \quad & S'(t) = -\tau S(t)[I(t) + U(t)], \\
 & I'(t) = \tau S(t)[I(t) + U(t)] - \nu I(t), \\
 & R'(t) = \nu_1 I(t) - \mu R(t), \\
 & U'(t) = \nu_2 I(t) - \mu U(t).
 \end{aligned}$$

We consider these equations with initial conditions $S(t_0), I(t_0), U(t_0)$ and $R(t_0) = 0$. It should be noted that hardly anyone was immune at the beginning of the epidemic, so we assume that everyone was susceptible to infection.

III. Impact of unreported cases

In this section, we first estimat the starting time of the pandemic in Iran.

For this study, we will use the data of Iran in the first 73 days of the registration of Covid-19 cases from 2/20/2020 to 5/2/2020.

The model cumulative number of Covid-19 cases at time t obtained by the following equation

$$(III.1) \quad CR(t) = \nu_1 \int_{t_0}^t I(s) ds.$$



Network on Research and Postgraduate Education in Biophysics, Biotechnology and Environmental Health

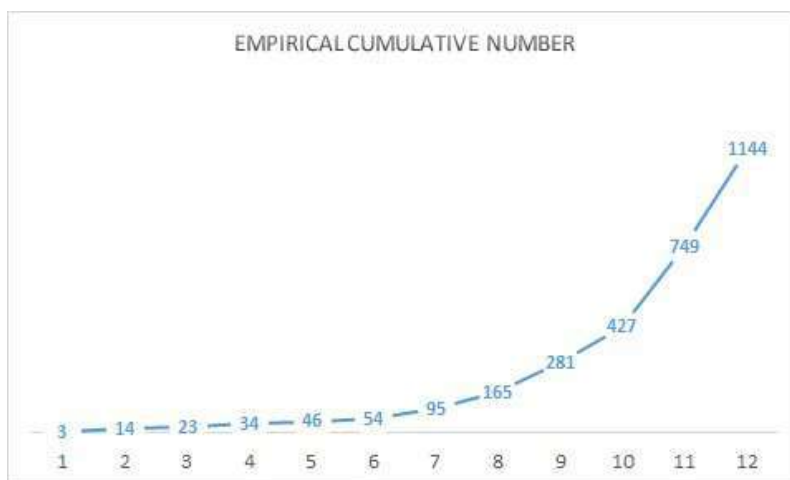


Fig. 2. Empirical cumulative number of reported cases of Iran

From the worldometer reports [?], we have obtained the reported cases per day. The cumulative data is depicted in Figure 2.

It would seem to suggest ([?]) that the observed pattern of cumulative data is suitable with the exponential function. Therefore, we assume that $CR(t)$ has the following special form

$$(III.2) \quad CR(t) = \chi_1 \exp(\chi_2 t) - \chi_3.$$

We will evaluate χ_1, χ_2 and χ_3 by reported data. For numerical results we use the reported cases in Iran. Note that time $t = 1$ will correspond to 20 February 2020.

First we estimate the value of χ_2 numerically and then use a least square method and data to evaluate χ_1 and χ_3 .

$$\chi_1 = 3.7831, \chi_2 = 0.4768, \chi_3 = 0.2344$$

In the following figure the dots corresponds to $t \rightarrow CR(t)$ is taken from the confirmed cases.

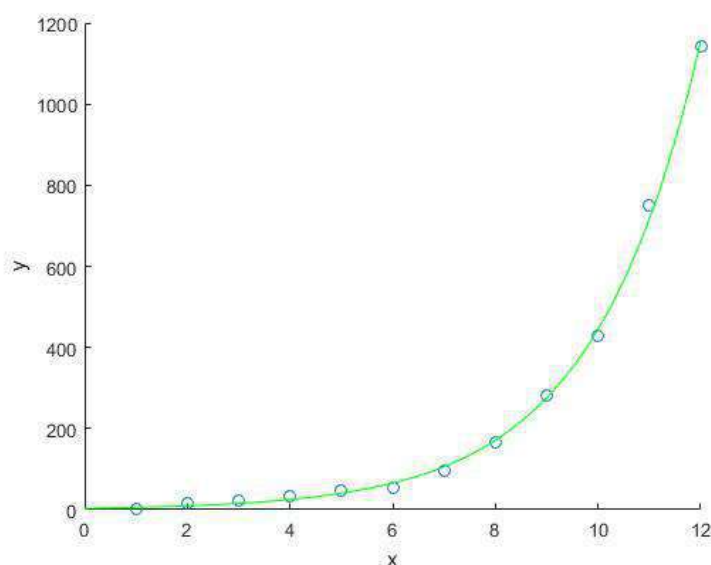


Fig. 3. Confirmed cases

Also note that we can obtain starting time of this pandemic with putting $CR(t_0) = 0$:

$$t_0 = \frac{1}{\chi_2} (\ln(\chi_3) - \ln(\chi_1)) = -5.8324.$$

PDF Compressor Free Version

Now with this amount of $t_0 = -5.8324$, we estimated that the starting time of this pandemic is February 13.

The date N and the value of μ are chosen, so that the cumulative reported cases in the numerical simulation of the epidemic aligns with the cumulative reported case data after day N , when the public measures take effect. In this way, we are able to project forward the time-path of the epidemic after the government imposed public restrictions take effect.

Again by applying the method in [?] we can compute the basic reproductive number R_0 :

$$(III.3) \quad R_0 = \frac{\chi_2 + \nu}{\nu} \frac{\mu + \chi_2}{(1-f)\nu + \mu + \chi_2} \left(1 + \frac{(1-f)\nu}{\mu}\right).$$

To solve the system 6.1 it is necessary that the parameters μ, ν, N, f and s_0 be determined. Note that s_0 is considered as the total population. Also we assume $1/\nu$ means that the average period of infectiousness of both unreported symptomatic infectious individuals and reported symptomatic infectious individuals is 14 days. We assume $1/\mu$, which means that the average period of infectiousness of asymptomatic infectious individuals is 7 days. These values can be modified as further epidemiological information becomes known. Here the parameter N is considered 5 days before the peak day. Note that the results are not very sensitive to position and can be considered 5 to 15 days before the peak day. It is only necessary to set the value f . To do this, we solve the system for different f . We observe that for every value f , there is more consistency between the reported data and the data obtained from the system solution. For this section, we used the Akaike information criterion (AIC) as follows:

$$(III.4) \quad AIC = n \ln \frac{SSE}{n} + 2k$$

where n is the number of data points in the data set, k is the number of parameters fitted plus one and SSE is the least-squares error. We should notice that by determining of f , the unreported cases are estimated. We consider the same amount to continuing the analysis. We assume $f = 0.1$ to $f = 0.9$, which means that 10% to 90% of symptomatic infectious cases reported. In fact, the actual value of f is unknown. For the numerical simulation, this system was numerically solved with the Runge-Kutta-Fehlberg method.

Table I. Akaike Information Criterion (AIC)

f	0.1	0.2	0.3	0.4	0.5	0.6	0.7	0.8	0.9
AIC	1083.9	1083.8	1083.3	1080.9	1069.8	1008.2	1102.5	1399.8	1641.4

In what follows, we plot the graph of $t \rightarrow R(t)$ for different f 's:

The lowest values of AIC is related to $f = 0.5$, $f = 0.6$ and $f = 0.7$. Although the minimum value of AIC corresponds to $f = 0.6$ So we accept $f = 0.7$.

Reproductive Number R_0 is 7.9671. In other words, the expected number of disease cases (secondary infection) produced by the infected individual in Iran was 7.9.

Finally, we are ready to finding the unreported cases. With $f = 0.7$ we can get an estimation of the daily unreported cases in the first outbreak period. We plot the graph of $t \rightarrow U(t)$ for this f .

We can see that, we have many unreported cases of infection.

IV. Modeling predictions for Iran

In this section, we use the technique developed in previous sections for determining f and then we find the unreported cases.

Assume that the parameters do not change in different outbreak periods in which provinces. So we can obtain predictions of the number of infected cases by using data from the first few days of the Pandemic. For instance, consider the new wave of outbreaks in Iran. With data for 12 days, i.e. from October 18 to October 30, assume that $f = 0.7$. The prediction has been made in Figure 8. Here the time $t = 1$ will corresponds to 18 October 2020.

Note that in this case R_0 is 1.6426. If we accept $f = 0.6$ in Section 8, the prediction is given by Figure 9:



PDF Compressor Free Version

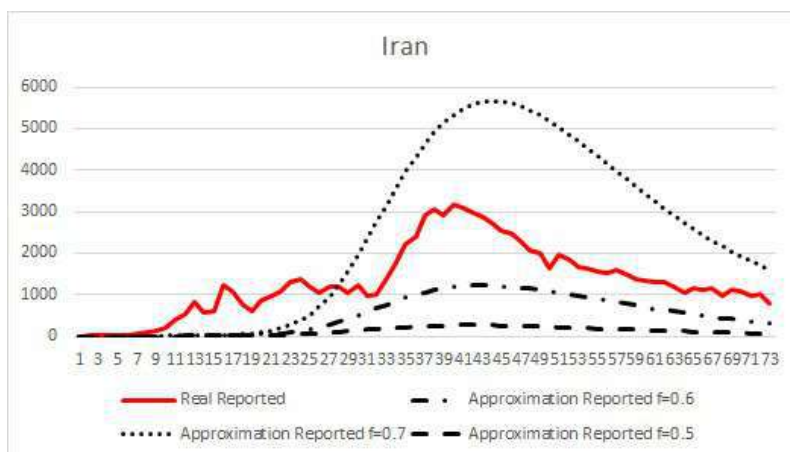


Fig. 4. The values R of this diagram obtained from the solving of system 6.1 in Iran for $f = 0.5$, $f=0.6$ and $f=0.7$. We compare them with real reported cases.

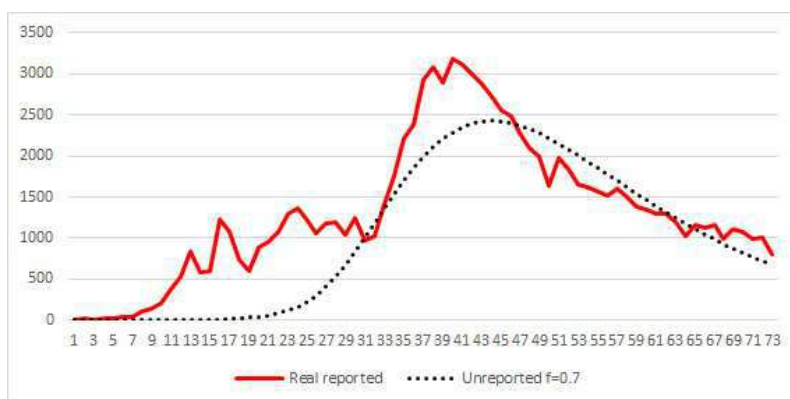


Fig. 5. Comparison between unreported infected cases and real reported cases.

Table II. Iran Reported (10/18/2020 - 10/29/2020)

18th	19th	20th	21th	22th	23th	24th	25th	26th	27th	28th	29th
3890	4251	5039	5616	5471	6134	5814	6191	5960	6968	6824	8293

Also, in this case we have R_0 is 1.6568.

In the last of this section we consider the probability distribution of death rate for reported cases and hospitalized cases. The average death rate among reported cases in Iran, in the first period of the outbreak (from 2/20/2020 to 5/2/2020) is 0.071942. Cauchy distribution ([?]) with parameters $\sigma = 0.01137$ and $\mu = 0.06462$ is fitted to Iran's data. The P-value ([?]) for a Kolmogorov-Smirnov test ([?]) with the null hypothesis for the data distribution is Cauchy i. e. $p = 0.51995$ and for the Chi-Squared test ([?]) is $p = 0.82768$.

The average death rate among hospitalized cases in Guilan province, in the first period of the outbreak (2/15/2020 until 3/25/2020) is 0.189389.

Gamma distribution ([?]) with parameters $\alpha = 1.5485$ and $\beta = 0.20282$ is fitted to Guilan's data. The P-value for a Kolmogorov-Smirnov test with the null hypothesis for the data distribution is Gamma, i. e. $p = 0.93522$ and for the Chi-Squared test is $p = 0.96459$.

References

- [1] Azar A., Control Applications for Biomedical Engineering Systems, Elsevier Science, 2020.
- [2] Brauer F. and Castillo-Chavez C., Mathematical Models in Population Biology and Epidemiology, Springer, 2012.

PDF Compressor Free Version

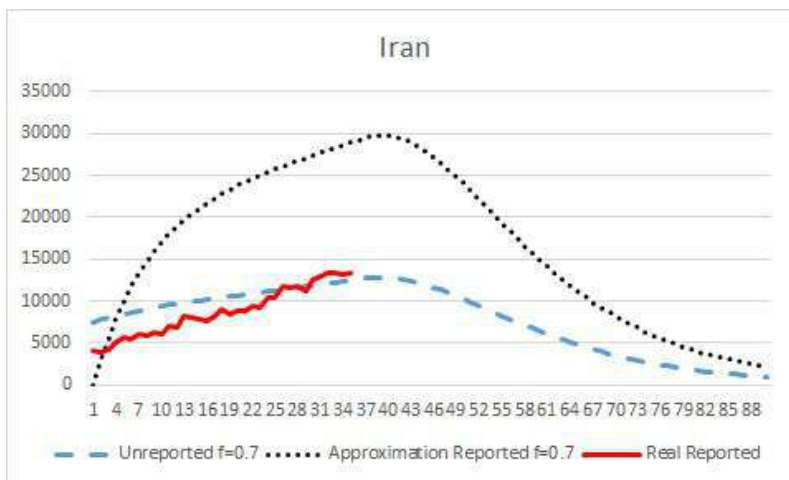


Fig. 6. Prediction of Unreported and Reported Infected Cases for $f=0.7$

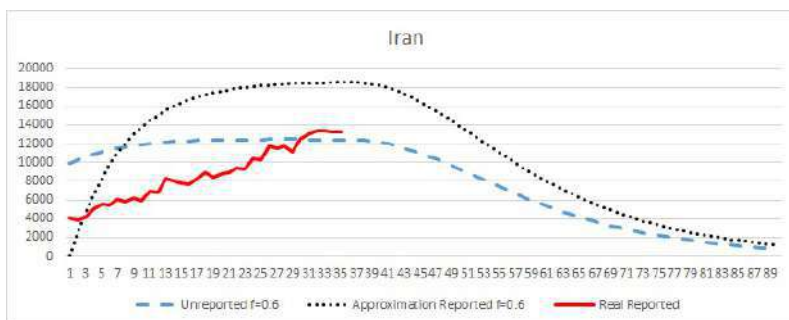


Fig. 7. Prediction of Unreported and Reported Infected Cases for $f=0.6$

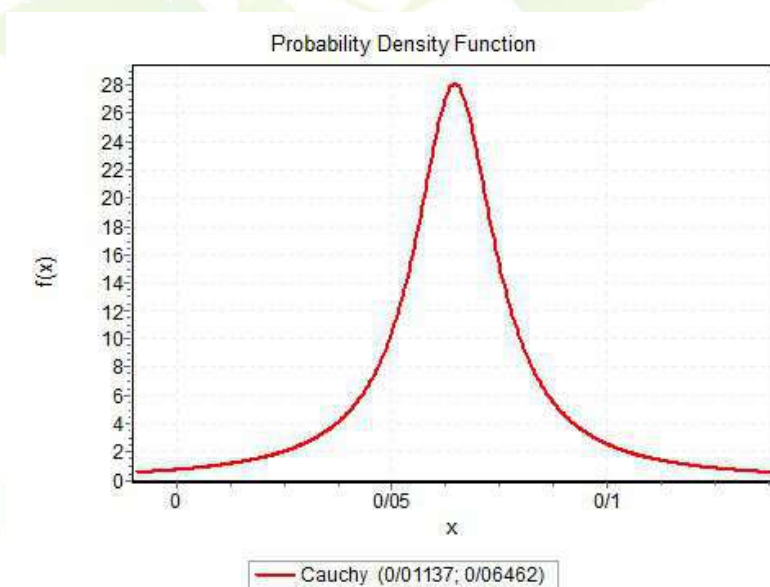


Fig. 8. $f(x) = \frac{1}{\pi\sigma(1 + (\frac{x-\mu}{\sigma})^2)}$

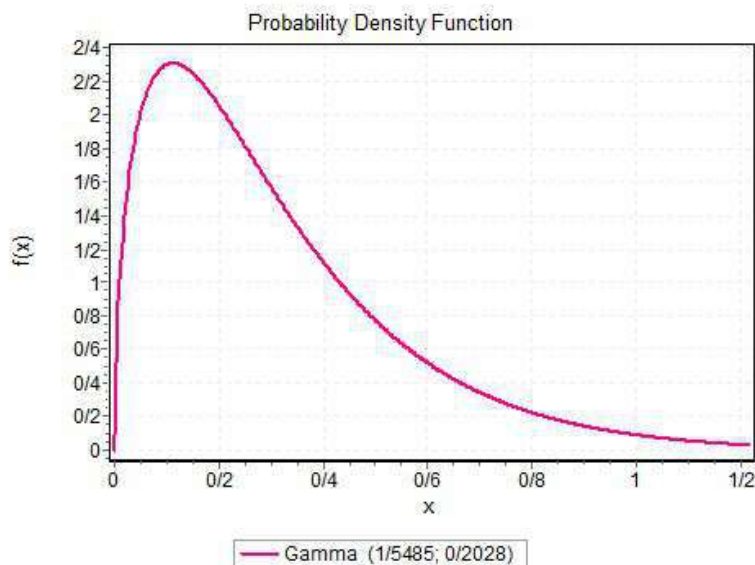


Fig. 9. $f(x) = \frac{1}{\Gamma(\alpha)\beta^\alpha} x^{\alpha-1} e^{-\frac{x}{\beta}}$, $\Gamma(\alpha) = \int_0^\infty t^{\alpha-1} e^{-t} dt$

- [3] Haefner J., Modeling Biological Systems: Principles and Applications, Springer, 2005.
- [4] Ivorra B. and Ramos A. M., Application of the Be-CoDis mathematical model to forecast the international spread of the 2019 Wuhan coronavirus outbreak, Technical Report, 9 February 2020, 1–13, DOI: 10.13140/RG.2.2.31460.94081.
- [5] Ivorra B. and Ramos A. M. , Validation of the forecasts for the international spread of the coronavirus disease 2019 (COVID-19) done with the Be-CoDis mathematical model, Technical Report, 28 February 2020, 1–7, DOI: 10.13140/RG.2.2.34877.00485.
- [6] Ivorra B. , Ramos A. M. and Ngom D., Be-CoDiS: A mathematical model to predict the risk of human diseases spread between countries-validation and application to the 2014-2015 Ebola Virus Disease epidemic, Bulletin of Mathematical Biology, 77 (9), (2015), 1668–1704, DOI: 10.1007/s11538-015-0100-x.
- [7] Tang B., Wang X., Li Q., Bragazzi N. L., Tang S., Xiao Y. and Wu J., Estimation of the transmission risk of 2019-nCov and its implication for public health interventions, J. Clin. Med., 9 (2), (462), (2020), Doi: 10.3390/jcm9020462.
- [8] Vries G. de , Hillen T., Lewis M., Schönfish B. and Muller J., A Course in Mathematical Biology: Quantitative Modeling with Mathematical and Computational Methods, ser. Monographs on Mathematical Modeling and Computation, Society for Industrial and Applied Mathematics, 2006.
- [9] Yang W., Karspeck A. and Shaman J., Comparison of filtering methods for the modeling and retrospective forecasting of influenza epidemics, PLOS Computational Biology, 10 (4), (2014), Doi: org/10.1371/journal.pcbi.1003583.

Pathogens Population and Riccati equation

R. Fallah-Moghaddam

Department of Computer Science, Garmsar University, P. O. BOX 3588115589, Garmsar, Iran

r.fallahmoghaddam@fmgarmsar.ac.ir

Abstract—Pathogens are microbial agents that cause disease in animal and plant hosts and in other microbes. In the context of invertebrate animal hosts, the pathogens include viruses, entomopathogenic nematodes (EPNs), bacteria, fungi, microsporidia. Invasion of a potential host is necessary for infection but does not necessarily mean that an infection will occur. A pathogen is an organism that causes disease. Your body is naturally full of microbes. However, these microbes only cause a problem if your immune system is weakened or if they manage to enter a normally sterile part of your body. Pathogens are different and can cause disease upon entering the body. Recently in [5], authors highlight the current trends in mathematical modeling approaches and related methods used for understanding host–pathogen interactions. Since these interactions can be described on vastly different temporal and spatial scales as well as abstraction levels, a variety of computational and mathematical approaches are presented. Particular emphasis is placed on dynamic optimization, game theory, and spatial modeling, as they are attracting more and more interest in systems biology.

For further reading in this regard, dear readers, refer to the references [1], [2], [3] and [4]. In [6], The issue of population growth of pathogens has been studied. In this process we will come across differential equations. The important point is that in this process, the issue of the effectiveness of antibiotics is also important. In fact, antibiotics act as a barrier and are effective in inhibiting the growth rate of the pathogen population.

Using mathematical modeling, it can be seen that to determine the population of pathogens ends in the following differential equation. $\frac{dS}{dt} = aDS \left(1 - \frac{S}{b}\right) = aDS - \frac{a}{b}DS^2$, when a, b are constants. In fact, a is the replication rate and b is the carrying capacity term. Notice that D is the antibiotic concentration. Also, we have $\frac{dD}{dt} = -cD$, when c antibiotic decay rate. Therefore, our goal is to solve this system of differential equations so that we can reach the population equation of pathogens. Solving the second equation is not difficult. Because it is a simple linear equation is first order. By solving the second equation whose answer is an exponential function, we can solve the first equation.

In fact, the main model of the pathogen population is a differential Riccati equation. To solve the Riccati equation, we need to be able to obtain a private solution to the equation. Using the variable separation method,

note that the function D is an exponential function in terms of t , we have $\frac{dS}{\left(1 - \frac{S}{b}\right)S} = aDdt$, $\left(\frac{1}{S} + \frac{\frac{1}{b}}{1 - \frac{S}{b}}\right) dS = aDdt$.

Thus, $\ln(S) - \ln\left(1 - \frac{S}{b}\right) = \ln\left(\frac{S}{1 - \frac{S}{b}}\right) = \int aDdt$. Consequently, $S = \frac{e^{\int aDdt}}{1 + \frac{e^{\int aDdt}}{b}}$.

Keywords— Pathogens population, mathematical modeling, Riccati equation, ODE, antibiotic.

References

1. A. Bauer, C. Beauchemin, A. Perelson (2009), Agent-based modeling of host-pathogen systems: the successes and challenges. *Inf Sci* 179(10):1379–1389.
2. A. Doeschl-Wilson, (2011) The role of mathematical models of host-pathogen interactions for livestock health and production—a review. *Animal* 5(06):895–910.
3. S. Dühring, J. Ewald, S. Germerodt, C. Kaleta, T. Dandekar, S. Schuster (2017), Modelling the host-pathogen interactions of macrophages and *Candida albicans* using game theory and dynamic optimization. *J R Soc Interface* 14(132).
4. S. Ellner, J. Guckenheimer (2011), *Dynamic models in biology*. Princeton University Press, Princeton.
5. J. Ewald, P. Sieber, R. Garde, N. Lang, S. Schuster, B. Ibrahim (2020), Trends in mathematical modeling of host–pathogen interactions, *Cellular and Molecular Life Sciences* volume 77, pages 467–480.
6. F. Solter, J. Bencel (2017), *The Pathogen Population, Ecology of Invertebrate Diseases* (pp.49-99).

Applications of the Natural-Adomian decomposition method to estimate the parameters of HIV infection model of CD4⁺ T-cells

Saede Foadian^{1*}, Azam Sadat Ghadami¹, Hasti Badamchi Zadeh², Reza Pourgholi¹

¹ School of Mathematics and Computer Science, Damghan University, Damghan, Iran

² Faculty of Psychology, Islamic Azad University, Karaj Branch

s.foadian@std.du.ac.ir

Abstract— In this paper, we will obtain approximate solutions of the human immunodeficiency virus (HIV) infection model of CD4⁺ T-cells. This model corresponds to a class of nonlinear ordinary differential equation systems. To this end, we combine the Natural transform with the Adomian decomposition method for solving this model. The numerical results obtained by the suggested method are compared with the results obtained by other previous methods. These results indicate that this method agrees with other previous methods.

Keywords—HIV infection model of CD4⁺ T-cells, nonlinear system of differential equations, Natural transform, Natural-Adomian decomposition method, Numerical solution.

I. Introduction

At present, almost 40 million people are infected by the HIV and about 16 million deaths have been caused by this disease, in the world. Scientists have made great efforts to treat this disease but there is still no cure for it. One of the consequences of infection by HIV is the selective depletion of CD4⁺ T-cells which are commonly known as leukocytes or T-helper cells. Although HIV infects all cells, it has the most ruin on the CD4⁺ T-cells and uses these cells to propagate. With the help of these cells, which are abundant in white blood cells of the immune system, the body fights against diseases. In people infected by HIV, the number of CD4⁺ T-cells decrease, and therefore, the resistance of the immune system decreases. So, the body cannot fight against other infectious diseases such as cancers.

Because of the great importance of this disease, we solve the model of this disease in this paper. Several nonlinear mathematical models have been proposed to describe infection by the HIV. In 1989, a model for the infection of the human immune system by HIV was developed by Perelson [?]. Perelson characterized this model by a system of the nonlinear differential equations as

$$(1) \quad \begin{cases} \frac{dT}{dt} = q - \alpha T + rT \left(1 - \frac{T+I}{T_{max}}\right) - kVT, \\ \frac{dI}{dt} = kVT - \beta I, \\ \frac{dV}{dt} = N^* \beta I - \gamma V, \end{cases}$$

with the initial conditions $T(0) = r_1$, $I(0) = r_2$, and $V(0) = r_3$.

The stability and existence of this model were discussed in [?]. Also, Table I summarizes the meanings of variables and parameters.

Table I. List of variables and parameters [?].

Gray Variables and Parameters	Meaning
T	The concentration of susceptible CD4 ⁺ T-cells
I	CD4 ⁺ T-cells infected by the HIV viruses
V	Free HIV virus particles in the blood
q	The rate of production of CD4 ⁺ T-cells and is constant
α	The natural turnover rate of T-cells
r	The Growth rate of CD4 ⁺ T-cells concentration
T_{max}	The maximum level of CD4 ⁺ T-cells in the human body
k	The rate of infection of T-cells by virus
β	The per capita rate of disappearance of infected cells
N^*	The average number of virus particles produced by an infected T-cell
γ	The death rate of virus particles

For solving numerically model (1), Merdan et al. have used the Padé approximate and the variational iteration method (VIM) [?], Venkatesh et al. in [?], have applied the Legendre wavelet method (LWM), and Ongun has used the Laplace Adomian decomposition method (LADM) [?]. In this paper, the Natural-Adomian decomposition method (N-ADM) is applied to solve a model for HIV infection of CD4⁺ T-cells (1).

The structure of this paper is as follows: in Section II, we describe the preliminaries related to Natural transform (N-transform). In Section III, the application and procedure of the N-ADM, are presented. The numerical results are reported in Section IV. Also, concluding remarks are made in Section V.

II. Preliminaries related to N-transform

In this section, we recall the definitions and theorems of N-transform as mentioned in [?].

Definition 1. If the real function $\psi(t) > 0$ and $\psi(t) = 0$ for $t \in \mathbb{R}$ be piecewise continuous and exponential order then on the set

$$H = \left\{ \psi(t) \mid \exists \mathcal{M}, \kappa_1, \kappa_2 > 0, |\psi(t)| < \mathcal{M}e^{\frac{|t|}{\kappa_i}}, \text{ if } t \in (-1)^i \times [0, \infty), i = 1, 2 \right\},$$

the N-transform is defined by

$$N^+[\psi(t)] = \mathcal{R}(s, u) = \int_0^\infty e^{-st} \psi(ut) dt, \quad s, u \in (0, \infty).$$

Definition 2. The N-transform is a linear operator. That is, if $\mathcal{R}_1(s, u)$ and $\mathcal{R}_2(s, u)$ be the N-transforms of $\psi(t)$ and $\varphi(t)$, respectively, and c_1 and c_2 are non-zero constants, then

$$N^+[c_1\psi(t) \pm c_2\varphi(t)] = c_1N^+[\psi(t)] \pm c_2N^+[\varphi(t)] = c_1\mathcal{R}_1(s, u) \pm c_2\mathcal{R}_2(s, u).$$

Theorem 1. If $\mathcal{R}(s, u)$ is the N-transform and $F(s)$ is the Laplace transform of the function $\psi(t) \in H$, then

$$N^+[\psi(t)] = \mathcal{R}(s, u) = \frac{1}{u} \int_0^\infty e^{-\frac{st}{u}} \psi(t) dt = \frac{1}{u} F\left(\frac{s}{u}\right).$$

Theorem 2. If $N^+[\psi(t)] = \mathcal{R}(s, u)$, then $N^+[\psi'(t)] = \frac{s}{u} \mathcal{R}(s, u) - \frac{\psi(0)}{u}$.

III. Application and procedure of the N-ADM

In this section, to illustrate the basic idea of this method, we consider the system of the nonlinear differential equations (1).

Applying the N-transform (denoted in this paper as N^+) to both sides of the equations of system (1) and by using the property of the N-transform, we get

$$(2) \quad \begin{cases} N^+(T) = \frac{T(0)}{s} + q \frac{u}{s^2} + \frac{u}{s} N^+ \left[(r - \alpha)T - \frac{r}{T_{max}} T^2 - \frac{r}{T_{max}} TI - kVT \right], \\ N^+(I) = \frac{I(0)}{s} + \frac{u}{s} N^+ [kVT - \beta I], \\ N^+(V) = \frac{V(0)}{s} + \frac{u}{s} N^+ [N^* \beta I - \gamma V]. \end{cases}$$

PDF Compressor Free Version

Applying the inverse N-transform to both sides of equations (2), we have

$$(3) \quad \begin{cases} T(t) = r_1 + qt + N^{-1} \left[\frac{u}{s} N^+ \left[(r - \alpha)T - \frac{r}{T_{max}} T^2 - \frac{r}{T_{max}} TI - kVT \right] \right], \\ I(t) = r_2 + N^{-1} \left[\frac{u}{s} N^+ \left[kVT - \beta I \right] \right], \\ V(t) = r_3 + N^{-1} \left[\frac{u}{s} N^+ \left[N^* \beta I - \gamma V \right] \right]. \end{cases}$$

Now, we assume an infinite series solutions for the unknown functions $T(t)$, $I(t)$, and $V(t)$ are given in the form

$$(4) \quad T(t) \simeq \tilde{T}(t) = \sum_{n=0}^{\infty} T_n(t), \quad I(t) \simeq \tilde{I}(t) = \sum_{n=0}^{\infty} I_n(t), \quad V(t) \simeq \tilde{V}(t) = \sum_{n=0}^{\infty} V_n(t),$$

and the nonlinear term can be decomposed as

$$(5) \quad TI = \sum_{n=0}^{\infty} A_n(t), \quad VT = \sum_{n=0}^{\infty} B_n(t), \quad T^2 = \sum_{n=0}^{\infty} C_n(t),$$

where A_n , B_n , and C_n are the Adomian polynomials which can be computed by the following formulas ([?])

$$(6) \quad \begin{aligned} A_n(t) &= \frac{1}{n!} \left[\frac{d^n}{d\lambda^n} \left(\sum_{j=0}^n \lambda^j T_j \right) \left(\sum_{j=0}^n \lambda^j I_j \right) \right]_{\lambda=0}, \\ B_n(t) &= \frac{1}{n!} \left[\frac{d^n}{d\lambda^n} \left(\sum_{j=0}^n \lambda^j V_j \right) \left(\sum_{j=0}^n \lambda^j T_j \right) \right]_{\lambda=0}, \\ C_n(t) &= \frac{1}{n!} \left[\frac{d^n}{d\lambda^n} \left(\sum_{j=0}^n \lambda^j T_j \right)^2 \right]_{\lambda=0}. \end{aligned}$$

Substituting (4) and (5) in (3), we have $T_0(t) = r_1 + qt$, $I_0(t) = r_2$, $V_0(t) = r_3, \dots$, and

$$(7) \quad \begin{cases} T_{n+1}(t) = N^{-1} \left[\frac{u}{s} N^+ \left[(r - \alpha)T_n(t) - \frac{r}{T_{max}} C_n(t) - \frac{r}{T_{max}} A_n(t) - kB_n(t) \right] \right], \\ I_{n+1}(t) = N^{-1} \left[\frac{u}{s} N^+ \left[kB_n(t) - \beta I_n(t) \right] \right], \\ V_{n+1}(t) = N^{-1} \left[\frac{u}{s} N^+ \left[N^* \beta I_n(t) - \gamma V_n(t) \right] \right], \end{cases}$$

for $n \geq 0$. According to the equations (7), the other terms of $T_1, T_2, \dots$, $I_1, I_2, \dots$, and $V_1, V_2, \dots$, can be calculated recursively. As a result, we can write the solution

$$\tilde{T}(t) = T_0(t) + T_1(t) + T_2(t) + \dots, \quad \tilde{I}(t) = I_0(t) + I_1(t) + I_2(t) + \dots, \quad \tilde{V}(t) = V_0(t) + V_1(t) + V_2(t) + \dots.$$

IV. Numerical results

In this section, we apply the present method to get the numerical solution of model (1) on the interval $[0, 1]$, with the following initial conditions and values:

$$\begin{aligned} r_1 = r_3 = 0.1, & \quad r_2 = 0, & \quad q = 0.1, & \quad \alpha = 0.02, & \quad r = 3, \\ T_{max} = 1500, & \quad k = 0.00027, & \quad \beta = 0.3, & \quad N^* = 10, & \quad \gamma = 2.4. \end{aligned}$$

Remark 1. To check the accuracy of the method, we can as follows:

Since the solutions (4) are approximate solutions of the system (1), when the functions $\tilde{T}(t)$, $\tilde{I}(t)$,

PDF Compressor Free Version

Table II. Numerical comparison for $T(t)$.

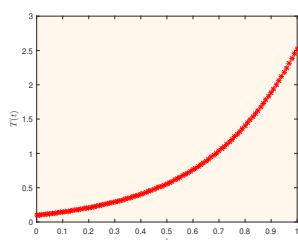
blond t	VIM [?]	LWM [?]	LADM [?]	Runge-Kutta	N-ADM
0	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
almond 0.2	0.20880732	0.20880732	0.20880727	0.20880808	0.20880750
0.4	0.40613466	0.40612456	0.40610526	0.40624054	0.40615815
almond 0.6	0.76245304	0.76414764	0.76114677	0.76442389	0.76285744
0.8	1.39788059	1.39777462	1.37731986	1.41404683	1.40093769
almond 1	2.50674667	2.55714623	2.32916976	2.59159480	2.52148158

Table III. Numerical comparison for $I(t)$.

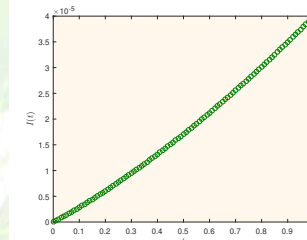
blond t	VIM [?]	LWM [?]	LADM [?]	Runge-Kutta	N-ADM
0	0	0	0	0	0
almond 0.2	0.60326347e-05	0.60327047e-05	0.60327073e-05	0.60327022e-05	0.60327019e-05
0.4	0.13148785e-04	0.13167845e-04	0.13159162e-04	0.13158341e-04	0.13158267e-04
almond 0.6	0.21014172e-04	0.21126288e-04	0.21268369e-04	0.21223785e-04	0.21221993e-04
0.8	0.27951304e-04	0.29981397e-04	0.30069187e-04	0.30177420e-04	0.30160383e-04
almond 1	0.24315623e-04	0.32876543e-04	0.39873654e-04	0.40037815e-04	0.39940702e-04

Table IV. Numerical comparison for $V(t)$.

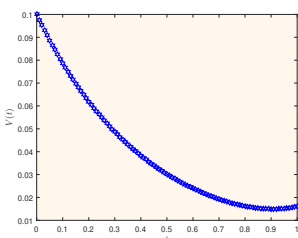
blond t	VIM [?]	LWM [?]	LADM [?]	Runge-Kutta	N-ADM
0	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
almond 0.2	0.06187995	0.06187991	0.06187996	0.06187984	0.06187995
0.4	0.03830820	0.03832342	0.03831325	0.03829489	0.03830818
almond 0.6	0.02392029	0.02381099	0.02439174	0.02370455	0.02391989
0.8	0.01621704	0.01621390	0.00996722	0.01468036	0.01621286
almond 1	0.01608419	0.01605042	0.00330508	0.00910084	0.01605750



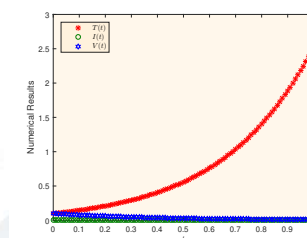
(a) N-ADM method for determination of $T(t)$



(b) N-ADM method for determination of $I(t)$



(c) N-ADM method for determination of $V(t)$



(d) N-ADM method for determination of $T(t)$, $I(t)$, and $V(t)$

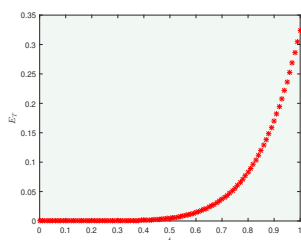
Fig. 1. Numerical results for determination of $T(t)$, $I(t)$, and $V(t)$ for six iterates.

$\tilde{V}(t)$, and their derivatives are substituted in this system, the resulting equation must be satisfied approximately; that is for $t_s \in [0, 1]$, $s = 1, 2, \dots$

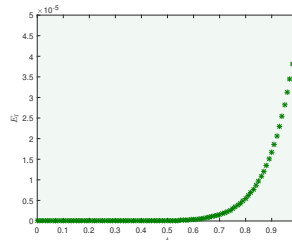
$$\begin{cases} E_T(t_s) = \left| \tilde{T}'(t_s) - q + \alpha \tilde{T}(t_s) - r \tilde{T}(t_s) \left(1 - \frac{\tilde{T}(t_s) + \tilde{I}(t_s)}{T_{max}} \right) + k \tilde{V}(t_s) \tilde{T}(t_s) \right|, \\ E_I(t_s) = \left| \tilde{I}'(t_s) - k \tilde{V}(t_s) \tilde{T}(t_s) + \beta \tilde{I}(t_s) \right|, \\ E_V(t_s) = \left| \tilde{V}'(t_s) - N^* \beta \tilde{I}(t_s) + \gamma \tilde{V}(t_s) \right|. \end{cases}$$

We compare present method with other previous methods in Tables II-IV. Also, the graphs of approximate solutions and error calculated for six iterates, are shown in Figs. 1 and 2.

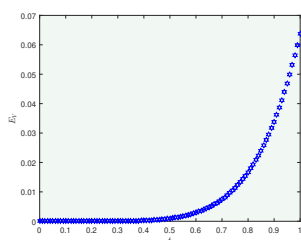
PDF Compressor Free Version



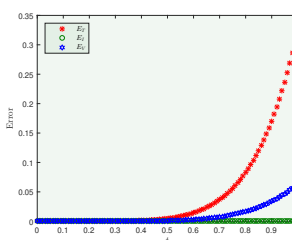
(a) Error calculated for $T(t)$



(b) Error calculated for $I(t)$



(c) Error calculated for $V(t)$



(d) Error calculated for $T(t)$, $I(t)$, and $V(t)$

Fig. 2. Error calculated for $T(t)$, $I(t)$, and $V(t)$ for six iterates.

V. Conclusion

In this paper, we used the N-ADM to solve a model for HIV infection of $CD4^+$ T-cells which is a class of nonlinear ordinary differential equation systems. We have demonstrated the accuracy and efficiency of the present method with an example. The comparisons between the present method and some existing methods such as VIM, LWM, LADM, and the Runge-Kutta, in Tables II-IV, show that the present method is in agreement with other methods.

A Review of Mathematical Modeling in the Pandemic Age

* Azadeh Ghasemifard¹

¹ Faculty, University of Mazandaran, Babolsar, Iran

a.ghasemi@umz.ac.ir

Abstract— This study is a primer for formulating, analysing and simulating mathematical models for understanding the dynamics of COVID-19, the novel corona virus that emerged from Wuhan city in December 2019. A basic modeling framework, based on using a simple compartmental deterministic epidemic modeling a homogeneous population, is illustrated for gaining insight into the transmission dynamics of COVID-19 which is also developed to stochastic case. This simple model can be extended to include the population-level impact of a COVID-19 vaccine.

Keywords— COVID-19, mathematical modeling, transmission dynamics, simulation, vaccine.

I. Introduction

There exists a wide class of mathematical models that analyse the spread of epidemic diseases, either deterministic or stochastic, and may involve many factors such as infectious agents, mode of transmission, incubation periods, infectious periods, quarantine periods, etc. [4]. A basic model of infectious disease population dynamics, consisting of susceptible (S), infective (I) and recovered (R) individuals were first considered in a deterministic model by Kermack and McKendric (1927). Since then, various epidemic deterministic models have been developed, with or without a time delay [5]. At the same time, many stochastic models have been considered: discrete time models [6], continuous time Markov chain models and diffusion models [7]. The models obtained in these three categories have increasing mathematical complexity and allow us to study important aspects of the epidemics. A variety of mathematical model types, including statistical, deterministic, stochastic, network and agent-based models, have been used to study the transmission dynamics and control of COVID-19 [1].

The rest of paper is as follows. In first section some basic compartmental epidemic model have been studied. Section 2 includes fundamental ideas of vaccination models. In section 3 the model is extended to include vaccination.

II. Basic compartmental epidemic model for COVID-19 dynamic

To design the basic epidemic model for COVID-19, let $N(t)$ be the total human population size at time t . This population is divided into the compartments of susceptible $S(t)$ (i.e. people who are at risk of acquiring infection, but have not yet contracted the disease), exposed $E(t)$ (i.e. newly-infected individuals who are incubating the disease), symptomatically-infectious $I_s(t)$ (i.e. infectious people showing clinical symptoms of the disease), asymptotically-infectious $I_a(t)$ (i.e. infectious people showing no clinical symptoms of the disease), hospitalized $I_h(t)$, recovered $R(t)$ individuals and $D(t)$ stands for the deceased individuals [1]. Thus,

$$N(t) = S(t) + E(t) + I_s(t) + I_a(t) + I_h(t) + R(t) + D(t).$$

PDF Compressor Free Version

A major feature of COVID-19 is that a large fraction of infections is generated by infected individuals who do not show clinical symptoms of the disease (i.e. individuals in the I_a compartment). This important feature of asymptomatic transmission, makes the effort to control the disease more difficult and at the very least, the model should incorporate this feature [1].

In order to formulate the basic epidemic model for COVID-19, it should be noted that infection occurs when a susceptible individual (i.e. someone in the S compartment) has an effective contact with an infectious individual in either the asymptomatic I_a , symptomatic I_s , or hospitalized I_h class. Based on this fact and noting the flow diagram in Fig. 1, the basic model for COVID-19 transmission dynamics in a community is given by the following deterministic system of nonlinear differential equations (where a dot represents differentiation with respect to time t) [1]:

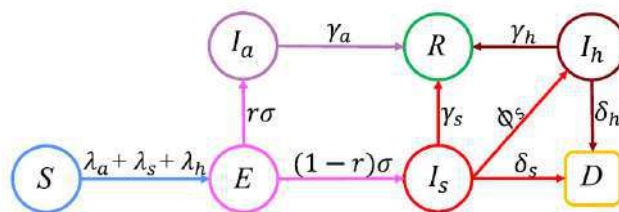


Fig. 1. Flow diagram of the model.

where

$$\lambda_a = \beta_a I_a / N, \lambda_s = \beta_s I_s / N, \text{ and } \lambda_h = \beta_h I_h / N.$$

and

$$\begin{aligned} \dot{S} &= - \left(\frac{\beta_a I_a + \beta_s I_s + \beta_h I_h}{N} \right) S, \\ \dot{E} &= \left(\frac{\beta_a I_a + \beta_s I_s + \beta_h I_h}{N} \right) S - \sigma E, \\ \dot{I}_a &= r\sigma E - \gamma_a I_a, \\ \dot{I}_s &= (1-r)\sigma E - (\varphi_s + \gamma_s + \delta_s) I_s, \\ \dot{I}_h &= \varphi_s I_s - (\gamma_h + \delta_h) I_h, \\ \dot{R} &= \gamma_s I_s + \gamma_a I_a + \gamma_h I_h, \\ \dot{D} &= \delta_s I_s + \delta_h I_h. \end{aligned} \quad (1)$$

In (1), the parameters β_a , β_s and β_h respectively represent, the rate at which asymptotically-infectious, symptomatically-infectious, and hospitalized individuals transmit COVID-19 to susceptible individuals. Generally $\beta_a \neq \beta_s \neq \beta_h$. Exposed individuals progress out of the E class at a rate σ (i.e., $1/\sigma$ is the intrinsic incubation period of COVID-19). It is assumed that a proportion, $0 < r \leq 1$, of exposed individuals show no clinical symptoms of COVID-19 (and move to the (I_a) compartment) at the end of the incubation period. The remaining proportion, $1 - r$, show clinical symptoms and move to the (I_s) compartment at the end of the incubation period. Individuals in the I_s (I_a) (I_h) compartment recover from COVID-19 infection at a rate (γ_s) (γ_a) and (γ_h) . Infectious individuals are hospitalized (or isolated either at home or in hospital) at a rate φ_s . Individuals in the symptomatically-infectious (I_s) and hospitalized (I_h) compartments die of COVID-19 at a rate δ_s and δ_h , respectively.

III. Mathematical Model of Vaccination

Mathematical models of the impact of vaccination is one of the important epidemiology concerns. In 1760, Swiss mathematician Daniel Bernoulli published a study of the predicted impact of immunization with cowpox upon the expectation of life of the immunised population. Nearly 150 years later, around the time of the First World War, Ronald Ross produced a series of mathematical models of the spread of malaria that laid the foundations of the modern theory of the

PDF Compressor Free Version



control of infectious disease. For vaccination strategies, some of the simplest questions that arise are: (i) what fraction of the population must be successfully vaccinated to eradicate the infectious agent; (ii) what happens if the target coverage for eradication is not met; (iii) does it matter if vaccine induced immunity wanes with time; and (iv) what happens if there are vaccine resistant sub-types? [3] In the following we review mathematical models to address some of these questions.

Amplification Factors and Eradication Thresholds

All that is required for the incidence of an infectious disease to go into decline is that each case should generate, on average, less than one other case. The number of secondary infections caused by one infectious individual is often referred to as the effective reproductive number and denoted by R . Epidemics often peak and go into decline as R falls below 1 because the pool of susceptible individuals has been temporarily exhausted. For the trajectory of incidence to remain on a downward course until the agent is eradicated requires that the effective reproductive rate should remain below 1, even when the number of susceptible individuals is at its maximum. There are two further amplification factors that stated in Tab. (??). R_0 , the basic reproductive number is the number of secondary cases caused by one primary case introduced into a population that is wholly susceptible. R_{0p} , the basic reproductive number under vaccination is the number of secondary cases caused by one primary case introduced into a population in which a proportion p have been vaccinated. For a perfect vaccine that confers life-long protection [3]

$$R_{0p} = (1 - p)R_0$$

The critical vaccination proportion that will achieve eradication, p_c , is that for which the basic reproductive number under vaccination is just equal to 1. This yields:

$$p_c = 1 - \frac{1}{R_0}$$

Amplification factor	Name	Definition
R_0	Basic reproductive number	Number of secondary case caused by one primary case introduced into a population that is wholly susceptible
R_{0p}	Basic reproductive number under vaccination	Number of secondary cases caused by one primary case introduced into a population in which a proportion p have been vaccinated
R	Effective reproductive number	The number of secondary cases caused by one primary case in a population with the extant susceptible population

Table I. Different amplification factors in mathematical models of vaccination

Post-vaccination Dynamics

To study the predicted dynamics of infection after the introduction of a vaccination program requires the use of mathematical models of transmission dynamics. The simplest model that can be used to study the impact of vaccination keeps track of three groups of individuals: susceptible, S ; infected, I ; and recovered R . The model we study here includes a fourth group; those who have been vaccinated, V (Fig. (2)). This refinement allows the investigation of the impact of waning immunity as well. If vaccine induced immunity is life-long, then the equations of this SVIR model



PDF Compressor Free Version

are [3]:

$$\begin{aligned}\dot{S} &= (1 - ep)\mu N - \beta IS - \mu S, \\ \dot{V} &= ep\mu N - \mu V, \\ \dot{I} &= \beta IS - \gamma I - \mu I, \\ \dot{R} &= \gamma I - \mu R.\end{aligned}$$

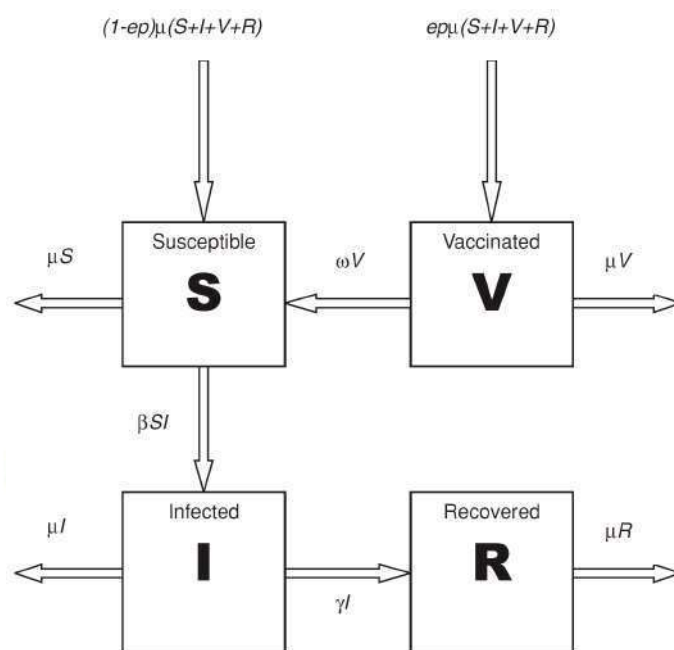


Fig. 2. Modeling childhood vaccination

Here, N is the total population size. The transitions described by each term of the equations of this model are as labeled and the model's parameters are described in Tab. (??)

Parameter	Interpretation
N	Population size
β	Force of infection
μ	Death rate
γ	Rate of recovery
e	Vaccine take, the fraction of vaccinated population protected by the vaccine
ρ	Fraction of population vaccinated at birth
ω	Rate of loss of vaccine induced immunity

Table II. Parameters of the model

IV. Stochastic Model with Vaccination

Vaccination is universally considered to be the best hope to effectively curtail or eliminate COVID-19 globally. The vaccines are expected to offer some protective but not perfect efficacy against COVID-19 infection. Thus, a model like Eq. (1), which allows for human demography

PDF Compressor Free Version

(births/deaths processes) is an appropriate tool for accounting for long-term outcomes. Consequently, to assess the impact of such a vaccine on the dynamics of COVID-19, the model (1) will be extended to incorporate vital dynamics (births and deaths). Further, the susceptible population ($S(t)$) will be split into two sub-populations, namely the sub-population of unvaccinated susceptible (denoted by $S_u(t)$) and vaccinated susceptible ($S_v(t)$) individuals. It is assumed that the potential COVID-19 vaccine is imperfect, so that breakthrough infection (i.e. the infection of vaccinated susceptible individuals) can occur but at a reduced rate, compared to the infection of unvaccinated susceptible individuals. It is also assumed that the vaccine-induced immunity may not last a lifetime. To incorporate a vaccine into the basic model (1), the first two equations are replaced by:

$$\begin{aligned} (2) \\ \dot{S}_u &= \Lambda + \omega_v S_v - \left(\frac{\beta_s I_s + \beta_a I_a + \beta_h I_h}{N} \right) S_u - (\mu + \xi_v) S_u - \sigma_{EIS_v} I E S_v \dot{W}_t, \\ \dot{S}_v &= \xi_v S_u - (1 - \epsilon_v) \left(\frac{\beta_s I_s + \beta_a I_a + \beta_h I_h}{N} \right) S_v - (\mu + \omega_v) S_v + b \sigma_{EIS_v} I E S_v \dot{W}_t, \\ \dot{E} &= \left(\frac{\beta_s I_s + \beta_a I_a + \beta_h I_h}{N} \right) S_u + (1 - \epsilon_v) \left(\frac{\beta_s I_s + \beta_a I_a + \beta_h I_h}{N} \right) S_v - (\mu + \sigma) E + b \sigma_{EIS_v} I E S_v \dot{W}_t, \\ \dot{I}_s &= (1 - r) \sigma E - (\mu + \varphi_s + \gamma_s + \delta_s) I_s - \sigma_{IR} I_s R \dot{W}_t, \\ \dot{I}_a &= r \sigma E - (\mu + \gamma_a) I_a - \sigma_{IR} I_a R \dot{W}_t, \\ \dot{I}_h &= \varphi_s I_s - (\mu + \gamma_h + \delta_h) I_h - \sigma_{IR} I_h R \dot{W}_t, \\ \dot{R} &= \gamma_s I_s + \gamma_a I_a + \gamma_h I_h - \mu R + \rho_1 \sigma_{IR} (I_s + I_a + I_h) R \dot{W}_t, \\ \dot{D} &= \delta_s I_s + \delta_h I_h + \rho_2 \sigma_{IR} (I_s + I_a + I_h) R \dot{W}_t, \end{aligned}$$

This model is stochastic. The fact behind the motivation for generating the stochastic dynamic model is the stochastic nature of the COVID-19 dynamics, which differs everywhere and has unpredictable characteristics. We start by adding white noise terms satisfying Wiener process (W_t) properties to the dynamic model. The newly added diffusion terms are used to reach more probabilistic positions covering a wide range of probable viral wave dynamics. Two positive diffusion coefficients are assumed to study how the 8 classes are stochastically affected by each other. The first diffusion coefficients the exposed-infected-vaccinated coefficient (σ_{EIV}) which measures the probabilistic effect of exposed, infected, vaccinated, and susceptible individuals on each other. The σ_{EIV} is stochastically affecting vaccinated people through the assumed constant weights b [2]. The second diffusion coefficient is the infected-recovered coefficient (σ_{IR}) which measures the stochastic diffusion effect of the recovered, deaths, and infected individuals on each other. ρ_1 and ρ_2 are constant weights that describe the partial effect of the σ_{IR} on the recovered and deaths class respectively. Also, β_h represents the rate at which hospitalized individuals transmit COVID-19 to susceptible individuals, ξ_v is the vaccination rate, $0 < \epsilon_v \leq 1$ is the vaccine efficacy to protect against breakthrough infection (in vaccinated susceptible individuals), and ω_v is rate of loss of vaccine-induced immunity. All other parameters in Eq. (2) are as defined before. It is assumed, for simplicity, that the imperfect vaccine does not wane during the chosen time duration for the model simulations. It is also assumed that vaccine-induced protection can wane at a constant rate.

References

- [1] Abba B. Gumel, Enahoro A. Iboi, Calistus N. Ngonghala, and Elamin H. Elbasha. "A primer on using mathematics to understand COVID-19 dynamics: Modeling, analysis and simulations," Infectious Disease Modeling, vol. 6, pp. 148–168, 2021.
- [2] Othman A.M. Omar, Yousef Alnafisah, Reda A. Elbarkouky, Reda A. Elbarkouky, and Hamdy M. Ahmed. "COVID-19 deterministic and stochastic modeling with optimized daily vaccinations in Saudi Arabia," Results in Physics, vol. 28 (104629), 2021.
- [3] Almut Scherer, and Angela McLean. "Mathematical models of vaccination," Infectious Disease Modeling, British Medical Bulletin, vol. 62, pp. 187–199, 2002.
- [4] Xavier Bardina, Marco Ferrante, and Carles Rovira. "A stochastic epidemic model of COVID-19 disease," in press.

PDF Compressor Free Version



- [5] Huang G, Takeuchi Y, Ma W, Wei D. "Global stability for delay SIR and SEIR epidemic models with nonlinear incidence rate", Bull. Math. Biol. vol. 72, pp. 1192–1207, 2010.
- [6] Oli MK, Venkataraman M, Klein PA, Wendland LD, Brown MB. "Population dynamics of infectious diseases: A discrete time model", Ecological Modeling, vol. 198, pp. 183–194.
- [7] Mode C, Sleeman C. "Stochastic processes in epidemiology: HIV/AIDS", other infectious diseases and computers. World Sci., Singapore, 2000.



New fractional model of Chagas disease

1nd Mohammad Jahanshahi¹, 2nd Reza Danaei²

^{1,2} Faculty of Science, Azarbaijan Shahid Madani University, Tabriz, Iran

mjahanshahi1554@gmail.com, mdalgebra@gmail.com

Abstract— In this paper, by presenting new differential model for transmission dynamics of Chagas disease, involving a novel fractional model with non-singular kernel. We suppose the Caputo-Fabrizio fractional model to this new model of disease.

Keywords— Chagas disease, Caputo-Fabrizio derivative, Fixed-point theorem, Infected disease, Mathematical modeling.

I. Introduction

Fighting infectious diseases has been one of the human challenges to maintaining their health for many years. Over time, new species of these diseases have emerged in human societies. Scientists have discovered new ways to prevent and treat these diseases. Predicting the behavior of various infectious diseases is of great importance in order to study them. Mathematical modeling is a powerful tool for studying a variety of diseases. Researchers and mathematicians have made significant contributions to the behavioral study of infectious diseases and their transmission, treatment, and control by providing biological models. Some of these infectious diseases for which mathematical models have been proposed and important and acceptable results have been obtained are the TB, HIV, Influenza, West Nile virus, Zika virus and the emerging Covid-19. Over time, the need to improve and optimize these models is felt. In this article, we will discuss one of these diseases called Chagas disease. Chagas disease is caused by the parasite *Trypanosoma cruzi*, which is transmitted to animals and people by insect vectors that are found only in the Americas. Chagas disease is also referred to as American trypanosomiasis. Mathematical modeling has been increasingly recognized in the public health community as an important research tool for infectious disease control. In this article, by introducing a new model of this disease using fractional differential equations, we examine the existence and uniqueness of the answers of the relevant equations. It is important to keep in mind that a mathematical model is an approximate of the real disease process.

II. Preliminaries

In this section, we will give definition and some properties of Caputo-Fabrizio derivative that we need in this paper. Let $H^1(a, b) = \left\{ f \mid f \in L^2(a, b) \text{ and } f' \in L^2(a, b) \right\}$, where $L^2(a, b)$ is the space of square integrable functions on the (a, b) . Let $f \in H^1(a, b)$ and $\rho \in (a, b)$, then the Caputo-Fabrizio fractional derivative is defined as

$${}^{CF}_a D_t^\rho f(t) = \frac{M(\rho)}{1-\rho} \int_a^t f'(x) e^{(-\rho \frac{t-x}{1-\rho})} dx$$

PDF Compressor Free Version

where $M(\rho)$ is a normalization function such that $M(0) = M(1) = 1$. If $f \notin H^1(a, b)$, then the Caputo-Fabrizio fractional derivative is defined as

$${}_a^{CF} D_t^\rho f(t) = \frac{\rho M(\rho)}{1 - \rho} \int_a^t (f(t) - f(x)) e^{(-\rho \frac{t-x}{1-\rho})} x$$

The modified Caputo-Fabrizio fractional derivative is as:

$$(2) \quad {}_a^{CF} D_t^\rho f(t) = \frac{(2 - \rho) M(\rho)}{2(1 - \rho)} \int_a^t f'(x) e^{(-\rho \frac{t-x}{1-\rho})} x$$

The fractional integral corresponding to (2) was defined as follows. Let $0 < \rho < 1$, the fractional integral of order ρ of a function of f is defined by

$$(3) \quad {}_a^{CF} I_t^\rho f(t) = \frac{2(1 - \rho)}{(2 - \rho) M(\rho)} f(t) + \frac{2\rho}{(2 - \rho) M(\rho)} \int_a^t f(x) x, \quad t \geq 0.$$

By substituting $M(\rho) = \frac{2}{2-\rho}$, the new definition of Caputo-Fabrizio derivative and corresponding integral is given by Losada and Nieto as follows. Let $0 < \rho < 1$, the fractional Caputo-Fabrizio derivative of order ρ of a function of f is defined by

$$(4) \quad {}_a^{CF} D_t^\rho f(t) = \frac{1}{1 - \rho} \int_a^t f'(x) e^{(-\rho \frac{t-x}{1-\rho})} x, \quad t \geq 0,$$

and its fractional integral is defined as

$$(5) \quad {}_a^{CF} I_t^\rho f(t) = (1 - \rho) f(t) + \rho \int_a^t f(x) x, \quad t \geq 0.$$

III. Mathematical modelling of problem

Let x denote the susceptible proportion of the total population, y denote proportion of the individuals who are infected and in the acute phase, and z represent the proportion of those individuals who are infected but in the chronic phase of the disease. And let ν denote the vector population divided into susceptible and infected proportions. All parameters in the model are assumed to be positive constants and the definitions are as show in the following table:

symbol	description
a	number of bites per vector per host per unit time
b	proportion of infected bites that give rise to infections
c	proportion of bites on the infective host that give rise to infections in the vector
m	ratio of vector numbers to host numbers
δ	vector per capita mortality rate
μ	proportion of new acute infections that develop into chronic cases
h	horizontal transmission rate
θ	removal rate of chronic individuals

also we put $\alpha = abm$ and $\beta = ac$. With this assumptions according to above table the equations of the model are as follows [4]:

$$(6) \quad \begin{cases} y'(t) = \alpha(1 - y(t) - z(t))\nu(t) - \mu y(t) + h z(t)(1 - y(t) - z(t)) \\ z'(t) = \mu y(t) - \theta z(t) \\ \nu'(t) = \beta(y(t) + z(t))(1 - \nu(t)) - \delta \nu(t) \end{cases}$$

with initial conditions:

$$y(0) = y_0, \quad z(0) = z_0, \quad \nu(0) = \nu_0$$

By the use of $x(t) = 1 - y(t) - z(t)$ in (6) we will have:

$$(7) \quad \begin{cases} x'(t) = -(\alpha x(t)\nu(t) + h z(t)x(t) - \theta z(t)) \\ z'(t) = \mu(1 - x(t) - z(t)) - \theta z(t) \\ \nu'(t) = \beta(1 - x(t))(1 - \nu(t)) - \delta \nu(t) \end{cases}$$

PDF Compressor Free Version

The Caputo-Fabrizio model of system (7)

$$(8) \quad \begin{cases} {}^{CF}D_t^{\rho_1} x(t) = -(\alpha x(t)\nu(t) + hz(t)x(t) - \theta z(t)) \\ {}^{CF}D_t^{\rho_2} z(t) = \mu(1 - x(t) - z(t)) - \theta z(t) \\ {}^{CF}D_t^{\rho_3} \nu(t) = \beta(1 - x(t))(1 - \nu(t)) - \delta \nu(t) \end{cases}$$

with initial conditions:

$$x(0) = x_0, \quad z(0) = z_0, \quad \nu(0) = \nu_0$$

and $0 < \rho_i < 1$ with $i = 1, 2, 3$.

$$(9) \quad \begin{cases} x(t) - x(0) = {}^{CF}I_t^{\rho_1} [-(\alpha x(t)\nu(t) + hz(t)x(t) - \theta z(t))] \\ z(t) - z(0) = {}^{CF}I_t^{\rho_2} [\mu(1 - x(t) - z(t)) - \theta z(t)] \\ \nu(t) - \nu(0) = {}^{CF}I_t^{\rho_3} [\beta(1 - x(t))(1 - \nu(t)) - \delta \nu(t)] \end{cases}$$

We put:

$$(10) \quad \begin{cases} k_1(t, x) = -(\alpha x(t)\nu(t) + hz(t)x(t) - \theta z(t)) \\ k_2(t, x) = \mu(1 - x(t) - z(t)) - \theta z(t) \\ k_3(t, x) = \beta(1 - x(t))(1 - \nu(t)) - \delta \nu(t) \end{cases}$$

Also define:

$$(11) \quad \Omega(\rho) = \frac{2(1 - \rho)}{(2 - \rho)M(\rho)}, \quad \omega(\rho) = \frac{2\rho}{(2 - \rho)M(\rho)}$$

Assume $x(t), z(t)$ and $\nu(t)$ are bounded:

$$(12) \quad \|x(t)\| \leq r_1, \quad \|z(t)\| \leq r_2, \quad \|\nu(t)\| \leq r_3,$$

that $r_1, r_2, r_3 > 0$. Assume:

$$(13) \quad \begin{cases} \gamma_1 = \alpha r_3 + h r_1 \\ \gamma_2 = -\mu - \theta \\ \gamma_3 = \beta(r_1 - 1) - \delta \end{cases}$$

With this assumptions we have:

$$(14) \quad \begin{cases} x(t) - x(0) = \Omega(\rho_1)k_1(t, x) + \omega(\rho_1) \int_0^t k_1(y, x)y \\ z(t) - z(0) = \Omega(\rho_2)k_2(t, z) + \omega(\rho_2) \int_0^t k_2(y, z)y \\ \nu(t) - \nu(0) = \Omega(\rho_3)k_3(t, \nu) + \omega(\rho_3) \int_0^t k_3(y, \nu)y \end{cases}$$

If the following inequality holds

$$0 \leq \max\{r_1, r_2, r_3\} < 1$$

then the kernels k_1, k_2 and k_3 satisfy Lipschitz conditions and are contraction mappings.

Proof. We consider the kernel k_1 . Let x and x_1 be any two functions and $M = \max\{r_1, r_2, r_3\}$, then we have

$$\begin{aligned} \|k(t, x) - k_1(t, x_1)\| &= \|-(\alpha x(t)\nu(t) + hz(t)x(t) - \theta z(t)) \\ &\quad + (\alpha x_1(t)\nu(t) + hz(t)x_1(t) - \theta z(t))\| \\ &= \|-\alpha \nu(t)(x(t) - x_1(t)) - hz(t)(x(t) - x_1(t))\| \\ &\leq (|\alpha| \|\nu(t)\| + |h| \|z(t)\|) \|x(t) - x_1(t)\| \\ &= (\alpha r_3 + h r_1) \|x(t) - x_1(t)\| = \gamma_1 \|x(t) - x_1(t)\| \end{aligned}$$

Where γ_1 is defined in (13). Similar results for the kernels k_2 and k_3 can be obtained using $\{z, z_1\}$ and $\{\nu, \nu_1\}$, respectively, as follows

$$\begin{aligned} \|k(t, z) - k_1(t, z_1)\| &\leq \gamma_2 \|z(t) - z_1(t)\| \\ \|k(t, \nu) - k_1(t, \nu_1)\| &\leq \gamma_3 \|\nu(t) - \nu_1(t)\| \end{aligned}$$

Where γ_2 and γ_3 are defined in (13). Therefore, the Lipschitz conditions are satisfied for k_1, k_2 and k_3 . In addition, since $0 \leq M = \max\{r_1, r_2, r_3\} < 1$, the kernels are contraction. $\square$

PDF Compressor Free Version

From (III), we have

$$\begin{cases} x(t) = x(0) + \Omega(\rho_1)k_1(t, x) + \omega(\rho_1) \int_0^t k_1(y, x)y \\ z(t) = z(0) + \Omega(\rho_2)k_2(t, z) + \omega(\rho_2) \int_0^t k_2(y, z)y \\ \nu(t) = \nu(0) + \Omega(\rho_3)k_3(t, \nu) + \omega(\rho_3) \int_0^t k_3(y, \nu)y \end{cases}$$

Now we introduce the following recursive formulas

$$\begin{cases} x_n(t) = \Omega(\rho_1)k_1(t, x_{n-1}) + \omega(\rho_1) \int_0^t k_1(y, x_{n-1})y \\ z_n(t) = \Omega(\rho_2)k_2(t, z_{n-1}) + \omega(\rho_2) \int_0^t k_2(y, z_{n-1})y \\ \nu_n(t) = \Omega(\rho_3)k_3(t, \nu_{n-1}) + \omega(\rho_3) \int_0^t k_3(y, \nu_{n-1})y \end{cases}$$

The differences between the consecutive terms for the recursive formulas can be written as

$$\begin{aligned} \varphi_n(t) &= x_n(t) - x_{n-1}(t) \\ &= \Omega(\rho_1)(k_1(t, x_n) - k_1(t, x_{n-1})) + \omega(\rho_1) \int_0^t (k_1(y, x_{n-1}) - k_1(y, x_{n-2}))y. \\ \psi_n(t) &= z_n(t) - z_{n-1}(t) \\ &= \Omega(\rho_2)(k_2(t, z_n) - k_2(t, z_{n-1})) + \omega(\rho_2) \int_0^t (k_2(y, z_{n-1}) - k_2(y, z_{n-2}))y. \\ \chi_n(t) &= \nu_n(t) - \nu_{n-1}(t) \\ &= \Omega(\rho_3)(k_3(t, \nu_n) - k_3(t, \nu_{n-1})) + \omega(\rho_3) \int_0^t (k_3(y, \nu_{n-1}) - k_3(y, \nu_{n-2}))y. \end{aligned}$$

Now we note that

$$(15) \quad x_n(t) = \sum_{i=1}^n \varphi_i(t), \quad z_n(t) = \sum_{i=1}^n \psi_i(t), \quad \nu_n(t) = \sum_{i=1}^n \chi_i(t)$$

So we have for φ , ψ and χ following inequalities

$$\begin{aligned} \|\varphi_n(t)\| &= \|x_n(t) - x_{n-1}(t)\| \\ &= \|\Omega(\rho_1)(k_1(t, x_n) - k_1(t, x_{n-1})) + \omega(\rho_1) \int_0^t (k_1(y, x_{n-1}) - k_1(y, x_{n-2}))y\| \end{aligned}$$

By the use of triangle inequality for norms to above relation, we obtain

$$\begin{aligned} \varphi_n(t) &= \|x_n(t) - x_{n-1}(t)\| \\ &\leq \Omega(\rho_1)\|k_1(t, x_n) - k_1(t, x_{n-1})\| + \omega(\rho_1) \int_0^t \|k_1(y, x_{n-1}) - k_1(y, x_{n-2})\|y \end{aligned}$$

Then, since the kernel k_1 satisfies the Lipschitz condition with Lipschitz constant γ_1 , we have

$$\begin{aligned} \|\varphi_n(t)\| &= \|x_n(t) - x_{n-1}(t)\| \\ &\leq \gamma_1 \Omega(\rho_1)\|x_{n-1} - x_{n-2}\| + \omega(\rho_1) \gamma_1 \int_0^t \|x_{n-1} - x_{n-2}\|y \end{aligned}$$

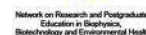
Thus we have

$$(16) \quad \|\varphi_n(t)\| \leq \gamma_1 \Omega(\rho_1)\|\varphi_{n-1}(t)\| + \omega(\rho_1) \gamma_1 \int_0^t \|\varphi_{n-1}(y)\|y$$

In a similar way, we have the following results

$$(17) \quad \|\psi_n(t)\| \leq \gamma_2 \Omega(\rho_2)\|\psi_{n-1}(t)\| + \omega(\rho_2) \gamma_2 \int_0^t \|\psi_{n-1}(y)\|y$$

$$(18) \quad \|\chi_n(t)\| \leq \gamma_3 \Omega(\rho_3)\|\chi_{n-1}(t)\| + \omega(\rho_3) \gamma_3 \int_0^t \|\chi_{n-1}(y)\|y$$



PDF Compressor Free Version

If there exist a $t_0 > 0$ such that the following inequalities hold:

$$(19) \quad \Omega(\rho_i)\gamma_i + \omega(\rho_i)\gamma_i t_0 < 1$$

for $i = 1, 2, 3$, then a system of solutions exists for the fractional model (8).

Proof. Since the functions $x(t)$, $z(t)$ and $\nu(t)$ are assumed to be bounded and each of the kernels satisfies a Lipschitz condition, the following relations can be obtained using by relations (16)-(18), recursively

$$(20) \quad \begin{cases} \|\varphi_n(t)\| \leq x(0)\|\Omega(\rho_1)\gamma_1 + \omega(\rho_1)\gamma_1 t\|^n, \\ \|\psi_n(t)\| \leq z(0)\|\Omega(\rho_2)\gamma_2 + \omega(\rho_2)\gamma_2 t\|^n, \\ \|\chi_n(t)\| \leq \nu(0)\|\Omega(\rho_3)\gamma_3 + \omega(\rho_3)\gamma_3 t\|^n \end{cases}$$

Relations (20) shows the existence and smoothness of the functions defined in (15). To complete the proof, we will prove that the functions $x_n(t)$, $z_n(t)$ and $\nu_n(t)$ convergence to a system of solutions of (8). We define $a_n(t)$, $b_n(t)$ and $c_n(t)$ as the reminder terms after n iterations as following

$$(21) \quad \begin{cases} x(t) - x(0) = x_n(t) - a_n(t) \\ z(t) - z(0) = z_n(t) - b_n(t) \\ \nu(t) - \nu(0) = \nu_n(t) - c_n(t) \end{cases}$$

Then, by the triangle inequality and the Lipschitz condition for k_1 , we have

$$\begin{aligned} \|a_n(t)\| &= \|\Omega(\rho_1)(k_1(t, x) - k_1(t, x_{n-1})) + \omega(\rho_1) \int_0^t (k_1(y, x) - k_1(y, x_{n-1}))y\| \\ &\leq \Omega(\rho_1)\|k_1(t, x) - k_1(t, x_{n-1})\| + \omega(\rho_1) \int_0^t \|k_1(y, x) - k_1(y, x_{n-1})\|\|y\| \\ &\leq \Omega(\rho_1)\gamma_1\|x - x_{n-1}\| + \omega(\rho_1)\gamma_1\|x - x_{n-1}\|t. \end{aligned}$$

With similar way, we have, we will have

$$\|a_n(t)\| \leq [(\Omega(\rho_1) + \omega(\rho_1)t)\gamma_1]^{n+1}\theta_1.$$

Then at t_0 , we have

$$(22) \quad \|a_n(t)\| \leq [(\Omega(\rho_1) + \omega(\rho_1)t_0)\gamma_1]^{n+1}\theta_1.$$

Now by using the Theorem (III), we obtain $\lim_{n \rightarrow \infty} \|a_n(t)\| = 0$. By the similar process as described above, we obtain the following results

$$(23) \quad \|b_n(t)\| \leq [(\Omega(\rho_2) + \omega(\rho_2)t_0)\gamma_2]^{n+1}\theta_2.$$

$$(24) \quad \|c_n(t)\| \leq [(\Omega(\rho_3) + \omega(\rho_3)t_0)\gamma_3]^{n+1}\theta_3.$$

Also we have, $\lim_{n \rightarrow \infty} \|b_n(t)\| = 0$ and $\lim_{n \rightarrow \infty} \|c_n(t)\| = 0$. Therefor the existence of the system (8) is proved. $\square$

System (8) with the initial conditions have a unique system of solutions if the following conditions holde:

$$(25) \quad (1 - \Omega(\rho_i)\gamma_i + \omega(\rho_i)\gamma_i) > 0$$

for $i = 1, 2, 3$, then a system of solutions exists for the fractional model (8).

Proof. Assume that $\{x_1(t), z_1(t), \nu_1(t)\}$ is another set of solutions of model (8) in addition to the solution set $\{x(t), z(t), \nu(t)\}$ proved to exist in Theorem (III) and (III). So we have

$$(26) \quad x(t) - x_1(t) = \Omega(\rho_1)(k_1(t, x) - k_1(t, x_1)) + \omega(\rho_1) \int_0^t (k_1(t, y) - k_1(t, y_1))y$$

Now by the norm of relation (26) we will have

$$(27) \quad \|x(t) - x_1(t)\| \leq \Omega(\rho_1)\|k_1(t, x) - k_1(t, x_1)\| + \omega(\rho_1) \int_0^t \|k_1(t, y) - k_1(t, y_1)\|\|y\|$$

PDF Compressor Free Version

By the Lipschitz condition for k_1 , we will have

$$(28) \quad \|x(t) - x_1(t)\| \leq \Omega(\rho_1)\gamma_1\|x(t) - x_1(t)\| + \omega(\rho_1)\gamma_1 t\|x(t) - x_1(t)\|$$

Now by algebraic computing, we have

$$(29) \quad \|x(t) - x_1(t)\|(1 - \Omega(\rho_1)\gamma_1 - \omega(\rho_1)\gamma_1 t) \leq 0.$$

Now by using the condition (25), we obtain

$$(30) \quad \|x(t) - x_1(t)\| = 0.$$

Finally we have $x(t) = x_1(t)$. With similar computing we have, $z(t) = z_1(t)$ and $\nu(t) = \nu_1(t)$. $\square$

IV. Equilibrium and reproduction number of model

We consider the following fractional order system have gave by Caputo-Fabrizio derivative:

$$(31) \quad {}^{CF}_a \mathcal{D}_t^\rho x(t) = Ax(t)$$

where $x(t) \in \mathbb{R}^n$, $A \in \mathbb{R}^{n \times n}$, and $0 < \rho < 1$.

The characteristic equation of system (31) is

$$(32) \quad \det(s(I - (1 - \rho)A) - \rho A) = 0.$$

If $\det(s(I - (1 - \rho)A) - \rho A)$ is invertible, then system (31) is asymptotically stable if and only if the real parts of the roots to the characteristic equation of system (15) are negative.

Proof. See [8]. $\square$

We can determine the equilibrium points of the model (8) by equating its right-hand side to zero, then we will obtain the following set of equations that determine the values of equilibria that denote by (ν^*, z^*) . For example if we put $\nu' = 0$, then we have

$$\begin{aligned} \beta(1-x)(1-\nu) - \delta\nu &= 0 \\ \Rightarrow \nu &= \frac{\beta(1-x)}{\beta(1-x) + \delta} = \frac{\beta(y+z)}{\beta(y+z) + \delta} \\ \Rightarrow \nu &= \frac{\beta z(1 + \frac{y}{z})}{\beta z(1 + \frac{y}{z}) + \delta} \end{aligned}$$

from second relation of (8) we have $\frac{y}{z} = \frac{\theta}{\mu}$, so we will have

$$\nu = \frac{\beta z(1 + \frac{\theta}{\mu})}{\beta z(1 + \frac{\theta}{\mu}) + \delta} = \frac{\beta \lambda z}{\beta \lambda z + \delta}$$

where $\lambda = 1 + \frac{\theta}{\mu}$. Also we have

$$(33) \quad \nu = \frac{z(\theta - h + h\lambda z)}{\alpha(1 - \lambda z)}$$

Suppose $x^* < \nu^*$ and $x^* < z^*$. If $\theta > h$ and $\mu > \theta$ then the endemic equilibrium point for system (8) is locally asymptotically stable. If $\theta \leq h$, the unique equilibrium point (x^*, z^*, ν^*) is locally asymptotically stable.

Proof. See [4]. $\square$

For $h = 0$ in model (8), by the $\lambda = 1 + \frac{\theta}{\mu}$ the basic reproductive number is

$$R_0 = \frac{\alpha\beta\lambda}{\theta\delta}$$

So the endemic equilibrium point is:

$$E^* = (x^*, z^*, \nu^*) = \left(1 - \frac{\theta(\lambda z^* - 1)}{\mu}, \frac{R_0 - 1}{R_0\lambda + \beta}, \frac{\theta}{\mu} \left(\frac{R_0 - 1}{R_0\lambda + \beta}\right), \frac{\theta(R_0 - 1)}{R_0\theta + \alpha\lambda}\right)$$

PDF Compressor Free Version

One can see more details in ([4, 8]). If $\theta \leq h$, then the origin is unstable and the non-trivial positive equilibrium point is locally asymptotically stable, if $x^* < \nu^*$ and $x^* < z^*$. If $\theta > h$, then we have two cases.

- (1) If $R_0 > 1$, the unique non-trivial equilibrium point is locally asymptotically stable, if $x^* < \nu^*$ and $x^* < z^*$, and the origin is locally unstable.
- (2) If $R_0 \leq 1$, then the origin is the unique equilibrium point of the system and it is locally asymptotically stable.

Proof. See ([4]) □

V. Conclusions

In this article, based on existing articles and research, we presented a new model of Chagas disease or American trypanosomiasis. Proving the existence and uniqueness of the response of the dynamic models of diseases is one of the most important goals of presenting and studying them. For this purpose, the existing mathematical tools should be used properly. In this article, we also proved the uniqueness and existence of the answer after presenting a new model of Chagas disease. We used mathematical analysis theorems, especially the fixed point theorem, to prove the uniqueness and the answer of the proposed new model.

References

- [1] Caputo M., Fabrizio M., (2015). A new definition of fractional derivative without singular kernel, Prog. Fract. Differ. Appl. 1, pages 73-85.
- [2] Clauson M., Harrison A., Shuman L., Spagnuolo A. M., (2012). Analysis of the steady states of a mathematical model for Chagas disease, Involve 5:3, pages 237-246.
- [3] Das P., Mukherjee D., Qualitative study of a model of Chagas' disease, Mathematical and Computer Modelling 43 (2006) 413-422.
- [4] Jorge X. Velasco-Hernandez, (1991). An epidemiological model for the dynamics of Chagas' disease. BioSystems, 26, pages 127-134.
- [5] Jorge X. Velasco-Hernandez, (1994). An model for Chagas' disease involving transmission by Vectors and Blood transfusion. Theoretical Population Biology, 46, pages 1-31.
- [6] Hidayat D., Nugraha E. S, Nuraini N., (2018). A mathematical model of Chagas disease transmission, AIP Conference Proceedings.
- [7] Hou H.-F., Chen R., Wang X.-Y., (2016). Modelling and stability of HIV/AIDS epidemic model with treatment. Appl. Mathematical Modelling, 40, pages 6550-6559.
- [8] Li H., Cheng J., Li H.-B., Zhong S.-M., (2019). Stability analysis of a fractional-order linear system described by the Caputo-Fabrizio derivative, Mathematics, No. 7.
- [9] Kot M., (2001). Elements of Mathematical Ecology, Cambridge University Press, Cambridge.
- [10] Owolabi K. M., Atangana A., (2019). Numerical Methods for Fractional Differentiation, Springer, Singapore..



Analysis of Two-Species Competition Model

S. Karimi, F. H. Ghane

Department of Mathematics, Ferdowsi University of Mashhad, Mashhad, P.O.Box 1159-91775, Iran

ghane@math.um.ac.ir

Abstract— A two-species competition model whose density-dependent growth functions are exponential and rational is analyzed in discrete systems. In this way, changing the geometry of the basin of attraction by changing one of the system's parameters is discussed and it is shown that changing one of the parameters leads to a sequence of different bifurcation. One of the things that have received the most attention is that the basin of attraction is riddled. The tool with which the riddle conditions of an attractor are examined is the Lyapunov exponent.

Keywords—competition model, riddled basin of attraction, normal Lyapunov exponent.

I. Introduction

Here, we study a two-species competition model in which the density dependent growth functions are both exponential and rational. This competition model is a difference equation system of the form

$$(1) \quad F_{c_1} \begin{pmatrix} x \\ y \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} x \exp(2.8 - 0.1(x + y)) \\ \frac{c_1 y}{(x + y + 1.2)} \end{pmatrix}.$$

where c_1 is a positive parameter. The species with the rational growth function possesses a single non-trivial equilibrium density which is always stable but species with the exponential growth function produces chaos. [1] observed that the competition model given by (1), for some choice of parameter, has an attractor A with a riddled basin of attraction.

When a riddled basin occurs, for every initial condition in the basin of one attractor there are arbitrary near conditions which tend to the basin of any of the other attractors.

To prove the basin $\mathcal{B}(A)$ is riddled, the following two facts must be verified:

- (1) there exists a set of points of positive measure that are attracted to A ;
- (2) sufficiently many points are repelled from A .

Lyapunov exponents allow us to verify these conditions.

Here, we analyse the population model (1) and estimate the range of values of the parameter c_1 such that the attractor A is asymptotically stable, has a riddled basin, or becomes a chaotic saddle. Moreover, we show that by varying the normal parameter c_1 , the system undergoes a sequence of bifurcations including a “blowout bifurcation”, and a “bifurcation to normal repulsion”.

II. The riddled basin and blowout bifurcation

Definition II.1. An attractor A has a *riddled basin* if for all $x \in \mathcal{B}(A)$ and $\varepsilon > 0$, one has

$$(2) \quad m(B_\varepsilon(x) \cap \mathcal{B}(A))m(B_\varepsilon(x) \cap \mathcal{B}(A)^c) > 0.$$

PDF Compressor Free Version

An compact invariant set A is called an *asymptotically stable attractor* if it is Lyapunov stable and the basin of attraction $\mathcal{B}(A)$ contains a neighbourhood of A . An invariant transitive set A is a *chaotic saddle* if there exists a neighbourhood U of A such that $\mathcal{B}(A) \cap U \neq \emptyset$ but $m(\mathcal{B}(A)) = 0$.

The next theorem is our main result.

Theorem II.2. ([3, Theorem 3]) Consider the smooth parametric family F_{c_1} given by (1) and the invariant set A which is an asymptotically stable attractor for $F_{c_1}|_N$. Then, under $F_{c_1} : \mathbb{R}^2 \rightarrow \mathbb{R}^2$, the following possibilities might occur:

- The invariant set A is an asymptotically stable attractor, whenever $0 < c_1 < 1$.
- A is a Milnor (essential) attractor whenever $c_1 < 20.28$. In addition, A is a Milnor attractor with riddling basin whenever $20.24 < c_1 < 20.30$.
- A is a chaotic saddle whenever $20.35 < c_1 < 29.2$.

Definition II.3. For the smooth parametric family F_{c_1} given by (1) with the normal parameter c_1 , we say that (see Definition 3.8 of [2])

- $\tilde{c}_1$ is a “point of loss of asymptotic stability” if $\Lambda_{max} < 0$ for $c_1 < \tilde{c}_1$ and $\Lambda_{max} > 0$ for $c_1 > \tilde{c}_1$.
- $\tilde{c}_1$ is a “blowout bifurcation point” if $\Lambda_{SBR} < 0$ for $c_1 < \tilde{c}_1$ and $\Lambda_{SBR} > 0$ for $c_1 > \tilde{c}_1$.
- $\tilde{c}_1$ is a “point of bifurcation to normal repulsion” if $\lambda_{min} < 0$ for $c_1 < \tilde{c}_1$ and $\lambda_{min} > 0$ for $c_1 > \tilde{c}_1$.

Corollary II.4. ([3, Corollary 3.1]) For the parametric family F_{c_1} given by (1) and the invariant set A as above, there exist parameter values $1 < c_a < c_b < c_c < 29.2$ such that F_{c_1} possesses the following bifurcations:

- there exists a loss of asymptotic stability at c_a ;
- there exists a blowout bifurcation at c_b ;
- there exists a bifurcation to normal repulsion at c_c .

III. The existence of a riddled basin

Systems with multiple attractors and riddling basin of attractions have sensitive dependence on initial conditions and small variations in initial conditions induce a switch between the different asymptotic attractors.

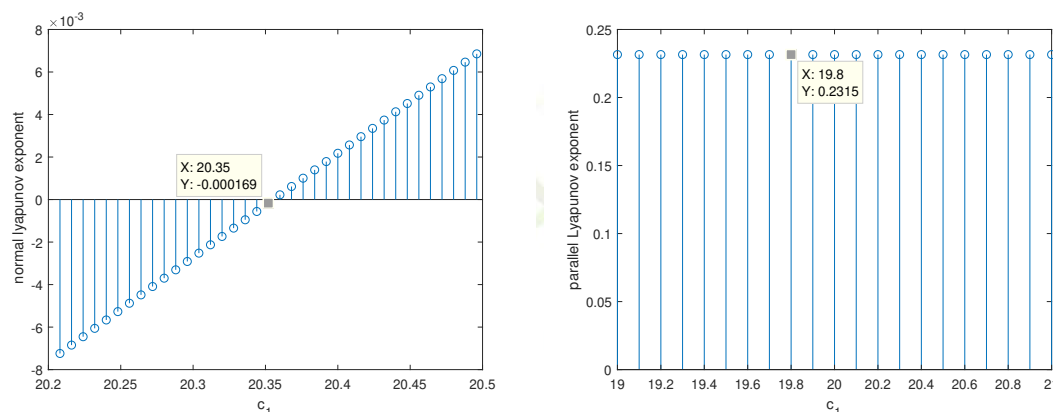


Fig. 1. Bifurcation diagrams for Lyapunov exponents

Here, we examine the behavior of the path F_{c_1} to show that it can verify the emergence conditions of riddled basins for some values of c_1 . The dynamic of such system is described by two Lyapunov exponents: the first is the parallel Lyapunov exponent which describe the evolution on the x -axis (as an invariant set), which must be positive, and the other is the normal Lyapunov exponent which characterizes [1, 2] the evolution transverse to the x -axis. If the normal Lyapunov exponent is negative [1], then A is a Milnor attractor and its basin has positive Lebesgue measure. This causes the attractor A is transversely stable in the phase space $\mathbb{R}^2$.

PDF Compressor Free Version

Fig. 1 shows the evolution of the Lyapunov exponents of the model by varying the parameter c_1 . For some parameter region, these figures display the occurrence of riddled basins. Indeed, Fig. 1 illustrates that if $20.24 < c_1 \leq 20.30$, then the typical orbits on A , for infinitesimal perturbations, having the negative normal Lyapunov exponents.

For occurrence the riddled basin, we must show that the normal Lyapunov exponent, although negative for almost any orbit on A , experiences finite time fluctuations that are positive. Verifying of this condition can be done by computing the finite-time Lyapunov exponents.

Fig. 2 shows that if $20.24 < c_1 \leq 20.30$, the finite time fluctuations of the normal Lyapunov exponent are positive. We refer to the previous section that we have shown the existence of a period sink p of period two for $19 < c_1 < 21$. By these observations, for parameter values $20.24 < c_1 \leq 20.30$, the riddled basins occur.

Fig. 2 displays the fluctuations in finite time estimates of $\lambda_{\perp}$.

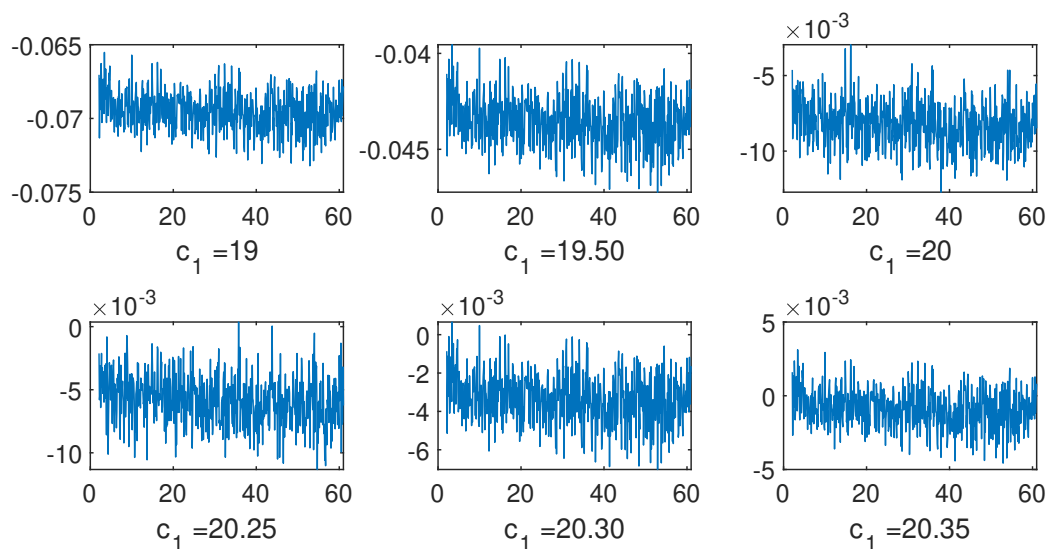


Fig. 2. The fluctuations in finite time estimates of $\lambda_{\perp}$.

References

- [1] Alexander, J. C., Yorke, J. A., You, Z. & Kan, I. [1992] "Riddled basins," *International Journal of Bifurcation and Chaos*. **2(04)**, 795–813.
- [2] Ashwin, P., Buescu, J. & Stewart, I. [1996] "From attractor to chaotic saddle: a tale of transverse instability," *Nonlinearity*. **9(3)**, 703–738.
- [3] Karimi, S., Ghane, F. H., [2020] "Analysis of Coexistence and Extinction in a Two-Species Competition Model," *International Journal of Bifurcation and Chaos*. **30 (16)**, 2050248.

A survey of kernels in Hilbert space and applied purpose in machine learning

1st Meghdad Mirebrahimi¹, 2nd Mohsen Alimohammadi²

¹ Faculty of Mathematical Sciences, University of Mazandaran, Babolsar, Iran

² Faculty of Mathematical Sciences, University of Mazandaran, Babolsar, Iran

me.mirebrahimi@gmail.com

Abstract—Machine learning (ML) refers to a set of numerous methods and algorithms which build the models based on the past, known as observed data, in order to classify, predict and make decisions. In the other word, a model is built through the training data and then it is able to recognize the new one. According to the kind of the input and feedback, ML methods are divided into four main categories such as supervised learning, unsupervised learning, reinforcement learning and deep learning. Each one includes the various tools with their different corresponding applications. For example, in precision Medicine, to diagnose malignant and benign cancers based on the size of tumor; to make automated personalized insulin pumps (artificial pancreas) in order to control the blood sugar, are among the applications of ML with different tools. One of the tools in supervised learning for classification is support vector machine (SVM) where in an inner product space, we explore a hyperplane via optimization. Since usually, finding a linear classifier is not possible, we map the points to higher dimensional feature space. Furthermore, to reduce the computations, we use a kernel instead of the feature map. In this work, we present a variety of motivation examples for applied and theoretical purposes of ML tools, in particular SVM. Moreover, we review the definition of kernel in Hilbert space and how to build new types such as polynomials and Gaussian families. Finally, we study a generic definition and framework of construction of reproducing kernel Hilbert spaces.

Keywords—Machine learning, support vector machine, feature map, reproducing kernel Hilbert spaces

References

- [1] Drewnik, M., Miller, T. & Pasternak-Winiarski, Z. Reproducing Kernel Hilbert Space Associated with a Unitary Representation of a Groupoid. *Complex Anal. Oper. Theory* **15**, 91 (2021)
- [2] B. Scholkopf and A. J. Smola, Learning with Kernels: Support Vector Machines, Regularization, Optimization, and Beyond, MIT Press, Cambridge, Massachusetts, 2002.
- [3] Paulsen, V.I., Raghupathi, M.: An Introduction to the Theory of Reproducing Kernel Hilbert Spaces. Cambridge University Press, Cambridge (2016).
- [4] Q. Ye, Support vector machines in reproducing kernel Hilbert spaces versus Banach spaces, Approximation Theory XIV: San Antonio 2013, 377–395.
- [5] N. Aronszajn, Theory of reproducing kernels, Trans. Amer. Math. Soc. 68 (1950), 337–404.

Using Data Envelopment Analysis for Environment Assessment

1st Marzieh Moradi Daleni,

¹ Department of Mathematics, Neyriz Branch, Islamic Azad University, Neyriz, Iran

Marziehmoradi99@yahoo.com



Network on Research and Postgraduate Education in Biophysics, Biotechnology and Environmental Health

Abstract—Data envelopment analysis (DEA), is a mathematical technique to evaluate the performance of various organization in public and private sector. DEA is a powerful nonparametric engineering tool for estimating technical efficiency and production capacity of service units. The healthcare organization is a basic factor for any community, as it highly acts on the socioeconomic development of any country. Beginning of coronavirus disease 2019 (COVID-19) was initial reported in December 2019. Until now, many medicines and plans have been used in the cure of the illness. The COVID-19 became a pandemic around the world and has giant effect on our industrial and social systems, particularly on the healthcare system. To examine a relationship between healthcare and energy sectors in the COVID-19 era, we propose a holistic application of Data Envelopment Analysis for Environmental Assessment (DEA-EA) to assess the COVID-19 response performance of OECD (Organization for Economic Co-operation and Development) nations and investigate whether health insurance systems contribute to the performance. In the DEA-EA, we should incorporate undesirable outputs, while the former outputs need to be maximized, the latter ones need to be minimized in the assessment of healthcare system performance.

Keywords—Data Envelopment Analysis, healthcare Systems, Environmental Assessment, COVID-19 Pandemic.

I. INTRODUCTION

Data envelopment analysis (DEA) is a powerful technique in productivity management. It is a linear programming based methodology introduced by Charnes et al. [1] for measuring the relative efficiency of decision making units (DMUs). Specifically, DEA measures the efficiency of the i -th DMU under evaluation relative to the other DMUs of the set. DMUs use multiple inputs to produce multiple outputs, which can be measured in different units, such as financial institutions and health systems.

Covid-19 is an infectious disease, which initially appeared in Wuhan, in December 2019. This disease is a cause of novel coronavirus, which influences the respiratory system. It caused the outbreak of a Worldwide pandemic due to its fast spread and the unavailability of vaccines or specific treatment.

Indeed, the healthcare systems' efficiency improvement has been one of the main concerns of all developed countries. It is worth studying the performance of these systems in facing Covid-19. DEA is an efficiency measurement method, which is incorporated in many applications, among these is comparing the healthcare systems' performance of different countries. To explore such concerns, this study takes a two-stage approach. We measure each nation's COVID-19 response performance by proposing a novel application of DEA for Environmental Assessment (DEA-EA) at the first stage. Then, we examine statistical relationships between the performance and mobility (as a proxy for energy consumption/supply) and consider that the transportation sector is a major consumer of energy while being impacted the most by the COVID-19 prevention and control measures at the second stage. To partly deal with the methodological difficulty in the first-stage assessment, this research attempts to apply DEA-EA, as a practical method, which allows us to deal with multiple inputs and outputs (undesirable and desirable outputs) based on linear programming and to produce efficiency scores (generally between 0 and 1) as an indicator for performance.

PDF Compressor Free Version



II. LITERATURE

Data Envelopment Analysis (DEA)

DEA, suggested by Charnes et al. [1], is a method for measuring the efficiency of DMUs using linear programming techniques to “envelop” observed input–output vectors as tightly as possible. One main advantage of DEA is that it allows several inputs and several outputs to be considered at the same time. The DEA models can provide efficiency scores scaled to a maximum value of 1 for efficient DMUs and can inform the DM of the amount of percentage by which an inefficient DMU should decrease its inputs and/or increase its outputs in order to become efficient. It also provides reference units known as composite or virtual units which lie on the efficient frontier and are used as target units for inefficient DMUs to benchmark against. The production process for each DMU involves using a set of inputs to produce a set of outputs. Each producer has varying levels of inputs and gives varying levels of outputs. DEA assumes that either making more output with the same input or making the same output with less input is a criterion of efficiency. In the presence of undesirable outputs, DMUs with more good (desirable) outputs and less bad (undesirable) outputs (relative to less input resources) should be recognized as efficient. For example, if there are inefficiencies in the production process, the outputs of wastes and pollutants (which are undesirable) should be reduced to improve the performance various transformation techniques have been proposed in the literature for dealing with desirable inputs and undesirable outputs. Consider an n -DMUs set, each consuming m different inputs to produce s different outputs. The relative efficiency of a DMU is defined as the ratio of its total weighted output to its total weighted input, subjected to lie between zero and the unity. Mathematically, the efficiency score of a particular DMU₀, i.e., E_0 , is obtained by solving the following so-called CCR model:

$$\begin{aligned} \min \quad & h_0 = \sum_{i=1}^m v_i x_{ij_0} \\ & \sum_{i=1}^m v_i x_{ij} - \sum_{r=1}^s u_r y_{rj} \geq 0 \quad j = 1, \dots, n \\ & \sum_{r=1}^s u_r y_{rj_0} = 1 \quad u_r, v_i > 0 \quad \text{for all } r, i \end{aligned} \quad (1)$$

u_r is the weight parameter for output r and v_i the weight parameter for input i . $e_0 = 1/h_0$ denotes the optimal technical efficiency score with a possible range of $0 \leq e_0 \leq 1$ obtained from solving the DEA model. The efficiency score of $e_0 = 1$ shows the DMU as technical efficient and $0 < e_0 < 1$ reveals the presence of technical inefficiency. Here, each DMU can be evaluated by setting itself as the optimal objective function of DMU₀ and is allowed freedom by the DEA model in assigning the set of output weights u_r and input weights v_i , which will render the DMU as efficient as possible. In other words, the efficiency measure e_0 is optimized within the constraints for each of the n DMUs. In the output-orientated CCR primal model (1), the weighted outputs are fixed to unity and the weighted inputs minimized. The output weights u_r and input weights v_i are adjusted accordingly to generate an efficiency score. While the CCR primal model can generate both an efficiency score and the optimal output weights u_r and input weights v_i , the CCR dual model can be used to generate not only the efficiency score but also the composite inputs and outputs that the observed DMU₀ should benchmark against. The output-orientated CCR dual model is given as follows:



PDF Compressor Free Version



Network on Research and Postgraduate Education in Biophysics, Biotechnology and Environmental Health

$$\begin{aligned} \max \quad & h_0 = \theta_{j_0} \\ & \theta_{j_0} y_{rj_0} - \sum_{j=1}^n \lambda_j y_{rj} \leq 0 \quad r = 1, \dots, s \\ & \sum_{j=1}^n \lambda_j x_{ij} = x_{ij_0} \quad i = 1, \dots, m \\ & \lambda_j \geq 0 \quad \text{for all } j \end{aligned} \quad (2)$$

In the output-orientated *CCR* dual model (2), for each observed *DMU*₀ an imaginary composite unit is constructed that outperforms *DMU*₀. λ_j is the reference weight for *DMU*_j $j = 1, \dots, n$ and $\lambda_j > 0$ means that *DMU*_j is used to construct the composite unit for *DMU*₀. The composite unit consumes at most the same inputs as *DMU*₀ and produces outputs that are at least equal to a proportion θ_{j_0} of the outputs of *DMU*₀. The parameter θ_{j_0} indicates by how much *DMU*₀ has to proportionally increase its outputs to become efficient. The inverse of θ_{j_0} is the efficiency score of *DMU*₀. The increase is employed concurrently to all outputs and results in a radial movement towards the envelopment surface.

Note that the above models are based on constant returns to scale (CRS). This, however, disregards economies of scale. Variable returns to scale in efficiency analysis were taken into account in another version of DEA model developed by Banker et al. [2], called the *BCC* model which is different from the *CCR* model in that the former has an additional convexity constraint of all λ_j restricted to sum to 1 in the dual case. Note, the *CCR* and *BCC* models only provide the radial measure of technical efficiency. Since the very beginning of DEA studies, various extension of the *CCR* model have been proposed, among which the *BCC* (Banker-Charnes-Cooper) model is representative. The *BCC* model has its production possibility set and production frontiers different from *CCR* model *BCC* model is presented as follows:

$$\begin{aligned} \max \quad & \beta_p \\ & \sum_{j=1}^n \lambda_j x_{ij} \leq x_{ip} \quad i = 1, \dots, m \\ & \sum_{j=1}^n \lambda_j y_{rj} = \beta_p y_{rp} \quad r = 1, \dots, s \\ & \sum_{j=1}^n \lambda_j = 1 \\ & \lambda_j \geq 0 \quad \text{for all } j \end{aligned} \quad (3)$$

BCC introduced variable returns to scale (VRS) which envelops data more tightly than constant returns to scale (CRS). This model is an output-oriented *BCC* model where an efficiency score is generated for a *DMU* by maximizing outputs with limited inputs and for each observed *DMU*_p an imaginary composite unit is constructed that outperforms *DMU*_p. Also, λ_j represents the proportion for which *DMU*_j is used to construct the composite unit for *DMU*_p. In model (3), the composite unit consumes at most the same levels of inputs as *DMU*_p and produces outputs that are at least equal to a proportion β_p of the

PDF Compressor Free Version



outputs of DMUp with $\beta_p \geq 1$. The inverse of β_p is the efficiency score of DMUp. If $\beta_p > 1$, DMUp is not efficient and the parameter bp indicates the extent by which DMUp has to increase its outputs to become efficient. There is no unique model in the literature for handling DEA problems with coexisting desirable and undesirable outputs. In the variable return to scale environment, Seiford and Zhu(2002) have proposed a method that first multiplies each undesirable output by -1 and then finds a proper translation vector to let all negative undesirable outputs be positive. This approach is very simple and easy to understand. Also, it maintains the current property of production. Therefore, we employ this approach in the MOLP method proposed in this study Suppose we have n DMUs and each DMUj produces s_1 desirable outputs $y_{rj}^g (r = 1, \dots, s_1)$ and s_2 undesirable outputs $\bar{y}_{tj}^b (t = 1, \dots, s_2)$ using m inputs $x_{ij} (i = 1, 2, \dots, m)$.

$$\begin{aligned} \max \beta_p \\ \sum_{j=1}^n \lambda_j x_{ij} &\leq x_{ip} \quad i = 1, \dots, m \\ \sum_{j=1}^n \lambda_j y_{rj}^g &\geq \beta_p y_{rp}^g \quad r = 1, \dots, s_1 \\ \sum_{j=1}^n \lambda_j \bar{y}_{tj}^b &\geq \beta_p \bar{y}_{tp}^b \quad t = 1, \dots, s_2 \\ \sum_{j=1}^n \lambda_j &= 1 \\ \lambda_j &\geq 0 \quad \text{for all } j \end{aligned} \quad (4)$$

$$\text{Where } \bar{y}_{ij}^b = \bar{y}_{ij}^b + u_i > 0$$

For each inefficient DMUp, we define a reference set $E_p = \{\lambda_j^* | \lambda_j^* > 0, j = 1, \dots, n\}$ where $\lambda^* = (\lambda_1^*, \lambda_2^*, \dots, \lambda_n^*)$ Is the optimal solution of (4), in this case, the following point on the efficient frontier is used to evaluate the performance of DMUp and can be regarded as a target unit for the inefficient unit DMUp $\left(\sum_{j \in E_p} \lambda_j^* x_{ij}, \sum_{j \in E_p} \lambda_j^* y_{rj}^g, \sum_{j \in E_p} \lambda_j^* \bar{y}_{tj}^b \right)$ This target unit usually does not include a DM's preference structure or value judgments. An interactive MOLP could be used to address this deficiency.

Applications of DEA to Assessment of Healthcare Performance

Efficiency has been one of the important criteria in the various types of decision making processes, particularly in evaluating the performance of Decision-Making Units (DMUs). Since DEA was developed to compute the efficiency scores of DMUs with multiple inputs and outputs and provide a holistic nonparametric approach, it has been applied to both public and private entities. Healthcare entities are one of the examples and DEA has been used for assessing the performance of hospitals/clinics at an organizational level, states/provinces at a regional level, and countries at a national level.

As COVID-19 became a pandemic and has huge impacts on our societies, each country has been struggling in protecting its people from suffering and dying from COVID-19 symptoms [2]. They are desperate in forcing people to keep social distancing and securing not only human capital (e.g., doctors and nurses) but also materials (e.g., hospital beds) to prevent COVID-19 from spreading and to treat COVID-19 cases better. It requires a high degree of efficiency in many aspects. For instance, it is important to understand and determine how to triage patients, how to allocate healthcare personnel, and how to produce



Network on Research and Postgraduate Education in Biophysics, Biotechnology and Environmental Health

PDF Compressor Free Version



and distribute necessary goods such as respirators and masks more efficiently not only at a hospital level but also at a national level [3,4].

From this perspective, it makes sense to assess each nation's healthcare systems by efficiency in managing the COVID-19 crisis. It also suggests that DEA may act as a vehicle to measure the efficiency scores. This study points out that the previous DEA studies applied to healthcare systems have a methodological problem. Their research tool was a standard DEA model, often referred to as ratio form, which can deal with desirable outputs only. For instance, most of the previous efforts have looked into the performance of country-level healthcare systems with a focus on maximizing life expectancy or survival rate (as a transformation of mortality rate that needs to be minimized). To address this issue, we need to separate outputs into desirable and undesirable categories, both of which have opposite directions for optimization. In our COVID-19 context, for example, the number of recoveries should be maximized but the number of deaths should be minimized. The two types of outputs are unified together in a DEA-EA that is different from the classical DEA and contains two different efficiency frontiers. One of the two frontiers is for desirable outputs and the other is for undesirable outputs. The type of DEA applications cannot be found in the conventional use of DEA models. To our best knowledge, furthermore, the DEA-EA approach has not been used in a healthcare context.

In this study we consider policy insights about the energy and environment sectors that are now in highly uncertain times (characterized by the COVID-19 pandemic). We combine a new methodological application of DEA-EA in the public health context, which is used together with a Linear Growth Model (LGM: measuring a mobility level of transportation as a measure of major energy consumption). We empirically examine the associations between the COVID-19 response performance, health insurance systems, and mobility at a national level so that this research explores the relationship between COVID-19 and energy issues. Prior to the COVID-19 crisis, there has been a paucity of literature on the relationship between the public health sector and the energy and environment sectors because most diseases tend to be epidemic or endemic (locally confined) rather than pandemic (globally spread). They had relatively minimal effects on these sectors in a global scale. Meanwhile, COVID-19, among other diseases, had unique impacts on them through the transportation sector (by reducing mobility). In the aftermath of the pandemic, for instance, international mobility (e.g., via air transportation) has dramatically decreased and the consumption of airplane fuel and the greenhouse gas emission from the airline industry both have curtailed.

III. METHOD

DEA-EA

In the two-stage analytic framework, we first apply DEA-EA to assess each nation's COVID-19 management performance and then a linear growth modeling approach to test statistical associations between the COVID-19 response performance and mobility. At the first stage, particularly, we use DEA-EA, one of the nonparametric techniques, which has some advantages over other parametric techniques. For instance, the approach does not assume any specific functional forms relating inputs and outputs. Furthermore, DEA-EA obtains a frontier (based on efficient DMUs) that acts as a benchmark for inefficient ones while parametric techniques tend to focus on means (demonstrating general tendency). In this study that seeks to evaluate DMU's performance, the advantages of DEA-EA are capitalized on. An important research question, particularly in the application of DEA-EA to public health context, is why the proposed approach can unify desirable (e.g., recoveries from COVID-19) and undesirable outputs (e.g., deaths induced by COVID-19), both of which have opposite directional vectors for performance betterment. This section mathematically describes the rationale. We also explain differences between efficiency and index measures. On occasion, DEA generates too many efficient DMUs, which make it difficult to rank DMUs, so that we introduce indexes as well as efficiencies.

We use Model (1) to measure the degree of unified efficiency of the k th DMU under natural disposability (N) where the first priority is betterment of desirable outputs and the second priority is reduction of undesirable outputs. In many previous studies that used the concept of natural disposability in the context of economic development, the maximization of operational aspects (e.g., gross domestic product) was



PDF Compressor Free Version

placed in a preferred position over the minimization of environmental ones (e.g., carbon emissions). In our public health context, the former was replaced by the positive aspects of COVID-19 response (e.g., the number of tests and recoveries) resulting from better diagnosis and higher-quality treatment while the latter is replaced by the negative aspects of COVID-19 response (e.g., the number of confirmed cases and deaths) stemming from a lower level of compliance to governments' COVID-19 measures and worse resource production/allocation. Under natural disposability, in other words, the maximization of desirable COVID-19 response outputs overrides the minimization of undesirable COVID-19 response outputs. To reflect on natural disposability, we particularly incorporate the status

of constant returns to scale (RTS: desirable outputs proportionally increase with inputs) [5]:

$$\begin{aligned} \max \quad & \xi + \varepsilon_S \left(\sum_{i=1}^m R_i^x d_i^{x-} + \sum_{r=1}^s R_r d_r + \sum_{f=1}^h R_f^b d_f^b \right) \\ \sum_{j=1}^n x_{ij} \lambda_j - d_i^{x-} &= x_{ik} \quad (i = 1, \dots, m) \\ \sum_{j=1}^n g_{rj} \lambda_j - d_r &= \xi g_{rk} = g_{rk} \quad (r = 1, \dots, s) \\ \sum_{j=1}^n b_{fj} \lambda_j + d_f^b &= \xi b_{fk} = b_{fk} \quad (f = 1, \dots, h) \\ \lambda_j &\geq 0 \quad (j = 1, \dots, n) \\ d_i^{x-} &\geq 0 \quad (i = 1, \dots, m) \\ d_r &\geq 0 \quad (r = 1, \dots, s) \\ d_f^b &\geq 0 \quad (f = 1, \dots, h) \end{aligned} \quad (5)$$

In other words, the degree x is an output-based measure that unifies G-based maximization and B-based minimization within the framework of Model (5). We measure the degree of unified efficiency (UEN_C^R) of the k th DMU under natural disposability by

$$UEN_C^R = 1 - \left[\xi^* + \varepsilon_S \left(\sum_{i=1}^m R_i^x d_i^{x-*} + \sum_{r=1}^s R_r d_r^* + \sum_{f=1}^h R_f^b d_f^{b*} \right) \right] \quad (6)$$

In a great body of existing literature that has used the concept of managerial disposability in the context of sustainable development, the minimization of environmental ones (e.g., carbon emissions) was placed in a preferred position over the maximization of operational aspects (e.g., GDP). In our public health context, the minimization of undesirable COVID-19 response outputs overrides the maximization of desirable COVID-19 response outputs. Shifting to managerial disposability that has an opposite priority, we change Model (5) under constant damages to scale (DTS: Undesirable outputs proportionally increase with inputs) as follows [6]:

$$\begin{aligned} \max \quad & \xi + \varepsilon_S \left(\sum_{i=1}^m R_i^x d_i^{x+} + \sum_{r=1}^s R_r d_r + \sum_{f=1}^h R_f^b d_f^b \right) \\ \sum_{j=1}^n x_{ij} \lambda_j - d_i^{x+} &= x_{ik} \quad (i = 1, \dots, m) \\ \lambda_j &\geq 0 \quad (j = 1, \dots, n) \\ d_i^{x+} &\geq 0 \quad (i = 1, \dots, m) \end{aligned} \quad (7)$$

The unified efficiency under managerial disposability is measured by the following Equation:



PDF Compressor Free Version

$$UEM_C^R = 1 - [\xi^* + \varepsilon_S \left(\sum_{i=1}^m R_i^x d_i^{x+*} + \sum_{r=1}^s R_r d_r^* + \sum_{f=1}^h R_f^b d_f^{b*} \right)] \quad (8)$$

where the inefficiency score and all slack variables are determined on the optimality of Model (7). The equation within the parenthesis is obtained from the optimality of Model (7). The unified efficiency under managerial disposability UEN_C^R is obtained by subtracting the level of inefficiency from unity. The model for index measurement under constant RTS becomes as follows:

$$\begin{aligned} \max \quad & \xi + \varepsilon_S \left(\sum_{i=1}^m R_i^x d_i^{x-} + \sum_{r=1}^s R_r d_r + \sum_{f=1}^h R_f^b d_f^b \right) \\ \text{s.t.} \quad & \sum_{j=1}^n x_{ij} \lambda_j - d_i^{x-} = x_{ia} \quad (i = 1, \dots, m) \\ & \sum_{j=1}^n g_{rj} \lambda_j - d_r - \xi g_{ra} = g_{ra} \quad (r = 1, \dots, s) \\ & \sum_{j=1}^n b_{fj} \lambda_j + d_f^b + \xi b_{fa} = b_{fa} \quad (f = 1, \dots, h) \\ & \lambda_j \geq 0 \quad (j \in J - a) \\ & d_i^{x-} \geq 0 \quad (i = 1, \dots, m) \\ & d_r \geq 0 \quad (r = 1, \dots, s) \\ & d_f^b \geq 0 \quad (f = 1, \dots, h) \end{aligned} \quad (9)$$

The degree of the index measure is determined by the following equation:

$$UIN_C^R = 1 - [\xi^* + \varepsilon_S \left(\sum_{i=1}^m R_i^x d_i^{x-*} + \sum_{r=1}^s R_r d_r^* + \sum_{f=1}^h R_f^b d_f^{b*} \right)] \quad (10)$$

where the inefficiency score and all slack variables are determined on the optimality of Model (10). The x may become negative on the optimality of Model (10). The equation within the parenthesis is obtained from the optimality. The unified efficiency under natural disposability (UEN_C^R) is obtained by subtracting the level of inefficiency from unity.

The proposed model under constant DTS becomes as follows:

$$\begin{aligned} \max \quad & \xi + \varepsilon_S \left(\sum_{i=1}^m R_i^x d_i^{x+} + \sum_{r=1}^s R_r d_r + \sum_{f=1}^h R_f^b d_f^b \right) \\ \text{s.t.} \quad & \sum_{j=1}^n x_{ij} \lambda_j - d_i^{x+} = x_{ik} \quad (i = 1, \dots, m) \\ & \lambda_j \geq 0 \quad (j \in J - a) \\ & d_i^{x+} \geq 0 \quad (i = 1, \dots, m) \\ & d_r \geq 0 \quad (r = 1, \dots, s) \\ & d_f^b \geq 0 \quad (f = 1, \dots, h) \end{aligned} \quad (11)$$

Model (3) measures the index of the DMU that may have the magnitude more than unity. So, it is not an efficiency

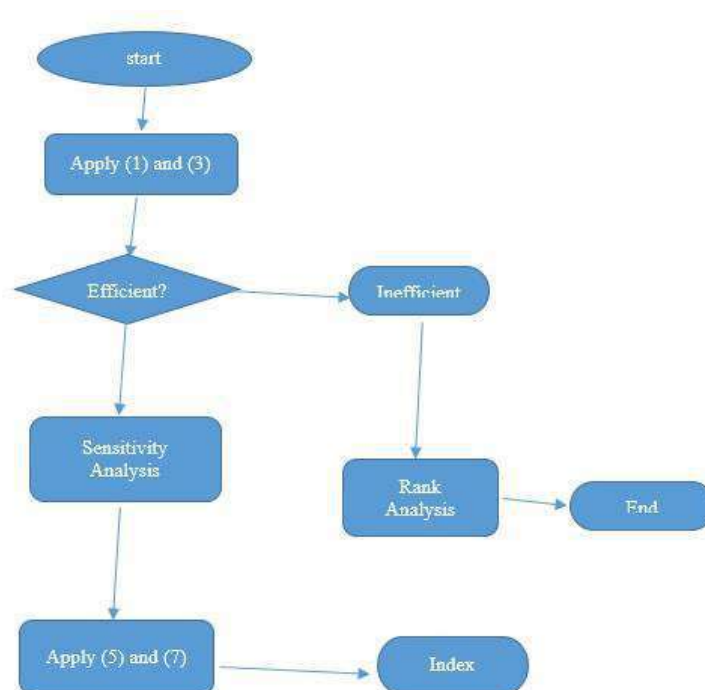
PDF Compressor Free Version

score (between 0: Fully inefficient and 1: Fully efficient) anymore, rather being an index measure that implies how much above the efficiency frontier. The degree of the index measure is determined by the following equation

$$UIM_C^R = 1 - [\xi^* + \varepsilon_S \left(\sum_{i=1}^m R_i^x d_i^{x+*} + \sum_{r=1}^s R_r d_r^{*} + \sum_{f=1}^h R_f^b d_f^{b*} \right)]$$

Computational Flow

Figure 3 depicts the computational flow of the proposed approach. We first apply Models (5) and (7) to all DMUs to compute their unified efficiency measures.



we apply Models (5) and (7) to efficient DMUs only to compute their unified index measures. Based on two-stage process, we rank all DMUs: Efficient ones by unified index measures and inefficient ones by unified efficiency measures. In the figure, we need to note that the indexes measured by Models (9) and (11) assume constant RTS and DTS to avoid an occurrence of computational infeasibility, respectively. The index measurement is conventionally referred to as sensitivity analysis. However, the previous literature does not include the existence of undesirable outputs and a directional vector of observed production factors in the framework. In the regard, the proposed approach is different from them.

IV. Conclusion

The COVID-19 became a global pandemic and has deep impacts on our economic and social systems, including healthcare, mobility, and energy/environment. We considered two different types of efficiency/index measures (UENc/UINc vs. UEMc/UIMc) and mobility measures. Testing the second hypothesis resulted in statistically significant relationships between the COVID-19 performance and mobility measures in our study nations. Specifically, there were positive relationships between the performance measures and mobility measures at all locations. Additionally, the results of linear growth

PDF Compressor Free Version

models reaffirmed that there were statistically significant relationships between COVID-19 response performance, health insurance systems, and mobility measures. this study notes two drawbacks. One of the two is that this study documents the DEA-EA practicality in offering policy implications about restructuring the healthcare system and preparation for clean/sustainable energy transition post-COVID-19, which has some limitations. We have discussed health insurance systems as a different condition at a national level, believing that healthcare access or coverage is a key to the better COVID-19 response performance.

V. References

- [1] A. Charnes, W. W. Cooper, and E. Rhodes, (1978), "Measuring the efficiency of decision making units," *European Journal of Operational Research*, vol. 2, no. 6, pp. 429-444
- [2] Ali, S.A.; Baloch, M.; Ahmed, N.; Ali, A.A.; Iqbal, A. The outbreak of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)-An emerging global health threat. *J. Infect. Public Health* **2020**, *13*, 644-646.
- [3] Truog, R.D.; Mitchell, C.; Daley, G.Q. The Toughest Triage—Allocating Ventilators in a Pandemic. *N. Engl. J. Med.* **2020**, *382*, 1973-1975
- [4] Emanuel, E.J.; Persad, G.; Upshur, R.; Thome, B.; Parker, M.; Glickman, A.; Zhang, C.; Boyle, C.; Smith, M.; Philips, J.P. Fair Allocation of Scarce Medical Resources in the Time of Covid-19. *N. Engl. J. Med.* **2020**, *382*, 2049-2055.
- [5] Sueyoshi, T.; Goto, M. Environmental Assessment on Energy and Sustainability by Data Envelopment Analysis; John Wiley & Sons: London, UK, 2018.
- [6] Sueyoshi, T.; Goto, M.; Snell, A. DEA environmental assessment: Measurement of damages to scale with unified efficiency under managerial disposability or environmental efficiency. *Appl. Math. Model.* **2013**, *37*, 300-7314.

استفاده از تحلیل پوششی داده ها برای ارزیابی محیطی

مرضیه مرادی دالینی^۱*

^۱ دانشکده ریاضی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد نیریز، نیریز، ایران

marziehmoradi99@yahoo.com

چکیده تحلیل پوششی داده ها (DEA)، یک تکنیک مدیریتی برای برآورد ارزیابی سازمان های مختلف خصوصی و عمومی می باشد. DEA یک ابزار مهندسی قوی برای برآورد کارایی تکنیکی و ظرفیت تولید واحدهای تحت ارزیابی می باشد. سازمان های مراقبت سلامتی از فاکتور های اصلی هر کشور می باشد، به طوری که بیشترین تاثیر را بر روی توسعه اقتصاد هر کشور می گذارد. کووید ۱۹ برای اولین بار در سال ۲۰۱۹ گزارش شد، تا کنون روش ها و دارو های بسیاری برای درمان این بیماری مورد استفاده قرار گرفته است. کووید ۱۹ در کل جهان گسترش و فراگیر شد به طوری که بیشترین تاثیر را بر روی سیستم های اقتصادی و اجتماعی بویژه سیستم درمان داشته است. با بررسی رابطه بین بخش های انرژی و تلاش جهت درمان در ویروس کرونا، یک برنامه کلی تحلیل پوششی داده ها برای ارزیابی محیطی (DEA-EA) و بررسی کووید ۱۹ در واکنش به اجرای سازماندهی به منظور تحلیل عملکرد اقتصادی جامعه و بررسی اینکه سیستم های سلامت چه سهمی در اجرای آن داشته اند. در تحلیل پوششی داده ها برای ارزیابی محیطی، خروجی های نامطلوب مورد استفاده قرار می گیرند، در حالی که در مدل های پیشین خروجی را ماکسیم می نمودیم اما در این تحقیق، در ارزیابی کارایی سیستم های سلامت کاهش خروجی نیز بررسی می گردد.

کلید واژگان: تحلیل پوششی داده ها، ارزیابی محیطی، سیستم های سلامتی، پاندمی کووید ۱۹



Ellipsoidal model of vascular tumor growth

Borzoo Nazari

Faculty of Engineering, University of Tehran, Tehran, Iran

borzoo.nazari@ut.ac.ir

Abstract— There are many models for vascular tumor growth. Due to mathematical complexities, the shape of tumor should have sufficient symmetries which enable us to calculate at least the main features of the tumor growth in the model under investigation. One of well treated geometries is that of the sphere model of tumor growth. For this model there are plenty of research which simulate the growth behavior of a wide range of tumor types with various layer structure. The motivation for such a simple model is related to the fact that almost all types of tumors are small spheres in early stages of growth. However, as we know, most of tumors have deviations from sphere in the last stage of growth. This encourage us to model it by some ellipsoid which is a better choice of geometrical model. Mathematically said, this type of model is more realistic and more complicated when we solve the related differential equations. After finding numerical solution to the corresponding model we found that the model is capable of answering to standard questions relating to the tumor growth specially giving an exact criteria for a tumor to be malignant or not. Stable states of the related differential equation is a large subgroup of Poincare symmetry and enable us to precisely choose variety of models more compatible with laboratory data.

Keywords—tumor growth, mathematical model, ellipsoidal model, stability, vascular

REFERENCES

- [1] John A. Adam, "A Simplified Mathematical Model of Tumor Growth," MATHEMATICAL BIOSCIENCES 81:1229-244 (1986).
- [2] S. Tabassum, Norhayati B. Rosli, Mazma S. A. B. Mazalan, "Mathematical Modeling of Cancer Growth Process: A Review," Journal of Physics: Conference Series 1366 (2019) 012018.
- [3] T. Roose, S. J. Chapman and Philip K. Maini, "Mathematical Models of Avascular Tumor Growth," SIAM Review 49 (2007), pp. 179-208.
- [4] Dorothy I. Wallace and Xinyue Guo, "Properties of tumor spheroid growth exhibited by simple mathematical models," Front Oncol. 2013; 3: 51

A Meshless Method for Solving the Space Fractional Schnakenberg Model Used to Biological Pattern Formation

^{1*} Marzieh Raei

¹ Department of Mathematics, Malek Ashtar University of Technology, Esfahan, Iran

marzie.raei@gmail.com

Abstract— This paper develops a meshless collocation technique based on the radial basis functions to simulate a famous two-dimensional reaction-diffusion system so-called Schnakenberg model with Riesz space fractional derivatives in developmental biology. The Schnakenberg system is one of the popular Turing pattern formations applied in biological pattern formation. In the suggested numerical procedure, the classical time derivatives are discretized by an implicit finite difference method. Then in the time-independent system of equations, the Riesz space fractional derivatives are approximated by Grünwald-Letnikov formula in space to achieve a numerical scheme. Finally, the presented procedure is implemented on a benchmark problem. The numerical results verify the accuracy and efficiency of the method.

Keywords—reaction-diffusion system, Schnakenberg model, biological pattern formation, Riesz fractional derivative, meshless method, radial basis functions

I. Introduction

The reaction-diffusion systems of equations are prevalent and widely used for modeling biological phenomena. This type of system has the beneficial property that causes generate pattern formation in biology. A method to produce stable spatial patterns is by the Turing instability in reaction-diffusion systems [1]. Schnakenberg proposed one of the interesting reaction-diffusion models in 1979 based on the hypothetical mechanism consisting of trimolecular autocatalytic reactions [2]. In this work, a two-dimensional reaction-diffusion Schnakenberg model by replacing the second order space derivatives with Riesz fractional derivative is specifically investigated as follows

$$(1) \quad \begin{cases} \frac{\partial u(x,y,t)}{\partial t} = \frac{\partial^\mu u(x,y,t)}{\partial |x|^\mu} + \frac{\partial^\mu u(x,y,t)}{\partial |y|^\mu} + \gamma(\alpha - u(x,y,t) + u^2(x,y,t)v(x,y,t)), & (x,y,t) \in \Omega \times (0,T), \\ \frac{\partial v(x,y,t)}{\partial t} = d_v \left(\frac{\partial^\nu v(x,y,t)}{\partial |x|^\nu} + \frac{\partial^\nu v(x,y,t)}{\partial |y|^\nu} \right) + \gamma(\beta - u^2(x,y,t)v(x,y,t)), & (x,y,t) \in \Omega \times (0,T), \end{cases}$$

with boundary and initial conditions

$$(2) \quad u(x,y,t) = 0, \quad v(x,y,t) = 0, \quad (x,y,t) \in \partial\Omega \times (0,T),$$

$$(3) \quad u(x,y,0) = u^0(x,y), \quad v(x,y,0) = v^0(x,y), \quad (x,y) \in \Omega,$$

where $u(x,y,t)$ and $v(x,y,t)$ are the two chemical concentrations, α and β are positive constants, γ is the positive scale parameter determined adequate to the dimensional of the computational domain, and d_v is the positive diffusion coefficient. Also, the term u^2v demonstrates nonlinear activation of u and nonlinear consumption for v , which describe the biological interpretation of the above model.

Moreover, $\frac{\partial^\mu u}{\partial |x|^\mu}$ and $\frac{\partial^\mu u}{\partial |y|^\mu}$ are Riesz fractional derivatives of order $1 < \mu \leq 2$ and $\frac{\partial^\nu u}{\partial |x|^\nu}$ and $\frac{\partial^\nu u}{\partial |y|^\nu}$ are Riesz fractional derivatives of order $1 < \nu \leq 2$. In general form, the Riesz fractional derivative

PDF Compressor Free Version

of order $n - 1 < \sigma \leq n$ in x direction is defined on $[a, b]$ as follows

$$(4) \quad \frac{\partial^\sigma}{\partial |x|^\sigma} u(x, y, t) = -\frac{1}{2 \cos \frac{\pi \sigma}{2}} [{}_a D_x^\sigma u(x, y, t) + {}_x D_b^\sigma u(x, y, t)]$$

The left and right Riemann-Liouville fractional derivatives in above formula can be defined as follows

$$(5) \quad \begin{aligned} {}_a D_x^\sigma u(x, y, t) &= \frac{1}{\Gamma(n-\sigma)} \frac{\partial^n}{\partial x^n} \int_a^x \frac{u(\eta, y, t)}{(x-\eta)^{\sigma-n+1}} d\eta \\ {}_x D_b^\sigma u(x, y, t) &= \frac{-1}{\Gamma(n-\sigma)} \frac{\partial^n}{\partial x^n} \int_x^b \frac{u(\eta, y, t)}{(\eta-x)^{\sigma-n+1}} d\eta \end{aligned}$$

where $\Gamma(\cdot)$ is Euler's gamma function. The above relations are also established for the Riesz fractional derivative in the y direction.

Some numerical methods have been suggested for solving such problems. Jannesari et al. proposed a meshfree numerical technique for solving the reaction-diffusion model [3]. Hammouch et al. solving the one-dimensional space-time fractional reaction-diffusion model [4]. Recently, pattern formation based on the fractional Laplacian has been studied analytically and numerically [5]. In this work, we apply an implicit finite difference procedure for time discretization. Then in the time-independent system, to approximate the Riesz fractional derivatives, the Grünwald-Letnikov formula is employed. The numerical results verify the accuracy and efficiency of the suggested numerical method.

II. Numerical Procedure

In this section, first, an implicit finite difference formulation is suggested to discrete the problem (1) in time direction. For this purpose, the time interval $[0, T]$ is uniformly decomposed into M sub-intervals $\bigcup_{j=0}^{M-1} [t^j, t^{j+1}]$ where $t^j = j\tau$, $j = 0, \dots, M$ and $\tau = T/M$ is time step size. The time integer derivative can be discretized at two sequential time levels $n+1$ and n as follows

$$(6) \quad \frac{\partial u(\mathbf{x}, t^{n+1})}{\partial t} = \frac{u^{n+1} - u^n}{\tau} + O(\tau), \quad \frac{\partial v(\mathbf{x}, t^{n+1})}{\partial t} = \frac{v^{n+1} - v^n}{\tau} + O(\tau),$$

Then by substituting $t = t^{n+1}$ in the system (1) and using the relations (6), the following relation is obtained:

$$(7) \quad \begin{cases} (1 + \tau\gamma)u^{n+1} - \tau \left(\frac{\partial^\mu u^{n+1}}{\partial |x|^\mu} + \frac{\partial^\mu u^{n+1}}{\partial |y|^\mu} \right) = \tau\gamma\alpha + \tau\gamma G^{n+1} + u^n, \\ v^{n+1} - \tau d_v \left(\frac{\partial^\nu v^{n+1}}{\partial |x|^\nu} + \frac{\partial^\nu v^{n+1}}{\partial |y|^\nu} \right) = \tau\gamma\beta - \tau\gamma G^{n+1} + v^n, \end{cases}$$

where $u^n = u(x, y, t^n)$ and $v^n = v(x, y, t^n)$ and $G^{n+1} = u^2(x, y, t^{n+1})v(x, y, t^{n+1})$.

Moreover, the first-order shifted Grünwald-Letnikov operators could be applied to approximate the left and right Riemann-Liouville fractional derivatives (5). Therefore, the space interval $[a, b]$ should uniformly decompose into N sub-intervals $\bigcup_{i=0}^N [x_i, x_{i+1}]$ where $x_i = a + ih_x$, $i = 0, \dots, N$ and $h_x = (b - a)/N$. Thus by substituting $x = x_i$ in the time-independent relations (7), we have [6]

$$(8) \quad \begin{aligned} {}_a D_x^\sigma u(x_i, y, t^{n+1}) &= \frac{1}{h_x^\sigma} \sum_{k=0}^{i+1} \omega_k^\sigma u(x_{i-k+1}, y, t^{n+1}) + O(h_x), \\ {}_x D_b^\sigma u(x_i, y, t^{n+1}) &= \frac{1}{h_x^\sigma} \sum_{k=0}^{N-i+1} \omega_k^\sigma u(x_{i+k-1}, y, t^{n+1}) + O(h_x), \end{aligned}$$

where $\omega_0^\sigma = 1$ and $\omega_k^\sigma = (1 - \frac{\sigma+1}{k})\omega_{k-1}^\sigma$. Also, there are similar discretized relations for $y_i = a + ih_y$ where $h_y = (b - a)/N$. Furthermore, the space Riesz fractional could approximate by using the discretized formulae (8) in x and y directions for fractional orders μ and ν . Therefore, by placing the shifted Grünwald-Letnikov approximation in the time-independent relations (7), the resulting finite difference equations are obtained as follows

$$(9) \quad \begin{cases} (1 + \tau\gamma)u_{i,j}^{n+1} - \tau \left(C_{x\mu} \left(\sum_{k=0}^{i+1} \omega_k^\mu u_{i-k+1,j}^{n+1} + \sum_{k=0}^{N-i+1} \omega_k^\mu u_{i+k-1,j}^{n+1} \right) + C_{y\mu} \left(\sum_{k=0}^{i+1} \omega_k^\mu u_{j,i-k+1}^{n+1} + \sum_{k=0}^{N-i+1} \omega_k^\mu u_{j,i+k-1}^{n+1} \right) \right) \\ = \tau\gamma\alpha + \tau\gamma G^{n+1} + u_{i,j}^n, \quad j = 1, 2, \dots, N, \\ v_{i,j}^{n+1} - \tau d_v \left(C_{x\nu} \left(\sum_{k=0}^{i+1} \omega_k^\nu u_{i-k+1,j}^{n+1} + \sum_{k=0}^{N-i+1} \omega_k^\nu u_{i+k-1,j}^{n+1} \right) + C_{y\nu} \left(\sum_{k=0}^{i+1} \omega_k^\nu u_{j,i-k+1}^{n+1} + \sum_{k=0}^{N-i+1} \omega_k^\nu u_{j,i+k-1}^{n+1} \right) \right) \\ = \tau\gamma\beta - \tau\gamma G^{n+1} + v_{i,j}^n, \quad j = 1, 2, \dots, N, \end{cases}$$

PDF Compressor Free Version

where $u_{i,j}^{n+1} = u^{n+1}(x_i, y_j)$, $C_{x\mu} = \frac{1}{2h_x^\mu \cos(\frac{\pi\mu}{2})}$, $C_{y\mu} = \frac{1}{2h_y^\mu \cos(\frac{\pi\mu}{2})}$, $C_{x\nu} = \frac{1}{2h_x^\nu \cos(\frac{\pi\nu}{2})}$ and $C_{y\nu} = \frac{1}{2h_y^\nu \cos(\frac{\pi\nu}{2})}$.

Now, we could perform the collocation meshless method based on radial basis function on the discretized relations (11) to approximate the numerical solutions $u(x, y, t)$ and $v(x, y, t)$. Therefore, we briefly review the meshless collocation method based on RBFs. In this method, the numerical solution of governing equations can be approximated by a linear combination of the RBFs as follows linear combination of the particular solutions of the given RBFs as follow:

$$(10) \quad u(\mathbf{x}) \simeq \hat{u}(\mathbf{x}) = \sum_{i=1}^n \lambda_i \Phi_i(\mathbf{x}), \quad \mathbf{x} \in \Omega,$$

where $\Phi_i(\mathbf{x}) = \|\mathbf{x} - \mathbf{x}_i\|$ and $\{\lambda_i\}$ are the undetermined coefficients. Also, in the current work, Φ is thin plate spline (TPS) radial basis function. By applying the collocation method for discretized equations (11) and boundary conditions (2), the following linear system of equations is obtained

$$(11) \quad \begin{cases} [(1 + \tau\gamma) \sum_{l=1}^N \Phi_l(x_i, y_j) - \tau \left(C_{x\mu} (\sum_{k=0}^{i+1} \omega_k^\mu \sum_{l=1}^N \Phi_l(x_{i-k+1}, y_j) + \sum_{k=0}^{N-i+1} \omega_k^\mu \sum_{l=1}^N \Phi_l(x_{i+k-1}, y_j) \right. \\ \left. + C_{y\mu} (\sum_{k=0}^{i+1} \omega_k^\mu \sum_{l=1}^N \Phi_l(x_j, y_{i-k+1}) + \sum_{k=0}^{N-i+1} \omega_k^\mu \sum_{l=1}^N \Phi_l(x_j, y_{i+k-1}) \right)] \lambda_l^\mu \\ = \tau\gamma\alpha + \tau\gamma G^{n+1} + u_{i,j}^n, \quad i, j = 1, 2, \dots, N_i, \\ [\sum_{l=1}^N \Phi_l(x_i, y_j)_{i,j} - \tau d_v \left(C_{x\nu} (\sum_{k=0}^{i+1} \omega_k^\nu \sum_{l=1}^N \Phi_l(x_{i-k+1}, y_j) + \sum_{k=0}^{N-i+1} \omega_k^\nu \sum_{l=1}^N \Phi_l(x_{i+k-1}, y_j) \right. \\ \left. + C_{y\nu} (\sum_{k=0}^{i+1} \omega_k^\nu \sum_{l=1}^N \Phi_l(x_j, y_{i-k+1}) + \sum_{k=0}^{N-i+1} \omega_k^\nu \sum_{l=1}^N \Phi_l(x_j, y_{i+k-1}) \right)] \lambda_l^\nu \\ = \tau\gamma\beta - \tau\gamma G^{n+1} + v_{i,j}^n, \quad i, j = 1, 2, \dots, N_i, \\ \sum_{l=1}^N \Phi_l(x_i, y_j)_{i,j} \lambda_l^\mu = 0, \quad i, j = N_i + 1, 2, \dots, N, \\ \sum_{l=1}^N \Phi_l(x_i, y_j)_{i,j} \lambda_l^\nu = 0, \quad i, j = N_i + 1, 2, \dots, N. \end{cases}$$

Therefore, the numerical solutions could achieve by solving the $2N \times 2N$ linear system of equations.

III. Numerical results

As a benchmark problem, the Schnakenberg Model (1) on unit square $\Omega = (0, 1)^2$ with Dirichlet boundary conditions (2) for both u and v variables. Moreover, The initial conditions are considered by taking small random perturbations around the steady-state (u_s, v_s) given by $u_s = \alpha + \beta$ and $v_s = \frac{\beta}{(\alpha + \beta)^2}$. The linear stability analysis yields that the Schnakenberg system has this uniform positive steady-state. To investigate the convergence of the presented numerical method to inhomogeneous steady-state, the following criterion is considered:

$$E_u^k = \frac{\|u^{k+1} - u^k\|_\infty}{\|u^{k+1}\|_\infty}.$$

To verify the convergence and performance of the suggested method, the CPU time and error estimation concerning time step size τ at $T = 3$ by letting $\alpha = 0.1$, $\beta = 0.9$, $\gamma = 660$, and $d_v = 8.6676$ for the space fractional derivative orders $\mu = \nu = 1.5$ is presented in Figure 1. The time evolution of the activator concentration u with fix values of the parameters for $T = 0$, $T = 0.05$, $T = 0.15$ and $T = 0.25$ are demonstrated in Figure 2. Also, to investigate the effect of varying parameter γ and different fractional orders μ and ν , all parameter values α , β , and d_v are considered fixed and the contour plots of numerical solutions of u are plotted in Figure 3 by taking $\gamma = 251$ and in Figure 4 by taking $\gamma = 435$. These figures are plotted by considering different values of fractional orders $\mu = \nu = 1.5$, $\mu = \nu = 1.7$, and $\mu = \nu = 1.9$.

Conclusions

In the current work, a meshless collocation method based on the RBFs has been employed to solve an interesting reaction-diffusion system in pattern formation so-called Schnakenberg model that wild used in biology. The classical second-order space derivatives in the two-dimensional model have been replaced with the Riesz space fractional derivatives. An implicit finite difference method has been used to discrete the model in the time direction to solve the developed model.

PDF Compressor Free Version

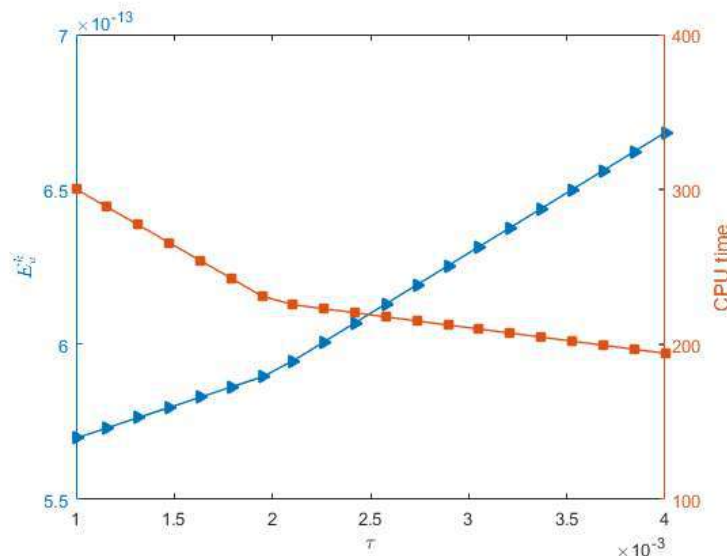


Fig. 1. Error estimation and CPU time with respect to time step size τ for the Schnakenberg model at $T=3$.

Then in the time-independent system, the Riesz space fractional derivatives have been approximated by Grünwald-Letnikov formula. The approximate solutions have been obtained by using the collocation meshless method. Moreover, the accuracy and efficiency of the proposed method have been demonstrated by a benchmark problem. The numerical results have verified the applicability of the technique in pattern formation.

References

- [1] A. Turing, "The chemical basis of morphogenesis," Phil. Trans. Roy. Soc. London, vol. B237, pp. 37–72, 1952.
- [2] J. Schnakenberg, "Simple chemical reaction systems with limit cycle behavior," J. Theoret. Biol., vol. 81, pp. 389–400, 1979.
- [3] Z. Jannesari, and M. Tatari, "A Meshfree Technique for Numerical Simulation of Reaction-Diffusion Systems in Developmental Biology," Adv. Appl. Math. Mech., vol. 9, no. 5, pp. 1225–1249, October 2017.
- [4] Z. Hammouch, T. Mekkaoui, and F. B. M. Belgacem, "Numerical simulations for a Variable Order Fractional Schnakenberg model," AIP Conference Proceedings, vol. 1637, no. 1, pp. 1450–1455, February 2015.
- [5] H. K. Khudhair, Y. Zhang, and N. Fukawa, "Pattern selection in the Schnakenberg equations: From normal to anomalous diffusion," Numer. Methods Partial Differ. Equ., September 2021.
- [6] C. Tadjeran, M. M. Meerschaert, and H. P. Scheffler, "A second-order accurate numerical approximation for the fractional diffusion equation," J. Comput. Phys., vol. 213, no. 1, pp. 205–213, 2006.

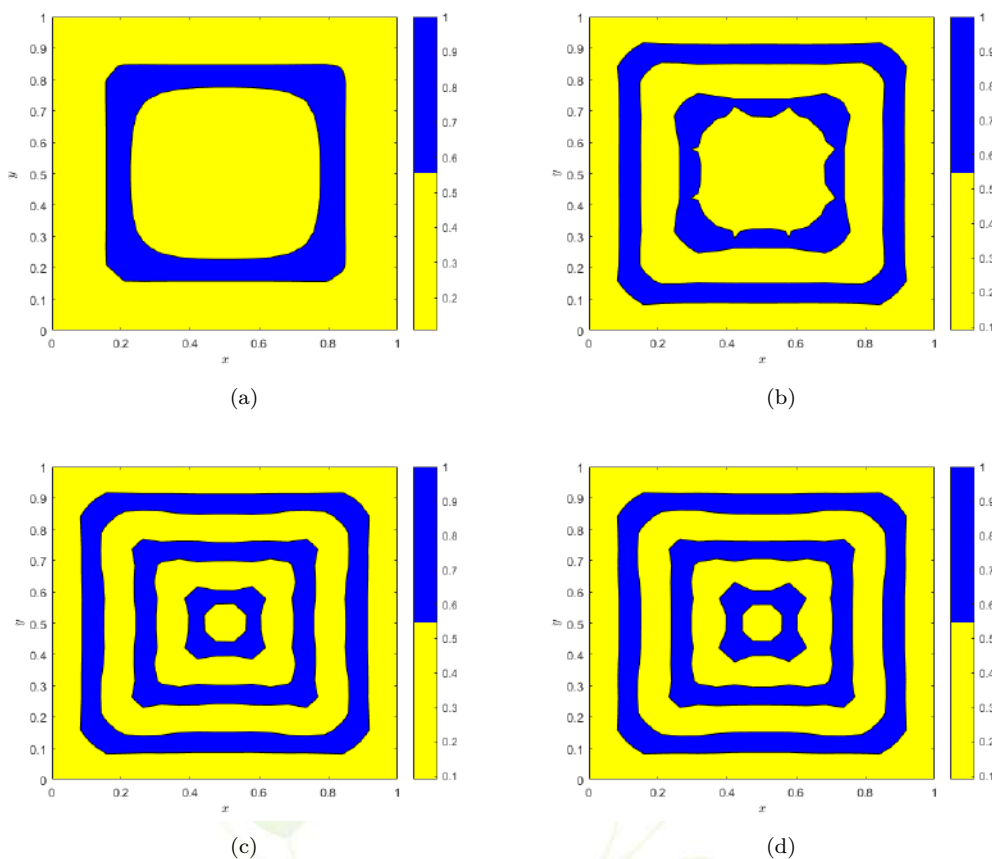


Fig. 2. The contour plot of activator concentration u at different time levels (a) $t = 0$, (b) $T = 0.05$, (c) $T = 0.15$, and (d) $T = 0.25$.

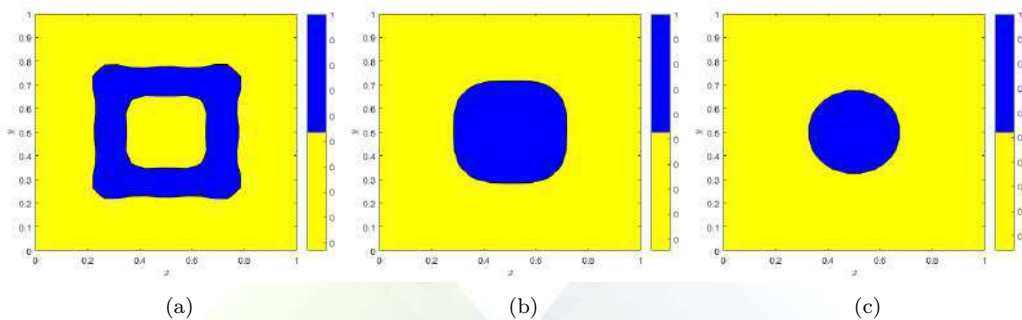


Fig. 3. The contour plot of activator concentration u by taking $\gamma = 251$ for different space fractional orders (a) $\mu = \nu = 1.5$, (b) $\mu = \nu = 1.7$, (c) $\mu = \nu = 1.9$.

PDF Compressor Free Version



Network on Research and Postgraduate Education in Biophysics, Biotechnology and Environmental Health

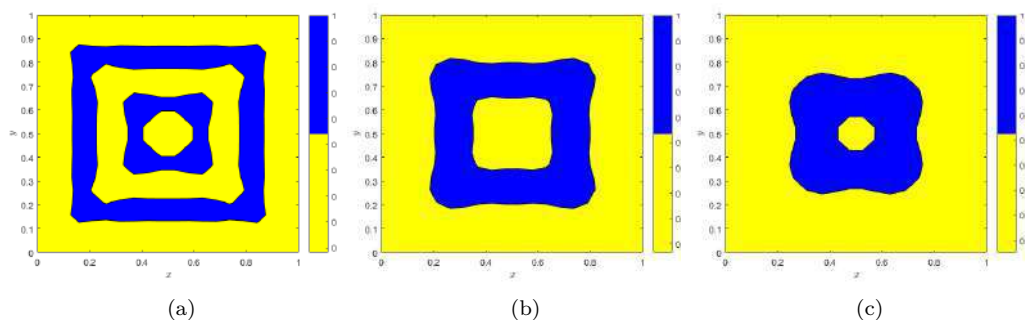


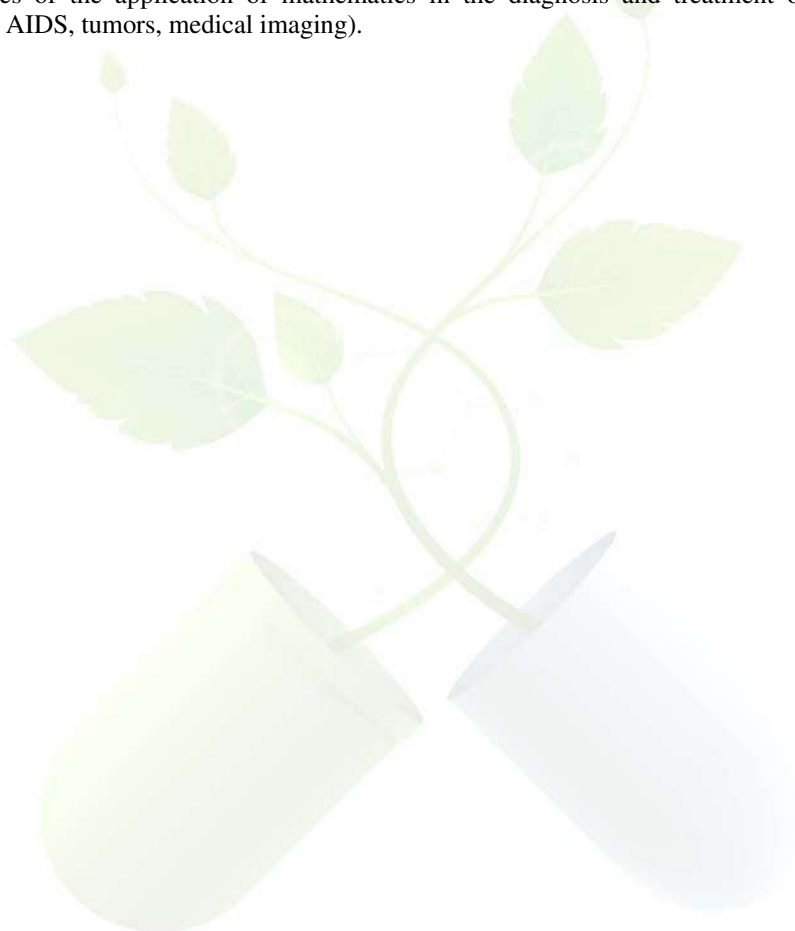
Fig. 4. (a) The contour plot of activator concentration u by taking $\gamma = 435$ for different space fractional orders (a) $\mu = \nu = 1.5$, (b) $\mu = \nu = 1.7$, (c) $\mu = \nu = 1.9$.

Application of mathematics in medical progress and diagnosis, treatment of diseases

Ruhollah Rouhani

e.r.rohani1369@gmail.com

Abstract— In the historical course of the progress of most sciences, mathematical traces can be seen. In all these developments, mathematics has been used as a tool. Today, at advanced levels of research, mathematics has played a very important role in various medical sciences and studies, so that the application of mathematical relationships and equations in various fields of medicine can not be denied. Undoubtedly, close interaction between physician and mathematician will help in the optimal treatment of disease, and the physician can use mathematical equations for the basic treatment of diseases. This article tries to point out examples of the application of mathematics in the diagnosis and treatment of diseases (cancer, physiology, AIDS, tumors, medical imaging).



PDF Compressor Free Version



Evaluation of lithium effect on radioiodine uptake in rabbit thyroid tissue Using Monte Carlo GATE code; a simulation toolkit

Shima Yavari¹, Parham Geramifar², Maryam Fallahpoor^{3,4}, Mehrshad Abbasi³

¹Department of Nuclear Medicine, Children's Medical Center Hospital, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

²Department of Nuclear Medicine, Shariati Hospital Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

³Department of Nuclear Medicine, Vali-asr Hospital Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

⁴Center for Advanced modelling and Geospatial Information Systems, Faculty of Engineering and IT, University of Technology Sydney, Sydney, NSW2007, Australia



Network on Research and Postgraduate Education in Biophysics, Biotechnology and Environmental Health

Background: The use Monte Carlo GATE code, as a simulation toolkit, is a great way for doing medical dosimetry. In patients undergoing ¹³¹I therapy, using of pretreatment with lithium and it's beneficiary assessment^{1,2} in thyroid cancer patients before Radioiodine therapy (RIT) is proposed to improve the results of therapy in terms of higher radiation to thyroid tissue and limiting extra-thyroid irradiation³.

Methods: The beta and gamma irradiated to the thyroid gland and lungs of a female New Zealand 3 kg rabbit was simulated employing Monte Carlo GATE code. The study design was before-after lithium pretreatment. The rabbit was treated with 280 μ Ci Iodine-131 orally with and without pretreatment with 60 mg per day (2 $\times$ 30 mg) lithium for 14 days. SPECT/CT imaging was done 24 hours after RIT providing the distribution and attenuation maps for simulation. The S values were calculated and compared between the rabbit prepared with and without lithium before RIT by analysis of covariance designing general linear models.

Results: The thyroid to lungs ratio of the S-values with and without lithium pretreatment was 11.1 vs. 19.2 for beta and 5.1 vs. 9.3 for gamma rays respectively.

Conclusion: Lithium demonstrated no improvement in radioiodine uptake in rabbit thyroid tissue. Pretreatment of hyperthyroid and cancerous patients with lithium before RIT, which is backed to old literature, should be more evaluate.

Key words: Monte Carlo simulation, dosimetry, lithium, ¹³¹I, GATE code

PDF Compressor Free Version



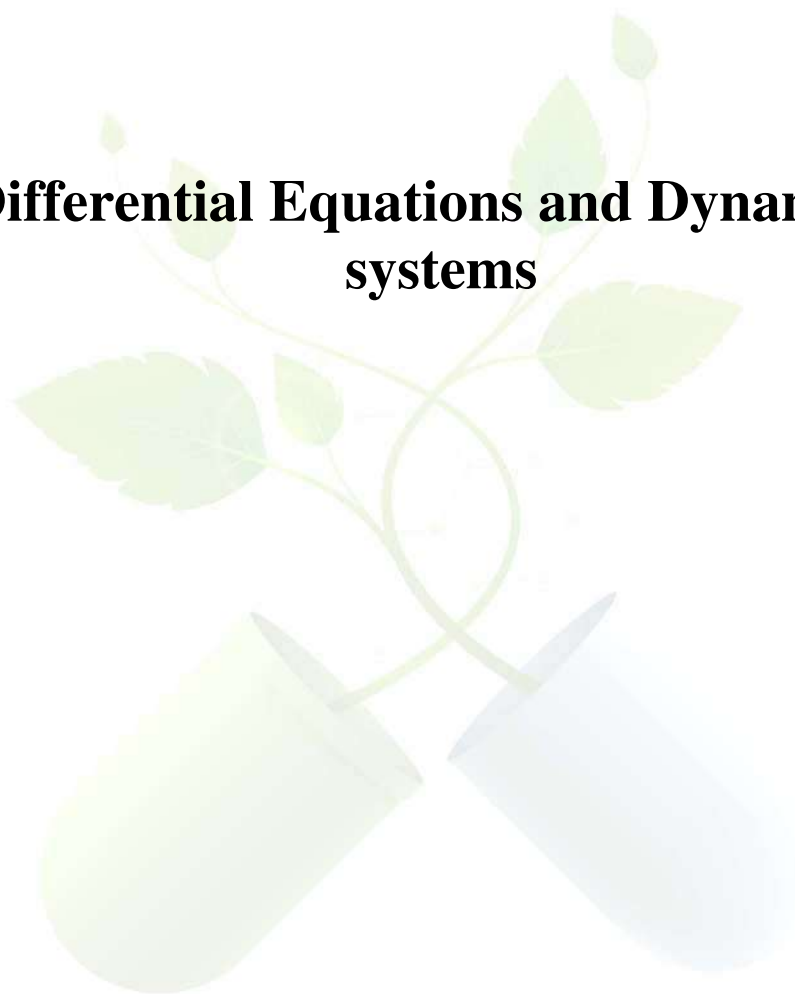
- [1] Jan S, Benoit D, Becheva E, Carlier T, Cassol F, Descourt P, et al. GATE V6: a major enhancement of the GATE simulation platform enabling modelling of CT and radiotherapy. *Physics in Medicine & Biology*. 2011;56(4):881.
- [2] Jan S, Santin G, Strul D, Staelens S, Assie K, Autret D, et al. GATE: a simulation toolkit for PET and SPECT. *Physics in Medicine & Biology*. 2004;49(19):4543.
- [3] Turner J, Brownlie B, Rogers T. Lithium as an adjunct to radioiodine therapy for thyrotoxicosis. *The Lancet*. 1976;307(7960):614-5.



PDF Compressor Free Version



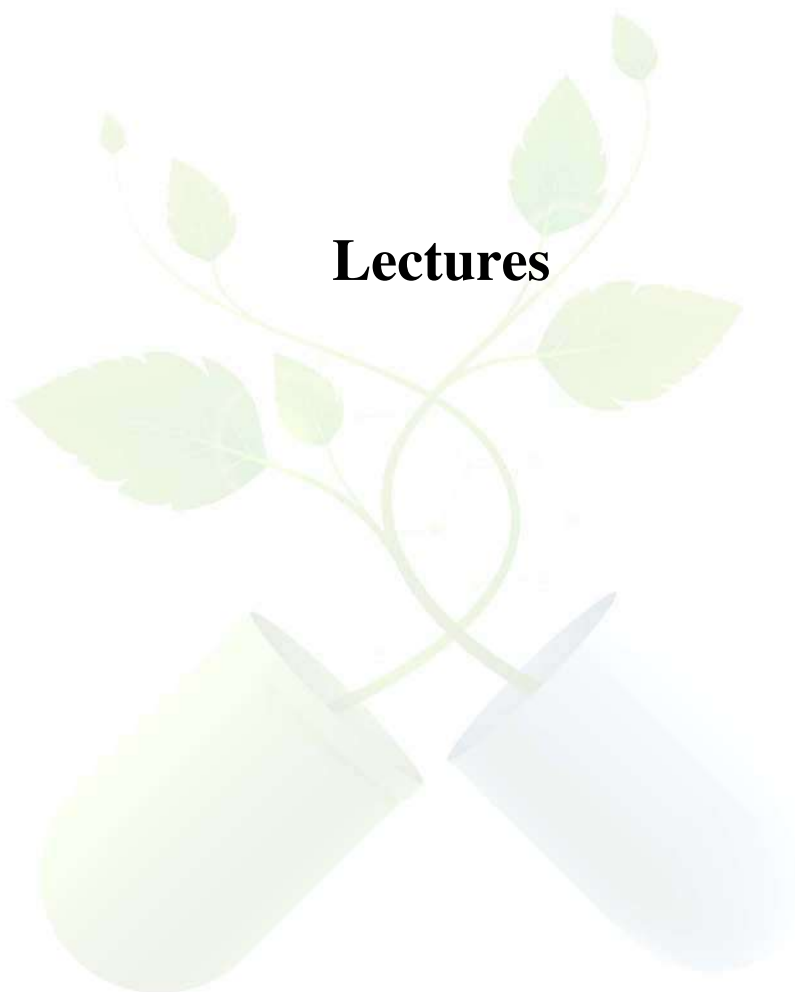
Differential Equations and Dynamical systems



PDF Compressor Free Version



Lectures



How a Reach Personalized Therapeutic Regimens be Reached in Oncology

Mehrdad Anvari¹, Hamidreza Marasi², Hossein Kheiri³

¹ Department of mathematical science, University of Tabriz, Tabriz, Iran

² Department of mathematical science, University of Tabriz, Tabriz, Iran

³ Department of mathematical science, University of Tabriz, Tabriz, Iran

m.anvari@tabrizu.ac.ir

marasi@tabrizu.ac.ir

h-kheiri@tabrizu.ac.ir

Abstract— In recent years, there have been remarkable successes in anti-cancer drugs such as monoclonal antibodies targeting PD1/PDL1 and CTLA4 inhibitors. Design of combination therapies is one of the major challenges in immuno-oncology and has attracted the attention of mathematical community that can leads to personalized therapeutic regimens. Statistical models represent good quantitative but not qualitative results. Since they are not mechanistic, it may be they give us contradictory biologic results. On the other hand, mathematical models can successfully capture qualitative behavior of system. Unfortunately, there are quantitative discrepancy between simulations and clinical trials' data. Patient-specific parameter values of in-silico models is a source of this. Combination of mechanistic models, such as ODEs and PDEs, with statistical learning, such as several types of machine learning, can tackle this challenge. In this paper, we review some recent efforts for this end and argue about search for novel combination therapies.

Keywords—mathematical model, machine learning, systems biology, combination drug therapies, combination chemotherapy

I. Introduction

The number of new cases that were diagnosed with cancer in 2020, 131,191 persons, represents a significant increase in cancer compared to the average (5-years), $319,740/5 = 63,948$, in Iran. Cancer is the second cause of death in the world and the third in Iran with 79,136 deaths (after cardiovascular disease and accidents) in 2020 [8]. This statistic is far more catastrophic in developed countries which shows importance of cancer and it's rising trend in recent years.

Cancer is a disease of the DNA that leads to uncontrolled growth of cells from mutations in the some specific genes such as oncogenes, tumor suppressor genes, and repair genes [9]. The immune system is involved in all stages of cancer lifecycle and their interaction is now a key agent in studying cancer from a systemic point of view. Immune system can recognizes and controls tumor via a fundamental process namely Cancer-Immunity Cycle (CIC)[2]. Dendritic cells (DCs) capture the tumor specific antigens (TSAs) that released by dying cancer cells. Then, DCs present this proteins on MHC class I and II molecules to T-cells that result in the activation of of effector T-cells. This activated T-cells traffic to and infiltrate the tumor site and then after recognition of cancer cells, kill them resulting in release of additional TSAs or TAAs¹ and therefore repeating the cycle[2]. CIC is a fundamental framework in cancer immunobiology that is used for effective

¹Tumor-Associated Antigens

PDF Compressor Free Version

targeting of a tumor. Hahn et.al[10] illustrated several opportunities in targeting tumor micro-environment based on CIC. For additional details of cancer immunobiology, reader can refer to [2, 3, 6, 10].

Traditional therapies of cancer i.e. surgery, chemotherapy and radiotherapy, have failed, specifically at eliminating cancer stem cells [7, 2]. Hence, it is needed to adjuvant therapies such as immunotherapy, anti-angiogenic therapy, hormone therapy and etc. Recently, immunotherapies that stimulates patient's own immune system to fight cancer- have been achieved remarkable successes which are classified to four classes due to treatment strategies:

- Non-specific Immune stimulation
- Adoptive cell transfer
- Vaccination strategies
- Immune-checkpoint blockade

DC vaccines, CAR T-cell therapy, checkpoint therapy via targeting PD1/PD-L1 and CTLA4 checkpoint inhibitors are among these four treatment classes.

We don't expect that these strategies be beneficial in all patients because of complex structure of cancer that can be developed strategies to evade from the therapy. But designing of combination of treatments, scheduling and specializing them to a specific patients can be reached. However, we faced two challenging approach:

- The vast number of possible combination candidates and probably failure of most of them makes difficult selecting optimal strategy (see [1]).
- The inaccuracy of parameters may leads to sub-optimal strategies and discrepancy between in-silico model and clinical results, as we can see in many papers such as [7].

Addressing these two challenges can leads to accurate and patient-specific therapies, i.e. personalized treatments. It can be reached using blending of systems biology and machine learning that give us powerful tool with well (qualitative and quantitative) describing of the system. Unknown parameters of a in-silico model can be informed accurately using neural networks [11].

II. Materials and Methods

Many mechanistic models be created based on specific literature describing interactions between immune system and tumor since early 1990s. New techniques and data make ability of accurate parameterization that constitutes a valuable resource for modelers. This models be constructed based on CIC. Chelliah et.al[1] classified several work using quantitative systems pharmacology (QSP) to tackle the challenge of combination therapy selection. The majority of these dynamic mathematical models (QSP models) are developed in an ordinary differential equation (ODE) framework. The authors claimed that there are 119, 17 and 5, respectively, ODE, PDE and other spatial QSP models that researchers used in articles. These include models that:

- include only immune stimulation,
- taking into account immune suppression by regulatory T cells,
- including immune suppression by myeloid cells,
- accounting for tumor vascularization,
- etc.

A familiar model which frequently used in this framework is KP model [4] that describes the dynamics of effector (E) and tumor (T) cells, and the cytokine IL-2 (I_L):

$$\begin{aligned} \frac{dE}{dt} &= cT - \mu_2 E + \frac{p_1 E I_L}{g_1 + I_L} + s_1, \\ \frac{dT}{dt} &= r_2(T)T - \frac{aET}{g_2 + T}, \\ \frac{dI_L}{dt} &= \frac{p_2 ET}{g_3 + T} - \mu_3 I_L + s_2 \end{aligned} \quad (1)$$

Where c is the antigenicity of the tumor. The term $r_2(T)T$ models the growth of the tumor and can be exponential, logistic or gompertzian growth.

For this aim, Konstorum et.al[5] also proposed another methods based on optimal control theory.



PDF Compressor Free Version

Jarrett et.al[12] provided a method based on optimal control theory for personalization of treatment. On the other hand, Eastman et.al[13] have developed the idea of control problem to a reinforcement learning problem by designing rewards using available mechanistic model [14] given by:

$$(2) \quad \begin{aligned} P'(t) &= (\gamma - \alpha - \delta - sf(t))P(t) + \beta Q(t), \\ Q'(t) &= \alpha P(t) - (\beta + \lambda)Q(t) \end{aligned}$$

where $P(t)$ and $Q(t)$ denotes proliferative cells and quiescent cells, respectively. $f(t) \in [0, 1]$ is dosing schedule of a chemotherapeutic and s is relative strength of it. Patient-specific parameters are $\gamma, \delta, \alpha, \beta$ and λ . An objective functional of following form were defined for determining the optimal chemotherapeutic control:

$$(3) \quad J_b(f) = \int_0^T [P_{bm}(t) + Q_{bm}(t) - \frac{b}{2}(1 - f(t))^2] dt$$

Optimal chemotherapy is obtain by maximizing $J_b(f)$ with respect to f .

Eastman et.al[13] define the reward as following:

$$(4) \quad R(s_t, a_t) = \int_t^{t+1} [P_{bm}(s) + Q_{bm}(s) - \frac{b}{2}(1 - a_t)^2] ds$$

where s_t represents state vector and $a_t \in [0, 1]$ denotes action. To derive an optimal policy from Bellman equations, they use a deep double Q-learning that results in better chemotherapy dosing regimen compared with optimal control.

Another method which results in personalized combination therapy used in [15] that improve accuracy of previous model [16] using systems biology informed deep learning [11]. In this method a system of ODEs is supposed describing system biological process that incorporates 17 equations as following form:

$$(5) \quad \frac{dx}{dt} = f(x, t; p),$$

with initial value

$$(6) \quad x(T_0) = x_0$$

where $p = \{p_1, \dots, p_K\}$ are the unknown parameters must be determined. These parameters were determined based on physics informed neural networks proposed in [17] by introducing a loss function as following form:

$$(7) \quad \mathcal{L} = \mathcal{L}_{data} + \mathcal{L}_{ode} + \mathcal{L}_{aux}$$

where $\mathcal{L}_{data}$ corresponds to observations, $\mathcal{L}_{ode}$ imposed by the equation(5) and $\mathcal{L}_{aux}$ is auxiliary loss term.

III. Main Results and Conclusion

Bifurcation analysis of equation(1) gives therapeutic window with respect to parameter c and suggests $IL - 2$ doesn't affect seriously on dynamics of system. This analysis was done using **XPPAUTO**. Some solutions of this equation was obtained using **ODE15s** package in **MATLAB**.

Reinforcement learning problem was implemented in python. Eastman et al[13] used sensitivity analysis to measure robustness of the method. New method is better than optimal control and doesn't lead to sub-optimal policy (a strategy in chemotherapy scheduling).

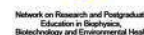
References [11] and [13] give powerful tools addressing two challenges mentioned above. These use mechanistic models along with machine learning that minimize discrepancy of the model and clinical trials results. both of them lead to more accurate patient-specific parameters and thus personalized medicine. Furthermore reinforcement learning create a system that could be control the tumor automatically.

PDF Compressor Free Version



References

1. Chelliah, Vijayalakshmi and Lazarou, Georgia and Bhatnagar, Sumit and Gibbs, John P. and Nijssen, Marjoleen and Ray, Avijit and Stoll, Brian and Thompson, R. Adam and Gulati, Abhishek and Soukharev, Serguei and Yamada, Akihiro and Weddell, Jared and Sayama, Hiroyuki and Oishi, Masayo and Wittmer-Rump, Sabine and Patel, Chirag and Niederalt, Christoph and Burghaus, Rolf and Scheerans, Christian and Lippert, Jörg and Kabilan, Senthil and Kareva, Irina and Belousova, Natalya and Rolfe, Alex and Zutshi, Anup and Chenel, Marylore and Venezia, Filippo and Fouliard, Sylvain and Oberwittler, Heike and Scholer-Dahirel, Alix and Lelievre, Helene and Bottino, Dean and Collins, Sabrina C. and Nguyen, Hoa Q. and Wang, Haiqing and Yoneyama, Tomoki and Zhu, Andy Z.X. and van der Graaf, Piet H. and Kierzek, Andrzej M; "Quantitative Systems Pharmacology Approaches for Immuno-Oncology: Adding Virtual Patients to the Development Paradigm" *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. (2020).
2. Daniel S. Chen and Ira Mellman; "Oncology Meets Immunology: The Cancer-Immunity Cycle" *Immunity*. 39 (2013), no. 1, 1-10.
3. Douglas Hanahan and Robert A. Weinberg; "Hallmarks of Cancer: The Next Generation" *Cell*. 144 (2011), no.5, 646-674.
4. D Kirschner and J C Panetta; "Modeling immunotherapy of the tumor-immune interaction" *J. Math. Biol.* 37 (1998) no. 3, 235-252.
5. Anna Konstorum and Anthony T. Vella and Adam J. Adler and Reinhard C. Laubenbacher; "Addressing current challenges in cancer immunotherapy with mathematical and computational" modelling *Journal of The Royal Society Interface*. (2017).
6. Ira Mellman and George Coukos and Glenn Dranoff; "Cancer immunotherapy comes of age" *Nature*. 480 (2011), 480-489.
7. Daniel Sigal and Michelle Przedborski and Darshan Sivaloganathan and Mohammad Kohandel; "Mathematical modelling of cancer stem cell-targeted immunotherapy" *Mathematical Biosciences*. 318 (2019).
8. "Iran, Islamic Republic of - Global Cancer Observatory" *The Global Cancer Observatory*. (2020).
9. Dominik Wodarz and Natalia L Komarova; "Dynamics of Cancer, Mathematical Foundations of Oncology" *World Scientific Hackensack*. (2014).
10. William C. Hahn and Joel S. Bader and Theodore P. Braun and Andrea Califano and Paul A. Clemons and Brian J. Druker and Andrew J. Ewald and Haian Fu and Subhashini Jagu and Christopher J. Kemp and William Kim and Calvin J. Kuo and Michael T. McManus and Gordon B. Mills and Xiulei Mo and Nidhi Sahni and Stuart L. Schreiber and Jessica A. Talamas and Pablo Tamayo and Jeffrey W. Tyner and Bridget K. Wagner and William A. Weiss and Daniela S. Gerhard and Vlado Dancik and Shubhroz Gill and Bruce Hua and Tanaz Sharifnia and Vasanthi Viswanathan and Yilong Zou and Filemon Dela Cruz and Andrew Kung and Brent Stockwell and Jesse Boehm and Josh Dempster and Robert Manguso and Francisca Vazquez and Lee A.D. Cooper and Yuhong Du and Andrey Ivanov and Sagar Lonial and Carlos S. Moreno and Qiankun Niu and Taofeek Owonikoko and Suresh Ramalingam and Matthew Reyna and Wei Zhou and Carla Grandori and Ilya Shmulevich and Elizabeth Swisher and Jitong Cai and Issac S. Chan and Matthew Dunworth and Yuchen Ge and Dan Georgess and Eloïse M. Grasset and Elodie Henriët and Hildur Knútsdóttir and Michael G. Lerner and Veena Padmanaban and Matthew C. Perrone and Yasir Suhail and Yohannes Tsehay and Manisha Warrior and Quin Morrow and Tamilla Nechiporuk and Nicola Long and Jennifer Saultz and Andy Kaempf and Jessica Minnier and Cristina E. Tognon and Stephen E. Kurtz and Anupriya Agarwal and Jordana Brown and Kevin Watanabe-Smith and Tania Q. Vu and Thomas Jacob and Yunqi Yan and Bridget Robinson and Evan F. Lind and Yoko Kosaka and Emek Demir and Joseph Estabrook and Michael Grzadkowski and Olga Nikolova and Ken Chen and Ben Deneen and Han Liang and Michael C. Bassik and Asmita Bhattacharya and Kevin Brennan and Christina Curtis and Olivier Gevaert and Hanlee P. Ji and Kasper A.J. Karlsson and Kremena Karagyozeva and Yuan-Hung Lo and Katherine Liu and Michitaka Nakano and Anuja Sathe and Amber R. Smith and Kaitlyn Spees and Wing Hing Wong and Kanako Yuki and Matt Hangauer and Dan S. Kaufman and Allan Balmain and Saumya R. Bollam and Wei-Ching Chen and QiWen Fan and Kelly Kersten and Matthew Krummel and Yun Rose Li and Marie Menard and Nicole Nasholm and Christin Schmidt and Nina K. Serwas and Hiroyuki Yoda and Alan Ashworth and Sourav Bandyopadhyay and Trevor Bivona and Gabriel Eades and Stefan Oberlin and Neil Tay and Yuhao Wang and Jonathan Weissman; An expanded universe of cancer targets *Cell*. (2021).
11. Yazdani, Alireza AND Lu, Lu AND Raissi, Maziar AND Karniadakis, George Em; "Systems biology informed deep learning for inferring parameters and hidden dynamics", *PLOS Computational Biology*. (2020).
12. Jarrett, Angela M. and Faghihi, Danial and Hormuth, David A. and Lima, Ernesto A. B. F. and Virostko, John and Biros, George and Patt, Debra and Yankeelov, Thomas E, George E; "Optimal Control Theory for Personalized Therapeutic Regimens in Oncology: Background, History, Challenges, and Opportunities", *Journal of Clinical Medicine*. (2020).
13. Eastman, Brydon and Przedborski, Michelle and Kohandel, Mohammad; "Reinforcement learning derived chemotherapeutic schedules for robust patient-specific therapy", *Cold Spring Harbor Laboratory*. (2021).
14. Panetta, John Carl and Fister, K. Renee; "Optimal Control Applied to Cell-Cycle-Specific Cancer Chemotherapy", *SIAM Journal on Applied Mathematics*. (2000).
15. Przedborski, M., Smalley, M., Thiagarajan, S. et al; "Systems biology informed neural networks (SBINN) predict response and novel combinations for PD-1 checkpoint blockade", *Commun Biol*. (2021).
16. Munisha Smalley and Michelle Przedborski and Saravanan Thiagarajan and Moriah Pellowe and Amit Verma and Nilesh Brijwani and Debika Datta and Misti Jain and Basavaraja U. Shanthappa and Vidushi Kapoor and



PDF Compressor Free Version



- Kodaganur S. Gopinath and D.C. Doval and K.S. Sabitha and Gaspar Taroncher-Oldenburg and Biswanath Majumder and Pradip Majumder and Mohammad Kohandel and Aaron Goldman; "Integrating Systems Biology and an Ex Vivo Human Tumor Model Elucidates PD-1 Blockade Response Dynamics", *iScience*. (2020).
17. M. Raissi and P. Perdikaris and G.E. Karniadakis; "SPhysics-informed neural networks: A deep learning framework for solving forward and inverse problems involving nonlinear partial differential equations", *Journal of Computational Physics*. (2019).



The mathematical dynamic of a COVID-19 pandemic model

1stMaryam Asghari*¹, 2nd Hossein Kheiri ²

¹ Faculty of Mathematical Sciences, University of Tabriz, Tabriz, Iran

² Faculty of Mathematical Sciences, University of Tabriz, Tabriz, Iran

maryam.asghari1963@gmail.com

Abstract— The purpose of this study is to express a mathematical model for the effect of vaccination on spread of COVID-19 deases. The disease-free equilibrium and the endemic equilibrium are obtained. It is shown the local and global stability of the disease free and endemic equilibrium exists when the basic reproduction less or greater than unity respectevily.

Keywords— *SIVS epidemic model, immunity, vaccination, coronavirus-19, Global behavior.*

I. introduction

Coronaviruses are a type of virus that has a single RNA, such as COVID-19. The virus was first found in china in December 2019 and soon spread to most countries around the world. Since the beginning of this epidemic, studies have been conducted on the dynamics of the transmission of this disease[1]. Mathematical models can describe the dynamics of human infectious diseases therefor can play an important role in controlling epidemic disease, in this type of model the population is divided into categories, for example susceptible, infection, recovery and vaccination population sizes which are represented by the symbol $S(t)$, $I(t)$, $R(t)$ and $V(t)$ respectively at time. This is called epidemic modeling which are usually indicated by differential equations. Different types of these models can be written that describe a specific topic of a disease, such as (SIR), (SIS), (SIVS) [2]. In these models birth, death and movement between population groups are considered. In [3] studied the dynamics of CVID-19 transmission with (SIR) model. Because the issue of vaccination in this disease is an important problem and it is very effective in controlling this pandemic, we will consider effect of vaccination on the spread of the disease (SIVS). In the SIVS model the population is divided into two categories: susceptible and vaccinated, so that susceptible populations in contact with the infectious population of the disease are transferred to the infected population. In an epidemic, people who have been vaccinated may become susceptible again so we have considered these conditions. Natural death is consider for these three population and infectious people who recover are like vaccines. All content expressed in the (SIVS) system. This paper demonstrates the importance of vaccination in COVID-19 pandemic. We calculate the appropriate basic reproduction number and find equilibrium points, then discuss the stability of these points for the model.

Table I. Discription of paramrters of medel (1)

Parameter	Description
λ	Number of new individuals input to the population per unit time
η	Proportion of new individuals who are vaccinated
δ	Rate of those infected who are now vaccinated
σ	Rate of losing vaccine immunity
β	Rate of disease transmission
α	Rate of new infective individuals arise from double exposures
q	Rate of individuls who needs vaccination
θ	Rate of disease transmission
ϕ	Rate of reduce the effectiveness vaccine
d	Rate of natural death



Network on Research and Postgraduate Education in Biophysics, Biotechnology and Environmental Health

II. Model Formulation

Our model takes the following form:

$$\begin{aligned}
 \frac{dS}{dt} &= \lambda(1 - \eta) - dS - qS - (\beta + \alpha I)SI + \sigma V, \\
 \frac{dI}{dt} &= (\beta + \alpha I)SI + \phi\theta VI - (d + \delta)I, \\
 \frac{dV}{dt} &= \lambda\eta + qS + \delta I - \phi\theta VI - (d + \sigma)V,
 \end{aligned}
 \tag{1}$$

with $S(0) \geq 0$, $I(0) \geq 0$, $V(0) \geq 0$. In this model S , I and V represent respectively susceptible, infection and vaccination population sizes. The paramtrs values λ , η , δ , σ , d , β , α , $\phi > 0$. According to the [3] in deasese COVID-19 because of two exposures over a small time period a single contact produces infection at the rate αSI , while the new infective individuals arise from double exposures with αSI^2 . The parameters discription is given in table 1.

in the system (1), we have $N = S + I + V$. From above equation,

$$\begin{aligned}
 0 \leq \lim_{t \rightarrow \infty} \sup(N) &= \lim_{t \rightarrow \infty} \sup(S + I + V) \leq \lim_{t \rightarrow \infty} \sup(S) \\
 &+ \lim_{t \rightarrow \infty} \sup(I) + \lim_{t \rightarrow \infty} \sup(V) \leq N_0.
 \end{aligned}$$

Therefore from biological consideration, we study (1) in the closed set

$$\Omega = \{(S, I, V) \in \mathbb{R}_+^3 : 0 \leq S + I + V \leq N_0, S \leq S_0, V \leq V_0\}$$

the set Ω is positively invariant set i.e., solutions with initial values in Ω remain in Ω .

A. Equilibria

To achieve the equilibrium solutions of system (1) obtained by setting $\frac{ds}{dt} = \frac{dI}{dt} = \frac{dV}{dt} = 0$. Clearly the equtions have a disease-free equilibrium given by

$$E_0 = (S_0, I_0, V_0) = \left(\frac{(d + \sigma)\lambda(1 - \eta)}{d(d + \sigma + q)}, 0, \frac{q\lambda(1 - \eta)}{d(d + \sigma + q)} \right).$$

Endemic equilibrium:

$$E_* = \left(\frac{\lambda(\sigma + (1 - \eta)(d + I_*\phi\theta))}{\sigma - q\sigma + d + I_*\phi\theta}, I_*, \frac{\lambda(\eta + q - \eta q)}{\sigma - q\sigma + d + I_*\phi\theta} \right).$$

B. Basic reproduction number

The basic reproduction number (R_0) is obtained to determine the level of the spread of infectious disease in a population with Next-Generation Matrix method. To find the basic reproduction number, let $x = (I, V)$ in model (1). Then

$$\frac{dx}{dt} = \mathcal{F} - \mathcal{V},$$

PDF Compressor Free Version

where

$$\mathcal{F} = [(\beta + \alpha I)SI + \phi\theta VI], \text{ and } \mathcal{V} = [(d + \delta)I - \lambda\eta - qS - \delta I + \phi\theta VI + (d + \sigma)V].$$

For the disease free equilibrium Jacobian of $\mathcal{F}$ and $\mathcal{V}$ are given by:

$$F = \begin{bmatrix} \beta S_0 + \phi\theta V_0 & 0 \\ 0 & 0 \end{bmatrix}, \text{ and } V = \begin{bmatrix} (d + \delta) & 0 \\ -\delta + \phi\theta V_0 & (d + \sigma) \end{bmatrix}.$$

The next generation matrix for system (1) is:

$$FV^{-1} = \begin{bmatrix} \frac{\beta S_0 + \phi\theta V_0}{d + \delta} & 0 \\ 0 & 0 \end{bmatrix}.$$

The spectral radius R_0 of the matrix FV^{-1} is:

$$R_0 = \rho[FV^{-1}] = \frac{\beta\lambda(d + \sigma)(1 - \eta) + \phi\theta\lambda q(1 - \eta)}{(d + \delta)d(d + \sigma + q)}.$$

III. Local stability

Theorem 1. The disease free equilibrium is locally asymptotically stable if $R_0 < 1$.

proof: In analyzing the model locally asymptotically stable is by linearization using Jacobian matrix. The Jacobian matrix of system (1) is:

$$J_{E_0} = \begin{bmatrix} -(d + q) & -\beta S_0 & \sigma \\ 0 & \beta S_0 + \phi\theta V_0 - (d + \delta) & 0 \\ q & -\phi\theta V_0 & -(d + \sigma) \end{bmatrix},$$

$$J_{E_0} = \begin{bmatrix} -(d + q) & -\beta S_0 & \sigma \\ 0 & R_0 - 1 & 0 \\ q & -\phi\theta V_0 & -(d + \sigma) \end{bmatrix}.$$

The characteristics equation of the Jacobian matrix J_{E_0} is given by:

$$(2) \quad \lambda^3 + c_1\lambda^2 + c_2\lambda + c_3 = 0,$$

where

$$c_1 = [(d + q) + (d + \sigma) + (1 - R_0)] > 0,$$

$$c_2 = [d(d + \sigma + q) + (d + q)(1 - R_0) + (d + \sigma)(1 - R_0)] > 0,$$

$$c_3 = [d(d + \sigma + q)(1 - R_0)] > 0,$$

and $c_1c_2 - c_3 > 0$. So by Routh-Hurwitz criteria is satisfied, then all the eigenvalues of the system has negative real part. The disease free equilibrium of the system (1) at E_0 is locally asymptotically stable.

Theorem 2. The endemic equilibrium is locally asymptotically stable if $R_0 > 1$.

proof: The endemic equilibrium E_* the Jacobian matrix of the system (1) is given by:

$$J_{E_*} = \begin{bmatrix} -(d + q) - (\beta + \alpha I_*)I_* & -(\beta + 2\alpha I_*)S_* & \sigma \\ (\beta + \alpha I_*)I_* & (\beta + 2\alpha I_*)S_* + \phi\theta V_* - (d + \delta) & \phi\theta I_* \\ q & \delta - \phi\theta V_* & -\phi\theta I_* - (d + \sigma) \end{bmatrix}.$$

After simplification we have:

$$J_{E_*} = \begin{bmatrix} -d & -d & -d \\ 0 & -(\phi\theta V_* + q) - (\beta + \alpha I_*)I_* & -(\beta + \alpha I_*)I_* + \phi\theta I_* \\ 0 & \delta - \phi\theta V_* - q & -\phi\theta I_* - (d + \sigma) - q \end{bmatrix}.$$

Therefore the trace and determinant are respectively given by:

$$\text{trace } J_{E_*} = -d - (\phi\theta V_* + q) - (\beta + \alpha I_*)I_* - \phi\theta I_* - (d + \sigma) - q < 0$$

$$\det J_{E_*} = \lambda(q + \phi\theta(I_* + d + \sigma))(\lambda q d + d^2\phi\theta V_* + d(\beta + \alpha I_*)) + (d\phi\theta V_* + qd)(dI_*(\phi\theta - \beta) + d\phi\theta\alpha I_*) > 0.$$

PDF Compressor Free Version



IV. Global stability

In this section, we study the global stability of the disease free equilibrium by Lyapunov function.

Theorem 3. *The disease free equilibrium of the model (1) is globally asymptotically stable if $R_0 < 1$.
proof: To prove this result, we construct the following Lyapunov function:*

$$(3) \quad L_1 = \nu_1(S - S_0) + \nu_2 I + \nu_3(V - V_0),$$

where ν_1, ν_2, ν_3 are positive constants. The derivative of L_1 is given by

$$\begin{aligned} \dot{L}_1 = \dot{S} + \dot{I} + \dot{V} = & \nu_1(\lambda(1 - \eta) - dS - qS - (\beta + \alpha I)SI + \sigma V) + \\ & \nu_2((\beta + \alpha I)SI + \phi\theta VI - (d + \delta)I) + \\ & \nu_3(\lambda\eta + qS + \delta I - \phi\theta VI - (d + \sigma)V) < 0. \end{aligned}$$

Let us choose the constants $\nu_1 = \nu_2 = \nu_3 = 1$. We obtain

$$\dot{L} = \lambda - dS - dV - dI < 0.$$

Therefore, the disease free equilibrium of the system is stable globally asymptotically, if $R_0 < 1$.

We present the global stability of the endemic equilibrium E_* of the system (1) is:

Theorem 4. *The endemic equilibrium E_* of the system (1) is globally asymptotically stable if $R_0 > 1$.*

proof: We construct a Lyapunov function in the following:

$$(4) \quad L_2 = (d + \sigma)(S - S_*) + (d + \sigma)(I - I_*) + \frac{(d + \sigma)(d + q)}{q}(V - V_*).$$

The derivative of L_2 is given by

$$\begin{aligned} \dot{L}_2 = & (d + \sigma)(\lambda(1 - \eta) - dS - qS - (\beta + \alpha I)SI + \sigma V) \\ & + (d + \sigma)((\beta + \alpha I)SI + \phi\theta VI - (d + \delta)I) + \frac{(d + \sigma)(d + q)}{q}(\lambda\eta + qS + \delta I - \phi\theta VI \\ & - (d + \sigma)V) = -(d + \delta)d(d + \sigma + q)R_0 - \lambda(\beta(d + \sigma)(d + q)\eta) - \phi\theta q(1 - \eta) \\ & - \beta(d + \sigma)(d + \delta) < 0. \end{aligned}$$

V. Sensitivity analysis of parameter

To determine best control measures, knowledge of the relative importance of the different factors responsible for transmission is useful. Initially disease transmission is related to R_0 and sensitivity predicts which parameters have a high impact on R_0 . The sign of the R_0 increases (positive sign) or decreases (negative sign) with the parameter.

$$(5) \quad \Upsilon_{\omega}^{R_0} = \frac{\partial R_0}{\partial \omega} \times \frac{\omega}{R_0},$$

sensitivity index of parameter on the model is:

$$\begin{aligned} \Upsilon_{\phi}^{R_0} &= \frac{\theta\lambda q(1 - \eta)}{\beta\lambda(d + \sigma)(1 - \eta) + \phi\theta\lambda q(1 - \eta)} > 0, \\ \Upsilon_{\delta}^{R_0} &= \frac{-(d^2 + d\sigma + dq)}{(d + \delta)d(d + \sigma + q)} < 0. \end{aligned}$$

Then, when ϕ increases, the R_0 value will increase, and when δ decreases, the R_0 value will decrease.



Network on Research and Postgraduate Education in Biophysics, Biotechnology and Environmental Health

PDF Compressor Free Version



References

- [1] M. Saberi, H. Hamedmoghdam, K. Madani, H. M. Dolk, A. S. Morgan, J. K. Morris, K. Khoshnood, "Accounting for underreporting in Mathematical Modeling of Transmission and control of COVID-19 in Iran," *Frontiers in physics*, doi: 10.3389/fphy.2020.00289.
- [2] Min Lu, Jicai Huang, Shigui Ruan, Pei Yu, "Global Dynamics of a Susceptible-Infectious-Recovered Epidemic Model with a Generalized Nonmonotone incidence Rate," *Journal of Dynamics and Differential Equations*, doi:org/10.1007/s10884-020-09862-3(2020).
- [3] R. Ud Din, K. Shah, L. Ahmad, T. Abdeljawad, "study of transmission dynamics of novel COVID-19 by using mathematical model," *Ud Din et al. Advances in Difference Equations*, doi.org/10.1186/s13662-020-02783-x.



Application of Lie symmetries to construct new conservation laws of Hunter-Saxton equation

Mehdi Jafari, Amirhesam Zaeim, Somayeh alsadat Mahdion

¹ Corresponding author. Department of Mathematics, Payame Noor University, PO BOX 19395-3697, Tehran, Iran. E-mail: m.jafarii@pnu.ac.ir

² Department of Mathematics, Payame Noor University, PO BOX 19395-3697, Tehran, Iran. E-mail: zaeim@pnu.ac.ir

³ Department of Mathematics, Payame Noor University, PO BOX 19395-3697, Tehran, Iran. E-mail: ssm.mahdion@gmail.com

Abstract— In this paper, determining equation for multipliers and the 2-dimensional homotopy formula employed to construct higher order conservation laws for the Hunter-Saxton equation(HSE). Furthermore, The invariance properties of the multipliers with respect to the Lie point symmetry generators are investigated to construct new conservation laws.

Keywords—Lie Symmetries, Conversation laws, Multiplier method, Homotopy operator, Hunter-Saxton equation(HSE).

1. Introduction

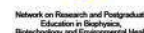
In the study of PDEs, conservation laws are important for investigating integrability and linearization mappings and for establishing existence and uniqueness of solutions. They are also used in the analysis of stability and global behavior of solutions[2, 3, 7, 8]. conversation laws are essential in physics, which state that specific quantities of an isolated system will remain constant over time.

Many methods for dealing with the conservation laws are derived, such as the method based on the Noether's theorem, the multiplier method, the Herman-Poole method, etc.[2, 3, 6, 7]. There are several limitations inherent in using Noether's theorem to find local conservation laws for a given PDE system. First of all, it is restricted to variational systems. Consequently, the linearizing operator (Fréchet derivative) for PDE system, must be self-adjoint, which implies that the number of PDEs must be the same as the number of dependent variables appearing in system. In addition, one must find an explicit Lagrangian $L[U]$ whose Euler-Lagrange equations yield PDE system. There is also the difficulty of finding the variational symmetries of a given variational PDE system. The Herman-Poole method has some limitations such as finding densities because densities are linear combinations of scaling symmetries with undetermined coefficients. So with out scaling symmetries we can not find the conservation laws. In[5] we improved multiplier method by using homotopy operator [8] as a powerful algorithmic tool, to calculate the conserved quantities (fluxes). Our aim is to continue, by analyzing the symmetry action of the Lie point symmetry generators on the multipliers of the Hunter- Saxton equation (HSE) to construct new conservation laws from known conservation laws.

$$(1) \quad (u_t + uu_x)_x = \frac{1}{2}u_x^2,$$

The HSE is a well known nonlinear hyperbolic PDE in mathematical physics. This equation has been first suggested by Hunter and Saxton[10] for the theoretical modeling of nematic liquid crystals. Liquid crystals are intermediate states of matter observed between the liquid and solid

PDF Compressor Free Version



states. They have a fundamental role in indicating the characteristics of fluid flow. Usually, two linearly independent vector fields are needed for the complete description of nematic liquid crystals; One for characterizing the fluid flow and one for describing the orientation of the molecules, which is the so-called director field [9]. Also, the skeleton of the present paper is as follows. In section 2, We have referred to some definitions and previous results that are used in the later sections. Section 3 deals with the application of Lie symmetries to generate new multipliers of the conservation laws. we obtain new conservation laws of this equation by using the Lie symmetries in section 4.

II. Conservation Laws

Consider a nonlinear system $\Delta(x, u^{(n)}) = 0$ of partial differential equations of order n with p independent variables $x = (x^1, \dots, x^p)$ and q dependent variables $u = (u^1, \dots, u^q)$. A Conservation law of a PDF system is a divergence expression

$$(2) \quad \text{Div} P = D_1 P_1 + \dots + D_p P_p = 0$$

holding for all solutions $u = f(x, t)$ of the given system. In (2), $P_i(x, u^{(r)})$, $i = 1, \dots, p$, are called the fluxes of the conservation law, and the highest-order derivative r present in the fluxes is called the order of the conservation law. If one of the independent variables of PDE system is time t , the conservation law (2) takes the form

$$(3) \quad D_t T + \text{Div} X = 0,$$

where Div is the spatial divergence of X with respect to the spatial variables $x = (x^1, \dots, x^p)$. Here T referred to as a density, and $X = (X_1, \dots, X_p)$ as spatial fluxes of the conservation law (2). The conserved density, T , and the associated flux, $X = (X_1, \dots, X_p)$ are functions of x, t, u and the derivatives of u with respect to both x and t . In particular, every admitted conservation law arises from multipliers $\xi^\nu(x, u^{(l)})$ such that

$$(4) \quad \xi^\nu(x, u^{(l)}) \cdot \Delta(x, u^{(n)}) = D_i P_i(x, u^{(r)})$$

holds identically, where the summation convention is used whenever appropriate. Through this approach, the determining of conservation laws for a given PDE system reduces to finding sets of multipliers. The Euler operator with respect to u^α is the operator defined by

$$(5) \quad \mathbf{E}_{u^\alpha(x)} f = \sum_{k=0}^{M_1^\alpha} (-D_x)^k \frac{\partial f}{\partial u_{kx}^\alpha} \quad \alpha = 1, \dots, q,$$

where M_1^α is the order of f in u^α with respect to x . It is well known that, the Euler operators (5) annihilate any divergence expression $D_i P_i(x, u^{(r)})$. Thus, the following identities hold for arbitrary function u :

$$\mathbf{E}_{u^\alpha(x)} (D_i P_i(x, u^{(r)})) = 0, \quad \alpha = 1, \dots, q$$

The converse also holds. Specifically, the only scalar expressions annihilated by Euler operators are divergence expressions. In continuation, the following theorem is applied which connecting multipliers and conservation laws. A set of multipliers $\{\xi^\nu(x, u^{(l)})\}_{\nu=1}^N$ yields a conservation law for the PDE system if and only if the set of identities

$$(6) \quad \mathbf{E}_{u^\alpha(x)} (\xi^\nu(x, u^{(l)}) \cdot \Delta(x, u^{(n)})) = 0, \quad \alpha = 1, \dots, q$$

holds identically. The set of equations (6) yields the set of linear determining equations to find all sets of conservation law multipliers of the PDE system by considering multipliers of all orders. To calculate the conserved quantities T and X , we need to invert the total divergence operator. This requires the integration (by parts) of an expression in multi-dimensions involving arbitrary functions and its derivatives, which is a difficult and cumbersome task. The homotopy operator is a powerful algorithmic tool (explicit formula) that originates from homological algebra and variational bi-complexes. $(\mathcal{H}_{u(x,t)}^{(x)} f, \mathcal{H}_{u(x,t)}^{(t)} f)$ that are defined as below, are the components of a 2-dimensional homotopy operator

$$(7) \quad \mathcal{H}_{u(x,t)}^{(m)} f = \int_0^1 \left(\sum_{\alpha=1}^q \mathcal{I}_{u^\alpha(x,t)}^{(m)} f \right) [\lambda u] \frac{d\lambda}{\lambda}, \quad \text{where } m = x, t, .$$

PDF Compressor Free Version



The x -integrand $\mathcal{I}_{u^\alpha(x,t)}^{(x)} f$ and t -integrand, $\mathcal{I}_{u^\alpha(x,t)}^{(t)} f$ are defined as

$$(8) \quad \mathcal{I}_{u^\alpha(x,t)}^{(x)} f = \sum_{k_1=1}^{M_1^\alpha} \sum_{k_2=0}^{M_2^\alpha} \left(\sum_{i_1=0}^{k_1-1} \sum_{i_2=0}^{k_2} B^{(x)} u_{i_1 i_2 t}^\alpha (-D_x)^{k_1-i_1-1} (-D_t)^{k_2-i_2} \right) \frac{\partial f}{\partial u_{k_1 k_2 t}^\alpha},$$

$$\mathcal{I}_{u^\alpha(x,t)}^{(t)} f = \sum_{k_1=0}^{M_1^\alpha} \sum_{k_2=1}^{M_2^\alpha} \left(\sum_{i_1=0}^{k_1} \sum_{i_2=0}^{k_2-1} B^{(t)} u_{i_1 i_2 t}^\alpha (-D_x)^{k_1-i_1} (-D_t)^{k_2-i_2-1} \right) \frac{\partial f}{\partial u_{k_1 k_2 t}^\alpha},$$

where M_1^α, M_2^α are the order of f in u^α with respect to x and t respectively, and combinatorial coefficient $B^{(x)} = B(i_1, i_2, k_1, k_2)$ defined as

$$(9) \quad B^{(x)} = B(i_1, i_2, k_1, k_2) = \frac{\binom{i_1+i_2}{i_1} \binom{k_1+k_2-i_1-i_2-1}{k_1-i_1-1}}{\binom{k_1+k_2}{k_1}},$$

In a similar way, $B^{(t)} = B(i_2, i_1, k_2, k_1)$ is based on cyclic permutations. Suppose that an exact differential function $f = f(x, u^{(M)}(x))$ is given. That is, there exists a function $\mathbf{J} = \mathbf{J}(x, u^{(M-1)}(x))$ such that $f = \text{Div} \mathbf{J}$. Then,

$$\mathbf{J} = \text{Div}^{-1} f = (\mathcal{H}_{u(x,t)}^{(x)} f, \mathcal{H}_{u(x,t)}^{(t)} f).$$

III. Application of Lie symmetries to generate new multiplier

If a given PDE system is mapped into another PDE system by an invertible transformation (point or contact transformation) then each conservation law of first system, is transformed to a corresponding conservation law of second system. When the invertible transformation is a symmetry (discrete or continuous) of PDE system, then the corresponding conservation law is a conservation law of itself. Related to this, two formulas are presented by Bluman, Temuerchaolu and Anco in [2]. In this section, we use same idea for multipliers instead of conservation laws. By calculating the Lie point symmetry generators, we observed that in some cases the symmetry properties of the multipliers gave rise to alternative multipliers. This implies that alternative conservation laws can be calculated. Suppose $D_i P_i[U] = 0$ is a conservation law of PDE system. Under point transformation there exist functions $\{\Psi_i[W]\}_{i=1}^n$ such that formula

$$(10) \quad J[W] D_i P_i[U] = D_i \Psi_i[W]$$

holds, where $\Psi_i[W]$ is given explicitly in terms of the determinant obtained by replacing the i th column of the Jacobian determinant

$$(11) \quad J[W] = \frac{D(x^1, \dots, x^n)}{D(z^1, \dots, z^n)}$$

by column $[P_1[U], \dots, P_n[U]]$. [3]

We now restrict our attention to the most important situation when the invertible point transformation is a symmetry of PDE system. If the invertible point transformation $(x; u) \rightarrow (\tilde{x}(x; u); \tilde{u}(x; u))$ is a symmetry of the PDE system, then a conservation law $D_i P_i[U] = 0$ of (1) yields the conservation law $D_i \Psi_i[U] = 0$ of PDE system. A set of multipliers $\{\bar{\lambda}(x, U, \partial_U, \dots, \partial_{U^r})\}_{\nu=1}^n$ yields a new conservation law of PDE system $\Delta_\nu(x; u^{(k)})$, if and only if this set is independent of $\{\lambda_\nu(x, U, \partial_U, \dots, \partial_{U^r})\}_{\nu=1}^n$ on all solutions $U(x) = u(x)$ of PDE system $\Delta_\nu(x; u^{(k)})$.

Proof. Two conservation laws of a PDE system $\Delta_\nu(x; u^{(k)})$ are equivalent if and only if their corresponding fluxes differ by a curl term on all solutions $U(x) = u(x)$ of PDE system $\Delta_\nu(x; u^{(k)})$. For a PDE system $\Delta_\nu(x; u^{(k)})$ in Cauchy-Kovalevskaya form, all equivalent conservation laws have the same set of multipliers when the multipliers are restricted to solutions $U(x) = u(x)$ of $\Delta_\nu(x; u^{(k)})$ [1]. Hence two sets of multipliers are equivalent when they agree on all solutions $U(x) = u(x)$ of $\Delta_\nu(x; u^{(k)})$. In particular, there is a one-to-one correspondence between nontrivial conservation laws (up to equivalence) and sets of nontrivial multipliers.

PDF Compressor Free Version

IV. New Conservation Laws for the HSE

In this section, we construct higher order conservation laws for the HSE. Consider the multipliers of the form $\xi(x, t, u, u_x, u_t, u_{xx}, u_{tt})$ for the (1). The determining equation for multipliers is

$$(12) \quad E_{u^a}[\xi(x, t, u, u_x, u_t, u_{xx}, u_{tt}) \cdot (u_{xt} + \frac{1}{2}u_x^2 + uu_{xx})] \equiv 0$$

Therefore, after straightforward but tedious calculation, we conclude that

$$(13) \quad \xi = \frac{1}{2} \frac{1}{(e^{-\frac{c_1}{u_x}})^2} \left(2c_5c_6(-c_1 + u_x)e^{-c_1t} + 2x(c_1t + c_2)u_x + (c_1t^2 + 2(c_2 + 2c_3)t + 2c_4)u_t + 2c_3u - 2xc_1)(e^{-\frac{c_1}{u_x}}) + 2e^{-c_1t}c_5c_7(c_1 + u_x) \right)$$

where $c_1, \dots, c_7$ are constants. Conservation laws of the HSE obtained as follows

case1: $\xi_1 = \frac{1}{2}t^2u_t + xtu_x - x$

Therefore, we obtain the following conserved vector

$$\begin{aligned} T_1 &= \frac{1}{4}t^2uu_{xt} + \frac{1}{12}t^2u_x^2u + \frac{1}{6}t^2u^2u_{2x} + \frac{1}{8}t^2u_tu_x + \frac{1}{4}xtu_x^2 - \frac{1}{2}xu_x - \frac{1}{8}t^2uu_{tx} \\ &\quad - \frac{1}{4}tuu_x - \frac{1}{4}xtuu_{2x} + \frac{1}{2}u, \\ T_2 &= \frac{1}{3}t^2uu_xu_t + \frac{1}{2}xtuu_{xt} + \frac{1}{2}xtuu_x^2 - \frac{5}{4}xuu_x + \frac{1}{8}t^2u_t^2 + \frac{1}{4}xtu_xu_t - \frac{1}{2}xu_t - \frac{1}{4}tuu_t \\ &\quad - \frac{1}{8}t^2uu_{2t} - \frac{1}{3}tu^2u_x - \frac{1}{6}t^2uu_tu_x + \frac{1}{2}xuu_x + \frac{1}{2}u^2. \end{aligned}$$

case2: $\xi_2 = tu_t + xu_x$

Therefore, the corresponding conserved vector is:

$$\begin{aligned} T_1 &= \frac{1}{2}tuu_{xt} + \frac{1}{6}tuu_x^2 + \frac{1}{3}tu^2u_{2x} + \frac{1}{4}tu_tu_x + \frac{1}{4}xu_x^2 - \frac{1}{4}tuu_{tx} - \frac{1}{4}uu_x - \frac{1}{4}xuu_{2x} \\ T_2 &= \frac{1}{2}xuu_x^2 + \frac{1}{2}xuu_{xt} + \frac{1}{3}xu^2u_{2x} + \frac{1}{4}tu_t^2 + \frac{1}{4}xu_tu_x - \frac{1}{4}uu_t - \frac{1}{4}tuu_{2t} - \frac{1}{3}tu^2u_{tx} - \frac{1}{3}u^2u_x \end{aligned}$$

case3: $\xi_3 = tu_t + u$

$$\begin{aligned} T_1 &= \frac{1}{4}tuu_{xt} + \frac{1}{6}tuu_x^2 + \frac{1}{3}tu^2u_{2x} + \frac{1}{4}tu_tu_x + \frac{1}{4}uu_x - \frac{1}{4}uu_x, \\ T_2 &= \frac{1}{3}tuu_xu_t + \frac{2}{3}u^2u_x - \frac{1}{2}uu_t - \frac{1}{4}tuu_{2t} + \frac{1}{4}tu_t^2 + \frac{1}{4}uu_t - \frac{1}{3}tu^2u_{tx} - \frac{2}{3}u^2u_x \end{aligned}$$

case4: $\xi_4 = u_t$

$$\begin{aligned} T_1 &= \frac{1}{2}uu_{xt} + \frac{1}{6}uu_x^2 + \frac{1}{3}u^2u_{2x} - \frac{1}{4}uu_{tx} + \frac{1}{4}u_xu_t, \\ T_2 &= -\frac{1}{4}uu_t + \frac{1}{4}u_t^2 - \frac{1}{3}u^2u_{tx} + \frac{1}{3}uu_xu_t \end{aligned}$$

The Lie point symmetry generators of equation (1) are given by

$$(14) \quad \begin{aligned} \mathbf{X}_1 &= \partial_x, \quad \mathbf{X}_2 = \partial_t, \quad \mathbf{X}_3 = x\partial_x + u\partial_u, \\ \mathbf{X}_4 &= t\partial_t - u\partial_u, \quad \mathbf{X}_5 = tx\partial_x + \frac{1}{2}t^2\partial_t + x\partial_u \end{aligned}$$

We now observe a symmetry analysis of the multipliers under the generators $X_1, \dots, X_5$ as follows in table 1. So by proposition(III) the action of the generator $\mathbf{X}_1, \mathbf{X}_3, \mathbf{X}_4$, and $\mathbf{X}_5$ results in new

PDF Compressor Free Version

Table I. algebra Lie of table Commutation

X_i, ξ_j	ξ_1	ξ_2	ξ_3	ξ_4
X_1	$t\xi_4 - 1$	u_x	0	0
X_2	ξ_2	ξ_4	ξ_4	0
X_3	xtu_x	xu_x	u	0
X_4	$t^2\xi_4$	$t\xi_4$	$t\xi_4 - u$	0
X_5	$\frac{1}{2}t^3\xi_4 + t^2xu_x - tx$	$txu_x + \frac{1}{2}t^2\xi_4$	$\frac{1}{2}t^2\xi_4 + x$	0

multipliers

$$\begin{aligned}
 Q_1 &= t\xi_4 - 1, \quad Q_2 = u_x, \quad Q_3 = xtu_x, \quad Q_4 = xu_x \\
 Q_5 &= u, \quad Q_6 = t^2\xi_4, \quad Q_7 = t\xi_4, \quad Q_8 = t\xi_4 - u, \\
 Q_9 &= \frac{1}{2}t^3\xi_4 + t^2xu_x - tx, \quad Q_{10} = txu_x + \frac{1}{2}t^2\xi_4 \\
 Q_{11} &= \frac{1}{2}t^2\xi_4 + x.
 \end{aligned}$$

and thus would result in new conservation laws for equation (1).

Conclusions

We utilized Euler operator to construct determining equation for multipliers. Then, higher order conservation laws of the HSE constructed by applying the 2-dimensional Homotopy formula. Furthermore, by analyzing the symmetry action of the Lie point symmetry generators on the multipliers for HSE Obtained new conservation laws from known conservation laws.

References

- [1] S.C. ANCO, G.W. BLUMAN, Direct construction method for conservation laws of partial differential equations. Part II: General treatment, Eur. J. Appl. Math. 13 (2002), 567–585.
- [2] G.W. BLUMAN, New conservation laws obtained directly from symmetry action on a known conservation law, J. Math. Anal. Appl. 322 (2006), 233–250.
- [3] G.W. BLUMAN, A.F. CHEVIACOV, S.C. ANCO, Applications of Symmetry Methods to Partial Differential Equations, Applied Mathematical Sciences, vol. 168 Springer, New York, 2010.
- [4] J.K. Hunter and R.A. Saxton, SIAM J. Appl. Math. 51 (1991) 1498.
- [5] M. NADJAFIKHAH, V. SHIRVANI-SH, Lie symmetries and conservation laws of the Hirota-Ramani equation, Commun. Nonlinear Sci. Numer. Simul. 17 (2012), 4064–4073.
- [6] P.J. OLVER, Applications of Lie Groups to Differential Equations, In: Graduate Texts in Mathematics, vol. 107. Springer, New York, 1993.
- [7] D. Poole, W. HEREMAN, Symbolic computation of conservation laws of nonlinear partial differential equations using homotopy operators, Ph.D. dissertation, Colorado School of Mines, Golden, Colorado, (2009).
- [8] D. Poole, W. HEREMAN, The homotopy operator method for symbolic integration by parts and inversion of divergences with applications, Appl. Anal. 87 (2010), 433–455.
- [9] E.G. Virga, Variational Theories for Liquid Crystals, Chapman Hall, London (1994).
- [10] [8] J.K. Hunter and R.A. Saxton, SIAM J. Appl. Math. 51 (1991) 1498.

Global Stability of HIV Dynamical Model with Crowley-Martin Functional Response

1st Tohid Kasbi Gharahasanlou¹, 2nd * Vahid Roomi²

¹ Department of Mathematics, University of Tabriz, Tabriz, Iran

² Department of Mathematics, Azarbaijan Shahid Madani University, Tabriz, Iran

roomi@azaruniv.ac.ir

Abstract— The aim of this article is to study the global dynamic of HIV virus infection model with Crowley-Martin functional response and give the results by using Lyapunov's second method and LaSalle's invariance principle. We derive the basic reproduction number and prove the global stability of the rest points of system.

Keywords— Viral infection, Global stability, Crowley-Martin, Lyapunov function, Dynamical systems.

I. Introduction

Recently, there has been much interest in mathematical modeling of viral infection dynamics (see [1-4]). The basic viral infection model considered in [2] which has been widely used for studying the dynamic behavior of infections such as hepatitis B virus (HBV), hepatitis C virus (HCV) and human immunodeficiency virus (HIV). In the system the rate of infection is bilinear. However, the actual incidence rate is not linear.

In this paper, the following system:

$$(1) \quad \begin{cases} \frac{dT}{dt} = s - dT - \frac{\beta TV}{1 + aT + bV + abTV}, \\ \frac{dI}{dt} = \frac{\beta TV}{1 + aT + bV + abTV} - \delta I, \\ \frac{dV}{dt} = pI - cV, \end{cases}$$

will be studied and some sufficient conditions will be given about the global stability of critical points of system (1).

For the global stability of positive equilibrium of (1), by using Lyapunov's second method and LaSalle's invariance principle, a sufficient condition will be stated, which improves the results in [4]. The positivity and boundedness of solution of (1) has been proven in [1]. To state our main results, the following definition will be needed.

Definition I.1. In epidemiology, the basic reproduction number, R_0 is defined as the expected number of secondary infections produced by an index case in a completely susceptible population.

This number is a measure of the potential for disease spread within a population. If $R_0 < 1$, then a few infected individuals introduced into a completely susceptible population will, on average, fail to replace themselves, and the disease will not spread. If, on the other hand, $R_0 > 1$, then the number of infected individuals will increase with each generation and the disease will spread. For system (1), from [1], it can be concluded that the basic reproduction number is as follows:

$$R_0 = \frac{sp\beta}{\delta c(d + sa)}.$$

Identify applicable funding agency here. If none, delete this text box.

PDF Compressor Free Version

In the next section, we will obtain the global stability of equilibrium points of system (1) by the value of R_0 .

II. Global stability of the model

In this section, global stability of system (1) will be studied. First, we find the equilibriums of system (1). If $V = 0$, from second equation of the model, it can be obtained that $I = 0$. By the first equation, we must have $T = \frac{s}{d}$. Thus, $E_0 = (T_0, 0, 0) = (\frac{s}{d}, 0, 0)$ is a disease-free equilibrium or uninfected steady state equilibrium of system (1). This equilibrium states that the viruses are absent. Hence, the system (1) has a unique disease-free equilibrium $E_0 = (T_0, 0, 0)$ if $R_0 \leq 1$. The following theorem which is proved in [4], gives a sufficient condition about the existence of the positive equilibrium or endemic equilibrium of system (1) if $R_0 > 1$.

Theorem II.1. *If $R_0 > 1$, then system (1) has a unique positive equilibrium $E_* = (T_*, I_*, V_*)$, where T_* , I_* and V_* are*

$$T_* = \frac{-(p\beta - \delta ca + bpd - absp)}{2abpd} + \frac{\sqrt{(p\beta - \delta ca + bpd - absp)^2 + 4abpd(\delta s + bps)}}{2abpd},$$

$$I_* = \frac{1}{\delta}(s - dT_*), \quad V_* = \frac{p}{c}I_*.$$

It is easy to check that if $R_0 > 1$, then $s - dT_* > 0$. Hence, system (1) has a unique positive equilibrium or endemic equilibrium $E_* = (T_*, I_*, V_*)$, if $R_0 > 1$. The endemic equilibrium states that the viruses are present.

In the following, the global asymptotically stabilities of these two equilibria will be given.

Theorem II.2. *If $R_0 \leq 1$, then the disease-free equilibrium E_0 is globally asymptotically stable.*

Proof. Define a Lyapunov function

$$L_0(T, I, V) = \frac{1}{1 + aT_0} \left(T - T_0 - T_0 \ln \frac{T}{T_0} \right) + I + \frac{\delta}{p}V.$$

Noting that $T_0 = \frac{s}{d}$ and $R_0 = \frac{sp\beta}{\delta c(d + sa)}$, its derivative along solutions of (1) can be written as:

$$\frac{dL_0}{dt} \Big|_{(1)} = \frac{dT_0}{1 + aT_0} \left(2 - \frac{T}{T_0} - \frac{T_0}{T} \right) + \frac{\delta cV(1 + aT)}{p(1 + aT + bV + abTV)} (R_0 - 1) - \frac{\delta cV(V + aT)}{p(1 + aT + bV + abTV)}.$$

Since $2 - \frac{T}{T_0} - \frac{T_0}{T} \leq 0$ and $R_0 \leq 1$, we have that $\frac{dL_0}{dt} \leq 0$ for all $T, I, V > 0$. Hence, the disease-free equilibrium E_0 is stable. On the other hand, $\frac{dL_0}{dt} = 0$ if and only if $T = T_0$ and $I = V = 0$. Let M be the largest invariant set in

$$D = \{(T, I, V) \mid \dot{L}_0(T, I, V) = 0\} = \{E_0\}.$$

We have that $M = \{E_0\}$. The global stability of E_0 follows from LaSalle's invariance principle. $\square$

From Theorem II.2 it can be concluded that, if one virus produce one or less than one virus during its lifetime ($R_0 \leq 1$), the virus cannot attack and will soon be cleared.

In the following, we study the global stability of endemic equilibrium of system (1).

Theorem II.3. *If $R_0 > 1$, then the endemic equilibrium E_* is globally asymptotically stable.*

Proof. Define a Lyapunov function

$$L_*(T, I, V) = T - T_* - \int_{T_*}^T \frac{\delta I_*}{1 + a\eta + bV_* + ab\eta V_*} d\eta + I - I_* - I_* \ln \frac{I}{I_*} + \frac{\delta}{p} \left(V - V_* - V_* \ln \frac{V}{V_*} \right).$$

PDF Compressor Free Version

The function $L_*(T, I, V)$ is positive definite with respect to $(T - T_*, I - I_*, V - V_*)$. The time derivative of $L_*(T, I, V)$ along the positive solutions of system (1) can be written as follows.

$$(2) \quad \frac{dL_*}{dt} \Big|_{(1)} = s - dT - \delta I_* \frac{1 + aT + bV_* + abTV_*}{\beta TV_*} \times \left(s - dT - \frac{\beta TV}{1 + aT + bV + abTV} \right) - \frac{I_*}{I} \left(\frac{\beta TV}{1 + aT + bV + abTV} - \delta I \right) - \frac{\delta cV}{p} - \frac{\delta V_*}{pV} (pI - cV).$$

From the model, we have

$$(3) \quad s = dT_* + \delta I_*, \quad \frac{\delta c}{p} = \frac{\delta I_*}{V_*}, \quad \delta I_* = \frac{\beta T_* V_*}{1 + aT_* + bV_* + abT_* V_*}.$$

Thus,

$$(4) \quad s - dT - \frac{\delta cV}{p} = dT_* + \delta I_* - dT - \frac{\delta I_* V}{V_*},$$

therefore,

$$(5) \quad -\delta I_* \frac{1 + aT + bV_* + abTV_*}{\beta TV_*} \left(s - dT - \frac{\beta TV}{1 + aT + bV + abTV} \right) = -\frac{T_*}{T} \frac{1 + aT + bV_* + abTV_*}{1 + aT_* + bV_* + abT_* V_*} (dT_* + \delta I_* - dT) + \delta I_* \frac{V}{V_*} \frac{1 + aT + bV_* + abTV_*}{1 + aT + bV + abTV},$$

and

$$(6) \quad -\frac{I_*}{I} \left(\frac{\beta TV}{1 + aT + bV + abTV} - \delta I \right) = -\delta I_* \frac{I_* TV}{IT_* V_*} \frac{1 + aT_* + bV_* + abT_* V_*}{1 + aT + bV + abTV} + \delta I_*.$$

From (3)-(6), it can be obtained that

$$(7) \quad \frac{dL_*}{dt} \Big|_{(1,2)} = -\frac{d(1 + bV_*)}{T(1 + aT_* + bV_* + abT_* V_*)} (T - T_*)^2 + \delta I_* \left(-1 - \frac{V}{V_*} + \frac{V}{V_*} \frac{1 + aT + bV_* + abTV_*}{1 + aT + bV + abTV} + \frac{1 + aT + bV + abTV}{1 + aT + bV_* + abT_* V_*} \right) + \delta I_* \left(4 - \frac{T_*}{T} \frac{1 + aT + bV_* + abTV_*}{1 + aT_* + bV_* + abT_* V_*} - \frac{I_* TV}{IT_* V_*} \frac{1 + aT_* + bV_* + abT_* V_*}{1 + aT + bV + abTV} - \frac{V_* I}{I_* V} - \frac{1 + aT + bV + abTV}{1 + aT + bV_* + abTV_*} \right).$$

Note that

$$(8) \quad \delta I_* \left(-1 - \frac{V}{V_*} + \frac{V}{V_*} \frac{1 + aT + bV_* + abTV_*}{1 + aT + bV + abTV} + \frac{1 + aT + bV + abTV}{1 + aT + bV_* + abT_* V_*} \right) = -\frac{b(1 + aT)^2}{V_*(1 + aT + bV + abTV)(1 + aT + bV_* + abT_* V_*)} (V - V_*)^2.$$

On the other hand, since the arithmetic mean is greater than or equal to the geometric mean. Therefore,

$$(9) \quad 4 - \frac{T_*}{T} \frac{1 + aT + bV_* + abTV_*}{1 + aT_* + bV_* + abT_* V_*} - \frac{I_* TV}{IT_* V_*} \frac{1 + aT_* + bV_* + abT_* V_*}{1 + aT + bV + abTV} - \frac{V_* I}{I_* V} - \frac{1 + aT + bV + abTV}{1 + aT + bV_* + abTV_*} \leq 0.$$

By (8) and (9), it can be concluded that $\frac{dL_*}{dt} \leq 0$ for all $T, I, V > 0$. Hence, the endemic equilibrium E_* is stable. On the other hand, $\frac{dL_*}{dt} = 0$ if and only if $T = T_*, I = I_*, V = V_*$. Let M be the largest invariant set in

$$D = \{(T, I, V) \mid \dot{L}_*(T, I, V) = 0\} = \{E_*\}.$$

We have that $M = \{E_*\}$. The global stability of E_* follows from LaSalle's invariance principle. $\square$

PDF Compressor Free Version

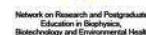
From Theorem II.3 it can be concluded that, if one virus produce greater than one virus during its lifespan ($R_0 > 1$), the virus can invade and will soon be able to spread in T cells population.

III. Discussion

In this paper, we considered a generalized HIV dynamical model. By constructing Lyapunov function and using LaSalle's invariance principle, we proved that the uninfected steady state E_0 and endemic steady state E_* are globally asymptotically stable when the value of the basic reproduction number R_0 satisfy certain conditions. Our results improved the results in [4].

References

- [1] K. Hattaf, N. Yousfi, A. Tridan, "Mathematical analysis of a virus dynamics model with general incidence rate and cure rate", Nonlinear Anal. RWA, **13**, 1866-1872, 2012.
- [2] M.A. Nowak, R.M. May, "Viral Dynamics", Oxford University Press, Oxford, 2000.
- [3] A. Perelson, P. Nelson, "Mathematical models of HIV dynamics in vivo", SIAM Rev., **41**, 3-44, 1999.
- [4] X. Zhou, J. Cui, "Global stability of the viral dynamics with Crowley-Martin functional response", Bull. Korean Math. Soc., **48** (3), 555-574, 2011.



New nonstandard finite difference scheme for COVID-19 model

Mehran Namjoo^{1*}, Mehran Aminian², Mohammad Javad Mohammad Taghizadeh³, Mahdi Karami⁴

^{1,2,4}Faculty of Mathematics, Vali-e-Asr University of Rafsanjan, Rafsanjan, Iran.

³Atherosclerosis Research Center, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran.

namjoo@vru.ac.ir, mehran.aminian@vru.ac.ir, dr.taghizadeh87@gmail.com, m.karami@vru.ac.ir

Abstract— The target of this paper is to implement numerical solution of the Coronavirus disease 2019 (COVID-19) model based on nonstandard finite difference (NSFD) scheme. First, the positivity and boundedness of the model are discussed. In continuation, the stability analysis of the equilibrium points the proposed model are discussed. Afterwards, the NSFD scheme is implemented to study the dynamic behaviours COVID-19 model. Numerical results show the efficiency of the proposed NSFD when is applied to COVID-19 model.

Keywords— COVID-19 model, nonstandard finite difference scheme, positivity, boundedness, stability.

I. Introduction

Mathematical modelling is benefit decision tool which can be applied to control human diseases. Coronavirus disease is an infections disease appearing in China, in the city of Wuhan on Dec 31, 2019. The disease has rapidly spread spread in other countries. At the onset of COVID-19, patients usually show symptoms connected to viral pneumonia, usually fever, cough, sore throat myalgia and fatigue. The virus can spread from an individual to another through respiratory droplets and close contact. In mathematics modelling provides a tool to better understand the transmission dynamics of infections disease [1, 2]. In this framework, the changes in populations of several classes of interacting individuals can be described by a system of ordinary differential equations (ODEs). Finding the exact solutions of nonlinear system ODEs in many cases is difficult. Hence, it is necessary to find their efficient numerical solutions by using some numerical methods. Whenever a continuous system of ODEs has been converted into difference system, the properties of the continuous system is not transferred completely to the difference system in the case of choosing large stepsize in the difference system. However, if we use NSFD scheme it leads to the properties of the continuous system can be preserved into its difference system. The NSFD schemes are extended for compensating the weakness, such as numerical instability that may be caused by standard finite difference schemes. In the present paper, we apply a susceptible, infections, quarantined and recovered (SIQR) framework to model the dynamic of COVID-19. A reasonable model for the COVID-19 at time t may be described by the following equations

$$(1) \quad \begin{cases} \frac{dS}{dt} = -\beta \frac{SI}{N} - k_0 S, \\ \frac{dI}{dt} = \beta \frac{SI}{N} - (\alpha + \eta) I, \\ \frac{dQ}{dt} = \eta I - \gamma Q, \\ \frac{dR}{dt} = \gamma Q + \alpha I, \\ S(0) = S_0, I(0) = I_0, Q(0) = Q_0, R(0) = R_0. \end{cases}$$

PDF Compressor Free Version



In this model, $S(t)$ is the number of susceptible population in the community of time t , $I(t)$ denotes the number of infected people at time t , $Q(t)$ stands the number of quarantined population in the community of time t and $R(t)$ presents the number of recovered individuals at time t . Here the positive parameters β , k_0 , α , η and γ denote the infection rate, the containment rate, the recovering of asymptomatic individuals, detection of infected individuals and recovering of quarantined individuals, respectively. Since, the exact solution of the system (1) cannot be easily obtained, therefore a numerical approach is used.

This paper is structured as follows. In Section 2, we prove positivity and boundedness of the solution model (1). Section 3, devotes to stability analysis of the equilibrium points of proposed COVID-19 model. In Section 4, we present a summary of important feature for constructing NSFD schemes for system of ODEs. In the end, numerical results are given in Section 5.

II. Positivity and boundedness of the COVID-19 model

In this part, we are going to prove positivity and boundedness of the solution model of (1). First observe that, the fourth equation of system (1) is not coupled with the other equations. As a result, we can consider the first three equations of the system (1).

Theorem 1. *If $S(0)$, $I(0)$ and $Q(0) > 0$, then for all $t \geq 0$, $S(t)$, $I(t)$ and $Q(t) > 0$.*

Proof. Since the IQ and SQ coordinate planes are invariant under the flows of system, hence, for all $t \geq 0$, $S(t)$ and $I(t) > 0$. Let $A = \{t \geq 0 : Q(t) < 0\}$, we will show that $A = \emptyset$. Suppose that $A \neq \emptyset$ and $t_1 = \min A$. Since $Q(t)$ is continuous and $Q(0) > 0$, so $t_1 > 0$. Hence for all $t \in [0, t_1)$, we have $Q(t) > 0$. Moreover, from $Q(t_1) = 0$ and the third equation of system (1) it follows that $Q'(t_1) = \eta I(t_1) - \gamma Q(t_1) > 0$. Hence, there exists $\epsilon > 0$ such that $Q'(t) > 0$, for all $t \in (t_1 - \epsilon, t_1 + \epsilon) \subseteq (0, \infty)$. It implies $Q(t_1) > Q(t_1 - \frac{\epsilon}{2}) > 0$ which contradicts $Q(t_1) = 0$. $\square$

Theorem 2. *If $S(0)$, $I(0)$ and $Q(0) > 0$, then for all $t \geq 0$, $S(t) + I(t) + Q(t) \leq S(0) + I(0) + Q(0)$.*

Proof. Setting $K(t) = S(t) + I(t) + Q(t)$, hence for all $t \geq 0$, $K'(t) = -k_0 S(t) - \alpha I(t) - \gamma Q(t) \leq 0$. Therefore for all $t \geq 0$, $K(t) \leq K(0)$ which implies $S(t) + I(t) + Q(t) \leq S(0) + I(0) + Q(0)$. $\square$

III. Stability analysis of the COVID-19 model

In order to evaluate the equilibrium points of the system Eq. (1), let

$$\begin{cases} -\beta \frac{SI}{N} - k_0 S = 0, \\ \beta \frac{SI}{N} - (\alpha + \eta) I = 0, \\ \eta I - \gamma Q = 0. \end{cases}$$

Hence the equilibrium points are $E_1 = (0, 0, 0)$ and $E_2 = (S^*, I^*, Q^*)$, where

$$S^* = \frac{(\alpha + \eta)N}{\beta}, \quad I^* = -k_0 \frac{N}{\beta}, \quad Q^* = -\frac{\eta k_0}{\gamma \beta} N.$$

Theorem 3. (i) *System (1) is always locally asymptotically stable around E_1 .*

(ii) *System (1) is always unstable around E_2 .*

Proof. At the equilibrium point E_1 , the Jacobian matrix is given by

$$J(E_1) = \begin{bmatrix} -k_0 & 0 & 0 \\ 0 & -(\alpha + \eta) & 0 \\ 0 & 0 & -\gamma \end{bmatrix}.$$

The corresponding eigenvalues are $\lambda_1 = -k_0$, $\lambda_2 = -(\alpha + \eta)$ and $\lambda_3 = -\gamma$. Since $\lambda_i < 0$, $i = 1, 2, 3$, therefore the equilibrium point E_1 is asymptotically stable. At the equilibrium point E_2 , the Jacobian can be written as

$$J(E_2) = \begin{bmatrix} 0 & -\frac{\beta S^*}{N} & 0 \\ \frac{\beta I^*}{N} & 0 & 0 \\ 0 & \eta & -\gamma \end{bmatrix}.$$

PDF Compressor Free Version

Hence, the characteristic polynomial $P(\lambda)$ is given by $P(\lambda) = (\lambda + \gamma)(\lambda^2 - k_0(\alpha + \eta))$. Since $k_0(\alpha + \eta) > 0$, therefore one of the roots $P(\lambda)$ is positive and consequently the equilibrium point E_2 is always unstable. $\square$

IV. A NSFD scheme for the COVID-19 model

The NSFD schemes were firstly proposed by Mickens. Consider an initial value problem in the following form

$$(2) \quad X'(t) = f(X(t)), \quad X(t_0) = X_0, \quad t \in [t_0, t_f].$$

A NSFD scheme is constructed by the following two steps. The first, the derivative in the Eq. (2) is replaced by a discrete form $X'(t_k) \simeq \frac{X_{k+1} - X_k}{\phi(h)}$, where X_k is an approximation of $X(t_k)$ and $0 < \phi(h) < 1$ with $\phi(h) = h + O(h^2)$. The second structure of the NSFD scheme requires that the dependent functions must be modeled on the discrete time computational grid [3]. For example, the terms xy and x^2 can be approximated using $x_n y_{n+1}$ and $x_n x_{n+1}$, respectively. Applying the NSFD scheme, we obtain the following discrete model for the system Eq. (1)

$$\begin{cases} \frac{S_{k+1} - S_k}{\phi_1(h)} = -\frac{\beta I_k S_{k+1}}{N} - k_0 S_{k+1}, \\ \frac{I_{k+1} - I_k}{\phi_2(h)} = \frac{\beta S_{k+1} I_k}{N} - (\alpha + \eta) I_{k+1}, \\ \frac{Q_{k+1} - Q_k}{\phi_3(h)} = \eta I_{k+1} - \gamma Q_k. \end{cases}$$

With doing some computations, we get

$$(3) \quad \begin{cases} S_{k+1} = \frac{S_k}{1 + \beta \phi_1 \frac{I_k}{N} + k_0 \phi_1}, \\ I_{k+1} = \frac{I_k + \beta \phi_2 \frac{S_{k+1} I_k}{N}}{1 + (\alpha + \eta) \phi_2}, \\ Q_{k+1} = \frac{Q_k + \phi_3 \eta I_{k+1}}{1 + \gamma \phi_3}, \end{cases}$$

where

$$\phi_1(h) = \frac{e^{k_0 h} - 1}{k_0}, \quad \phi_2(h) = \frac{e^{(\alpha + \eta)h} - 1}{\alpha + \eta}, \quad \phi_3(h) = \frac{e^{\gamma h} - 1}{\gamma}.$$

The Eq. (3) must be computed in sequence, because the value of S_{k+1} is used for calculating the value I_{k+1} , which is then used to calculate the value of Q_{k+1} . Note that the right hand side of (3) is always positive for all stepsize h . This shows that the numerical solution of (3) is always positive with any positive initial value and stepsize.

V. Numerical results

In the present section, the numerical solutions of the proposed NSFD scheme (3) on two cases are investigated. First, we consider the parameter values $\beta = 0.32$, $\alpha = \eta = 0.018$, $k_0 = 0.033$ and $\gamma = 0.02$ with initial condition $S_0 = 20$, $I_0 = 30$, $Q_0 = 25$ for simulating time 1000s and stepsize $h = 2$. Figure 1 shows that the NSFD scheme (3) converges to the equilibrium point $E = (0, 0, 0)$. In Figure 2 the numerical solutions of the NSFD scheme are plotted by choosing $k_0 = 0.022$, $\beta = 0.3194$, $\eta = \alpha = 0.0206$ and $\gamma = 0.02$ with the initial condition $S_0 = 20$, $I_0 = 30$, $Q_0 = 25$ and stepsize $h = 0.5$. The Figure 2 confirms that (S_k, I_k, Q_k) converges to the equilibrium point $E = (0, 0, 0)$.

VI. Conclusion and future work

In this paper, the positivity and boundedness properties of a COVID-19 model was analyzed. Afterwards, the stability analysis of the equilibrium points of the COVID-19 model was investigated. In continuation, a numerical method based on the NSFD scheme was applied to the solution of the COVID-19 model. To ascertain, the accuracy and efficacy of the proposed NSFD scheme, some numerical results were presented. Future work focus on constructing superior NSFD scheme for numerical solution of the fractional-order COVID-19 model.



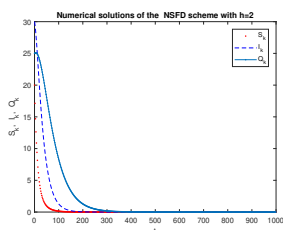


Fig. 1. Numerical simulation with $h = 2$ for the NSFD scheme (3).

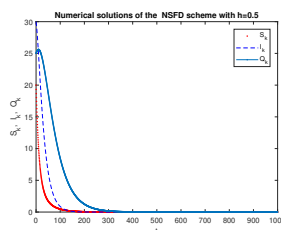


Fig. 2. Numerical simulation with $h = 0.5$ for the NSFD scheme (3).

References

- [1] B. F. Maier, D. Brockmann, Effective containment explains sub-exponential growth in confirmed cases of recent COVID-19 outbreak in Mainland China, Science 10. 1126/Science. abb4557 (2020).
- [2] M. Mandal et al., A model based study on the dynamics of COVID-19: Prediction and Control Chaos, Solitons & Fractals, Available online 13 May 2020, 109889.
- [3] D. Baleanu, S. Zibaei, M. Namjoo and A. Jajarmi, A nonstandard finite difference scheme for the modelling and nonidentical synchronization of a novel fractional chaotic systems, Advances in Difference Equations, (2021) 1–19.

Existence of solutions for an Ecological Model involving nonlocal operators

^{1st} S. Shakeri ¹

¹ Department of Mathematics, Ayatollah Amoli Branch, Islamic Azad University, Amol, Iran

s.shakeri@iaauamol.ac.ir

Abstract— In this article, using the method of sub-super solution, we study the existence of a positive solution for an ecological Model under certain conditions.

Keywords— Ecological systems; Indefinite weight; Grazing and constant yield harvesting; Sub-supersolution method.

I. Introduction

In this paper, we consider the following reaction-diffusion equation

$$(1) \quad \begin{cases} -M \left(\int_{\Omega} |\nabla u|^2 dx \right) \Delta u = am(x)u - bu^2 - c \frac{u^{\gamma}}{u^{\gamma}+1} - K & \text{in } \Omega, \\ u = 0 & \text{on } \partial\Omega, \end{cases}$$

where a, b, c, γ, K are positive constants with $\gamma \geq 2, M : R_0^+ \rightarrow R^+$ is a continuous and increasing function and Ω is a smooth bounded region with $\partial\Omega$ belonging to C^2 . The weight function $m(x)$ satisfies $m(x) \in C(\Omega)$ and $m(x) \geq m_0 > 0$ for $x \in \Omega$, also $\|m\|_{\infty} = l < \infty$. We denote by λ_1 the first eigenvalue of

$$(2) \quad \begin{cases} -\Delta\phi = \lambda m(x)\phi & x \in \Omega, \\ \phi = 0 & x \in \partial\Omega, \end{cases}$$

with positive principal eigenfunction ϕ_1 satisfying $\|\phi_1\|_{\infty} = 1$ (see [6]).

Here u is the population density and $am(x)u - bu^2$ represents logistics growth. This model describes grazing of a fixed number of grazers on a logistically growing species (see [8, 10]). The herbivore density is assumed to be a constant which is a valid assumption for managed grazing systems and the rate of grazing is given by $\frac{cu^{\gamma}}{1+u^{\gamma}}$. At high levels of vegetation density this term saturates to c as the grazing population is a constant. This model has also been applied to describe the dynamics of fish populations (see [8, 14]). The diffusive logistic equation with constant yield harvesting, in the absence of grazing was studied in [11]. Recently, in the case when $m(x) = 1$ and $p = 2$, problem (1) has been studied by Shivaji et al. (see [4]). In recent years, problems involving Kirchhoff type operators have been studied in many papers, we refer to [1, 2] in which the authors have used variational method and topological method to get the existence of solutions for (1).

We shall establish our existence results via the method of sub- and supersolutions. The concepts of sub- and supersolution were introduced by Nagumo [9] in 1937 who proved, using also the shooting method, the existence of at least one solution for a class of nonlinear Sturm-Liouville problems. In fact, the premises of the sub- and super-solution method can be traced back to Picard. He applied, in the early 1880s, the method of successive approximations to argue the existence of solutions for nonlinear elliptic equations that are suitable perturbations of uniquely solvable linear problems. This is the starting point of the use of sub- and supersolutions in connection with monotone methods. Picard's techniques were applied later by Poincaré [12] in connection with problems arising in astrophysics. We refer to [13].

Here and in what follows, $W_0^{1,2}(\Omega)$, denotes the usual Sobolev space.

PDF Compressor Free Version

A. Definition

we say that ψ (resp. z) in $W_0^{1,2}(\Omega) \cap C(\bar{\Omega})$ is called a subsolution (resp. supersolution) of (1), if ψ (resp. z) satisfies

$$(3) \quad \begin{cases} M \left(\int_{\Omega} |\nabla \psi|^2 dx \right) \int_{\Omega} \nabla \psi \cdot \nabla w dx \leq \int_{\Omega} \left(am(x)\psi - b\psi^2 - c \frac{\psi^\gamma}{\psi^\gamma + 1} - K \right) w dx \\ \psi \leq 0 \end{cases}$$

$$(4) \quad \left(\text{resp. } \begin{cases} M \left(\int_{\Omega} |\nabla z|^2 dx \right) \int_{\Omega} \nabla z \cdot \nabla w dx \geq \int_{\Omega} \left(am(x)z - bz^2 - c \frac{z^\gamma}{z^\gamma + 1} - K \right) w dx \\ z \geq 0 \end{cases} \right)$$

for all non-negative test functions $w \in W_0^{1,2}(\Omega)$.

Then, the following lemma holds (see [3]).

B. Lemma

If there exist sub-supersolutions ψ and z , respectively, such that $\psi \leq z$ on Ω , then (1) has a positive solution u such that $\psi \leq u \leq z$ in Ω .

C. Proposition

If $a \leq \frac{\lambda_1}{M_0}$, then (1) has no positive solution.

Proof. Suppose not, i.e., assume that there exist a positive solution u of (1), then u satisfies

$$M \left(\int_{\Omega} |\nabla u|^2 dx \right) \int_{\Omega} |\nabla u|^2 dx \geq M_0 \int_{\Omega} |\nabla u|^2 dx = M_0 \int_{\Omega} \left[am(x)u - bu^2 - c \frac{u^\gamma}{u^\gamma + 1} - K \right] u dx.$$

But

$$M_0 \int_{\Omega} |\nabla u|^2 dx \geq \lambda_1 \int_{\Omega} am(x)u^2 dx.$$

Thus, we have

$$M_0 \int_{\Omega} [am(x)u - bu^2 - c \frac{u^\gamma}{u^\gamma + 1} - K] u dx \geq \lambda_1 \int_{\Omega} am(x)u^2 dx,$$

and hence

$$\left(a - \frac{\lambda_1}{M_0} \right) \int_{\Omega} m(x)u^2 dx \geq \int_{\Omega} \left[bu^2 + c \frac{u^\gamma}{u^\gamma + 1} + K \right] u dx \geq 0.$$

Since $u > 0$, $m(x) \geq m_0 > 0$, this requires $a > \frac{\lambda_1}{M_0}$, which is a contradiction. Hence (1) has no positive solution. $\square$

D. Theorem

Let there is exist constant $M_0 > 0$ such that $M_0 \leq M(t)$ for all $t \in [0, \infty)$. If $a > \frac{\lambda_1 M_0}{m_0}$, $b > 0$, $c > 0$, then there exists a $K_0(a, b, c, m_0, \gamma)$ such that for $K < K_0$, (1) has a positive solution.

Acknowledgment

This research work has been supported by a research grant from Ayatollah Amoli Branch-Islamic Azad University.

References

- [1] C.O. Alves, F.J.S.A. Corrêa and T.M. Ma, Positive solutions for a quasilinear elliptic equation of Kirchhoff type, *Comput. Math. Appl.*, **49** (2005), 85-93.
- [2] M.H. Yang and Z.Q. Han, Existence and multiplicity results for Kirchhoff type problems with four-superlinear potentials, *Appl. Anal.*, **91**(11) (2012), 2045-2055.
- [3] H. AMANN, Fixed point equations and nonlinear eigenvalue problems in ordered Banach spaces, *SIAM Rev.*, **18** (1976), 620-709.
- [4] R. CAUSEY, S. SASI AND R. SHIVAJI, An ecological model with grazing and constant yield harvesting, *Bull. Belg. Math. Soc. Simon Stevin*, **17** (2010), 833-839.
- [5] PH. CLÉMENT AND L.A. PELETIER, An anti-maximum principle for second-order elliptic operators, *J. Differential Equations*, **34** (1979), 218-229.
- [6] P. DRÁBEK AND J. HERNÁNDEZ, Existence and uniqueness of positive solutions for some quasilinear elliptic problems, *Nonlinear Anal.*, **44** (2001), 189-204.

PDF Compressor Free Version

- [7] P. DRÁBEK, P. KERJČÍ AND P. TAKÁČ, *Nonlinear Differential Equations*, CRC Research Notes Math. 404, Chapman & Hall/CRC, Boca Raton, FL-London-New York-Washington, DC, 1999.
- [8] R.M. MAY, Thresholds and breakpoints in ecosystems with a multiplicity of stable states, *Nature*, **269** (1977), 471-477.
- [9] M. NAGUMO, Über die Differentialgleichung $y'' = f(x, y, y')$, *Proceedings of the Physico-Mathematical Society of Japan* **19** (1937), 861-866.
- [10] I. NOY-MEIR, Stability of grazing systems: An application of predator-prey graphs, *J. Ecol.*, **63** (1975), 459-481.
- [11] S. ORUGANTI, J. SHI AND R. SHIVAJI, Diffusive logistic equation with constant yield harvesting, I: steady states, *Trans. Amer. Math. Soc.*, **354** (2002), 3601-3619.
- [12] H. POINCARÉ, Les fonctions fuchsiennes et l'équation $\Delta u = e^u$, *J. Math. Pures Appl.* **4** (1898), 137-230.
- [13] V. RĂDULESCU, *Qualitative Analysis of Nonlinear Elliptic Partial Differential Equations: Monotonicity, Analytic, and Variational Methods*, Contemporary Mathematics and Its Applications, vol. 6, Hindawi Publishing Corporation, New York, 2008.
- [14] J.H. STEELE AND E.W. HENDERSON, Modeling long-term fluctuations in fish stocks, *Science*, **224** (1984), 985-987.



Network on Research and Postgraduate Education in Biophysics, Biotechnology and Environmental Health



PDF Compressor Free Version



Posters



An eco-epidemiological model with diffusion and convex incidence rate

Safieh Bagheri*, M. H. Akrami, G. B. Loghmani

Department of Mathematics, Yazd University, Yazd, Iran

sbagheri1354.stu@yazd.ac.ir

Abstract— We study an epidemic model for infections in the predator-prey interaction with diffusion. The incidence rate is assumed to be convex relative to the infectious class. Travelling wave solutions are also obtained using "linear determination". Finally, we calculate the minimum wave speed.

Keywords—Convex incidence rate, Diffusion, Infected prey, Global analysis, Epidemic

I. Introduction

Recently, the eco-epidemiological model has attracted the attention of researchers in mathematics, biology, and engineering [1, 6]. In this paper, we consider a model with susceptible prey, infected prey and predators, denoted by the densities s, i and p , respectively. Suppose b represent the per capita birth rate for prey and consider σ and d be the natural per capita death rates for prey and predators, respectively. Let κ be the coefficient for density-dependent mortality caused by competition among prey, which results in logistic growth for the prey. We assume that infection does not alter the host's per capita birth rate r and competition coefficient κ . Constants β , and λ is the transmissibility of the disease. On the other hand, the new infected person originates from double exposures at the rate $\beta\lambda i^2 s$. We also use convex incidence rate $\beta si(1 + \lambda i)$ that introduced in [4] for an SIR epidemic model. Values α_S and α_I are the attack rates of the predator on susceptible and infected prey, respectively. Also, ρ_S and ρ_I are the handling times of the predator when attacking susceptible and infected prey, respectively. Extra per capita disease-induced mortality for infected prey presented by μ . At last, e shows a conversion coefficient of predators from eating prey. Now, we will assume that susceptible prey, infected prey and predators experience diffusion with coefficients Δ_S, Δ_I and Δ_P , respectively.

$$\begin{aligned}\frac{\partial s}{\partial t} &= \Delta_I \frac{\partial^2 s}{\partial x^2} + r(s + i) - \sigma s - \kappa s(s + i) - \beta si(1 + \lambda i) - \frac{\alpha_S sp}{1 + \alpha_S \rho_S s + \alpha_I \rho_I i}, \\ \frac{\partial i}{\partial t} &= \Delta_S \frac{\partial^2 i}{\partial x^2} - (\sigma + \mu)s - \kappa i(s + i) + \beta si(1 + \lambda i) - \frac{\alpha_I ip}{1 + \alpha_S \rho_S s + \alpha_I \rho_I i}, \\ \frac{\partial p}{\partial t} &= \Delta_P \frac{\partial^2 p}{\partial x^2} - dp + \frac{ep(\alpha_S s + \alpha_I i)}{1 + \alpha_S \rho_S s + \alpha_I \rho_I i}.\end{aligned}$$

Now, considering dimensionless variables, $s = \gamma S, i = \gamma I, t = \tau T, p = \delta P, x = \chi X$ and taking $S(t) + I(t) = N(t)$, the model can be written as:

$$\begin{aligned}(1) \quad \frac{\partial N}{\partial T} &= \frac{\partial^2 N}{\partial X^2} + (\Delta_R - 1) \frac{\partial^2 I}{\partial X^2} + N\psi(N) - \mu I - \Phi(N, I)P, \\ \frac{\partial I}{\partial T} &= \Delta_R \frac{\partial^2 I}{\partial X^2} + I(\Gamma(N, I) - \Phi_1((N, I)P), \\ \frac{\partial P}{\partial T} &= \Delta_P \frac{\partial^2 P}{\partial X^2} + P(\Phi(N, I) - 1),\end{aligned}$$

where, $\Phi(N, I) = \frac{(\alpha_R - 1)I + N}{1 + \rho_S N + (\alpha_R \rho_I - \rho_S)I}$, $\psi(N) = r - \sigma - \kappa N$, $\Gamma(N, I) = -(\sigma + \mu) - \kappa N + \beta(N - I)(1 + \lambda I)$ and $\Phi_1((N, I)P) = \frac{\alpha_R P}{1 + \rho_S N + (\alpha_R \rho_I - \rho_S)I}$.

PDF Compressor Free Version

II. The local stability of equilibria(non-spatial dynamics)

In this section, We analyze the stability of equilibria of the non-spatial dynamics. We have considered that $\alpha_R = 1$, $\Delta_R = 1$ and $\rho_S = \rho_I$. For the endemic equilibrium (N^*, I^*, P^*) of the non-spatial model N^*, I^* and P^* satisfy

$$N\psi(N) - \mu I - \Phi(N, I)P = 0, \quad I(\Gamma(N, I) - \Phi_1((N, I)P) = 0, \quad P(\Phi(N, I) - 1) = 0.$$

We obtain some sufficient conditions for existence of the possible disease free equilibrium and endemic equilibria.

- (1) Equilibrium $(N^*, I^*, P^*) = (0, 0, 0)$, always exists and it is stable if $\psi(0) < 0$, i.e. $r < \sigma$.
- (2) Equilibrium $(N^*, I^*, P^*) = (N^*, 0, 0)$, which satisfies $\psi(N^*) = 0$, (i.e. $N^* = \frac{r-\sigma}{c}$). This point exists if $\psi(0) > 0$ (i.e. $r > \sigma$), and is stable if $\Gamma(N^*, 0) < 0$ (i.e. $R_0 = \frac{\beta N^*}{\mu + \sigma + \kappa N^*} < 1$) and $\Phi(N^*, 0) < 1$ (i.e. $(r - \sigma)(1 - \rho_S) < \kappa$).
- (3) $(N^*, I^*, P^*) = (N^*, 0, P^*)$ which satisfies $\Phi(N^*, 0) = 1$, (i.e. $N^* = \frac{1}{1-\rho_S}$) and $P^* = N^*\psi(N^*) = \frac{(r-\sigma)(1-\rho_S)-\kappa}{(1-\rho_S)^2}$. This exists if $\rho_S < 1$ and $(r - \sigma)(1 - \rho_S) > \kappa$. This is stable if the disease cannot establish in the presence of predators $\Gamma(N^*, 0) < P^*\Phi_1((N^*, 0)$, $R_0^P = \frac{\beta N^*}{\mu + \sigma + \kappa N^* + P^*\Phi_1((N^*, 0))} < 1$ as well as $\psi(N^*) - \kappa N^* - P^*\frac{\partial \Phi(N^*, 0)}{\partial N} < 0$. The last condition is the result of a Hopf bifurcation at $\psi(N^*) - \kappa N^* - P^*\frac{\partial \Phi(N^*, 0)}{\partial N} = 0$, and thus stable limit cycles are likely to occur when this condition is not true.
- (4) Equilibrium $(N^*, I^*, P^*) = (N^*, I^*, 0)$, which satisfies $\Gamma(N^*, I^*) = -(\sigma + \mu) - \kappa N + \beta(N - I)(1 + \lambda I) = 0$ and $N^*\psi(N^*) = \mu I^*$, that both are quadratic equations. The first with terms of I^* and the last with of terms N^* . This exists when $N^* > I^* > 0$. In this case, according to the condition of existence and properties of quadratic equations, the number of points are different and it is difficult to investigate the stability of these points.
- (5) Equilibrium $(N^*, I^*, P^*) = (N^*, I^*, P^*)$, which satisfies $\Phi(N^*, I^*) = 1$, $\Gamma(N^*, I^*) = \Phi_1((N^*, I^*)P^*$ and $N^*\psi(N^*) = \mu I^* + P^*$. This equilibrium exists when $P^* > 0$ and $N^* > I^* > 0$. We have not obtained its stability, but understand that this equilibrium can lose its stability throughout a Hopf bifurcation.

III. Travelling Waves

A travelling wave is a wave that advances in a particular direction, with the addition of retaining a fixed shape. A travelling wave solution is obtained upon solving a model that corresponds to a PDE system, where the dynamics of the systems are founded solving for solutions [2]. We find an analytic minimum wavespeed by looking for travelling wave solutions with constant wavespeeds. Now, consider $U = X - vT$, Here, the spatial and time domains are represented as X and T , with the velocity of the wave given as κ . This would be sufficient for finding the actual wavespeed if we have 'linear determinacy' [5]. We define $N(X, T) = N(U)$, $I(X, T) = I(U)$, $P(X, T) = P(U)$, where $U = X - vT$ and c is the wavespeed. we have assumed that $\Delta_R = 1$.

$$\begin{aligned} -v \frac{\partial N}{\partial U} &= \frac{\partial^2 N}{\partial U^2} + N\psi(N) - \mu I - \Phi(N, I)P, \\ -v \frac{\partial I}{\partial U} &= \frac{\partial^2 I}{\partial U^2} + I(\Gamma(N, I) - \Phi_1((N, I)P), \\ -v \frac{\partial P}{\partial U} &= \Delta_P \frac{\partial^2 P}{\partial U^2} + P(\Phi(N, I) - 1). \end{aligned}$$

PDF Compressor Free Version

This implies system of six ordinary differential equations as follows;

$$\begin{aligned}\frac{\partial N}{\partial U} &= \dot{N}, \\ \frac{\partial N}{\partial U} &= -v \dot{N} - (N\psi(N) - \mu I - \Phi(N, I)P), \\ \frac{\partial I}{\partial U} &= \dot{I}, \\ \frac{\partial I}{\partial U} &= -v \dot{I} - (I(\Gamma(N, I) - \Phi_1((N, I)P)), \\ \frac{\partial P}{\partial U} &= \dot{P}, \\ \frac{\partial P}{\partial U} &= \frac{-1}{\Delta_P} (-v \dot{P} + P(\Phi(N, I) - 1)).\end{aligned}$$

A. Attack in the lack of susceptible and diseased prey

In this section, we will ignore all infected prey equations/terms. In the other words, consider that there is a prey-only steady state in front of a travelling wave of predators. We can linearise around this equilibrium, $(N, \dot{N}, 0, 0, 0)$, where $\psi(N^*) = 0$, and ignore the disease, to calculate the Jacobian:

$$\begin{bmatrix} 0 & 1 & 0 & 0 \\ \kappa N^* & -v & \mu & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \\ 0 & 0 & -\frac{\Phi(N^*, I^*)-1}{\Delta_P} & -\frac{v}{\Delta_P} \end{bmatrix}$$

On can see that this matrix is a block upper triangular matrix, therefore, the eigenvalues are the eigenvalues of two matrix $\begin{bmatrix} 0 & 1 \\ \kappa N^* & -v \end{bmatrix}$ and $\begin{bmatrix} 0 & 1 \\ -\frac{\Phi(N^*, I^*)-1}{\Delta_P} & -\frac{v}{\Delta_P} \end{bmatrix}$. The first one has eigenvalues

$\frac{-v \pm \sqrt{v^2 - 4\kappa N^*}}{2}$, which are always real, whereas the second has eigenvalues $\frac{-v \pm \sqrt{v^2 - 4\Delta_P(\Phi(N^*, 0) - 1)}}{2\Delta_P}$, which are real as long as $v \geq 2\sqrt{\Delta_P(\Phi(N^*, 0) - 1)}$. This means that the travelling wave has a wavespeed of at least $v_{crit} = 2\sqrt{\Delta_P(\Phi(N^*, 0) - 1)}$ a minimum wavespeed that is the actual wavespeed if we assume 'linear determinacy'.

B. Attack in the existence of susceptible and diseased prey

In this section, we consider the equilibrium $(N, \dot{N}, I, \dot{I}, P, \dot{P}) = (N^*, 0, I^*, 0, 0, 0)$, where $N^*\psi(N^*) = I^*$ and $\Gamma(N^*, I^*) = 0$, the Jacobian matrix at this point is

$$\begin{bmatrix} 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ -\psi(N^*) + \kappa N^* & -v & \mu & 0 & \Phi(N^*, I^*) & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 \\ -I^* \frac{\partial \Gamma(N^*, I^*)}{\partial N} & 0 & -I^* \frac{\partial \Gamma(N^*, I^*)}{\partial I} & -v & I^* \Phi_1((N^*, I^*)) & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & -\frac{\Phi(N^*, I^*)-1}{\Delta_P} & -\frac{v}{\Delta_P} \end{bmatrix}.$$

Similarly, this is block upper triangular, and hence we have the subsystem $\begin{bmatrix} 0 & 1 \\ -\frac{\Phi(N^*, I^*)-1}{\Delta_P} & -\frac{v}{\Delta_P} \end{bmatrix}$.

This has eigenvalues $\frac{-v \pm \sqrt{v^2 - 4\Delta_P(\Phi(N^*, I^*) - 1)}}{2\Delta_P}$. This means that the travelling wave has a wavespeed of at least $v_{crit} = 2\sqrt{\Delta_P(\Phi(N^*, I^*) - 1)}$, which is the wavespeed assuming 'linear determinacy'. The rest of the system is:

$$\begin{bmatrix} 0 & 1 & 0 & 0 \\ -\psi(N^*) + \kappa N^* & -v & \mu & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \\ -(\beta - \kappa)I^* - \beta \lambda I^{*2} & 0 & \beta I^*(1 - \lambda N^*) + 2\beta \lambda I^{*2} & -v \end{bmatrix}.$$

We have no wave speed in this case.

PDF Compressor Free Version

C. Infection attack in the existence of predators

Here, we study the equilibrium $(N, \dot{N}, I, \dot{I}, P, \dot{P}) = (N^*, 0, 0, 0, P^*, 0)$, where $\Phi(N^*, 0) = 1$ and $P^* = N^* \psi(N^*)$ (and assuming $\psi(N^*) - \kappa N^* - P^* \frac{\partial \Phi(N^*, 0)}{\partial N} < 0$ for the steady state to be stable). Then the Jacobian has the form

$$\begin{bmatrix} 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ -\psi(N^*) + \kappa N^* + \frac{\partial \Phi(N^*, 0)}{\partial N} & -v & \mu & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -(\Gamma(N^*, 0) - P^* \Phi_1((N^*, 0))) & -v & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 \\ \frac{-P^*}{\Delta_P} \left(\frac{\partial \Phi}{\partial N}(N^*, 0) \right) & 0 & \frac{-P^*}{\Delta_P} \left(\frac{\partial \Phi}{\partial N}(N^*, 0) \right) & 0 & 0 & -\frac{v}{\Delta_P} \end{bmatrix}.$$

The middle two rows (for I and $\dot{I}$) can be taken apart as all other terms in these rows are zero. Thus we have the matrix $\begin{bmatrix} 0 & 1 \\ -(\Gamma(N^*, 0) - P^* \Phi_1((N^*, 0))) & -v \end{bmatrix}$, which has the eigenvalues $\frac{-v \pm \sqrt{v^2 - 4(\Gamma(N^*, 0) - P^* \Phi_1((N^*, 0)))}}{2}$. These are real if $v \geq 2\sqrt{(\Gamma(N^*, 0) - P^* \Phi_1((N^*, 0)))}$ and thus the suspected minimum wavespeed is $v_{crit} = 2\sqrt{(\Gamma(N^*, 0) - P^* \Phi_1((N^*, 0)))}$. However, we need to check the other eigenvalues, namely of:

$$\begin{bmatrix} 0 & 1 & 0 & 0 \\ -\eta & -v & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \\ \frac{-P^*}{\Delta_P} \left(\frac{\partial \Phi}{\partial N}(N^*, 0) \right) & 0 & 0 & -\frac{v}{\Delta_P} \end{bmatrix},$$

where $\eta = \psi(N^*) - \kappa N^* - P^* \frac{\partial \Phi(N^*, 0)}{\partial N}$. The eigenvalues of this system are difficult to find given this is a quartic equation. However, they do not need to be real as they represent the predator-prey subsystem and spiralling around the predator-prey steady state poses no threat of negative populations. Thus, we do not have any restrictions on the values for v [3].

IV. Conclusions

We can summarise our results as follows:

- (1) *Predator attack in the lack of diseased prey:* $v_{crit} = 2\sqrt{\Delta_P(\Phi(N^*, 0) - 1)}$, where N^* is the density of prey at the disease-free prey-only steady state.
- (2) *Predator attack in the existence of diseased prey:* $v_{crit} = 2\sqrt{\Delta_P(\Phi(N^*, 0) - 1)}$, where N^* and I^* are the densities of the whole prey and diseased prey at the endemic prey-only steady state, respectively
- (3) *Infection attack in the existence of predators:* $v_{crit} = 2\sqrt{(\Gamma(N^*, 0) - P^* \Phi_1((N^*, 0)))}$, where N^* and P^* are the densities of the prey and predator at the disease-free prey-predator steady state, respectively.

References

- [1] A. Abta, S. Boutayeb, H. Laarabi, M. Rachik, H.T. Alaoui "Stability analysis of a delayed sir epidemic model with diffusion and saturated incidence rate". SN Partial Differential Equations and Applications. 2020 1(4) pp.1-25.
- [2] R. Achouri, "Travelling wave solutions", A dissertation submitted to the University of Manchester for the degree of Master of Science, 2016.
- [3] A. M. Bate and F. M. Hilker, "Prey-taxis and Travelling Waves in an Eco-epidemiological Model," Bulletin of Mathematical Biology, 2019, pp. 995–1030.
- [4] R. ud Din, K. Shah, M. A. Alqudah, T. Abdeljawad and F. Jarad "Mathematical study of SIR epidemic model under convex incidence rate," AIMS Mathematics, 2020, pp. 7548–7561.
- [5] M.A. Lewis, B. Li and H.F. Weinberger "Spreading speed and linear determinacy for two-species competition models," J Math Biol, 2002, pp. 219–233.
- [6] A.I. Volpert, Vitaly A. Volpert, and Vladimir A. Volpert. "Traveling wave solutions of parabolic systems". Vol. 140. American Mathematical Soc., 1994.

Numerical Solution of Newell-Whitehead-Segel Equation

Saede Foadian^{1*}, Marzieh Khalili², Hasti Badamchi Zadeh³, Reza Pourgholi¹

¹ School of Mathematics and Computer Science, Damghan University, Damghan, Iran

² Department of Mathematics, Semnan University, Semnan, Iran

³ Faculty of Psychology, Islamic Azad University, Karaj Branch

s.foadian@std.du.ac.ir

Abstract— The Newell-Whitehead-Segel (NWS) equation is an important model arising in fluid mechanics. Various researchers worked on approximate solutions to this model by using different methods. In this paper, the Sine-Cosine wavelets method is applied for solving numerically the NWS equation. The Sine-Cosine wavelet operational matrix of integration is obtained and used to transform the equations into a system of algebraic equations. To demonstrate the effectiveness and applicability of this method, two numerical examples are included.

Keywords—Newell-Whitehead-Segel equation, Numerical method, Sine-Cosine wavelets, Operational matrix, Function approximation.

I. Introduction

In natural phenomena, nonequilibrium systems are usually shown in many extended states; uniform, oscillatory, chaotic, and pattern states. Many stripe patterns, e.g., ripples in the sand, stripes of seashells, occurs in a variety of spatially extended systems which can be described by a set of equation called amplitude equations. One of the most important amplitude equations is the NWS equation which describes the appearance of the stripe pattern in two-dimensional systems. Moreover, this equation was applied to several problems in various systems, e.g., Rayleigh-Benard convection, Faraday instability, nonlinear optics, chemical reactions, and biological systems.

The general type of NWS equation is given by:

$$(1) \quad u_t = \varepsilon u_{xx} + au + bu^q, \quad (x, t) \in [0, 1] \times [0, t_F],$$

with the initial and boundary conditions

$$(2) \quad u(x, 0) = g(x), \quad 0 < x < 1,$$

$$(3) \quad u(0, t) = f_1(t), \quad u(1, t) = f_2(t), \quad 0 < t < t_F,$$

where a , b , and ε are real numbers and q is a positive integer. Also, t_F represents the final time, $g(x)$, $f_1(t)$, and $f_2(t)$, are differentiable known functions.

In recent years various methods and techniques are developed to solve this nonlinear, parabolic partial differential equation. For $a = -b = \varepsilon = 1$, and $q = 3$, equation (1) becomes the Allen-Cahn equation. This equation arises in many scientific applications such as mathematical biology, quantum mechanics, and plasma physics. It is well known that phenomena of plasma media and fluid dynamics are modeled by kink-shaped and Tanh solution or bell-shaped sech solutions. The Allen-Cahn equation serves as a model for the study of phase separation in isothermal, isotropic, and binary mixtures such as molten alloys [?]. Several methods have been suggested to solve the NWS equation [?, ?, ?].

PDF Compressor Free Version



The wavelet analysis is the decomposition of a function into shifted and scaled versions of the basic wavelet. The wavelet basis is an orthogonal basis for $L^2(\mathbb{R})$ and is generated by the translation and dilatation of the basic wavelet. In the present paper, we apply the Sine-Cosine wavelets method for solving equation (1) with the initial and boundary conditions (2) and (3).

The paper is organized as follows: in Section II, we describe the Sine-Cosine wavelets and function approximation. In Section III, the application and procedure of implementation of the method, are presented. The numerical results are reported in Section IV and finally, the conclusions are summarized in Section V.

II. Sine-Cosine wavelets

Sine-Cosine wavelets are defined on interval $x \in [0, 1]$ as ([?])

$$(4) \quad \psi_{n,m}(x) = \begin{cases} 2^{\frac{k+1}{2}} f_m(2^k x - n), & x \in [\frac{n}{2^k}, \frac{n+1}{2^k}), \\ 0, & \text{elsewhere,} \end{cases}$$

where

$$(5) \quad f_m(x) = \begin{cases} \frac{1}{\sqrt{2}}, & m = 0, \\ \cos(2m\pi x), & m = 1, 2, \dots, L, \\ \sin(2(m-L)\pi x), & m = L+1, L+2, \dots, 2L, \end{cases}$$

and L is any positive integer, $k = 0, 1, 2, \dots$, is the level of resolution, $n = 0, 1, 2, \dots, 2^k - 1$, is the translation parameter, $m = 0, 1, 2, \dots, 2L$ and x is the normalized time. Sine-Cosine wavelets have compact support and forms a orthonormal basis of $L^2([0, 1])$.

A. Function approximation

Since the set of Sine-Cosine wavelets forms an orthonormal basis, this implies that any function $u(x) \in L^2([0, 1])$ can be expanded as

$$(6) \quad u(x) = \sum_{n=0}^{\infty} \sum_{m=0}^{2L} c_{n,m} \psi_{n,m}(x),$$

where $c_{n,m} = \langle u, \psi_{n,m} \rangle = \int_0^1 u(x) \psi_{n,m}(x) dx$. By truncating the infinite series (6) at levels $n = 2^k - 1$, we obtain an approximate representation for $u(x)$ as

$$(7) \quad u(x) \simeq \sum_{n=0}^{2^k-1} \sum_{m=0}^{2L} c_{n,m} \psi_{n,m}(x) = \mathbf{C}^T \mathbf{\Psi}(x).$$

B. Sine-Cosine wavelets operational matrix of integration

The integration of the vector $\mathbf{\Psi}(x)$, can be obtained as

$$\int_0^x \mathbf{\Psi}(s) ds = P \mathbf{\Psi}(x),$$

where P is $2^k(2L+1) \times 2^k(2L+1)$ operational matrix (see [?]).

III. Application of the method

In this section, we present our method for solving equation (1). To show the applications of Sine-Cosine wavelets in solving this equation, we divide the interval $[0, t_F]$ into N equal parts of length $\Delta t = \frac{t_F}{N}$ and denote $t_j = (j-1)\Delta t$, $j = 1, 2, \dots, N+1$. Now, we assume that $\dot{u}''(x, t)$ can be expanded in terms of Sine-Cosine wavelets as [?]

$$(8) \quad \dot{u}''(x, t) \cong \sum_{n=0}^{2^k-1} \sum_{m=0}^{2L} c_{n,m} \psi_{n,m}(x) = \mathbf{C}^T \mathbf{\Psi}(x),$$



Network on Research and Postgraduate Education in Biophysics, Biotechnology and Environmental Health

PDF Compressor Free Version

where $\cdot$ and $'$ mean differentiation with respect to t and x , respectively. By integrating equations (8) once with respect to t from t_j to t and twice with respect to x from 0 to x , we obtain

$$(9) \quad u''(x, t) = (t - t_j) \mathbf{C}^T \Psi(x) + u''(x, t_j),$$

$$(10) \quad \dot{u}(x, t) = \mathbf{C}^T P^2 \Psi(x) + x f_2'(t) + (1 - x) f_1'(t),$$

$$(11) \quad u(x, t) = (t - t_j) \mathbf{C}^T P^2 \Psi(x) + x [f_2(t) - f_2(t_j)] + (1 - x) [f_1(t) - f_1(t_j)] + u(x, t_j).$$

Discretizing the results at the collocation points $x_i = \frac{2i-1}{2M}$, $i = 1, 2, \dots, M = 2^k(2L + 1)$, we have the following scheme:

$$(12) \quad \mathcal{A} \mathbf{C} = \mathcal{B},$$

where

$$\begin{aligned} \mathcal{A} &= \left[\left(1 - \Delta t (a + bqu^{q-1}(x_i, t_j)) \right) P^2 \Psi(x_i) - \varepsilon \Delta t \Psi(x_i) \right], \\ \mathcal{B} &= b(1 - q)u^q(x_i, t_j) - \left[x_i f_2'(t_{j+1}) + (1 - x_i) f_1'(t_{j+1}) \right] + \varepsilon u''(x_i, t_j) \\ &\quad + (a + bqu^{q-1}(x_i, t_j)) \left[u(x_i, t_j) + x_i [f_2(t_{j+1}) - f_2(t_j)] + (1 - x_i) [f_1(t_{j+1}) - f_1(t_j)] \right]. \end{aligned}$$

From the equation (12), the coefficients $\mathbf{C}$ can be calculated. Finally, putting the calculated coefficients into the equation (11), we can successively calculate the approximate solution.

IV. Numerical results

In this section, the numerical examples are discussed to demonstrate the capability, consistency, and efficiency of the presented method which described in section III.

Example IV.1. In this example, equation (1) is considered for the parameters $a = 2$, $b = -3$, $\varepsilon = 1$, and $q = 2$. In this case, Newell-Whitehead-Segel equation is written as

$$u_t = u_{xx} + 2u - 3u^2, \quad (x, t) \in [0, 1] \times [0, 1],$$

with the exact solution ([?])

$$u(x, t) = \frac{2\lambda e^{2t}}{3(\lambda e^{2t} - \lambda + \frac{2}{3})},$$

where λ is an arbitrary constant.

Example IV.2. If the parameters $a = -b = \varepsilon = 1$, and $q = 3$ are written into equation (1), the equation is reduced to the Allen-Cahn equation which is written as

$$u_t = u_{xx} + u - u^3, \quad (x, t) \in [0, 1] \times [0, 1],$$

with the exact solution ([?])

$$u(x, t) = \frac{1}{1 + e^{-\frac{\sqrt{2}}{2}(x + \frac{3\sqrt{2}}{2}t) + c_0}},$$

where c_0 is integration constant.

Tables I and II show the comparison among the exact and numerical solutions $u(x, t)$ at different points. Also, the difference between the exact and numerical results for $u(x, t)$, are shown graphically in Fig. 1.

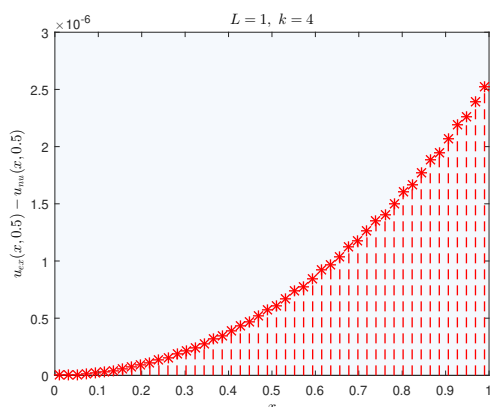
Table I. Comparison between the exact and numerical solutions at $t = 0.1$ when $L = 1$ and $k = 2$.

x	Example IV.1				Example IV.2		
	$u_{ex}(x, t)$	$u_{nu}(x, t)$	$ u_{ex}(x, t) - u_{nu}(x, t) $		$u_{ex}(x, t)$	$u_{nu}(x, t)$	$ u_{ex}(x, t) - u_{nu}(x, t) $
0.125	0.916897	0.916897	$3.468194e - 08$		0.999736	0.999737	$9.704408e - 07$
0.375	0.916897	0.916898	$3.108614e - 07$		0.999779	0.999780	$1.928517e - 06$
0.625	0.916897	0.916898	$8.939672e - 07$		0.999814	0.999816	$1.911994e - 06$
0.875	0.916897	0.916899	$1.848915e - 06$		0.999845	0.999845	$9.841383e - 07$

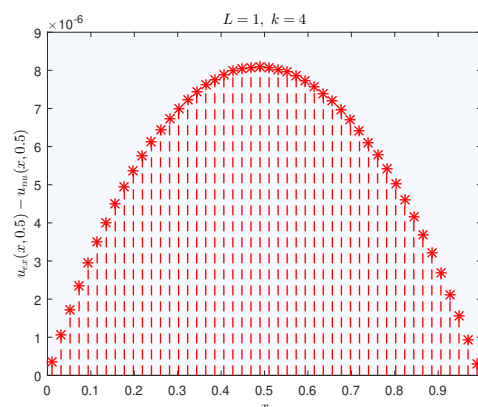
PDF Compressor Free Version

Table II. Comparison between the exact and numerical solutions at $x = 0.458$ when $L = 1$ and $k = 2$.

t	Example IV.1			Example IV.2		
	$u_{ex}(x, t)$	$u_{nu}(x, t)$	$ u_{ex}(x, t) - u_{nu}(x, t) $	$u_{ex}(x, t)$	$u_{nu}(x, t)$	$ u_{ex}(x, t) - u_{nu}(x, t) $
0.1	0.916897	0.916898	$5.081713e - 07$	0.999791	0.999793	$2.031222e - 06$
0.2	0.858487	0.858488	$7.938125e - 07$	0.999820	0.999824	$3.845009e - 06$
0.3	0.815931	0.815932	$9.751446e - 07$	0.999845	0.999851	$5.347303e - 06$
0.4	0.784107	0.784108	$1.104137e - 06$	0.999867	0.999873	$6.578716e - 06$
0.5	0.759844	0.759845	$1.205749e - 06$	0.999885	0.999893	$7.574116e - 06$
0.6	0.741069	0.741070	$1.292842e - 06$	0.999901	0.999910	$8.363406e - 06$
0.7	0.726374	0.726375	$1.372439e - 06$	0.999915	0.999924	$8.972209e - 06$
0.8	0.714770	0.714771	$1.448567e - 06$	0.999927	0.999936	$9.422454e - 06$
0.9	0.705542	0.705543	$1.523644e - 06$	0.999937	0.999947	$9.732881e - 06$
1	0.698162	0.698164	$1.599182e - 06$	0.999946	0.999956	$9.919475e - 06$



(a) Example IV.1



(b) Example IV.2

Fig. 1. Difference between the exact and numerical solutions, at time $t = 0.5$, when $L = 1$ and $k = 4$.

V. Conclusion

In this paper, we used the Sine-Cosine wavelets method to solve the NWS equation (1). The obtained results demonstrate the accuracy of this method and its stability compared to the exact solutions. The results show that this method can be a powerful mathematical tool for finding the numerical solutions of nonlinear equations.

Approximate symmetry of the perturbed nonlinear Boussinesq equation

1st Mehdi Jafari¹, 2nd Mohammad hadi Moslehi², 3rd Razie Darvazeban Zade³

¹ Department of Mathematics, Payame Noor University, PO BOX 19395-3697, Tehran, Iran

² Department of Mathematics, Payame Noor University, PO BOX 19395-3697, Tehran, Iran

³ Department of Mathematics, Payame Noor University, PO BOX 19395-3697, Tehran, Iran

R.darvazeban@student.pnu.ac.ir

Abstract— In this paper, we introduce an approximate symmetry method that is applied to perturbed differential equations with fractional order. Then by this method the approximate symmetry of the perturbed nonlinear Boussinesq equation will be obtained. Finally we analysis the Lie symmetry algebra of this equation and the one dimensional optimal system of Lie algebra is obtained.

Keywords— *Approximate symmetry, Perturbed Boussinesq equation, Optimal system.*

I. Introduction

The classical Lie symmetry method, originally introduced by Sophus Lie[6]. Lie symmetry analysis can be efficiently used to get the analytical and exact solutions of the differential equations [4, 2].

Group theoretical methods, which are based on symmetry (local and nonlocal), are effectively applied for constructing group invariant solutions, calculating conservation laws of partial differential equations (PDEs) and linearizing nonlinear PDEs by invertible mappings.

However, many PDEs arising in mathematical physics depend on a small parameter, called the perturbation parameter, and do not admit nontrivial exact symmetries. The first method is the approximate symmetry method. Baikov, Gazizov, and Ibragimov first introduced it in the 1980s. We investigate the vector fields, approximate symmetry and exact solutions to the perturbed nonlinear Boussinesq equation;

$$(1) \quad u_{tt} + u_{xx} + (u_{xx})^2 + u_{4x} = -\varepsilon u_{6x} \quad ; \quad 0 < \varepsilon \leq 1$$

The Boussinesq equation, describes the propagation of a long wave in shallow water and other physically important phenomena.

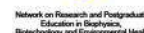
This paper is organized as follows. In Section 2, we present important definition and Theorem that will be used along this paper. In section 3 we compute Approximate symmetry for the perturbed Boussinesq equation. In section 4 we determine Optimal system of the perturbed Boussinesq equation.

II. Notations and Definitions

The main purpose of this section is to introduce the approximate transformations group admitted by fractional differential equations with a small parameter ε .

We will consider the approximation in the first order of precision in ε . If a function $f(x, \varepsilon)$ satisfy

PDF Compressor Free Version



the condition

$$\lim_{\varepsilon \rightarrow 0} \frac{f(x, \varepsilon)}{\varepsilon^p} = 0,$$

it is written $f(x, \varepsilon) = o(\varepsilon^p)$ and f is said to be of order less than ε^p . If

$$f(x, \varepsilon) - g(x, \varepsilon) = o(\varepsilon^p),$$

the functions f and g are said to be approximately equal and written

$$f(x, \varepsilon) = g(x, \varepsilon) + o(\varepsilon^p),$$

in order to $f \approx g$ when there is no ambiguity [1, 3].

We consider the one-parameter group of approximate transformations G

$$\begin{aligned} \tilde{x} &= x + a\xi(x, t, u, \varepsilon) + o(a^2), \\ \tilde{t} &= t + a\xi(x, t, u, \varepsilon) + o(a^2), \\ \tilde{u} &= u + a\xi(x, t, u, \varepsilon) + o(a^2), \end{aligned} \quad (2)$$

such that

$$\xi(x, t, u, \varepsilon) \approx \xi_0(x, t, u, \varepsilon) + \varepsilon\xi_1(x, t, u) + \dots + \varepsilon^p\xi_p(x, t, u),$$

where a is the group parameter and ε is the small parameter.

The infinitesimal generator of an approximate transformation group G (2) is

$$X = \xi(x, t, u, \varepsilon) \frac{\partial}{\partial x} + \tau(x, t, u, \varepsilon) \frac{\partial}{\partial t} + \phi(x, t, u, \varepsilon) \frac{\partial}{\partial u}.$$

Consider one-parameter approximate transformation groups in the first order of precision. Let

$$X = X_0 + \varepsilon X_1, \quad (3)$$

be a given infinitesimal generator, where

$$\begin{aligned} X_0 &= \xi_0(x, t, u) \frac{\partial}{\partial x} + \tau_0(x, t, u) \frac{\partial}{\partial t} + \phi_0(x, t, u) \frac{\partial}{\partial u} \\ X_1 &= \xi_1(x, t, u) \frac{\partial}{\partial x} + \tau_1(x, t, u) \frac{\partial}{\partial t} + \phi_1(x, t, u) \frac{\partial}{\partial u}. \end{aligned}$$

A perturbed fractional differential equation [5]

$$(4) \quad F(x, t, u, u_x, u_{xx}, \dots, D_t^\alpha u, \varepsilon) \equiv F_0(x, t, u, u_x, u_{xx}, \dots, D_t^\alpha u) + \varepsilon F_1(x, t, u, u_x, u_{xx}, \dots, D_t^\alpha u) \approx 0,$$

is approximately invariant under the approximate transformations group G for every infinitesimal generator X of G if and only if

$$(5) \quad pr^{(\alpha, t)} X(F)|_{F \approx 0} \approx 0,$$

where

$$pr^{(\alpha, t)} X = X + \phi^x \frac{\partial}{\partial u_x} + \phi^{xx} \frac{\partial}{\partial u_{xx}} + \dots + \phi^{(\alpha, t)} \frac{\partial}{\partial D_t^\alpha u},$$

with

$$\begin{aligned} \phi^{(\alpha, t)} &= D_t^\alpha \phi + \xi D_t^\alpha u_x - D_t^\alpha \xi u_x - D_t^{\alpha+1} \tau u + D_t^\alpha (D_t(\tau)u) + \tau D_t^{\alpha+1} u \\ \phi^x &= D_x^\alpha \phi - D_x^\alpha u_x - D_x^\alpha u_t \\ \phi^{xx} &= D_x^{\alpha+1} \phi - D_x^{\alpha+1} u_{xx} - D_x^{\alpha+1} u_{xt} \\ &\dots \end{aligned}$$

The approximate determining equation (5) is equivalent to conditions

$$pr^{(\alpha, t)} X_0(F_0) + \xi[pr^{(\alpha, t)} X_1(F_0) + pr^{(\alpha, t)} X_0(F_1)]|_{F \approx 0} = o(\varepsilon),$$

PDF Compressor Free Version

and this condition can be replaced by following equivalent conditions

$$(6) \quad pr^{(\alpha,t)} X_0(F_0) = \lambda F_0,$$

$$(7) \quad pr^{(\alpha,t)} X_1(F_0) + pr^{(\alpha,t)} X_0(F_1) = \lambda F_1,$$

where factor $\lambda(x, t, u, u_x, u_{xx}, \dots, D_t^\alpha u)$ is determined by (6) and then substituted in (7). The equation (7) must hold for all solutions of $F_0 = 0$. If (4) admits an approximate transformations group with the infinitesimal generator $X = X_0 + \varepsilon X_1$, where $X_0 \neq 0$ then

$$X_0 = \xi_0(x, t, u) \frac{\partial}{\partial x} + \tau_0(x, t, u) \frac{\partial}{\partial t} + \phi_0(x, t, u) \frac{\partial}{\partial u},$$

is an infinitesimal generator of the equation $F_0 = 0$ [1]. The equations (6), (7) and theorem (II) are equivalent to the following equations

$$(8) \quad pr^{(\alpha,t)} X_0(F_0)|_{F_0=0} = 0,$$

$$(9) \quad pr^{(\alpha,t)} X_1(F_0)|_{F_0=0} + H = 0,$$

where

$$H = \frac{1}{\varepsilon} [pr^{(\alpha,t)} X_0(F_0 + \varepsilon F_1)|_{F_0+\varepsilon F_1=0}].$$

III. Approximate symmetry analysis for the perturbed time-fractional Boussinesq equation

We consider

$$(10) \quad \Delta_0 = F_0(z, t) + \varepsilon F_1(z, t) = D_t^\alpha u = -u_{xx} - (u_{xx})^2 - u_{4x} - \varepsilon u_{6x}; 0 < \varepsilon \leq 1.$$

We want to determine the vector field X (3) so that the one-parameter group (2) be an approximate symmetry group admitted by (10).

To find X_0 we assume that $\varepsilon = 0$ then

$$(11) \quad \Delta_1 : D_t^\alpha u = u_{tt} = -u_{xx} - (u_{xx})^2 - u_{4x},$$

and in view of (8), we have

$$(12) \quad pr^{(4,t)} X_0(\Delta_1)|_{\Delta_1=0} = 0.$$

With solving the determining equations (12) for ξ_0 , τ_0 , ϕ_0 , we have the infinitesimal generator X_0 of the unperturbed equation:

$$(13) \quad X_0 = (C_1 t + C_2) \partial_t + \left(\frac{1}{2} C_1 x + C_3\right) \partial_x + \left(-\frac{1}{4} C_1 x^2 + \frac{1}{4} (4C_7 + 4C_6 t)x + C_4 t + C_5 + \frac{1}{4} C_1 t^2\right) \partial_u,$$

where $C_1, \dots, C_7$ are arbitrary constants.

Applying $pr^{(6,t)} X_0$ to the equation Δ_0 , we obtain

$$H = \frac{1}{\varepsilon} [pr^{(6,t)} X_0(\Delta_0)|_{\Delta_0=0}] = C_1 u_{6x}$$

Now according to (9), we want to obtain X_1 such that

$$(14) \quad pr^{(4,t)} X_1(\Delta_1)|_{\Delta_1=0} + C_1 u_{6x} = 0,$$

with solving the (14) for ξ_1 , τ_1 , ϕ_1 and assume $C_1 = 0$ we obtain

$$X = X_0 + \varepsilon X_1 = (C_1 t + C_2) \partial_t + \left(\frac{1}{2} C_1 x + C_3\right) \partial_x + \left(-\frac{1}{4} C_1 x^2 + \frac{1}{4} (4C_7 + 4C_6 t)x + C_4 t + C_5 + \frac{1}{4} C_1 t^2\right) \partial_u \\ + \varepsilon \left((A_1 t + A_2) \partial_t + \left(\frac{1}{2} A_1 x + A_3\right) \partial_x + \left(-\frac{1}{4} A_1 x^2 + \frac{1}{4} (4A_7 + 4A_6 t)x + A_4 t + A_5 + \frac{1}{4} A_1 t^2\right) \partial_u\right),$$

PDF Compressor Free Version

and infinitesimal approximate spanned by the following independent operators:

$$\begin{aligned} V_1 &= \partial_t, & V_7 &= 4t\partial_t + 2x\partial_x + (-x^2 + t^2)\partial_u, & V_8 &= \varepsilon\partial_t, \\ V_2 &= \partial_x, & V_9 &= \varepsilon\partial_x, & V_{10} &= \varepsilon t\partial_u, \\ V_3 &= t\partial_u, & V_{11} &= \varepsilon\partial_u, \\ V_4 &= \partial_u, & V_{12} &= \varepsilon t x \partial_u, \\ V_5 &= t x \partial_u, & V_{13} &= \varepsilon x \partial_u, \\ V_6 &= x \partial_u, & V_{14} &= \varepsilon[4t\partial_t + 2x\partial_x + (-x^2 + t^2)\partial_u]. \end{aligned}$$

Their approximate commutators is given in Table 1.

Table I. The commutator table

$[v_i, v_j]$	v_1	v_2	v_3	v_4	v_5	v_6	v_7
v_1	0	0	v_4	0	v_6	$4v_1 + 2v_3$	0
v_2	0	0	0	0	v_3	v_4	$2v_2 - 2v_6$
v_3	0	0	0	0	0	0	$-4v_3 - v_{11}$
v_4	0	0	0	0	0	0	0
v_5	0	0	0	0	0	0	$-6v_5$
v_6	0	0	0	0	0	0	$-2v_6$
v_7	0	0	0	0	0	0	0
v_8	0	0	v_{11}	0	v_{13}	0	$4v_8 + 2v_{10}$
v_9	0	0	0	0	v_{10}	v_{11}	$2v_9 - 2v_{13}$
v_{10}	$-v_{11}$	0	0	0	0	0	$-4v_{10}$
v_{11}	0	0	0	0	0	0	0
v_{12}	$-v_{13}$	$-v_{10}$	0	0	0	0	0
v_{13}	0	$-v_{11}$	0	0	0	0	0
v_{14}	$-4v_8 - 2v_{10}$	$-2v_9 + 2v_{13}$	$4v_{10}$	0	$6v_{12}$	$2v_{13}$	$-2v_{13}$

$[v_i, v_j]$	v_8	v_9	v_{10}	v_{11}	v_{12}	v_{13}	v_{14}
v_1	0	0	v_{11}	0	v_{13}	0	$4v_8 + 2v_{10}$
v_2	0	0	0	0	v_{10}	v_{11}	$2v_9 - 2v_{13}$
v_3	$-v_{11}$	0	0	0	0	0	$-4v_{10}$
v_4	0	0	0	0	0	0	0
v_5	$-v_{13}$	$-v_{10}$	0	0	0	0	$-6v_{12}$
v_6	0	$-v_{11}$	0	0	0	0	$-2v_{13}$
v_7	$-4v_8 - 2v_{10}$	$-2v_9 + 2v_{13}$	$4v_{10}$	0	$6v_{12}$	$2v_{13}$	0
v_8	0	0	εv_{11}	0	εv_{13}	0	$4\varepsilon v_8 + 2v_{10}$
v_9	0	0	0	0	εv_{10}	εv_{11}	$-2\varepsilon v_{13}$
v_{10}	$-\varepsilon v_{11}$	0	0	0	0	0	$-4\varepsilon v_{10}$
v_{11}	0	0	0	0	0	0	0
v_{12}	$-\varepsilon v_{13}$	$-\varepsilon v_{10}$	0	0	0	0	$-6\varepsilon v_{12}$
v_{13}	$-6\varepsilon v_{12}$	0	$-\varepsilon v_{11}$	0	0	0	$-2\varepsilon v_{13}$
v_{14}	$-4\varepsilon v_8 - 2v_{10}$	$2\varepsilon v_{13}$	$4\varepsilon v_{11}$	0	$6\varepsilon v_{12}$	$2\varepsilon v_{13}$	0

IV. Optimal system of One-Dimensional subalgebras for the Boussinesq equation

In this section, we obtain the optimal of (1) by symmetry group properties. Let G be Lie group with Lie algebra $\mathcal{G}$. An optimal system of S-parameter subalgebras is a list of conjugacy in equivalent s-parameter subalgebras with the property that any other subgroup is conjugate to precisely one subgroup in the list.

Similarly, a list of s-parameter subgroups from an optimal system if every s-parameter subalgebra

PDF Compressor Free Version

of $\mathcal{G}$ is equivalent to a unique member of the list under some element of the adjoint representation $\tilde{\mathcal{H}} = Ad(\mathcal{G}(\mathcal{H}))$ [4]. To compute the Adjoint (Ad) representation we use the Lie series,

$$(15) \quad Ad(exp(\xi v_i)v_j) = v_j - \xi[v_i, v_j] + \frac{\xi^2}{2}[v_i, [v_i, v_j]] - \dots,$$

where $[v_i, v_j]$ is the commutator for the Lie algebra and ξ is a parameter.

Then we have Table 2

Table II. The Adjoint table

$Ad(exp(\xi v_i))v_j$	v_1	v_2	v_3	v_4
v_1	v_1	v_2	$v_3 - \xi v_4$	v_4
v_2	v_1	v_2	v_3	v_4
v_3	$v_1 + \xi v_4$	v_2	v_3	v_4
v_4	v_1	v_2	v_3	v_4
v_5	$v_1 + \xi v_6$	$v_2 + \xi v_3$	v_3	v_4
v_6	v_6	$v_2 + \xi v_4$	v_3	v_4
v_7	$v_1 e^{4\xi} + \frac{1}{4}(e^{4\xi} - e^{-4\xi})v_3$	$v_2 e^{2\xi} + \frac{-1}{2}(e^{2\xi} + e^{-2\xi})v_6$	$v_3 e^{-4\xi}$	v_4
v_8	v_1	v_2	v_3	v_4
v_9	v_1	v_2	v_3	v_4
v_{10}	$v_1 + \xi v_{11}$	v_2	v_3	v_4
v_{11}	v_1	v_2	v_3	v_4
v_{12}	$v_1 + \xi v_{13}$	$v_2 + \xi v_{10}$	v_3	v_4
v_{13}	v_1	$v_2 + \xi v_{11}$	v_3	v_4
v_{14}	$v_1 + 4\xi v_8 + 8\xi^2 \varepsilon^2 v_1$	$v_2 + 2\xi v_9 - 2\xi v_{13}$	$v_3 - 4\xi v_{10}$	v_4

$Ad(exp(\xi v_i))v_j$	v_5	v_6	v_7	v_8
v_1	$v_5 - \xi v_6$	v_6	$v_7 - 4\xi v_1$	v_8
v_2	$v_5 - \xi v_3$	$v_6 - \xi v_4$	$v_7 - 2\xi v_2 + 2\xi v_6$	v_8
v_3	v_5	v_6	$v_7 + 4\xi v_3$	$v_8 + \xi v_{11}$
v_4	v_5	v_6	v_7	v_8
v_5	v_5	v_6	$v_7 - 6\xi v_5$	$v_8 + \xi v_{13}$
v_6	v_5	v_6	$v_7 + 2\xi v_6$	v_8
v_7	$e^{-6\xi} v_5$	$e^{-2\xi} v_6$	v_7	$v_8 e^{4\xi}$
v_8	$v_5 - \xi v_{13}$	v_6	$v_7 - 4\xi v_8 - 2\xi v_{10}$	v_8
v_9	$v_5 - \xi \varepsilon v_3$	$v_6 - \xi \varepsilon v_4$	$v_7 - 2\xi \varepsilon v_2$	v_8
v_{10}	v_5	v_6	$v_7 + 4\xi v_{10}$	$v_8 + \xi \varepsilon^2 v_4$
v_{11}	v_5	v_6	v_7	v_8
v_{12}	v_5	v_6	$v_7 + 6\xi v_{12}$	$v_8 + \xi \varepsilon^2 v_6$
v_{13}	v_5	v_6	$v_7 + 2\xi v_{13}$	v_8
v_{14}	$v_5 - 6\xi v_{12}$	$v_6 - 2\xi v_{13} + 2\xi^2 \varepsilon^2 v_6$	v_7	$v_8 + 4\xi \varepsilon^2 v_1 + 2\xi \varepsilon^2 v_3$

$Ad(exp(\xi v_i))v_j$	v_9	v_{10}	v_{11}	v_{12}
v_1	v_9	$v_{10} - \xi v_{11}$	v_{11}	$v_{12} - \xi v_{13}$
v_2	v_9	v_{10}	v_{11}	$v_{12} - \xi v_{10}$
v_3	v_9	v_{10}	v_{11}	v_{12}
v_4	v_9	v_{10}	v_{11}	v_{12}
v_5	$v_9 + \xi v_{10}$	v_{10}	v_{11}	v_{12}
v_6	$v_9 + \xi v_{11}$	v_{10}	v_{11}	v_{12}
v_7	$v_9 e^{2\xi} + (-\frac{1}{2}e^{2\xi} + \frac{1}{2}e^{-2\xi})v_{13}$	$e^{-4\xi} v_{10}$	v_{11}	$v_{12} e^{-6\xi}$
v_8	v_9	$v_{10} - \xi \varepsilon^2 v_4$	v_{11}	$v_{12} - \xi \varepsilon^2 v_6$
v_9	v_9	v_{10}	v_{11}	$v_{12} - \xi \varepsilon^2 v_3$
v_{10}	v_9	v_{10}	v_{11}	v_{12}
v_{11}	v_9	v_{10}	v_{11}	v_{12}
v_{12}	$v_9 + \xi \varepsilon^2 v_3$	v_{10}	v_{11}	v_{12}
v_{13}	$v_9 + \xi \varepsilon^2 v_4$	v_{10}	v_{11}	v_{12}
v_{14}	$v_9 - 2\xi \varepsilon^2 v_6$	$v_{10} - 4\xi \varepsilon^2 v_3 + 8\xi^2 \varepsilon^3 v_3$	v_{11}	$v_{12} - 6\xi \varepsilon^3 v_{13} + 18\xi^2 \varepsilon^3 v_{13}$

PDF Compressor Free Version

$Ad(exp(\xi v_i))v_j$	v_{13}	v_{14}
v_1	v_{13}	$v_{14} - \xi(4\xi v_1 + 2\xi v_3) + \xi^2 v_{11}$
v_2	$v_{13} - \xi v_{11}$	$v_{14} - 2\xi v_9 + 2\xi v_{13} - \xi^2 v_{11}$
v_3	v_{13}	$v_{14} - 4v_{10}$
v_4	v_{13}	v_{14}
v_5	v_{13}	$v_{14} + 6\xi v_{12}$
v_6	v_{13}	$v_{14} + 2\xi v_{13}$
v_7	$e^{-2\xi} v_{13}$	v_{14}
v_8	v_{13}	$v_{14} - 4\xi \varepsilon^2 v_1 - 2\xi \varepsilon^2 v_3 + \xi^2 \varepsilon^3 v_4$
v_9	$v_{13} - \xi \varepsilon^2 v_4$	$v_{14} - 2\xi \varepsilon^2 v_2 + 2\xi \varepsilon^2 v_6 - \xi^2 \varepsilon^3 v_4$
v_{10}	v_{13}	v_{14}
v_{11}	v_{13}	v_{14}
v_{12}	v_{13}	$v_{14} + 6\xi \varepsilon^2 v_5$
v_{13}	v_{13}	$v_{14} + 2\xi \varepsilon^2 v_6$
v_{14}	$v_{13} - 2\xi \varepsilon^2 v_6 + \xi^2 \varepsilon^2 v_6$	v_{14}

An optimal system of (1) by Table 2 is provided by list, where a_i 's are arbitrary constant:

- 1) $a_1 v_1 + a_6 v_6 + a_7 v_7 + a_{10} v_{10} + a_{11} v_{11} + v_{12} + a_{13} v_{13} + a_{14} v_{14}$,
- 2) $v_4 + a_7 v_7 + a_8 v_8 + a_9 v_9 + a_{11} v_{11} + a_{12} v_{12} + a_{13} v_{13} + a_{14} v_{14}$,
- 3) $v_1 + a_2 v_2 + a_3 v_3 + a_5 v_5 + a_6 v_6 + a_8 v_8 + a_9 v_9 + a_{10} v_{10} + a_{11} v_{11} + a_{12} v_{12} + a_{13} v_{13}$,
- 4) $a_2 v_2 + a_3 v_3 + a_5 v_5 + a_6 v_6 + a_8 v_8 + a_9 v_9 + a_{10} v_{10} + a_{11} v_{11} + a_{12} v_{12} + a_{13} v_{13} + a_{14} v_{14}$.

Proof. Consider the system algebra $\mathcal{G}$ of (1) whose adjoint representation was determined in Table 2, let $v = \sum_{i=1}^{14} a_i v_i$ is a nonzero vector field in $\mathcal{G}$.

We should simplify the coefficients of v as much as possible.

First suppose that $a_1, \dots, a_{14} \neq 0$ and We assume $a_4 = 1$, according to Table 2, with assumption

$$Ad(exp a_3 v_3) o Ad(exp a_{12} v_{12}) o Ad(exp a_8 v_8) o Ad(exp a_1 v_1) o Ad(exp a_7 v_7) o Ad(exp a_5 v_5)$$

we can coefficients $a_3, a_{12}, a_8, a_1, a_7, a_5$ vanish. So v is reduced to the case (1).

By suppose $a_1, \dots, a_{14} \neq 0$ and $a_3, a_{10} = 0, a_4 = 1$, with assumption

$$Ad(exp a_6 v_6) o Ad(exp a_1 v_1) o Ad(exp a_7 v_7) o Ad(exp a_7 v_7) o Ad(exp a_2 v_2) o Ad(exp a_5 v_5)$$

we can vanish the coefficients v_6, v_1, v_7, v_2, v_5 vanish. So v is reduced to the case (2).

If $a_2, \dots, a_{14} \neq 0$ and $a_4 = 0, a_1 = 1$, then by using

$$Ad(exp a_1 v_1) o (exp a_7 v_7)$$

We can coefficients v_1, v_7 vanish. So v is reduced to the case (3).

If $a_1, \dots, a_{14} \neq 0$ and $a_4, a_1 = 0$, whit assupion

$$Ad(exp a_7 v_7)$$

We can coefficients v_7 vanish. So v is reduced to the case (4).

□

References

1. N. H. Ibragimov and V. F. Kovalve, *Approximate and renormgroup symmetry, Nonlinear physical Science*, Journal of Theoretical Probability, Higher Education Press, Beijing, China, 2009.
2. R. Najafi, F. Bahrami, M. S. Hashemi *Classical and nonclassical Lie symmetry analysis to a class of nonlinear time Fractional differential equations*, Nonlinear Dynamics, 87 (2017), 1785-1796.
3. M. Najafikhah, *Approximate symmetry and exact solutions of the perturbed nonlinear Klein Gordon equation*, Computational Methods for Differential Equation 7(2), 266-275, 2019.
4. P. J. Olver, *Application of Lie groups to Differential Equation*, 2nd Edition, Springer-Verlag, New York, 1993.
5. L. Ostrovsky, *A Symptotical Perturbation Theory of wave*, 277, Imperrial college press, London, 2015.
6. L. V. Ovsiannikov, *Group analysis of Differential equations*, Academic press, New York, 1982.

Numerical solution for prey and predator problem by OHAM and MOHAM

Roya Montazeri

Department of Mathematics, Payame Noor University, P.O. Box 19395-3697, Tehran, Iran

montazer.ro@gmail.com

Abstract—In this research, the predator-prey problem being presented and a new approach based on an alteration of usage of optimal homotopy asymptotic method (OHAM), called multistage optimal homotopy asymptotic method (MOHAM) is utilized to derive an approximate solution of the system of nonlinear volterra differential equations governing on the problem. . The results will be compared to reveal the advantages of the later approach.

Keywords— Optimal homotopy asymptotic method (OHAM), Multistage optimal homotopy asymptotic method MOHAM), Series solutions

1. Introduction

All models of biological systems are essentially based on systems of nonlinear ordinary differential equations (ODEs). Both mathematical modeling and simulation are very important in recent studies of biological mathematics. In this paper, we study the mathematical model of the prey and predator problem in which some foxes and rabbits are considered living together. Foxes eat the rabbits and rabbits eat clover. Suppose that there are enough clovers and the rabbits have enough food to eat. When there are a lot of rabbits, the foxes also grow and their population increase. When the number of foxes increases and they eat a lot of rabbits they enter into a short period of food and their number decrease. As the number of the foxes decrease, the rabbits will be safe and their population increase. When the number of rabbits increases the number of foxes would increase and by passing the time, we can see an infinite repeat ability of increase and decrease in the population of these two kinds of animals.

The governing equations to the problem would be as follows [1,2]

$$\begin{aligned}x'(t) &= x(a - by), \\(1) \quad y'(t) &= -y(c - dx),\end{aligned}$$

where $x(t)$ and $y(t)$ represent the populations of rabbits and the foxes at the time t .

The equivalent canonical for Eqs. (1) is as follow

$$\begin{aligned}x(t) &= x(t=0) + \int_0^t x(a - by) ds \\y(t) &= y(t=0) - \int_0^t y(c - dx) ds\end{aligned}$$

PDF Compressor Free Version



2. OHAM and MOHAM

The OHAM approach is usually applied to solve boundary value problems, say ; [1,

$$(2) \quad L_i(u_i(t)) + f_i(t) + N_i(u_i(t)) = 0, \quad B\left(u_i, \frac{du_i}{dt}\right) = 0, \quad i = 1, 2, \dots, n.$$

Where L_i is a linear operator, t denotes independent variable, $f_i(t)$ is a known function, $u_i(t)$ is an unknown function, N_i is a nonlinear operator and B is a boundary operator. According to OHAM we construct a homotopy $\varphi_i(u_i(t, P); P): R \times [0, 1] \rightarrow R$ for (2), as follows

$$(3) \quad (1 - P)[L_i(u_i(t, P)) + f_i(t)] = H(P)[L_i(u_i(t, P)) + f_i(t) + N_i(u_i(t, P))],$$

$$B\left(u_i(t, P), \frac{du_i(t, P)}{dt}\right) = 0.$$

Where $P \in [0, 1]$ is an embedding parameter, $H(P)$, $P \neq 0$ is a non-zero auxiliary function and $H(0) = 0$, $u_i(t, P)$ is an unknown function. For $P = 0$ and $P = 1$ we have $u_i(t, 0) = u_{i0}(t)$, and $u_i(t, 1) = u_i(t)$, respectively. Thus, as P increases from 0 to 1, the solution $u_i(t, P)$ varies from $u_{i0}(t)$ to the solutions $u_i(t)$, where $u_{i0}(t)$ is an initial guess, for the solution, that satisfies the linear operator which is obtained from (3), for $P = 0$;

$$(4) \quad L_i(u_{i0}(t)) + f_i(t) = 0, \quad B\left(u_{i0}, \frac{du_{i0}}{dt}\right) = 0.$$

The auxiliary function $H(P)$ is chosen in the form

$$(5) \quad H(P) = C_1P + C_2P^2 + \dots.$$

Where $C_1, C_2, \dots$ are constants that will be determined shortly.

To find the solution, $u(t, P, C_1, C_2, \dots, C_m)$ can expand as a power series about P

$$(6) \quad u_i(t; P, C_1, C_2, \dots) = u_{i0}(t) + \sum_{k=1}^{\infty} u_{ik}(t, C_1, C_2, \dots, C_k)P^k, \quad i = 1, 2, \dots, n.$$

Now, substitution in (3) from (6) and equating the coefficients of the terms with identical powers of P , lead to governing equations of $u_{i0}(t), u_{i1}(t), \dots, u_{ik}(t)$, for $i = 1, 2, \dots, n$, which starts from (4) and followed by;

$$(7) \quad L_i(u_{i1}(t)) = C_1 N_{i0}(u_{i0}(t)), \quad B\left(u_{i1}, \frac{du_{i1}}{dt}\right) = 0,$$

$$L_i(u_{ik}(t) - u_{ik-1}(t)) = C_k N_{i0}(u_{i0}(t))$$

$$+ \sum_{l=1}^{k-1} C_l [L_i(u_{ik-l}(t)) + N_{ik-l}(u_{i0}(t), u_{i1}(t), \dots, u_{ik-l}(t))],$$

$$(8) \quad B\left(u_{ik}, \frac{du_{ik}}{dt}\right) = 0, \quad k = 2, 3, \dots$$

Where $N_m(u_0(t), u_1(t), \dots, u_m(t))$ is the coefficient of P^m in the expansion of $N(u_i(t; P, C_1, \dots, C_m))$ about the embedding parameter P



PDF Compressor Free Version

$$(9) \quad N_i(u_i(t; P)) = N_i(u_{i0}(t)) + \sum_{k \geq 1} N_{ik}(u_{i0}(t), u_{i1}(t), \dots, u_{ik}(t)) P^k, \quad i = 1, 2, \dots, n.$$

Where $u_i(t, P, C_1, C_2, \dots, C_m)$ is given by Eq.(6)

Study of rate of convergence of the series (6) depends upon the auxiliary constants C_q , $q = 1, 2, 3, \dots$.

If the series (6) converges for $P = 1$, one has

$$(10) \quad u_i(t, C_1, C_2, \dots) = u_{i0}(t) + \sum_{k \geq 1} u_{ik}(t, C_1, C_2, \dots, C_k), \quad i = 1, 2, \dots, n.$$

Then the m th order approximation can be denoted as follows

$$(11) \quad \tilde{u}_i(t, C_1, C_2, \dots, C_m) = u_{i0}(t) + \sum_{k=1}^m u_{ik}(t, C_1, C_2, \dots, C_k), \quad i = 1, 2, \dots, n.$$

Substitution of (11) into Eq.(1), results in the following expression for the residual

$$(12) \quad R_i(t, C_1, C_2, \dots, C_m) = L(\tilde{u}_i(t, C_1, C_2, \dots, C_m)) + f_i(t) + N_i(\tilde{u}_i(t, C_1, C_2, \dots, C_m)), \quad i = 1, 2, \dots, n.$$

If $R_i(t, C_1, C_2, \dots, C_m) = 0$, then $\tilde{u}_i(t, C_1, C_2, \dots, C_m)$ will be the exact solution and this, in general, does not happen especially in nonlinear problems. In order to find the optimal values of C_q , $q = 1, 2, 3, \dots, m$. we apply least squares minimization approach

$$(13) \quad \frac{\partial J_i}{\partial C_1} = \frac{\partial J_i}{\partial C_2} = \dots = \frac{\partial J_i}{\partial C_m} = 0.$$

Where

$$(14) \quad J_i(C_1, C_2, \dots, C_m) = \int_a^b R_i^2(t, C_1, C_2, \dots, C_m) dt, \quad i = 1, 2, \dots, n.$$

And a and b are two values, depending on the given problem. Knowing C_q , $q = 1, 2, 3, \dots, m$, from (13), the approximate solution of order m is well determined easily.

If the interval of changes of the time variable is long, then OHAM fails to reach accurate solutions.

MOHAM overcomes this shortcoming by partitioning the time interval, $[t_0, T]$, into N subintervals $[t_0, t_1), \dots, [t_{N-1}, t_N]$, where $t_N = T$ and OHAM will be applied over each subintervals. The solution at the last point, in each subinterval, denotes an initial approximation to the solution, over the next interval. The process will continue until we achieve the pre-assigned time, T .

Implementation of MOHAM is almost the same as OHAM, with some minor changes:

Equations (5), (11), (12), (13), and (14), change to, (17), (18), (19), (21), and (20), respectively. Also, initial approximation in $[t_\gamma, t_{\gamma+1})$, $\gamma = 0, 1, \dots, N-1$, will be considered as

$$(15) \quad u_{i0}^j(t_j) = \alpha_i^j, \quad i = 1, 2, \dots, n, \quad j = 1, \dots, N,$$

In addition, deformation equation in each subinterval for $i = 1, 2, \dots, n, j = 1, \dots, N$, will change to the following [1]



Network on Research and Postgraduate Education in Biophysics, Biotechnology and Environmental Health

PDF Compressor Free Version

$$(16) \quad (1-P) \left[L_i \left(u_i^j(t, P) \right) - u_{i0}^j(t) \right] \\ = H(P) \left[L_i \left(u_i^j(t, P) \right) + f_i(t) + N_i \left(u_i^j(t, P) \right) \right].$$

Moreover, auxiliary function $H^j(P, t)$ will be generalized as follows,

$$(17) \quad H^j(P, t) \\ = (C_{i1}^j + C_{i2}^j t + C_{i3}^j t^2 + \dots) P.$$

$$(18) \quad \tilde{u}_i^j(t, C_{iq}^j) = u_{i0}^j(t) + \sum_{k=1}^m u_{k,j}(t, C_{iq}^j), \quad q \\ = 1, 2, 3, \dots, m,$$

$$(19) \quad R_i^j(t, C_{iq}^j) = L \left(\tilde{u}_i(t, C_{iq}^j) \right) + f_i(t) + N_i \left(\tilde{u}_i(t, C_{iq}^j) \right), \quad q = 1, 2, 3, \dots, m,$$

$$(20) \quad J_i^j(C_{iq}^j) = \int_{t_\gamma}^{t_{\gamma+h}} (R_i^j)^2(s, C_{iq}^j) ds, \quad \gamma = 0, 1, \dots, N-1, q = 1, 2, 3, \dots, m.$$

The length of the subinterval $[t_\gamma, t_{\gamma+1})$ is apparently h , and the number of subintervals is $N = [T/h]$. Now, we consider derivatives of (20), with respect to C_{iq}^j , ($i = 1, 2, \dots, n, j = 1, \dots, N, q = 1, 2, 3, \dots, m$) to zero. In fact we define $\alpha_i^j = \tilde{u}_i^j(t_j)$, in each subinterval $[t_\gamma, t_{\gamma+1})$. Therefore, the convergence control parameters can be determined from the solution of the following system of equations

$$(21) \quad \frac{\partial J^j}{\partial C_{i1}^j} = \frac{\partial J^j}{\partial C_{i2}^j} = \dots = \frac{\partial J^j}{\partial C_{im}^j} = 0.$$

Approximate analytic solutions, on each subinterval, are as follows

$$(22) \quad \tilde{u}(t) = \begin{cases} \tilde{u}_1(t), & t_0 \leq t < t_1, \\ \tilde{u}_2(t), & t_1 \leq t < t_2, \\ \vdots & \\ \tilde{u}_N(t), & t_{N-1} \leq t \leq T. \end{cases}$$

3. Numerical results and discussion

Here, we are going to demonstrate the efficiency of MOHAM by illustrative prey and predator problem. The results of OHA and MOHA methods will be compared and computations will be performed by Matlab Package.[3,4]

For Numerical study the following values are used.

Case1. $x(0) = 40, y(0) = 53, a = 3, b = 0.19, c = 1.89, d = 0.75,$

Case2. $x(0) = 40, y(0) = 53, a = 2, b = 1.9, c = 0.2, d = 2,$

Case2. $x(0) = 40, y(0) = 53, a = 2, b = 1.9, c = 0.2, d = 2,$

Case4. $x(0) = 42, y(0) = 32, a = 1.29, b = 0.09, c = 0.96, d = 0.03,$

Following aforementioned OHAM results in

PDF Compressor Free Version



Case1.

$$x = -1.520734e^{-15}t^2 + 17.24383t + 40,$$

$$y = 2.278134e^{-15}t^2 + 345.2279t + 53,$$

Case2.

$$x = 1.131913e^{-16}t^2 + 9.188781t + 40,$$

$$y = -1.734697e^{-16}t^2 - 10.95423t + 53,$$

Case3.

$$x = -8.295782e^{-18}t^2 - 11.97356t + 42,$$

$$y = 1.443765e^{-17}t^2 + 10.63757t + 32,$$

Case4.

$$x = 1.87719e^{-13}t^2 + 44.34014t + 42,$$

$$y = 1.129262e^{-25}t^2 - 3.01343t + 32,$$

Following aforementioned MOHAM results in

Case 1. By considering $\alpha_1 = 10, \alpha_2 = 18$, and $h = 1$, for $t_0 = 0$ up to $t_2 = T = 2$, First-order MOHAM approximate solutions and two-order OHAM approximate solutions can be compared, and plots is presented in Figure1.

$$\begin{aligned} x = & 10 - ((4.2t - 30)(1.675907871t^2 - 2.269080131t + 0.6976197524) + 2.567906593t \\ & \cdot (1.165906333et - 5.112287229et^2 + 3.107126277et^3 + 2.16507664et^4 - \\ & 2.584479565et^5 \\ & + 2.74658151t^6 + 1.900385212e) \\ & + 30)(0.2915963995t^2 - 0.7947936517t + 0.4746432509) \\ & - (4.2t - 30)(1.675907871t^2 - 2.269080131t + 0.6976197524), \\ y = & (100.98t + 35)(0.03094546823t + 0.3655790971t^2 - 0.3004258358) \\ & + (0.3096150972t^2 \\ & - 0.8893805214t + 0.593497495)(1.925929944t(2.652982422e^2t - 86440681e^2t^2 \\ & + 1.834098454e^2t^3 + 1.139514021e^2t^4 - 1.360252403e^2t^5 + 1.445569216et^6 \\ & - 8.280715353e) + (100.98t + 35.0)(0.03094546823t + 0.3655790971t^2 - \\ & 0.3004258358) \\ & - 35) + 18, \end{aligned}$$

Case 2. By considering $\alpha_1 = 15, \alpha_2 = 12$, and $h = 1$, for $t_0 = 0$ up to $t_2 = T = 2$, first-order MOHAM approximate solutions and two-order OHAM approximate solutions can be compared, and plots is presented in Figure2.

PDF Compressor Free Version



$$\begin{aligned}
 x &= (312t - 25)(0.8835839159t^2 - 1.181669096t + 0.3563464646) + ((312t - 25) \\
 &\quad \cdot (0.8835839159t^2 - 1.181669096t + 0.3563464646) \\
 &\quad + 2.465190329t(2.245797462e^3t \\
 &\quad + 4.835813186e^2t^2 - 2.430183981e^4t^3 + 5.290300479e^4t^4 - 4.606167836e^4t^5 \\
 &\quad + 1.492076675e^4t^6 + 1.66393221e^2) - 25)(0.01097428547t^2 - 0.04345218391t \\
 &\quad + 0.04371171546) + 15, \\
 y &= (357.6t + 41.0)(1.374630988t^2 - 1.846457756t \\
 &\quad + 0.5974330958)(0.03805434519t^2 \\
 &\quad - 0.1405641t + 0.1304187276)(4.930380658t(1.209244939e^3t + 2.070632341e^2t^2 \\
 &\quad - 1.276599858e^4t^3 + 2.784368673e^2t^4 - 2.424298861e^4t^5 + 7.853035131e^3t^6 \\
 &\quad + 8.869596617e) - (357.6t + 41)(1.374630988t^2 - 1.846457756t + 0.5974330958) \\
 &\quad + 41) + 12,
 \end{aligned}$$

Case 3. By considering $\alpha_1 = 14, \alpha_2 = 12$, and $h = 1$, for $t_0 = 0$ up to $t_2 = T = 2$, first-order MOHAM approximate solutions and two-order OHAM approximate solutions can be compared, and plots is presented in Figure3.

$$\begin{aligned}
 x &= (278.88t - 28.0)(1.037598357t^2 - 1.408035426t + 0.4371380232) + (0.03993477264t^2 \\
 &\quad - 0.1479575721t + 0.1377545302)((278.88t - 28.0)(1.037598357t^2 - 1.408035426t \\
 &\quad + 0.4371380232) + 6.310887242t(6.856524169e^2t + 1.982978901e^3t^2 \\
 &\quad - 1.471399555e^4t^3 + 2.810366076e^4t^4 - 2.326762486e^4t^5 + 7.319162822e^3t^6 \\
 &\quad + 1.381179506e) - 28) + 14, \\
 y &= (318.24t + 20)(1.838294514t^2 - 2.44546111t + 0.7749104372) - (0.03959061464t^2 \\
 &\quad - 0.1468758862t + 0.1369388251)(4.207258161t(1.107191907e^3t + 3.143155118e^3t^2 \\
 &\quad - 2.334872559e^4t^3 + 4.45832943e^4t^4 - 3.691146771e^4t^5 + 1.161102793e^4t^6 \\
 &\quad + 11.173503042e - (318.24t + 20)(1.838294514t^2 - 2.44546111t + 0.7749104372) \\
 &\quad + 20) + 12,
 \end{aligned}$$

Case 4. By considering $\alpha_1 = 10, \alpha_2 = 17$, and $h = 1$, for $t_0 = 0$ up to $t_2 = T = 2$, first-order MOHAM approximate solutions and two-order OHAM approximate solutions can be compared, and plots is presented in Figure4.

$$\begin{aligned}
 x &= ((2.8t - 32)(0.6691662269t^2 - 1.27892784t + 0.9523229557) - 1.314768175t \\
 &\quad \cdot (1.173344598e^2t^2 - 6.598377066et - 1.082847881e^2t^3 + \\
 &\quad 5.633216176et^4 \\
 &\quad - 1.480327429et^5 + 8.382360774et^6 + 3.308778714e) + 32)(0.3347076181t \\
 &\quad + 0.118493288t^2 - 0.6025837488) - (2.8t - 32)(0.6691662269t^2 - 1.27892784t
 \end{aligned}$$

PDF Compressor Free Version

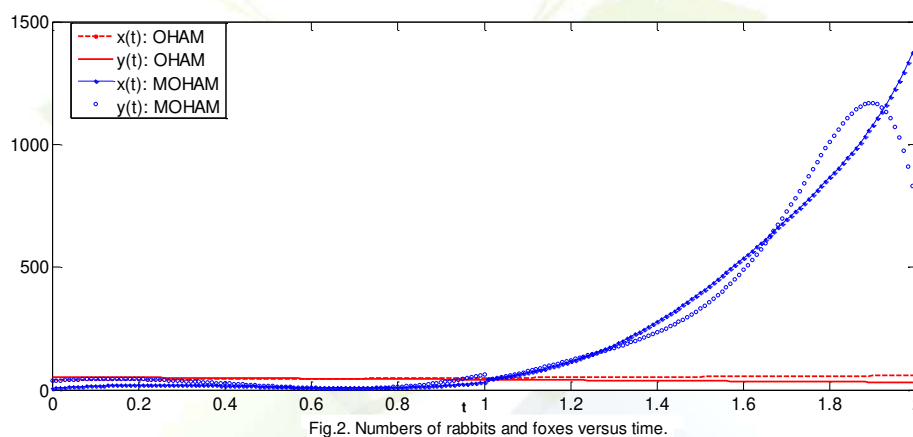
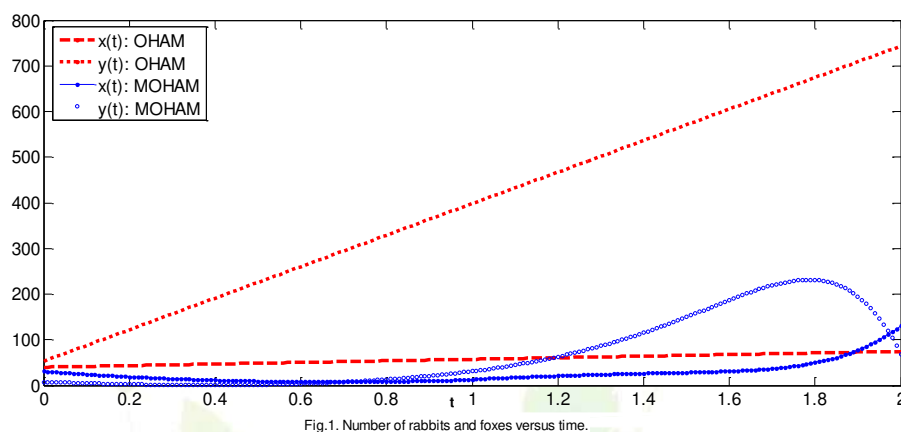
$$+ 0.9523229557) + 10, ,$$

$$y = -(3.944304526t(7.246192013t^2 - 5.402818104t - 9.2974422t^3$$

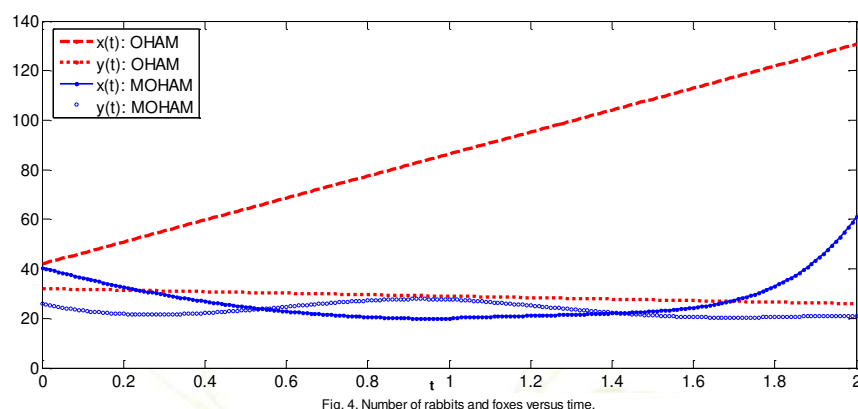
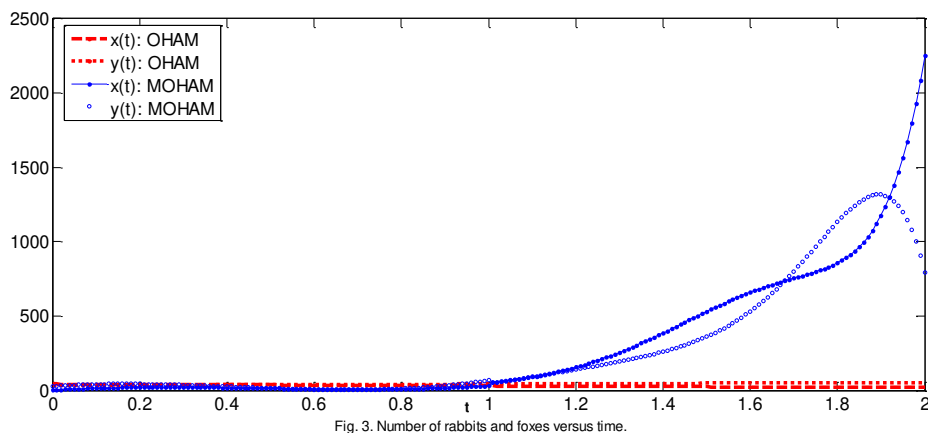
$$+ 6.259129085t^4 - 1.644808254t^5 + 9.313734193e^{-2}t^6 + 1.664960434)$$

$$+ (11.22t - 15)(4.077426681 t^2 - 1.877544228t + 0.5887582134) + 15)$$

$$. (4.077426681t^2 - 1.877544228t + 0.5887582134) + 17,$$



PDF Compressor Free Version



In the present study, the prey and predator problem has been solved by OHAM and MOHAM. The results of using these two methods are shown in some plotted in Figures. Comparison with OHAM results higher accurate respect of applying MOHAM, especially for the nodes further from the initial nodes. Furthermore, MOHAM is reliable and effective for to obtain approximate solutions of the system of nonlinear volterra differential equations

REFERENCES

- [1] N. R. Anakira, A. K. Alomari, A. F. Jameel, I. Hashim, "Multistage Optimal homotopy asymptotic method for solving initial-value problems,, Journal of Nonlinear Science and Applications. vol. 9, pp. 1826-1843, 2016.
- [2] J. Biazar, R. Montazeri, "Optimal homotopy asymptotic and multistage optimal homotopy asymptotic methods for Abel Volterra integral equation of the second kind. Computational Methods for Differential Equations, vol.8, no. 4, pp. 770-780, 2020.
- [3] J. Biazar, and R. Montazeri, "A computational method for solution of the prey and predator problem,, Appl. math. comput. vol. 173, pp. 486-491.
- [4] M.S. H. Chowdhury, I. Hashim, R. Roslan, "simulation of the predator-prey problem by the homotopy-perturbation method revised,, Journal of the Juliusz schauder center, vol. 31, pp.263-270, 2008.

Investigating bifurcation points in the dynamical network with the propagation of variations

1st *Nastaran Navid Moghadam¹, 2nd Fahimeh Nazarimehr², 3rd Sajad jafari³

¹ Department of Biomedical Engineering, Amirkabir University of Technology, No. 350, Hafez Ave, Valiasr Square, Tehran 159163-4311, Iran

² Department of Biomedical Engineering, Amirkabir University of Technology, No. 350, Hafez Ave, Valiasr Square, Tehran 159163-4311, Iran

³ Department of Biomedical Engineering, Amirkabir University of Technology, No. 350, Hafez Ave, Valiasr Square, Tehran 159163-4311, Iran

³ Health Technology Research Institute, Amirkabir University of Technology, No. 350, Hafez Ave, Valiasr Square, Tehran 159163-4311, Iran

n.navid1995@gmail.com

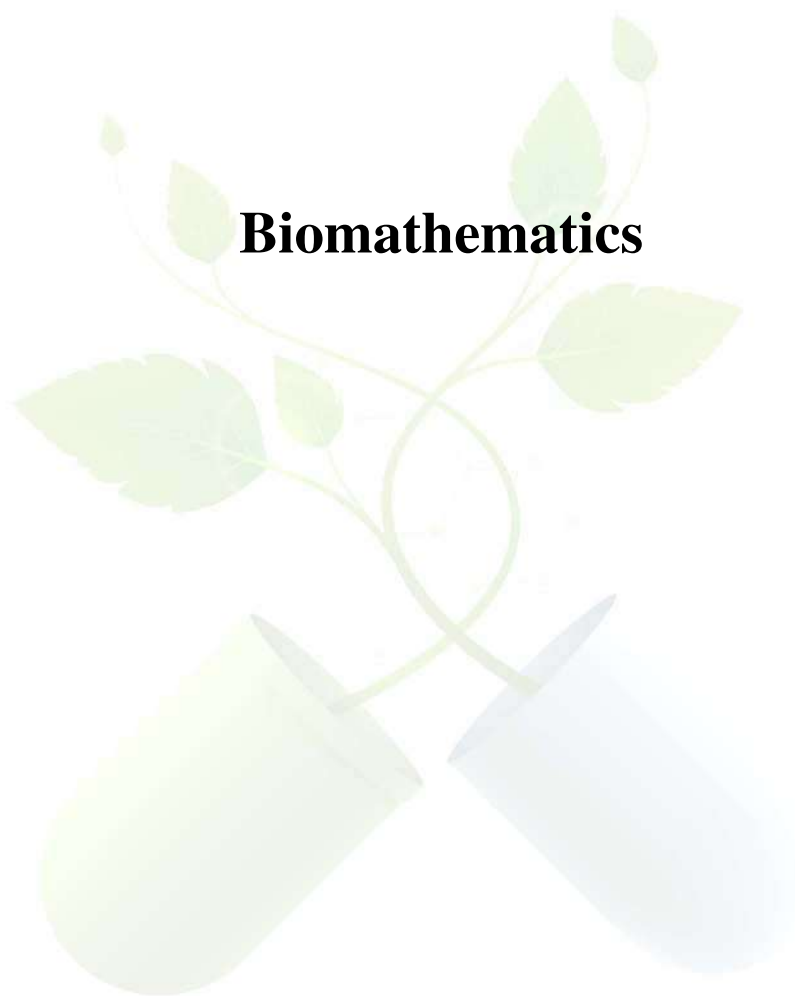
Abstract—From past to present, natural systems have undergone critical changes. Abrupt changes in climate and temperature, occasional changes in shallow lakes from lucid to muddy waters, and sudden changes in financial markets are some of the changes nature always faces. Slight changes in the environmental conditions of the systems lead them to the bifurcation points, which eventually lead to critical changes and regime shifts. Because the system loses its resilience near bifurcation points, and even slight perturbations can cause a catastrophic change. Many systems in nature are complex systems made up of different components that interact with each other. Hence, knowing how real systems, incredibly complex systems, respond to environmental parameters variation is substantial. In this study, the effect of environmental factors variations on a set of dynamic network central nodes and the propagation of these variations in the surrounding nodes are studied. Also, the impact of the frequency of these changes on the surrounding nodes' bifurcation points is investigated..

Keywords— critical changes, bifurcation points, regime shifts, resilience, derangements, complex networks

PDF Compressor Free Version



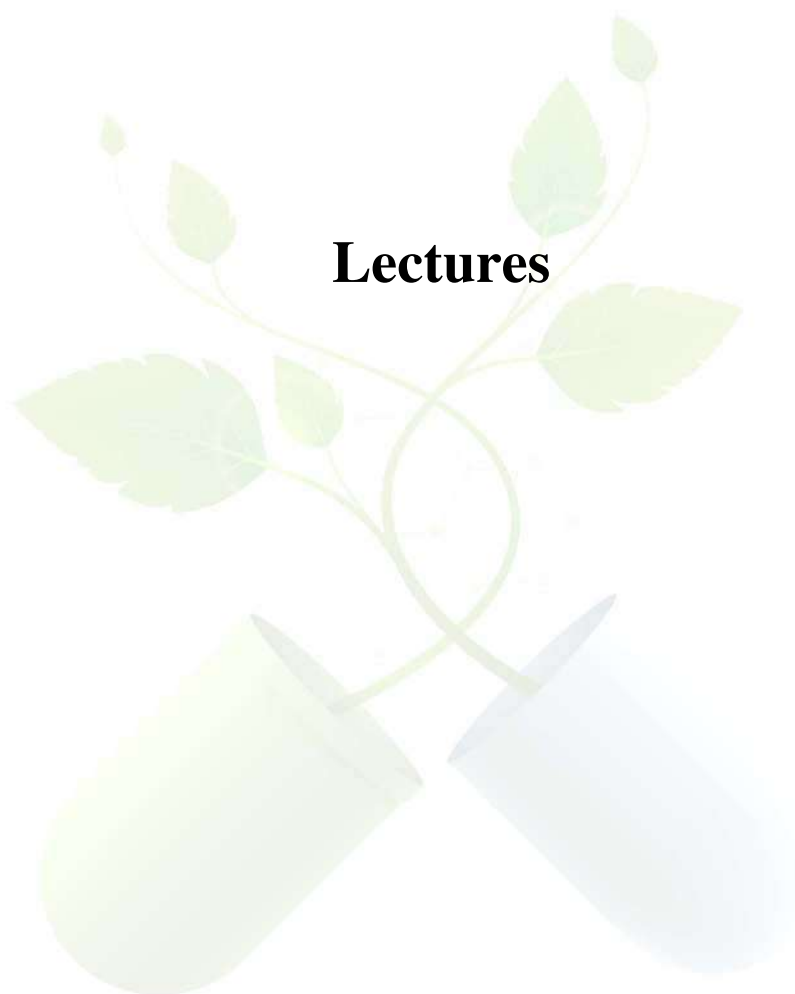
Biomathematics



PDF Compressor Free Version



Lectures



Solution of delay logistic equation via the local radial basis functions

* Fatemeh Asadi-Mehregan¹, Pouria Assari²

¹ Department of Mathematics, Faculty of Sciences, Bu-Ali Sina University, Hamedan, Iran

² Department of Mathematics, Faculty of Sciences, Bu-Ali Sina University, Hamedan, Iran

* f.asadi@sci.basu.ac.ir

Abstract— We derive an alternative expression for a delayed logistic equation, assuming that the rate of change of the population depends on three components: growth, death, and intraspecific competition, with the delay in the growth component. In this paper, we intend to propose a computational method for solving these types of biological problems. The presented scheme utilizes the shape functions of the local radial basis functions constructed on distributed data as a basis in the discrete collocation method. The algorithm of the new approach is computationally attractive and easy to implement on computers. Since the scheme does not require any mesh generations on the domain, it can be identified as a meshless method. The validity and efficiency of the new technique are demonstrated through one numerical example.

Keywords— Logistic growth, Delay equation, Local radial basis functions, Volterra integral equations, Meshless method

I. Introduction

The classical logistic equation was introduced by [6], to describe population growth in a limited environment, and “rediscovered” in the 1920s by [4]. The logistic equation

$$(1) \quad \frac{du}{dt} = ru(t)(1 - u(t)),$$

with condition

$$u(0) = u_0,$$

is originally proposed by Verhulst [6] in 1845 and has numerous applications. Particularly in the biology and ecology, the model depicts the ratio of the population's growth. As it was already pointed out by Hutchinson [2], the events from nature are not continuous, therefore, we have seasonal cycle which generates oscillations due to the internal demographic factors. In view of this point, the discrete maps can better depict the evolution of the population.

Several modified logistic equations and their discrete versions have been suggested in [2]. One of them is the delayed logistic map [3], namely

$$(2) \quad u(n+1) = ku(n)(1 - u(n-1)).$$

It is derived by the discretization of the delayed Eq. [2]

$$(3) \quad \frac{du}{dt} = \mu u(t)(1 - u(t-\tau)), \quad t \geq 0,$$

with condition

$$(4) \quad u(t) = g(t), \quad -\tau \leq t \leq 0,$$

where τ is the delay time, $g(t)$ is a specified initial function and μ denotes the rate of the maximum population growth. We assume that the amount of resources available at time t will depend on

PDF Compressor Free Version



the density of the species at an earlier time by a delay of τ . In the current paper, we provide a numerical scheme for solving the logistic equation (3). This method reduces the solution of the differential equation (3) to the solution of a Volterra integral equation. Afterward, we utilize the discrete collocation method together with local radial basis functions to estimate the solution of the aforementioned integral equations. The Gauss-Legendre formulae on the domain of local influence are applied to estimate all integrals appearing in the method. The proposed method is meshless, since it does not need any background meshes or cell structures and so it is independent of the geometry of the domain. The error analysis of the proposed method is provided. The method can be easily implemented on computers and is more flexible for most classes of boundary integral equations.

In the past few decades, RBFs as an effective meshless technique have been applied for interpolating a function over a set of scattered points. Since the classical RBFs are global functions, the resultant coefficient matrix respect to them will be full and large when many points in the domain are considered for obtaining high-order accurate results [7]. Although this coefficient matrix is non-singular, usually it is ill-conditioned, i.e. the condition number of this system is very large and so a small perturbation in the initial data may produce a large amount of perturbation in the solution [7]. To overcome these difficulties, the advantages of RBFs with local supports can be utilized which called local radial basis functions (LRBFs) investigated in the manuscripts [5]. To construct the approximation function by LRBFs, the only geometrical data needed are used fallen within local influence domain. Therefore, LRBFs needs much less computational work than the globally supported RBFs and eventually, the interpolation matrix of LRBFs will be well-conditioned. Another additional benefit of this formulation is that we have much more freedom in choosing the shape parameter of the RBFs [5].

II. Local radial basis functions

To approximate a function $u(t)$ at an arbitrary point $t \in [a, b] \subset \mathbb{R}$ using the global radial function $\Phi(t) = \phi(|t|)$ we can give the following linear combination [7]:

$$(5) \quad u(t) \approx \mathcal{G}_N u(t) = \sum_{i=1}^N c_i \phi(|t - t_i|), \quad t \in [a, b].$$

To determine the values of the coefficients $\{c_1, \dots, c_N\}$, one can evaluate the expansion (5) at all nodal points $X = \{t_1, \dots, t_N\}$ by the interpolation equations.

Suppose $\{[a_i, b_i]\}_{i=1}^N$ is an open bounded cover for $[a, b]$. Therefore, a function $u(t)$ on $[a_i, b_i]$, $i = 1, \dots, N$, can be estimated as follows:

$$(6) \quad u(t) \approx \mathcal{L}_i u(t) = \sum_{j \in I_i} c_j^i \phi^i(|t - t_j|), \quad t \in [a_i, b_i],$$

where I_i is the set of indexes corresponding to points fallen within the influence domain $[a_i, b_i]$ (or cover) with the cardinal number $|I_i| = n_i$.

In the expansion (6), the coefficients $\{c_j^i\}_{j \in I_i}$ are determined by enforcing the interpolation conditions

$$(7) \quad \mathcal{L}_i u(t_j) = u_j.$$

Therefore, we can rewrite the interpolation problem as the matrix form

$$(8) \quad \mathbf{B}^i \mathbf{C}^i = \mathbf{U}^i,$$

where

$$(9) \quad \mathbf{U}^i = [u_1, u_2, \dots, u_{n_i}]^T, \quad \mathbf{C}^i = [c_1^i, c_2^i, \dots, c_{n_i}^i]^T,$$

and $\mathbf{B}^i$ is an $n_i \times n_i$ real symmetric coefficient matrix.

Therefore, we can represent the expansion (6) as [1]

$$(10) \quad \mathcal{L}_i u(t) = \sum_{j \in I_i} u_j \psi_j^i(t),$$



Network on Research and Postgraduate Education in Biophysics, Biotechnology and Environmental Health

PDF Compressor Free Version

where

$$(11) \quad \psi_j^i(t) = \sum_{k \in I_i} [\mathbf{B}^{i-1}]_{kj} \phi^i(|t - t_k|), \quad j \in I_i.$$

We explain the LRBF collocation method to approximate a function $u(t)$ at an arbitrary point $t \in \mathbb{R}$ utilizing the RBF $\Phi(t) = \phi(|t|)$ by a linear combination as follows:

$$(12) \quad u(t) \approx \sum_{i=1}^N u_i \psi_i^i(t), \quad t \in [a, b],$$

where the functions $\psi_i^i(t)$ are called as the shape functions for the LRBF interpolation which satisfy the Kronecker delta condition.

III. Solving Volterra integral equation

In this section, we present a method based on the local radial basis functions collocation scheme to solve the delay differential equation (3) with initial conditions (4). One may show that the only equilibrium solution to equation (3) is the trivial solution $u(t) = 0$. Furthermore, the analytical solution

$$(13) \quad \begin{aligned} u(t) &= \mu \int_0^t u(x) (1 - u(x - \tau)) dx + u_0, \quad t \geq 0, \\ u(t) &= g(t), \quad -\tau \leq t < 0, \end{aligned}$$

shows that $u(t) > 0$ for all t if $u_0 > 0$.

The first case, when $0 \leq t \leq b$, to apply the presented method, we need N nodal points $\{t_1, \dots, t_N\}$ selected in the interval $[0, b]$ and we estimate the unknown function $u(t)$ by the LRBF as follows:

$$(14) \quad u(t) \approx \sum_{i=1}^N \bar{c}_i \psi_i^i(t), \quad t \in [0, b].$$

In the collocation method, to determine the coefficients $\{\bar{c}_1, \dots, \bar{c}_N\}$, we replace the expansion (14) with $u(t)$ and pick up the nodal points $t_1, t_2, \dots, t_N$ in the integral equation (13) as follows:

$$(15) \quad \sum_{i=1}^N \bar{c}_i \psi_i^i(t_j) = \mu \sum_{i=1}^N \bar{c}_i \int_0^{t_j} \psi_i^i(x) \left(1 - \sum_{i=1}^N \bar{c}_i \psi_i^i(x - \tau) \right) dx + u_0, \quad j = 1, \dots, N.$$

Since the support of the shape functions $\psi_i^i(t)$ is $[a_i, b_i] = [t_i - r_i, t_i + r_i]$ and also these shape functions satisfy the Kronecker delta condition, it concludes that

$$(16) \quad \bar{c}_j = \mu \sum_{i=1}^N \bar{c}_i \int_{\mu_i}^{t_j} \psi_i^i(x) \left(1 - \sum_{i=1}^N \bar{c}_i \psi_i^i(x - \tau) \right) dx + u_0,$$

where $\mu_i = \max\{0, t_i - r_i\}$.

To approximate integrals, we use the composite m_N -point Gauss-Legendre rule with M uniform subdivisions relative to the coefficients $\{v_k\}$ and weights $\{w_k\}$ in interval $[-1, 1]$. Therefore, we can estimate the integral (16) as

$$(17) \quad \int_{\mu_i}^{t_j} \psi_i^i(x) \left(1 - \sum_{i=1}^N \bar{c}_i \psi_i^i(x - \tau) \right) dx \approx \frac{\Delta x}{2} \sum_{p=1}^M \sum_{r=1}^{m_N} w_r \psi_i^i(\eta_r^p) \left(1 - \sum_{i=1}^N \hat{c}_i \psi_i^i(\eta_r^p - \tau) \right),$$

where $\eta_r^p = \frac{\Delta x}{2} v_r + (p - \frac{1}{2})\Delta x$ and $\Delta x = \frac{t_j - \mu_i}{M}$.

Utilizing the numerical integration scheme (17) in the system (16) yields the nonlinear system of algebraic equations

$$(18) \quad \hat{c}_j = \frac{\mu \Delta x}{2} \sum_{i=1}^N \hat{c}_i \sum_{p=1}^M \sum_{r=1}^{m_N} w_r \psi_i^i(\eta_r^p) \left(1 - \sum_{i=1}^N \hat{c}_i \psi_i^i(\eta_r^p - \tau) \right) + u_0$$

PDF Compressor Free Version

Table I. Some numerical results for Example using the proposed method

N	LGA				$LIMQ$			
	c	$\ e_N\ _\infty$	$\ e_N\ _2$	Ratio	c	$\ e_N\ _\infty$	$\ e_N\ _2$	Ratio
10	0.63	3.52×10^{-3}	8.19×10^{-4}	—	0.79	7.41×10^{-2}	1.94×10^{-2}	—
20	0.89	8.42×10^{-4}	1.76×10^{-4}	2.06	1.12	1.43×10^{-2}	3.22×10^{-3}	2.37
30	1.09	1.41×10^{-4}	2.69×10^{-5}	4.41	1.37	1.53×10^{-3}	3.07×10^{-4}	5.51
40	1.26	1.29×10^{-4}	2.25×10^{-5}	0.02	1.58	7.10×10^{-5}	1.26×10^{-5}	10.67
50	1.41	2.79×10^{-5}	4.90×10^{-6}	6.86	1.77	2.30×10^{-5}	4.08×10^{-6}	5.05
60	1.55	4.38×10^{-6}	7.34×10^{-7}	10.15	1.94	4.37×10^{-6}	7.48×10^{-7}	9.20

Thus, by solving the system (18) for the unknowns $\{\hat{c}_1, \dots, \hat{c}_N\}$, the values of $u(t)$ at any point $t \in [0, b]$ can be approximated by

$$(19) \quad \hat{u}_N(t) = \sum_{i=1}^N \hat{c}_i \psi_i^t(t), \quad t \in [0, b].$$

The second case, when $-\tau \leq t < 0$, at this interval we have the value of $u(t)$ as follows:

$$(20) \quad u(t) = g(t), \quad t \in [-\tau, 0).$$

Example. we solve the differential equation (3) with initial conditions (4), where $g(t) = \sin(t)$, $\tau = 0.5$, $\mu = 1$ and the exact solution $u(t) = \sin(t)$. Table I reports $\|e\|_\infty$, $\|e\|_2$ and the values of the ratio at different numbers of N . In computations, we put $c = 0.2 \times \sqrt{N}$ for local Gaussian (LGA) and $c = \sqrt{N}/4$ for local inverse multiquadrics (LIMQ), respectively. We have written all routines in "Maple" software with the "Digits" 20 (Digits environment variable controls the number of digits in Maple) and a Laptop with 2.10 GHz of Core 2 CPU and 4 GB of RAM has been used to run these. To solve the final nonlinear system of algebraic equations the "Fsolve" command has been employed based on the use of oating-point arithmetic.

References

- [1] P. Assari and F. Asadi-Mehregan, "Local multiquadric scheme for solving two-dimensional weakly singular Hammerstein integral equations", *Int. J. Numer. Model.*, Vol. 32, pp. 1–23, 2019.
- [2] G. E. Hutchinson, "Circular casual systems in ecology". *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, vol. 50, pp. 221–246, 1948.
- [3] S. J. Maynard, "Mathematical Ideas in Biology". *Cambridge University Press, Cambridge*, 1968.
- [4] R. Pearl and L.J. Reed, "On the rate of growth of the population of the United States since 1790 and its mathematical representation". *Proc. Natl Acad. Sci.*, vol. 6, pp. 275–288, 1920.
- [5] B. Sarler and R. Vertnik, "Meshfree explicit local radial basis function collocation method for diffusion problems". *Comput. Math. Appl.*, vol. 51(8), pp. 1269–1282, 2006.
- [6] P. F. Verhulst, "Recherches mathematiques sur la loi d'accroissement de la population". *Academie Royale des Sci. et Belles-Lettres de Bruxelles.*, vol. 18 pp. 1–41, 1845.
- [7] H. Wendland, "Scattered Data Approximation". Cambridge University Press, New York, 2005.

Investigation of the effect of vaccination on Covid 19

Atena Ghasemabadi

Esfarayen University of Technology, Esfarayen, North Khorasan, Iran

ghasemabadi.math@gmail.com

Abstract— A mathematical model for the spread of coronavirus 2019 is proposed and studied. The effect of vaccination on the control of disease is also considered. The basic reproduction number R_0 was computed and the results showed that backward bifurcation occurred. The positivity and boundedness of the solutions, local stability of the disease-free equilibrium point of the model, was studied.

Keywords—Backward bifurcation, COVID-19, Mathematical modeling, Stability

I. Introduction

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) began in December 2019 in Wuhan, China, and quickly spread to all parts of the world. This pandemic has had effects on many aspects of the human lives such as education, economic, health, religion, entertainment. To prevent the spread of the virus, countries started cutting off international trades, and they also shut down the borders and quarantined their individuals.

It is expected that vaccination will stop the pandemic. WHO is working tirelessly with partners to develop, manufacture and deploy safe and effective vaccines. In this article, the author considers two groups of susceptible individuals: 1) susceptible individuals who have not been vaccinated. 2) susceptible individuals who have been vaccinated. The aim of this paper is to investigate the effect of vaccination on the spread of the disease.

The author presents the model and proves the positivity and boundedness of the solutions. She computes the basic reproduction number. She proves that if the rate of loss of immunity exceeds a certain value, backward bifurcation occurs, that leads to bistability and makes it more difficult to control the disease.

II. The mathematical model

Our model has the following compartments: the class S for susceptible individuals; the class S_v for vaccinated susceptible individuals; I for infected individuals; and the class of recovered individuals R .

We consider the recruitment Λ and the natural death rate μ in the model because the period of the disease may be long. Furthermore, we assume that mortality rate m is due to Covid 19. The fraction θR of the recovered individuals lose their immunity and become susceptible again, θ is called the rate of loss of immunity. β_1 is the probability of getting infected for susceptible individuals and β_2 is the probability of getting infected for vaccinated susceptible individuals. δ is called the rate of vaccinated.

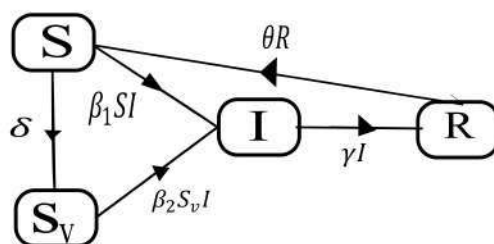


Fig. 1. Diagram the model for Covid-19

Based on the flow diagram of the model depicted in Figures 1, the author defines the following system of ordinary differential equations:

$$(1) \quad \begin{cases} S' = \Lambda - \beta_1 S I + \theta R - (\delta + \mu) S, \\ S_v' = \delta S - \beta_2 S_v I - \mu S_v, \\ I' = \beta_2 S_v I + \beta_1 S I - (\gamma + \mu + m) I, \\ R' = \gamma I - (\theta + \mu) R. \end{cases}$$

In Lemma 1, the author proves that the solutions are nonnegative.

Lemma 1. If the initial conditions are nonnegative, i.e., $S(0) \geq 0$, $S_v(0) \geq 0$, $I(0) \geq 0$, and $R(0) \geq 0$, then all components of the solution $(S(t), S_v(t), I(t), R(t))$ in the system are nonnegative for all $t \geq 0$.

Proof. Let the function $F : \text{int}(\mathbb{R}_+^4) \rightarrow \mathbb{R}_+^4$ as follows:

$$(2) \quad F(W) = (f_1(W), f_2(W), f_3(W), f_4(W)),$$

where functions f_1, f_2, f_3 and f_4 are the right side of model (1) with following initial conditions $S(0) \geq 0$,

$S_v(0) \geq 0$, $I(0) \geq 0$, and $R(0) \geq 0$. It is clearly $\text{int}(\mathbb{R}_+^4)$ is open subset of $\mathbb{R}_+^4$ and the functions f_1, f_2, f_3 and f_4 satisfy in Lipschitz condition locally. Regarding the Picard's theorem, one is able to see any arbitrary solution of model (1) satisfying initial conditions $y_1(0) > 0, y_2(0) > 0$ is positive for all $t \geq 0$. $\square$

In the following lemma, the author proves the boundedness of the solutions:

Lemma 2. For any nonnegative initial values, the total population $N(t) = S(t) + S_v(t) + I(t) + R(t)$ is bounded.

Proof. The four equations of system (1) are added together:

$$(3) \quad N'(t) = \Lambda - \mu N - m I \leq \Lambda - \mu N,$$

and integration yields

$$(4) \quad N(t) \leq N(0) e^{-\mu t} + \frac{\Lambda}{\mu} (1 - e^{-\mu t}) \leq \max\{N(0), \frac{\Lambda}{\mu}\}$$

for all $t \geq 0$. This proves the boundedness of the solutions of system. $\square$

III. Disease-free equilibrium

This system has a unique disease-free equilibrium $E_0 = (S^*, S_v^*, 0, 0)$, where

$$S^* = \frac{\Lambda}{\delta + \mu}, \quad S_v^* = \frac{\Lambda}{\mu(\mu + \delta)}.$$

We rewrite the model (1) as $\frac{dX}{dt} = \mathcal{F}(X) - \mathcal{V}(X)$ where,

PDF Compressor Free Version

$$\mathcal{F}(X) = \begin{bmatrix} 0 \\ 0 \\ \beta_2 S_v I + \beta_1 S I \end{bmatrix}$$

$$\mathcal{V} = \begin{bmatrix} -\Lambda - \theta R + (\delta + \mu)S + \beta_1 S I \\ \beta_2 S_v I - \delta S + \mu S_v \\ (\gamma + \mu + m) I \end{bmatrix}$$

The following linearizations F and V can be obtained, at the infection-free equilibrium E_0 :

$$F = \begin{bmatrix} 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \beta_1 S^* + \beta_2 S_v^* \end{bmatrix}, \quad V = \begin{bmatrix} \delta + \mu & 0 & \beta_1 S^* \\ -\delta & \mu & \beta_2 S_v^* \\ 0 & 0 & \gamma + \mu + m \end{bmatrix},$$

By using next-generation matrix, the basic reproduction number of the model obtains the following form:

$$R_0 = \frac{\beta_1 S^* + \beta_2 S_v^*}{\gamma + \mu + m}$$

Theorem 3. The disease-free steady state E_0 is locally asymptotically stable if $R_0 \leq 1$ and unstable if $R_0 \geq 1$.

Proof. The Jacobian matrix of the system at the point E_0 has the following form:

$$J_0 = \begin{bmatrix} -\delta - \mu & 0 & -\beta_1 S & \theta \\ \delta & -\mu & -\beta_2 S_v & 0 \\ 0 & 0 & a_{33} & 0 \\ 0 & 0 & \gamma & -\mu - \theta \end{bmatrix}$$

where

$$a_{33} = \frac{\beta_2 \Lambda}{\mu(\mu + \delta)} + \frac{\beta_1 \Lambda}{\mu + \delta} - (\gamma + \mu + m)$$

that has the four eigenvalues:

$$\lambda_1 = -\mu, \quad \lambda_2 = -\mu - \delta, \quad \lambda_3 = -\mu - \theta, \quad \lambda_4 = a_{33}.$$

if $R_0 \leq 1$ then all eigenvalues have negative real parts. Therefore the point E_0 is locally asymptotically stable. $\square$

IV. Backward bifurcation

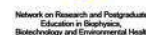
In this section, we study the occurrence of backward bifurcation, by using the theorem of Castillo-Chavez and Song. If the initial size of all compartments of the model are in the basin of attraction of the disease-free equilibrium E_0 , then the spread of infection can be controlled by reducing R_0 to the region $R_0 < 1$. But in some models, reducing R_0 to $R_0 < 1$ is not enough for eliminating the disease because endemic equilibrium points may also exist. In such models, backward bifurcation occurs.

Theorem 4. Backward bifurcation occurs in the model at $R_0 = 1$, provided $\frac{\theta \gamma}{\mu + \theta} > \frac{\beta_2^2 \Lambda}{\mu(\beta_1^* \mu + \beta_2 \delta)} + \frac{\beta_1 \Lambda}{\delta + \mu}$.

Proof. Corresponding right and left eigenvalues are $w = (w_1, w_2, w_3, w_4) = \left(\frac{-\beta_1 \Lambda}{(\delta + \mu)^2} + \frac{\theta w_4}{\mu + \delta}, \frac{\delta w_1}{\mu} - \frac{\beta_2 \Lambda}{\mu(\delta + \mu)}, 1, \frac{\gamma}{\mu + \theta} \right)$, $v = (0, 0, 1, 0)$. Now as it is proved in Castillo-Chavez and Song theorem [3], if the bifurcation quantities a and b are both positive, then backward bifurcation occurs in the system, and we have

$$\mathbf{a} = \sum_{k,i,j=1}^4 v_k w_i w_j \frac{\partial^2 f_k}{\partial x_i \partial x_j}(E_0, \beta_1^*) = \beta_1 w_1 + \beta_2 w_2 = \frac{\theta \gamma}{\mu + \theta} - \left(\frac{\beta_2^2 \Lambda}{\mu(\beta_1^* \mu + \beta_2 \delta)} + \frac{\beta_1 \Lambda}{\delta + \mu} \right) > 0,$$

PDF Compressor Free Version



$$\mathbf{b} = \sum_{k,i=1}^4 v_k w_i \frac{\partial^2 f_k}{\partial x_i \partial x_j} (E_0, \beta_1^*) = \frac{\gamma}{\delta + \mu} > 0$$

We observe that $\mathbf{a}$ is negative provided $\frac{\theta \gamma}{\mu + \theta} > \frac{\beta_2^2 \Lambda}{\mu (\beta_1^* \mu + \beta_2 \delta)} + \frac{\beta_1 \Lambda}{\delta + \mu}$ and $\mathbf{b}$ is positive. Therefore, backward bifurcation (subcritical) occurs. $\square$

References

- [1] J. Arino, C. C. McCluskey and P. V. D. Driessche, Global results for an epidemic model with vaccination that exhibits backward bifurcation, SIAM Journal on Applied Mathematics 64, No. 1 (2003) 260-276.
- [2] B. Buonomo and D. Lacitignola, On the use of the geometric approach to global stability for three dimensional ODE systems: a bilinear case, Journal of Mathematical Analysis and Applications 348, No. 1 (2008) 255-266.
- [3] C.C Chavez and B.Song, Dynamical models of tuberculosis and their applications, Math. Biosci. Eng. 2, (2004) 361-404.
- [4] A. B Gumel, C. C McCluskey and J. Watmough, A SVEIR model for assessing potential impact of an imperfect anti-SARS vaccine, Math. Biosci. Eng. 3, (2006) 485-512.
- [5] B. Ivorra, A. M Ramos, and Ngom.A.M Be-CoDiS: A mathematical model to predict the risk of human diseases spread between countries. Validation and application to the 2014 Ebola Virus Disease epidemic. Bulletin of Mathematical Biology, 77(9):1668-1704, 2015.
- [6] B. Ivorra, M. Vela, M. R Ferrandez, A. M Ramos: Mathematical modeling of the spread of the coronavirus disease 2019 (COVID-19) taking into account the undetected infections. The case of China. Communications in Nonlinear Science and Numerical Simulation. Accepted (In Press). Preprint version in ResearchGate (2020) DOI link: <http://www.doi.org/10.13140/RG.2.2.21543.29604>.



PDF Compressor Free Version



A mathematical model for the transmission dynamics of drug-resistant tuberculosis

^{1st} Azizeh Jabbari^{*1}, ^{2nd} Hossein Kheiri²

¹ Marand Faculty of Engineering, University of Tabriz, Tabriz, Iran

² Faculty of Mathematical Sciences, University of Tabriz, Tabriz, Iran

a_jabari@tabrizu.ac.ir

Abstract— A two-strain tuberculosis (TB) transmission model incorporating antibiotic-generated TB resistant strains is introduced. The model assumes that latently infected individuals develop active disease as a result of endogenous activation and exogenous reinfection. Qualitative analysis of the model including positivity and boundedness of solutions are presented. The thresholds and equilibria quantities for the models are determined and stability of the solution is analyzed. We show that the model exhibit the phenomenon of backward bifurcation, where a stable disease-free equilibrium coexists with a stable endemic equilibria when the related basic reproduction number is less than the unity.

Keywords— *Tuberculosis, Backward bifurcation, Basic reproduction number, Stability analysis*

I. Introduction

The disease is infectious if causative agents such as viruses and bacteria are carried out from a person or animal to another. This process is transmitted through direct and indirect contact. The aim of modeling infectious disease in the mathematical area to express the transmission process of infection. Mathematical modeling is interested in both predicting and controlling infectious diseases. When infectious individuals are submitted into a susceptible society, based on the transmission model, the disease is moved to other individuals. So, the disease is developed to the population. Tuberculosis (TB) is an infectious disease that was unknown until 24 March 1882. Dr. Robert Koch discovered the causative agent of TB, and he named Mycobacterium TB. TB generally affect the lungs (pulmonary TB), but also can involve another part of the body (extra-pulmonary). TB is one of the top 10 causes of death. Also, respect to the single infectious agent, TB is placed on the heading cause of death (up to HIV/AIDS). According to annually report world health organization (WHO), in 2018, TB caused approximately 1.3 million deaths without HIV people (in interval 1.2-1.4 million). Furthermore, above 300000 people were died in HIV-positive individuals. There were nearly 10 million new cases of TB. Based on the final WHO reports, TB involves most of the age classes, but 90 percent of cases were adult people (aged greater than 15). TB is treatable and curable if it is diagnosed and treated before it becomes too severe. In its advice to developing countries, the WHO stresses that treatment for TB should not be undertaken unless the diagnosis is confirmed bacteriologically and claims that in identifying and treating sources of infection; the chain of transmission of the infection is broken. Once TB infection is confirmed, the infected individuals will then be put on the directly observed treatment short-course (DOTS) strategy in order to reduce infections and also treat the disease.

Most of the models of TB disease associated with the phenomenon of exogenous re-infection are known to undergo a backward bifurcation which, is a kind of bifurcation, where a stable disease-free equilibrium co-exists with a stable endemic equilibrium point [1, 2]. In [2] the backward bifurcation



Network on Research and Postgraduate Education in Biophysics, Biotechnology and Environmental Health

PDF Compressor Free Version



Network on Research and Postgraduate Education in Biophysics, Biotechnology and Environmental Health

of a tuberculosis transmission model with exogenous re-infections was studied. However, Gumel et al. [3] showed that exogenous re-infection in models of TB does not always lead to a backward bifurcation. The phenomenon of backward bifurcation allows a disease to persist even though the associated reproduction number is less than unity. For more details see [1, 2].

In this paper, we propose a mathematical model of tuberculosis with drug-sensitive and drug-resistant TB strains. The model assumes that latently infected individuals develop active disease as a result of endogenous activation and exogenous reinfection. Qualitative analysis of the model including positivity and boundedness of solutions are presented. The thresholds and equilibria quantities for the models are determined and stability of the solution is analyzed. We show that the model exhibit the phenomenon of backward bifurcation, where a stable disease-free equilibrium coexists with a stable endemic equilibria when the related basic reproduction number is less than the unity.

II. Description of the model

The model is defined as a set of ordinary differential equations based upon specific biological and intervention assumptions about the transmission dynamics of multi-drug resistant TB. We incorporate the interventions mentioned above in the SEIR framework. We do this by modifying the SEIR basic model in such a way that we sub-divide the host population into susceptible individuals (S), individuals exposed to drug sensitive TB only (L), infectious individuals with drug sensitive TB (I), individuals exposed to multi-drug resistant TB (M), infectious individuals with multi-drug resistant TB (J). Susceptible individuals will be recruited at a constant rate, Λ . These individuals will be infected with the mycobacterium tuberculosis if they come in contact with an active TB case at a rate $\lambda_i (i = 1, 2)$ represent rates of infection by drug sensitive and multi-drug resistant strains respectively. The force of infections λ_1 and λ_2 are defined as $\lambda_1 = \frac{\beta_1 I}{N}$ and $\lambda_2 = \frac{\beta_2 J}{N}$, where β_i is the probability that an individual is infected by one infectious individual. Progression from respective exposed classes to infectious classes is due to exogenous re-infection and endogenous reactivation. Thus, due to exogenous re-infection, individuals in L and M classes progress to active infection classes I and J with force of infection $\sigma(1 - r_1)\lambda_1$ and $\psi(1 - \tau_1)\lambda_2$ respectively where as latently infected individuals with drug sensitive and multi-drug resistant TB will progress to active classes I and J at the rates $\kappa(1 - r_1)$ and $\eta(1 - \tau_1)$ respectively due to endogenous reactivation. Individuals in J class are treated at the rate τ_2 and partially responds to the treatment as such they go back to M class. Also, exposed individuals in L and infectious individuals in I can acquire drug resistant TB if they come in adequate contact with infectious multi-drug resistant TB individuals at a rate λ_2 and they enter J class. Infectious individuals in I class receive treatment at a rate r_2 and a proportion qr_2 partially responds to the treatment as such they go back to L class. The remaining proportion $(1 - q)$ will not complete the treatment which may result in the development of multi-drug resistant TB and the individuals move to M class. Infected susceptible individuals will progress faster to active drug sensitive TB, that is, from S to I class at a rate p_1 and to resistant strain class J at a rate p_2 . This means that $(1 - p_1)$ and $(1 - p_2)$ are slow progressors to active drug sensitive and multi-drug resistant strains respectively. Furthermore, infectious individuals in I class die due to the disease at a rate d_1 and those in J class die at a rate d_2 . All individuals in different sub-groups die naturally at a rate μ .

Putting the definitions, formulations and assumptions together, it follows that a model for the transmission dynamics of TB, an infectious disease that involves a wild and resistant (antibiotic

PDF Compressor Free Version

generated) strains, must involve latent, infectious, drug-resistant latent and drug-resistant infectious periods, give rise to the following non-linear system of nonlinear differential equations:

$$\begin{aligned}
 \frac{dS}{dt} &= \Lambda - \lambda_1 S - \lambda_2 S - \mu S, \\
 \frac{dL}{dt} &= (1 - p_1)\lambda_1 S - \kappa(1 - r_1)L - \sigma(1 - r_1)\lambda_1 L - \lambda_2 L + qr_2 I - \mu L, \\
 \frac{dI}{dt} &= p_1 \lambda_1 S + \kappa(1 - r_1)L + \sigma(1 - r_1)\lambda_1 L - \lambda_2 I - (r_2 + \mu + d_1)I, \\
 \frac{dM}{dt} &= (1 - p_2)\lambda_2 S - \eta(1 - \tau_1)M - \psi(1 - \tau_1)\lambda_2 M - \lambda_1 M + (1 - q)r_2 I + \tau_2 J - \mu M, \\
 \frac{dJ}{dt} &= p_2 \lambda_2 S + \eta(1 - \tau_1)M + \psi(1 - \tau_1)\lambda_2 M + \lambda_1 M + \lambda_2 L + \lambda_2 I - (\tau_2 + \mu + d_2)J,
 \end{aligned}
 \tag{1}$$

A. Basic Model Properties

In this section we show that our model is “biologically” well posed.

Theorem 1. *Let the initial data for the model (1) be $S(0) > 0, L(0) > 0, I(0) > 0, M(0) > 0$ and $J(0) > 0$. Then, the solutions $S(t) > 0, L(t) > 0, I(t) > 0, M(t) > 0$ and $J(t) > 0$ of the model (1), with positive initial data, will remain positive for all time $t > 0$.*

Proof. The existence and uniqueness of the solution of system (1) in $(0, \infty)$ can be obtained from [4]. On the hyperplane of region Ω_+ we have

$$\begin{aligned}
 \frac{dS}{dt} \Big|_{S=0} &= \Lambda > 0, \\
 \frac{dL}{dt} \Big|_{L=0} &= (1 - p_1)\lambda_1 S + qr_2 I \geq 0, \\
 \frac{dI}{dt} \Big|_{I=0} &= p_1 \lambda_1 S + \kappa(1 - r_1)L + \sigma(1 - r_1)\lambda_1 L \geq 0, \\
 \frac{dM}{dt} \Big|_{M=0} &= (1 - p_2)\lambda_2 S + (1 - q)r_2 I + \tau_2 J \geq 0, \\
 \frac{dJ}{dt} \Big|_{J=0} &= p_2 \lambda_2 S + \eta(1 - \tau_1)M + \psi(1 - \tau_1)\lambda_2 M + \lambda_1 M + \lambda_2 L + \lambda_2 I \geq 0.
 \end{aligned}
 \tag{2}$$

Now, if $(S(0), L(0), I(0), M(0), J(0)) \in \Omega_+$, according to (2), the solution (S, L, I, M, J) can not escape from the hyperplane of $S = 0, L = 0, I = 0, M = 0$ and $J = 0$, and on each hyperplane the vector field is tangent to that hyperplane or points toward the interior of region Ω_+ ; i.e. the solution will remain in the region Ω_+ , and therefore this region is a positive invariant set. $\square$

Theorem 2. *The closed set*

$$\mathcal{D} = \left\{ (S, L, I, M, J) \in \mathbb{R}_+^5 : N \leq \frac{\Lambda}{\mu} \right\}$$

is positively-invariant and attracts all positive solutions of Model (1).

Proof. Consider the biologically-feasible region, $\mathcal{D}$ and observe that the rate of change of the total population, obtained by adding all the equations of the model (1), is given by

$$\begin{aligned}
 \frac{dN}{dt} &= \Lambda - \mu N - d_1 I - d_2 J, \\
 &\leq \Lambda - \mu N.
 \end{aligned}$$

It follows that $\frac{dN}{dt} < 0$ whenever $N > \frac{\Lambda}{\mu}$. Further, since $\frac{dN}{dt} \leq \Lambda - \mu N$, it is clear that, using a standard comparison theorem [5] that

$$N(t) \leq N(0)e^{-\mu t} + \frac{\Lambda}{\mu}(1 - e^{-\mu t}).$$

Hence we have that $N \leq \frac{\Lambda}{\mu}$ if $N(0) \leq \frac{\Lambda}{\mu}$. Hence, all solutions of the model with initial conditions in $\mathcal{D}$ do remain in $\mathcal{D}$ for all $t > 0$ (i.e., the ω -limits sets of System (1) are contained in $\mathcal{D}$), that is, the set $\mathcal{D}$ is positively- invariant and attracting. $\square$

PDF Compressor Free Version

Since the region $\mathcal{D}$ is positively-invariant, the unique solution of the model (1) exists and depends continuously on the initial data of the model (hence, it is sufficient to study its asymptotic dynamics in the region $\mathcal{D}$ [6]).

III. The disease-free equilibrium point

In this section we will examine the local and global stability of disease-free equilibrium point,

Theorem 3. *The disease-free equilibrium point is locally asymptotically stable if $\mathcal{R}_0^1 < 1$ and $\mathcal{R}_0^2 < 1$.*

Proof. The Jacobian matrix for the system is

$$\mathcal{J}(\varepsilon_0) = \begin{bmatrix} \mathcal{F} - \mathcal{V} & 0 \\ J_1 & -\mu \end{bmatrix},$$

where,

$$\mathcal{V} = \begin{bmatrix} k(1-r_1) + \mu & -qr_2 & 0 & 0 \\ -k(1-r_1) & \mu + r_2 + d_1 & 0 & 0 \\ 0 & -(1-q)r_2 & \eta(1-\tau_1) + \mu & -\tau_2 \\ 0 & 0 & -\eta(1-\tau_1) & \mu + \tau_2 + d_2 \end{bmatrix}$$

and

$$\mathcal{F} = \begin{bmatrix} 0 & (1-p_1)\beta_1 & 0 & 0 \\ 0 & p_1\beta_1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & (1-p_2)\beta_2 \\ 0 & 0 & 0 & p_2\beta_2 \end{bmatrix}$$

therefore, disease-free equilibrium point is locally asymptotically stable if all of eigenvalues of Jacobian matrix has a negative real value, so it depend to eigenvalues of $\mathcal{F} - \mathcal{V}$, and we have

$$\lambda(\mathcal{J}_{\varepsilon_0}) < 0 \iff \lambda(\mathcal{F} - \mathcal{V}) < 0 \iff \lambda(\mathcal{F}) < \lambda(\mathcal{V}) \iff \lambda(\mathcal{F}\mathcal{V}^{-1}) < \lambda(I).$$

It is obvious that if $\mathcal{R}_0^1 < 1$ and $\mathcal{R}_0^2 < 1$, then disease-free equilibrium point is locally asymptotically stable and if $\mathcal{R}_0^1 > 1$ or $\mathcal{R}_0^2 > 1$, then it is unstable. $\mathcal{R}_0^1$ is the basic reproduction number for the drug-sensitive strain and $\mathcal{R}_0^2$ for drug-resistant strain. $\square$

Now let's look at globally asymptotically stability.

A. Global Stability of the Disease-free Equilibrium

We use the theorem by Chavez et al. [7] to express G.A.S. The model is re-written as follows:

$$\frac{dx}{dt} = F(x, 0), \quad \frac{dz}{dt} = G(x, z), \quad G(x, 0) = 0,$$

where the vector $x \in R^m$ denotes the uninfected population and the vector $z \in R^n$ denotes the infected population. $\xi_0 = (x^*, 0)$, denotes the disease-free equilibrium of system (5). The fixed point $\xi_0 = (x^*, 0)$ is a globally asymptotically stable equilibrium for the system (5) provided that $\mathcal{R}_0 < 1$ and the following two conditions satisfied:

(H₁): For, $\frac{dx}{dt} = F(x, 0)$, x^* be a global stable.

(H₂): $G(x, z) = Az - \hat{G}(x, z)$, $A = D_z G(x^*, 0)$ be M-matrix and for $(x, z) \in D$, $\hat{G}(x, z) \geq 0$.

Theorem 4. *The disease-free equilibrium point of system (1) may not be globally asymptotically stable equilibrium when $\mathcal{R}_0 < 1$.*

Proof. By considering system and (5), we have $x = S$ and $z = (L, I, M, J)$, therefore in disease-free equilibrium point

$$\frac{dS}{dt} = F(S, 0) = \Lambda - \mu S,$$

that results

$$S(t) = \frac{\Lambda}{\mu} + (S_0 - \frac{\Lambda}{\mu})e^{-\mu t}.$$

It is clear that

$$\lim_{t \rightarrow \infty} S(t) = \frac{\Lambda}{\mu} = S_0.$$

PDF Compressor Free Version

So, (H_1) is satisfied. For examining the (H_2) :

$$G(x, z) = \begin{bmatrix} (1-p_1)\lambda_1 S - k(1-r_1)L - \sigma(1-r_1)\lambda_1 L - \lambda_2 L + qr_2 I - \mu L \\ p_1 \lambda_1 S + k(1-r_1)L + \sigma(1-r_1)\lambda_1 L - \lambda_2 I - (\mu + r_2 + d_1)I \\ (1-p_2)\lambda_2 S - \eta(1-\tau_1)M - \psi(1-\tau_1)\lambda_2 M - \lambda_1 M + (1-q)r_2 I + \tau_2 J - \mu M \\ p_2 \lambda_2 S + \eta(1-\tau_1)M + \psi(1-\tau_1)\lambda_2 M + \lambda_1 M + \lambda_2 L + \lambda_2 I - (\mu + \tau_2 + d_2)J \end{bmatrix},$$

$$A = \begin{bmatrix} -k(1-r_1) - \mu & (1-p_1)\beta_1 + qr_2 & 0 & 0 \\ k(1-r_1) & p_1 \beta_1 - (\mu + r_2 + d_1) & 0 & 0 \\ 0 & (1-q)r_2 & -\eta(1-\tau_1) - \mu & \tau_2 + (1-p_2)\beta_2 \\ 0 & 0 & \eta(1-\tau_1) & p_2 \beta_2 - (\mu + \tau_2 + d_2) \end{bmatrix},$$

therefore

$$\hat{G}(x, z) = \begin{bmatrix} (1-p_1)\beta_1 I - (1-p_1)\lambda_1 S + \sigma(1-r_1)\lambda_1 L + \lambda_2 L \\ p_1 \beta_1 I - p_1 \lambda_1 S - \sigma(1-r_1)\lambda_1 L + \lambda_2 I \\ (1-p_2)\beta_2 J - (1-p_2)\lambda_2 S + \psi(1-\tau_1)\lambda_2 M + \lambda_1 M \\ p_2 \beta_2 J - p_2 \lambda_2 S - \psi(1-\tau_1)\lambda_2 M - \lambda_1 M - \lambda_2 L - \lambda_2 I \end{bmatrix}.$$

The first and third layers are positive. However, the second and fourth layers are equal to

$$\frac{p_1 \beta_1 I(I + M + J) + \beta_2 IJ + \beta_1 IL(p_1 - \sigma(1-r_1))}{S + L + I + M + J}$$

and,

$$\frac{-[\beta_2 IJ(1-p_2) + \beta_2 JL(1-p_2) + \beta_1 IM] + \beta_1 JM(p_2 - \psi(1-\tau_1)) + p_2 \beta_2 J^2}{S + L + I + M + J}$$

Then, in general it cannot be concluded that $\hat{G}(x, z) \geq 0$. Then (H_2) may not be satisfied. Therefore, the disease-free equilibrium point of system may or may not be globally asymptotically stable. So, backward bifurcation occurs at $\mathcal{R}_0 = 1$. $\square$

In Fig. 1 the phenomenon of backward bifurcation by using the center manifold theory [8, 1] is numerically illustrated by simulating the system (1).

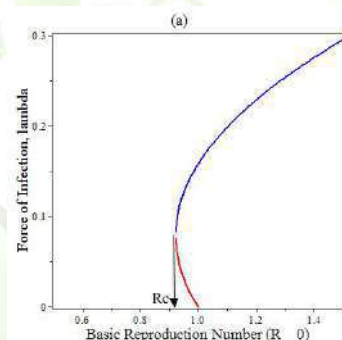


Fig. 1. Backward bifurcation diagram in model (1). When $\mathcal{R}_0 < \mathcal{R}_c$, the disease-free equilibrium is globally asymptotically stable. However, when $\mathcal{R}_c < \mathcal{R}_0 < 1$, there are two endemic equilibria. The upper ones are stable, and the lower ones are unstable.

IV. Conclusion

In this paper, a new model is proposed for the spread of the TB epidemic with drug-sensitive and drug-resistant TB strains. In this model, the positivity and boundedness of the trajectories, the existence of equilibrium points and the calculation of the basic reproduction number were investigated. The presence of backward bifurcation was investigated for the TB epidemic model. Numerical simulations were also presented to illustrate our main results.

PDF Compressor Free Version



References

- [1] M. Lotfi, A. Jabbari and H. Kheiri, "A mathematical analysis of a tuberculosis epidemic model with two treatments and exogenous re-infection," *Int. J. Biomath.*, vol. 13, pp. 2050082, December 2020.
- [2] A. Jabbari, C. Castillo-Chavez, F. Nazari, B. Song and H. Kheiri, "A two-strain TB model with multiple latent stages," *Math. Biosci. Eng.*, vol. 13, pp. 741–785, April 2016.
- [3] O. Y. Sharomi, M. A. Safi, A. B. Gumel and D. J. Gerberry, "Exogenous re-infection does not always cause backward bifurcation in TB transmission dynamics," *Appl. Math. Comput.*, vol. 298, pp. 322–335, April 2017.
- [4] S. Lynch, *Dynamical systems with applications using Maple*. Springer Science & Business Media, 2009.
- [5] V. Lakshmikantham, S. Leela and A.A. Martynyuk, *Stability analysis of nonlinear systems*. Springer, 1989.
- [6] H.W. Hethcote, "The mathematics of infectious diseases," *SIAM Rev.*, vol. 42, pp. 599-653, August 2000.
- [7] C.C. Chavez, Z. Feng and W. Huang, "On the computation of R_0 and its role on global stability," *Mathematical Approaches for Emerging and Re-Emerging Infection Diseases: An Introduction. The IMA Volumes in Mathematics and Its Applications*, vol. 125, pp. 31–65, January 2002.
- [8] C. Castillo-Chavez and B. Song, "Dynamical models of TB and their applications," *Math. Biosci. Eng.*, vol. 2, pp. 361–404, July 2004.



Network on Research and Postgraduate Education in Biophysics, Biotechnology and Environmental Health



The Stability Analysis for Predator-Prey Model having Infection Diseases

1st M.H. Rahmanidoust^{1*}, 2nd A. Farahmandfard², 3rd A. Ghasemabadi³

¹ Department of mathematics, University of Neyshabur, Neyshabur, Iran

² Department of mathematics, University of Neyshabur, Neyshabur, Iran

³ Esfarayen University of Technology, Esfarayen, North Khorasan, Iran

Mh.rahmanidoust@neyshabur.ac.ir

Abstract— Ecological populations suffer from various disease. Mathematical study of such populations has attracted attentions of both ecologists and mathematicians from several years past and the stability of ecological and biological modeling has special important. In this paper a predator-prey model with disease infection in both populations is proposed. By using local analysis of various equilibria, we obtained several threshold parameters which determine the stability of the existing equilibria. We also considered disease infection in both populations, and so the model yields more complex dynamics. Finally, we analyzed the locally and globally stability both existing species.

Keywords—Threshold parameter, Basic reproduction number, Stability, Predator-prey, Disease.

I. Introduction

Infectious diseases have been known to be an important regulating factor for human and animal population sizes. In particular, for predator-prey ecosystems, infectious diseases coupled with predator-prey interaction to produce a complex combined effect as regulators of predator and prey sizes [7, 9]. Most of these previous studies focussed mainly on parasite infection and in prey only, although some studies did consider infection of predator through eating prey [2, 3]. In this present work, we begin by describing a predator-prey system with infection, based on the work C.F. McQuaid and N.F. Britton. We briefly discuss the disease-free model and analysis of the full model will be given [6].

II. Main Results

We propose a general theoretical model for a trophically transmitted parasite, where the parasite requires both an intermediate (prey) host and a definitive (predator) host, and there is no intraspecies infection. The parasite is transmitted from prey to predator by consumption of infected prey species, and from predator to prey environmentally through routes such as faecal contamination. Infected individuals immediately become infectious, and remain so for life. Here, we describe a model where Y represents the population of the prey species, and P the predator. The presence of a pathogen leads to infected classes y and p of prey and predator species, respectively.

PDF Compressor Free Version



(1)

$$\begin{aligned}\frac{dY}{dt} &= (Y + y)(b - dY) - \tau_y Y p - \frac{\gamma Y (P + p)}{H + h\gamma Y + \nu h\gamma y}, \\ \frac{dP}{dt} &= \frac{\varepsilon \gamma (P + p) Y}{H + h\gamma Y + \nu h\gamma y} - \delta P + \frac{\varepsilon \nu \gamma (P + p - \tau_p P) y}{H + h\gamma Y + \nu h\gamma y}, \\ \frac{dy}{dt} &= \tau_y Y p - d(Y + y)y - \omega_y y - \frac{\nu \gamma (P + p) y}{H + h\gamma Y + \nu h\gamma y}, \\ \frac{dp}{dt} &= \frac{\tau_p \varepsilon \nu \gamma y P}{H + h\gamma Y + \nu h\gamma y} - (\omega_p + \delta)p.\end{aligned}$$

The net per capita production, in the absence of parasites, is given for the prey species by $b - dY$, with a handling time h for each prey with respect to the predator, and an interaction coefficient γ . H is a half saturation density for a Holling type II functional response. The predator converts prey to energy with efficiency ε , and dies in the absence of prey at a rate δ . The parasite is transmitted at rate τ_y from the predator to prey through the environment, and τ_p is the trophic transmission parameter for parasite transmission from the prey species to the predator upon efficient consumption. Infected prey are more vulnerable to predation depending on parameter ν . Infected individuals experience infection-induced mortality at rates ω_y and ω_p for prey and predators, respectively. Here, we base parameter values on Bate and Hilker (2013) and Haderler and Freedman (1989). In order to discover when a parasite is endemic, we calculate the basic reproductive ratio, R_0 . Traditionally, R_0 has been thought of as the average number of newly infected individuals that one infected individual infects in a population of susceptibles [1].

A. The Disease-Free Case

We first consider the disease-free case. That is, we consider system (1) where $y = p = 0$ which is given as follows:

$$(2) \quad \begin{aligned}\frac{dY}{dt} &= Y(b - dY) - \frac{\gamma Y P}{H + h\gamma Y} \\ \frac{dP}{dt} &= \frac{\varepsilon \gamma P Y}{H + h\gamma Y} - \delta P.\end{aligned}$$

Analytical results for this system are described below. We assume the local stability of each equilibrium. The Jacobian matrix of the system (2) is given by

$$J(Y, P) = \begin{bmatrix} \frac{\partial f_1}{\partial Y}(Y, P) & \frac{\partial f_1}{\partial P}(Y, P) \\ \frac{\partial f_2}{\partial Y}(Y, P) & \frac{\partial f_2}{\partial P}(Y, P) \end{bmatrix}$$

$$J(Y, P) = \begin{bmatrix} b - 2dY - \frac{h\gamma P}{(H + h\gamma Y)^2} & -\frac{\gamma Y}{H + h\gamma Y} \\ \frac{\varepsilon \gamma P H}{(H + h\gamma Y)^2} & \frac{\varepsilon \gamma Y}{H + h\gamma Y} - \delta \end{bmatrix}$$

The equilibriums of the system are discussed below:



Network on Research and Postgraduate Education in Biophysics, Biotechnology and Environmental Health

PDF Compressor Free Version

(1) **Trivial Equilibrium:** $E_0 = (0, 0)$.

Since the multiply of eigenvalues of the Jacobian matrix at E_0 is negative, it is a saddle point.

(2) **Boundary Equilibrium:** $E_B = (\frac{b}{d}, 0)$.

It is easy to show that if we let $R_1 = \frac{\epsilon\gamma\frac{b}{d}}{\delta(H + h\gamma\frac{b}{d})}$, then E_B is locally asymptotically stable,

if and only if $R_1 < 1$.

(3) **Interior Equilibrium:** $E^* = (Y^*, P^*)$.

Where $(Y^*, P^*) = (\frac{H\delta}{\gamma(\epsilon - \delta h)}, \frac{1}{\gamma}(H + \frac{hH\delta}{\epsilon - \delta h})(b - \frac{dH\delta}{\gamma(\epsilon - \delta h)}))$.

We have the following global result regarding the stability of these equilibrias.

Lemma 1. (i) If $R_1 < 1$, then E_B is globally asymptotically stable for system(2).

(ii) If $R_1 > 1$, then E_B is unstable for system(2) and the positive equilibrium E^* exists.

(iii) If $R_1 = 1$, E_B is globally asymptotically stable for system(2).

Proof . (1) The Jacobian matrix at equilibrium point E_B is:

$$J_B = \begin{bmatrix} -b & \frac{-\gamma(\frac{b}{d})}{H + h\gamma(\frac{b}{d})} \\ 0 & \frac{\epsilon\gamma(\frac{b}{d})}{H + h\gamma(\frac{b}{d})} - \delta \end{bmatrix}$$

Assume $R_1 = \frac{\epsilon\gamma\frac{b}{d}}{\delta(H + h\gamma\frac{b}{d})}$ so that if $R_1 < 1$ then E_B is globally asymptotically stable for sys-

tem(2). Since E_B is the unique asymmetric equilibrium point of the system on the border of the first quarter therefore E_B is globally asymptotically stable for system(2). $\square$

Lemma 2. (i) If $1 < R_1 < \frac{h\gamma b}{(b\gamma h - dH)}$, then E^* is locally asymptotically stable for system(2).

(ii) If $R_1 > \frac{h\gamma b}{(b\gamma h - dH)}$, then E^* is unstable for system(2).

(iii) If $R_1 = \frac{h\gamma b}{(b\gamma h - dH)}$, then E^* may be either a centre or a spiral point for system(2).

Proof . (1) The Jacobian matrix at equilibrium point E^* is:

PDF Compressor Free Version



$$J(Y^*, P^*) = \begin{bmatrix} \frac{b\delta\gamma\epsilon h - b\gamma\delta^2 h^2 - dH\delta\epsilon - dH\delta^2 h}{\epsilon\delta(\epsilon - \delta h)} & \frac{-\delta}{\epsilon} \\ \frac{b\gamma(\epsilon - \delta h) - dH\delta}{\gamma} & 0 \end{bmatrix}$$

We have:

$$\lambda^2 - \left(\frac{b\delta\gamma\epsilon h - b\gamma\delta^2 h^2 - dH\delta\epsilon - dH\delta^2 h}{\epsilon\delta(\epsilon - \delta h)} \right) \lambda + \left(\frac{b\gamma(\epsilon - \delta h) - dH\delta}{\gamma} \cdot \frac{-\delta}{\epsilon} \right) = 0$$

Now assuming that:

$$c_1 = \frac{b\delta\gamma\epsilon h - b\gamma\delta^2 h^2 - dH\delta\epsilon - dH\delta^2 h}{\epsilon\delta(\epsilon - \delta h)} \text{ and } c_2 = \frac{b\gamma(\epsilon - \delta h) - dH\delta}{\gamma} \cdot \frac{-\delta}{\epsilon}$$

We check the property of stability for E^* ,

$$\text{If } Y^* = \frac{H\delta}{\gamma(\epsilon - \delta h)} < \frac{b}{d} \text{ then, } \frac{b}{d}\gamma(\epsilon - \delta h) - H\delta > 0 \implies c_2 > 0$$

Because $\gamma(\epsilon - \delta h) > 0$ and also $\frac{b}{d}\gamma(\epsilon - \delta h) - H\delta > 0$ then,

$$(1) \ c_1 > 0 \quad \text{if and only if } b\gamma\epsilon\delta h - b\gamma\delta^2 h^2 - dH\delta\epsilon - dH\delta^2 h < 0 \text{ if and only if } R_1 < \frac{h\gamma b}{(h\gamma b - dH)}$$

$$(2) \ c_1 < 0 \quad \text{if and only if } b\gamma\epsilon\delta h - b\gamma\delta^2 h^2 - dH\delta\epsilon - dH\delta^2 h > 0 \text{ if and only if } R_1 > \frac{h\gamma b}{(h\gamma b - dH)}$$

$$(3) \ c_1 = 0 \quad \text{if and only if } b\gamma\epsilon\delta h - b\gamma\delta^2 h^2 - dH\delta\epsilon - dH\delta^2 h = 0 \text{ if and only if } R_1 = \frac{h\gamma b}{(h\gamma b - dH)}$$

We now give two theorems pertaining to the global stability of the positive interior equilibrium E^* . $\square$

Theorem 1. If $1 < R_1 < \frac{h\gamma b}{(b\gamma h - dH)}$, then E^* is globally asymptotically stable for system(2).

Theorem 2. If $R_1 > \frac{h\gamma b}{(b\gamma h - dH)}$, then E^* is unstable for system(2) and this system has a unique limit cycle which is globally orbitally stable.

B. The Model With Disease

We now proceed to consider the full 4D model in system(1), which has as many as five equilibria, depending on the parameter values. We can divide these five equilibria into three types: trivial, boundary and positive interior equilibria. First, we consider the local stability of the trivial equilibrium and the boundary equilibria. Note that all equilibria in the 4D system are boldfaced to distinguish them from the equilibria of 2D disease-free model. From the Jacobian matrix of system(1) we have the following results on the equilibria:

PDF Compressor Free Version

(1) **Trivial Equilibrium:** $E_0 = (0, 0, 0, 0)$. It is easy to show that $E_0 = (0, 0, 0, 0)$ always exists but is unstable for system(1).

(2) Three Boundary Equilibria.

Subcase (i) $E_B = (K, 0, 0, 0)$ is the axial equilibrium on Y -axis with healthy prey only, which always exists.

Subcase (ii) $E_B = (Y, y, 0, 0)$ is the boundary equilibrium on Yy -plane with endemic prey population only.

Subcase (iii) $E_B^* = (Y^*, 0, P^*, 0)$ is the boundary equilibrium on YP -plane with disease-free coexistence of predators and prey.

(3) **Positive Interior Equilibrium** $\tilde{E} = (\tilde{Y}, \tilde{y}, \tilde{P}, \tilde{p})$ with endemic coexistence.

Lemma 3. Let $R_0 = \frac{-kd}{w_y}$,

(i) If $R_0 < 1$ and $R_1 < 1$, then E_B is locally asymptotically stable for system(1).

(ii) If $R_0 > 1$ or $R_1 > 1$, then E_B is unstable for system(1).

Lemma 4. Let $R_0^* = \frac{-dY^*}{\nu\gamma p^*}$,
 $\frac{H + h\gamma Y^*}{h\gamma b}$

(i) If $R_0^* < 1$ and $1 < R_1 < \frac{h\gamma b}{(h\gamma b - dH)}$, then E_B^* is locally asymptotically stable for system(1).

(ii) If $R_0^* > 1$ or $R_1 > \frac{h\gamma b}{(h\gamma b - dH)}$, then E_B^* is unstable for system(1).

III. Conclusion

We obtained that R_0 and R_0^* are disease basic reproduction numbers which determine the local stability of the two disease-free equilibria E_B and E_B^* , while R_1 , $\bar{R}_1$ and $\tilde{R}_1$ are the average numbers of prey converted to predator biomass in a course of the predator's life span. Note that if we define a function $R_1(Y)$, then it follows that $R_1 = R_1(\frac{b}{d})$, $\bar{R}_1 = R_1(\bar{Y})$ and $\tilde{R}_1 = R_1(\tilde{Y})$, which are the respective threshold parameters or ecological basic reproduction numbers for the predator-prey system at E_B , $\bar{E}_B$ and $\tilde{E}$ that determine the coexistence of prey and predators at these equilibria. One of the condition always determine the coexistence of the predator-prey system, the other condition dictates whether the disease will be eradicated. This phenomenon of dual threshold parameters has previously been observed in [4, 5].

Acknowledgment

Authors would like to express their thanks to University of Neyshabur for supporting this research.

References

- [1] Anderson, R. M., May, R. M. (1979). Population biology of infectious disease: Part I. *Nature*, 280, 361–367
- [2] K. P. Hadeler and H. I. Freedman, *Predator-prey populations with parasitic infection*, *J. Math. Biol.*, (1989), 27, 609–631.
- [3] L. Han, Z. Ma and H. W. Hethcote, *Four predator prey models with infectious disease*, *Math. Comput. Model.*, (2001), 34, 849–858.
- [4] H. W. Hethcote, L. Han, W. Wang and Z. Ma, *A predator-prey model with infected prey*, *Theor. Popul. Biol.*, (2004), 66, 259–268.
- [5] M. H. Rahmani doust and A. Farahmandfard, *The stability and basic reproduction number for epidemic models*, 12th Seminar on Differential Equations and Dynamical System, Tabriz University, 2015.
- [6] C. F. McQuaid and N. F. Britton, *Trophic Structure, Stability, and Parasite Persistence Threshold in Food Webs*, *Bull Math Biol.*, (2013), 75:2196–2207.
- [7] M.H. Rahmani Doust, M. Shamsabadi, M. Shirazian; Application of Control and Optimal Treatment for Predator- Prey Model, *I R Iranian Journal of Numerical Analysis and Optimization*, 10(1), 2020.

PDF Compressor Free Version

- [8] M.H. Rahmani Doust, V. Loksha, A. Ghasemabadi, Analysis of The Picard's Iteration Method and Stability for Ecological Initial Value Problems of Single Species Models with Harvesting Factor, European Journal Of Pure And Applied Mathematics, 13(5), 1176-1198, 2020.
- [9] A. Ghasemabadi, M.H. Rahmani Doust, Investigating the dynamics of Lotka-Volterra model with disease in the prey and predator species, International Journal of Nonlinear Analysis and Applications, 12(1), 633-647, 2021.
- [10] A Study on The Ecological Initial Value Problems: The exponential and Logistic Growth Rates for Harvested Single Species Models, Advances in Intelligent Systems and Computing, Springer, 1356, 155-166, , 2021.



The Study on stability and basic reproduction number for SEIR epidemic model covid-19

1st M.H. Rahmanidoust^{1*}, 2nd A. Ghasemabadi², 3rd A. Farahmandfard³

¹ Department of mathematics, University of Neyshbur, Neyshbur, Iran

² Esfarayen University of Technology, Esfarayen, North Khorasan, Iran

³ Department of mathematics, University of Neyshbur, Neyshbur, Iran

mh.rahmanidoust@neyshabur.ac.ir

Abstract— Nowadays, the spread of COVID-19 diseases is horrible and dangerous phenomena occurred in all of the world and so many scientists and researchers have been interested to investigate it to consider the effect of health system. The present research work, study and analyze some useful mathematical models such as SIR, SIS, SIRD, SIRS, SEIR and etc. By analyzing equilibria and their stability, one is able to predict and control the said diseases. Considering some parameters, we are able to find out policy of control the spread of the said disease. Basic reproduction number is an important indicator for the future of the COVID-19 epidemic in the world. In this paper we found out the basic reproduction number, R_0 for epidemic system and finally, we study and analyzed the stability. The analysis shows that the free steady state is locally stable when the basic reproduction number R_0 is less than unity and unstable when $R_0 > 1$.

Keywords— Stability, Basic reproduction number, SEIR model, Infected model.

MSC 2020:93D05, 92D30, 92D25, 93D20

I. Introduction

Anybody see that today the COVID-19 is pandemic problem, and so most sciences involved by this unknown concept. Not only it is a problem in area of theoretical and experimental sciences such as mathematics, biology, medicine, epidemiology, and etc. so is in humanity sciences such as phycology, social and etc. It is clear that these researches help governments to safe of humanity. In epidemiology, knowing when a disease is epidemic is important. This is usually done by finding the basic reproduction number, R_0 . Many mathematical models were proposed including complex and simple mathematical models to understand the disease behavior. The SEIR model is commonly used for disease modeling, in particular, for the COVID-19 analysis [2].

II. Models and Equations

The model is developed by splitting the total human population at time t , denoted by $N(t)$, into the mutually-exclusive compartments of susceptible ($S(t)$), exposed ($E(t)$), symptomatically-infectious ($I_s(t)$), asymptotically-infectious ($I_a(t)$), hospitalized ($I_h(t)$) and recovered ($R(t)$) individuals. Thus,

$$N(t) = S(t) + E(t) + I_s(t) + I_a(t) + I_h(t) + R(t).$$

It should be emphasized that the epidemiological compartment I_a also contain individuals who may show mild symptoms of the disease. Furthermore, the compartment I_h for hospitalization

Identify applicable funding agency here. If none, delete this text box.

PDF Compressor Free Version

also includes those with clinical symptoms of COVID-19 who are self-isolating at home. The model is given by the following deterministic system of nonlinear differential equations (where a dot represents differentiation with respect to time t):

$$\begin{aligned}
 \frac{dS}{dt} &= -\beta_s(1 - \epsilon_M c_M) \frac{I_s}{N} S - \beta_a(1 - \epsilon_M c_M) \frac{I_a}{N} S, \\
 \frac{dE}{dt} &= \beta_s(1 - \epsilon_M c_M) \frac{I_s}{N} S + \beta_a(1 - \epsilon_M c_M) \frac{I_a}{N} S - \sigma E, \\
 \frac{dI_s}{dt} &= (1 - r)\sigma E + (\phi_s + \gamma_s + \sigma_s) I_s, \\
 \frac{dI_a}{dt} &= r\sigma E - \gamma_a I_a, \\
 \frac{dI_h}{dt} &= \phi_s I_s - (\gamma_h + \sigma_h) I_h, \\
 \frac{dR}{dt} &= \gamma_s I_s + \gamma_a I_a + \gamma_h I_h,
 \end{aligned}
 \tag{1}$$

In this model, the parameter $\beta_s(\beta_a)$ represents the effective contact rate (i.e., contacts capable of leading to COVID-19 transmission) for symptomatically-infectious (asymptomatically-infectious) individuals,

$0 < c_M \leq 1$ is the proportion of members of the public who wear face-masks (correctly and consistently) in public and $0 < \epsilon_M \leq 1$ is the efficacy of the face-masks. This formulation (i.e., $\beta_s \neq \beta_a$) allows us to account for the possible heterogeneity in the contact rates of infectious with (I_s) or without (I_a) clinical symptoms of COVID-19. The parameter σ represents the progression rate of exposed individuals (i.e., $1/\sigma$ is the intrinsic incubation period of COVID-19). A proportion, $0 < r \leq 1$, of exposed individuals show no clinical symptoms of COVID-19 (and move to the class I_a) at the end of the incubation period. The remaining proportion, $1 - r$, show clinical symptoms and move to the I_s class. The parameter $\gamma_s(\gamma_a)(\gamma_h)$ represents the recovery rate for individuals in the $I_s(I_a)(I_h)$ class. Similarly, ϕ_s is the hospitalization (or self-isolation) rate of individuals with clinical symptoms of COVID-19. Finally, the parameter $\sigma_s(\sigma_h)$ represents the COVID-induced mortality rate for individuals in the $I_s(I_h)$ class.

(1)Equilibria

System (1) has a continuum of disease-free equilibria (DFE), given by:

$E_0 = (N, 0, 0, 0, 0, 0)$, and the next generation operator method [3, 4] can be used to analyse the asymptotic stability property of the DFE.

(2)Basic Reproduction Number

In any epidemic model, the basic reproduction number is the most important epidemiological parameter in determining the nature of a disease. There is several methods are available to estimate the R_0 in an epidemic spread. In this paper, we used the next generation matrix method. Classes that are directly involved in the spread of the disease are now only E, I_s, I_a, I_h . So we have the system(1):



PDF Compressor Free Version



$$(2) \quad \begin{aligned} \frac{dE}{dt} &= \beta_s(1 - \epsilon_M c_M) \frac{I_s}{N} S + \beta_a(1 - \epsilon_M c_M) \frac{I_a}{N} S - \sigma E, \\ \frac{dI_s}{dt} &= (1 - r)\sigma E + (\phi_s + \gamma_s + \sigma_s) I_s, \\ \frac{dI_a}{dt} &= r\sigma E - \gamma_a I_a, \\ \frac{dI_h}{dt} &= \phi_s I_s - (\gamma_h + \sigma_h) I_h, \end{aligned}$$

The Jacobin matrix is as follows:

$$J = \begin{bmatrix} -\sigma & \beta_s(1 - \epsilon_M c_M) & \beta_a(1 - \epsilon_M c_M) & 0 \\ (1 - r)\sigma & -(\phi_s + \gamma_s + \sigma_s) & 0 & 0 \\ r\sigma & 0 & -\gamma_a & 0 \\ 0 & \phi_s & 0 & -(\gamma_h + \sigma_h) \end{bmatrix}$$

And we have;

$$F = \begin{bmatrix} 0 & \beta_s(1 - \epsilon_M c_M) & \beta_a(1 - \epsilon_M c_M) & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \end{bmatrix}$$

$$V = \begin{bmatrix} -\sigma & 0 & 0 & 0 \\ (1 - r)\sigma & -(\phi_s + \gamma_s + \sigma_s) & 0 & 0 \\ r\sigma & 0 & -\gamma_a & 0 \\ 0 & \phi_s & 0 & -(\gamma_h + \sigma_h) \end{bmatrix}$$

So that basic reproduction number is The spectral radius of the matrix FV^{-1}

$$(3) \quad R_0 = \frac{(1 - r)\beta_s(1 - \epsilon_M c_M)}{(\phi_s + \gamma_s + \sigma_s)} + \frac{r\beta_a(1 - \epsilon_M c_M)}{\gamma_a}$$

Lemma 1. The disease-free equilibrium of the system(1) is locally acymptotically stable provided $R_0 < 1$, and unstable provided $R_0 \geq 1$.

proof. The jacobian matrix of the system at the equilibrium point E_0 has the following form:



Network on Research and Postgraduate Education in Biophysics, Biotechnology and Environmental Health

PDF Compressor Free Version



Network on Research and Postgraduate Education in Biophysics, Biotechnology and Environmental Health

$$J = \begin{bmatrix} -\sigma & \beta_s(1 - \epsilon_M c_M) & \beta_a(1 - \epsilon_M c_M) & 0 \\ (1-r)\sigma & -(\phi_s + \gamma_s + \sigma_s) & 0 & 0 \\ r\sigma & 0 & -\gamma_a & 0 \\ 0 & \phi_s & 0 & -(\gamma_h + \sigma_h) \end{bmatrix}$$

The jacobian matrix has eigenvalue $\lambda_1 = -(\gamma_h + \sigma_h)$.
The other eigenvalues are eigenvalues of the following submatrix:

$$J_{01} = \begin{bmatrix} -\sigma & \beta_s(1 - \epsilon_M c_M) & \beta_a(1 - \epsilon_M c_M) \\ (1-r)\sigma & -(\phi_s + \gamma_s + \sigma_s) & 0 \\ r\sigma & 0 & -\gamma_a \end{bmatrix}$$

Matrix J_{01} has eigenvalues with the negative real parts provided.

The characteristic equation is

$$\lambda^3 + A\lambda^2 + B\lambda + C = 0$$

$$A = \sigma + \phi_s + \gamma_s + \sigma_s + \gamma_a + \gamma_h + \sigma_h,$$

$$B = \sigma\gamma_a(\phi_s + \gamma_s + \sigma_s)(1 - R_0) + \gamma_a(\sigma_s + \gamma_s + \phi_s)$$

$$C = \sigma\gamma_a(\phi_s + \gamma_s + \sigma_s)(1 - R_0)$$

According to Routh-Hurwitz criterion, the disease-free equilibrium point E_0 is locally asymptotically

stable provided $A > 0, B > 0, C > 0, AB - C > 0$.

If $R_0 < 1$ then $A > 0, B > 0, C > 0$. Now $AB - C$ is computed,

$$AB - C = (\sigma + \phi_s + \gamma_s + \sigma_s + \gamma_a + \gamma_h + \sigma_h)\sigma\gamma_a(\phi_s + \gamma_s + \sigma_s)(1 - R_0)$$

$$+ (\sigma + \phi_s + \gamma_s + \sigma_s + \gamma_a + \gamma_h + \sigma_h)\gamma_a(\phi_s + \gamma_s + \sigma_s)$$

$$+ \sigma\gamma_a(\phi_s + \gamma_s + \sigma_s)R_0 > 0.$$

Therefor E_0 is locally asymptotically stable. $\square$

In the absence of any public health intervention implemented in Nigeria, the control reproduction number becomes the basic reproduction number [5], given by:

PDF Compressor Free Version



$$(4) \quad R_0 = \frac{(1-r)\beta_s}{(\phi_s + \gamma_s + \sigma_s)} + \frac{r\beta_a}{\gamma_a}$$

Where $\epsilon_M = c_M = 0$ and the quantity R_0 represents the average number of secondary infections generated by a typical infected individual introduced into a completely susceptible population during the duration of the infectiousness of the individual.

Conclusions

The world has been facing a devastating novel Coronavirus pandemic (COVID-19), caused by SARS-CoV-2, since its emergence in the Wuhan city of China at the end of 2019. The pandemic, which has rapidly spread to over 210 countries, continues to inflict severe public health and socio-economic burden in many parts of the world.

In this article, the we proposed and analyzed a mathematical model for assessing the COVID-19 pandemic in Nigeria. The Kermack-McKendrick compartmental epidemic model we analyzed in this study, which takes the form of a deterministic system of nonlinear differential equations, has a continuum of disease-free equilibria, which is rigorously shown to be locally-asymptotically stable whenever a certain epidemiological threshold, known as the control reproduction number (denoted by R_0), is less than unity. The epidemiological implication of this result is that the COVID-19 pandemic can be effectively controlled in Nigeria, whenever $R_0 < 1$, if the initial sub-populations of the infected compartments of the model are small enough.

Acknowledgment

Authors would like to express their thanks to University of Neyshabur for supporting this research.

References

- [1] Rubayyi T. Alqahtani, Mathematical model of SIR epidemic system (COVID-19) with fractional derivative: stability and numerical analysis, springer open journal (2021) 2021:2.
- [2] Enahoro A. Iboi, Oluwaseun Sharomi, Calistus N. Ngonghala and Abba B. Gumel, Mathematical modeling and analysis of COVID-19 pandemic in Nigeria, Mathematical Biosciences and Engineering, Volume 17, Issue 6, 7192–7220, (2020)
- [3] P. Van den Driessche, J. Watmough, Reproduction numbers and sub-threshold endemic equilibria for compartmental models of disease transmission, Math. Biosci., 180 (2020), 29–48.
- [4] O. Diekmann, J. A. P. Heesterbeek, J. A. Metz, On the definition and the computation of the basic reproduction ratio R_0 in models for infectious diseases in heterogeneous populations, J. Math. Biol., 28 (1990), 365–382.
- [5] W. O. Kermack, A. G. McKendrick, A contribution to the mathematical theory of epidemics, Proc. R. Soc. Lond. A, Containing papers of a mathematical and physical character, 115 (1927), 700–721.
- [6] A. Ghasemabadi, M.H. Rahmani Doust, Investigating the dynamics of Lotka-Volterra model with disease in the prey and predator species, International Journal of Nonlinear Analysis and Applications, 12(1), 633-647, 2021. 2020

Mathematical modeling of roads' wildlife losses considering the (agricultural/ non-agricultural) surrounding habitats

Rahmani Doust Mohammad Hossein¹, Modoodi Mohammad Nasser², Mowdoudi Arash³

¹ Department of mathematics, faculty of Basic Sciences, University of Neyshabur , Neyshabur, Iran

^{2*} Department of horticulture science and engineering, Torbat-e Jam University, Torbat-e Jam, Iran

³ BSc student in Informatics, Università della Svizzera Italiana, Lugano, Switzerland

1 mh.rahmanidoust@neyshabur.ac.ir

gmail.com@2* mnmodoodi

3 arashmodoodi@gmail.com

Abstract--Every year, wildlife collides, caused by vehicles accidents on the roads, are injuring and killing millions of animals and thousands of people around the world. This research work computes the most important reasons for the above phenomenon which is mainly related to climatic, human and roadsides characteristics, on one of the international roads in eastern Iran (97E). The sampling was done after the occurrence and the results showed that the maximum wildlife road's deaths occurred for small and large mammals, followed by birds and reptiles, respectively. The number of casualties in the middle month of spring was more than the other two months, and the morning observations showed more casualties than the evenings. The number of casualties also was correlated with the type of habitats surrounded the road, passing through pristine and range lands, the road deaths were higher than when the road had been surrounded by agricultural lands or industrial, urban and rural areas. In continuation, a logistic mathematical model was proposed aiming to investigate the relationship between the animals' losses and the vehicles' collisions. After finding the equilibrium points for the said logistic modeling, we are able to analyze the solution behavior around mentioned equilibria.

Keywords: Road, wildlife mortality, differential equation, surrounding habitat, growth rate.

Introduction

Despite of its numerous benefits, roads cause a lot of damages to environment, including the injury or deaths of millions of animals and thousands of people every year. Roads' casualties are mainly resulted from four general conflicts including climatic, animal-related, human-wise (fragmentation of natural habitats) as well as the road structure characteristics (Denneboom et al., 2021). The larger the animal and the lower its growth rate and fertility, Species will be more susceptible to road accidents and the other human-related mortality causes. Road casualties are not limited to the road's surface because they may have

significant impacts on the food chains of ecosystem, especially in arid and semi-arid areas, sometimes overshadowing the food network leading to the direct population decline. Roads are also indirectly linked to the death toll of infants through which losing their mothers in roads are being perished soon or late. This type of accidents are also matter of moral concerns for the community, as well as economic and safety concerns for drivers. The present study tries to provide a picture about the situation of wildlife road casualties in one of Iran's international roads, while mathematical modeling verifies the field study.

The study area and the survey method

The study road is a part of Iran's East Asian Road (97E), between cities Taybad and Torbat-e-Jam, with an and ends with a distance of 18 kilometers to the Iran and Afghanistan approximately 60 kilometers long, border line (Dogharoon Customs); the road's overall width is about 7 meters and the driving speed limit is 95 kilometers per hour in most parts, due to being a two-ways road; Its daily traffic volume is around 4580 cars and the peak hours of traffic occurred between 11 and 13 in winter and between 17 and 19 in hot seasons. The road was monitored for 42 days during three months of spring, two weeks in each month. The daily monitoring has been done twice in the morning hours between 7 and 8 am. and in the evening hours between 17 and 18 pm. Considering the type of lands around, the road was divided into three separate sites; site No. 1 (0-20 km from Taybad city) was occupied by the ridged areas plus human residential settlements (including one small town and two villages), site No. 2 (20-40 km) was almost entirely surrounded by plains and pristine rangelands without any man-made towns or facilities, and site No. 3 near Torbat-e Jam city (40-60 km), passing near a small town, the road has been entirely surrounded by dispersed agricultural and industrial lands.

The field results and discussion

A total of 130 animal deaths were recorded in three categories: mammals, birds and reptiles. Mammals (excluding unknown cases) with a total of 113 deaths (87% of total observations) had the highest mortality rate among the lost animals. After them, birds and reptiles were recorded with 17 cases (13% of the total observations). Out of 42 days of monitoring period, only 14% of the days were without casualties and 86% of the days experienced casualties in one of the two mentioned shifts. Species losses were not evenly observed at three sites (Figures 1-3).

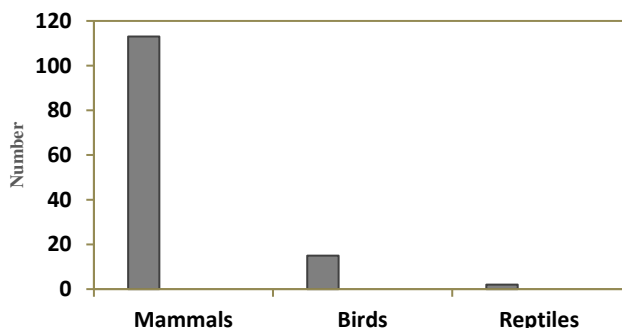


Figure 1. Comparison of total animals' road casualty numbers

PDF Compressor Free Version

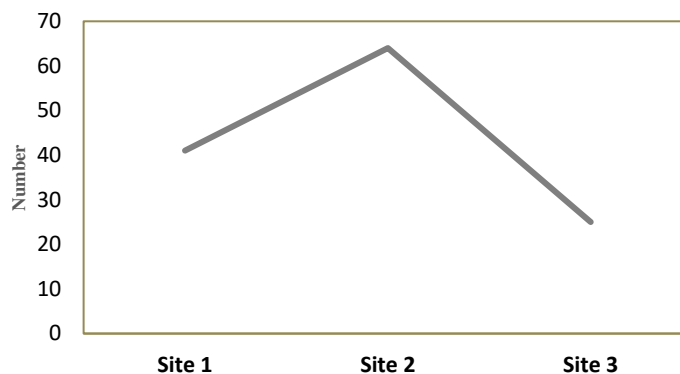


Figure 2. Comparison of animals' road casualty numbers at each site

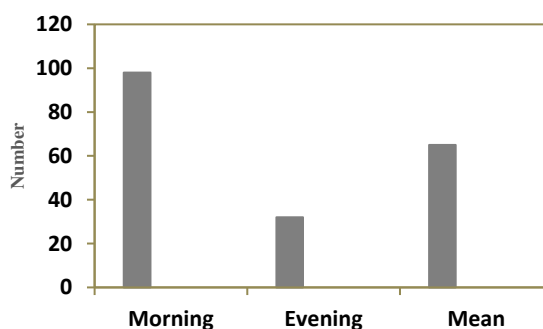


Figure 3. Comparison of roads' casualty records at monitoring times

Although mammals were more observed in site 2, they were recorded at all three sites. Birds were also often present at all three sites in almost equal numbers. Most of the casualties occurred at site No. 2, which enjoyed a perfectly smooth road with no speed limit, and its surrounding habitats include pristine pastures, natural vegetation and open plains (non-agricultural lands);

While the lowest number of casualties was observed in site No. 3, which may be due to enjoying the larger human population centers and higher traffic density in this site. The destruction of animals' natural habitats and their conversion into agricultural lands and industrial facilities may reduce the number of these creatures on both sides of the site or can prevent them crossing the road. This results confirms another researchers findings (Yalpanian and Ranaei, 2017) which emphasize that the better conditions on both sides of the road for the birds to live and nest (sites No.1 and No. 2, respectively), the higher presence of them in these areas, resulting in higher casualties. Also the obtained results confirms the results of other research in the United Kingdom (Underhill, 2002), however, they are in contrast to a research findings of Tanzania (Kioko et al., 2015), where the highest road casualties were related to birds and then mammals. The presence of domestic animals in the road casualty statistics clearly showed a correlation with proximity to residential areas, so that most of the casualties were observed in site No. 1, which has the highest number of settlements among the road. Since 60% of these casualties were dogs, this could be due to the large

PDF Compressor Free Version

number of stray dogs near the settlements or sometimes herding dogs walking alongside the road with sheep.

Modelling

In the following, we consider ecological modeling of deer population having two-species. The suggested model can be defined as a “wildlife species model” supposing a negative impact of vehicles on animals.

We assume that mortality and the other assumptions as follow:

The mentioned animals, in the absence of vehicles, enjoy a logistic growth rate.

Also, all the collisions lead to wildlife casualties; while the animals will have no effect on increasing or decreasing of vehicles number. In other words, the vehicles can be considered as a nuisance factor for animals crossing the road.

The variables and parametric coefficients used in this research are t, x, y, a, b, c, M, h . Now, we consider the following hypothesis:

- The independent variable t which represents time;
- The dependent variables x and y indicate the number of animal populations and vehicles respectively;
- Parameters a and d illustrates the exponential growth rate of animals and vehicles respectively;
- Parameter b shows the logistics growth rate of animals;
- Parameter c indicates the impact factor of vehicles on animals;
- Parameter M represents the source capacity of the environment for wildlife;
- Parameter h indicates the harvesting factor for animals annually.

All the above parameters are mathematically positive and based on the mentioned hypotheses, the following model is to be introduced:

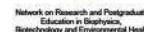
$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = x(a - \frac{bx}{M} - cy - h) \\ \frac{dy}{dt} = dy \end{cases} \quad (1)$$

In the above system indeed, we entered some parameters such as carrying capacity and harvesting factor that have a negative impact on animal mortality. It is assumed that the mentioned animals, in the absence of above factors, have a logistic growth rate. Also, the decrease in deer population has no effect on increasing the number of poachers and vehicles.

Equilibrium points for system (1) and their stability are analyzed. Model (1) has trivial equilibrium point which is origin, and nontrivial equilibrium point which is $x = (a - c) \frac{K}{b}$. Some related mathematical models and their application in ecology are discussed in [5, 6, 7, 8, 9].

Concluding

The conversion of roadside habitats to agricultural lands in comparison to remaining as rangelands or plains was effective in reducing wildlife road casualties. As well as, by help of analyzing of solutions for system (1), we are able to predict the animal population. This is very important in the area of environmental science.



PDF Compressor Free Version



References

- [1] A.A. Yalpanian, S. Ranaei, Impacts of Roads on Wildlife, Case Study: Pantherapardous Leopard Habitat Corridors in Golestan National Park, 8th National Conference on Sustainable Agriculture and Natural Resources, Tehran, Iran, 2017 (In Persian).
- [2] D. Denneboom, A.Bar-Massada, A.Shwartz, Factors affecting usage of crossing structures by wildlife – A systematic review and meta-analysis, Science of The Total Environment, Vol. 777. 146061, 2021.
- [3] J. Kioko., C. Kiffner, P. Phillips, C.Patterson-Abrolat, W.Collinson, S.Katers (2015) Driver Knowledge and Attitudes on Animal Vehicle Collisions in Northern Tanzania, tropical conservation science, Vol.8 (2), pp. 352-366
- [4] J. Underhill. Roads and wildlife: a study of the effects of roads on mammals in roadside habitats, Doctor's dissertation. University of Birmingham. 2002
- [5] M. H. Rahmani Doust, A. Ghasemabadi, A Study on The Ecological Initial Value Problems: The exponential and Logistic Growth Rates for Harvested Single Species Models, Advances in Intelligent Systems and Computing, Springer, 1356, 155-166, 2021.
- [6] M.H. Rahmani Doust, F.Haghighifar., M.N. Modoodi, The Lotka-Volterra competition Model , Proc. Jangjeon Math. Soc., 15(3), 259-265, 2012.
- [7] M.H. Rahmani Doust, M. Saraj, The Logistics Modeling Population; Having Harvesting Factors, YUJOR. 25 (1), 107-115, 2015.
- [8] M.H. Rahmani Doust, R. Rangarajan, M.N. Modoodi, Analysis of Predator-Prey Equations with Intraspecies Coexistence, Ultra Sciences, 20 (3), 2008.
- [9] M.N. Modoodi, Z.A. Shirmohammadi, S.N. Akbari. The encyclopedia of eastern Iran's biodiversity, Dibayeh pub. Tehran. (In Persian), 2016.
- [10] M.Saraj, M.H. Rahmani Doust, F.Haghighifar, The Stability of Gauss Model; Having Harvested Factor, Selcuk J. Appl. Math. 13(2) , 3- 10, 2012.



Internet of Things: Environment Perspective

1st Santosh S. Patil

¹ Assistant Professor, DoS in Computer Science, VSK University, Ballari, India

santoshpatil@vskub.ac.in

Abstract- The changes in the present climatic conditions allow us to give an importance towards the monitoring of environmental conditions. There is a need to monitor the conditions regularly and for this Internet of Things (IOT) plays an important role. IOT refers to the collection of all various devices which have the ability to Connect to the internet, collect the information from various Sensors, and share the data to the internet where the processing of that data can happen. In this paper, we are proposing the survey of comprehensive review for the environmental monitoring system which includes discussion on various Sensors available for reading the values such as recording the volume of Carbon Monoxide (CO), Humidity, and Temperature with the use of microcontroller called Arduino. Then, process the data and send to the Cloud for storing the values using the Wi-Fi module. Further, the detailed design of the monitoring system is discussed along with the challenges faced during the integration of various Sensors to Arduino microcontroller board. Finally, the read values could be projected to the user interface (LCD Display) to view the results which plays an important role for the organizations to take appropriate decisions to control the environmental conditions.

Keywords: Internet of Things, Sensors, Microcontroller, Cloud, Arduino

REFERENCES

- [1] George Mois, Silviu Folea and Teodora Sanislav, "Analysis of three IOT-Based Wireless Sensors for Environmental Monitoring", IEEE Transactions on Instrumentation and Measurement, vol. 66, pp. 2056-2064, issue. 8, Aug 2017.
- [2] Jalpa Shah and Biswajit Mishra, "IOT Enabled Environmental Monitoring System for Smart Cities", International Conference on Internet of Things and Applications (IOTA), IEEE, DOI. 10.1109/IOTA.2016.7562757, 2016.
- [3] Luis M. L. Oliveira and Joel J. P. C. Rodrigues, "Wireless Sensor Networks: a Survey on Environmental Monitoring", Journal Of Communications, Vol. 6, No. 2, April 2011.
- [4] Luigi Atzori, Antonio Iera, and Giacomo Morabito, "The Internet of Things: a Survey", Computer Networks, DOI:10.1016/j.comnet.2010.05.010, 2010.

Advantages of using fractional Caputo-Hadamard derivative in epidemic model

Abdolbaghi Soltani Joujehi¹, Hamidreza Marasi²

¹ Department of Applied Mathematics, Faculty of Mathematical Sciences, University of Tabriz, Tabriz, Iran

² Department of Applied Mathematics, Faculty of Mathematical Sciences, University of Tabriz, Tabriz, Iran

a.soltanijoujehi@gmail.com

marasi@tabrizu.ac.ir

Abstract— In this paper, we study the numerical analysis and application epidemic model on long-time intervals of a non-fatal disease in a population. The epidemic model with unknown parameters, as an important issue for scientists in the study of medical care for the people. In this work, an efficient technique is based on the fractional Caputo-Hadamard derivative and is applied to solve this epidemic model. The fractional derivative is described in the Caputo-Hadamard sense. Also we consider the use of the fractional Adams-type methods. Numerical results are presented.

Keywords— *Fractional linear multistep methods, Fractional order epidemic model, Fractional Caputo-Hadamard derivative, System of nonlinear differential equations.*

REFERENCES

- [1] D.W. Jorden and P. Smith, "Nonlinear ordinary differential equations," third ed., Oxford University Press, 1999.
- [2] F. Brauer and C. Castillo-Chavez, "Mathematical models in population biology and epidemiology," second ed., Springer, 2012.
- [3] S.Z. Rida, A.S.A. Rady, A.A.M. Arafa and M. Khalil, "Approximate analytical solution of the fractional epidemic model," IJAMR 1 (1), pp. 17-29 (20012).
- [4] J. Biazar, "Solution of the epidemic model by Adomian decomposition method," Appi. Math. Comput. 173 (2), pp. 1101-1106 (2006).

Effective diffusion in the brain extracellular space computed by homogenization method

1st Mohsen Yousefnezhad¹

¹ Department of Mathematics, Shiraz University, Shiraz, Iran

m.yousefnezhad@shirazu.ac.ir

Abstract— Brain extracellular space (ECS) forms hindered pathways important for chemical signaling and drug delivery. Hindrance is quantified by the tortuosity in the ECS. In this note, we apply homogenization technique to characterize diffusion in the brain ECS. By using this method, we give a formula for effective diffusion in brain ECS and then a formula for tortuosity factor that is purely related to the ECS geometry.

Keywords—Brain Extracellular Space, Effective Diffusion, Homogenization Method, Tortuosity

I. Introduction

Many biological processes involve molecular diffusion through a disordered heterogeneous medium which there exists diverse examples, such as intracellular signaling [1], intracellular signaling [2], volume transmission [3], drug delivery [4, 5] and brain extracellular space (ECS) [6]. When substances diffuse in the brain, they predominantly move through the narrow extracellular space (ECS) that separates one cell membrane from another, Fig. 1 (modified form) [7]. Characterizing diffusion properties of the ECS are important for first, determination of diffusion coefficients of specific molecules and second, exploring the ECS properties. In this note, we apply a mathematical technique, homogenization technique, to derive tortuosity factor.

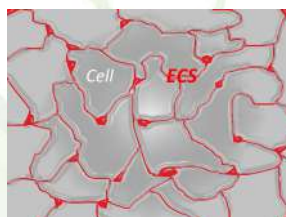


Fig. 1. Illustrates the ECS structure in the brain tissue. ECS is outlined in red and the gray area represents cell bodies.

II. Model

We consider heterogeneity of the brain tissue in two space dimension, Ω with boundary $\partial\Omega$, which makes it reasonable to restrict ourselves to a cross section and therefore to a three space dimension domain. Together the ECS and the cells may be viewed as a two-phase porous medium; the ECS is the highly connected phase whereas individual cells are isolated from each other. The corresponding ECS perforated domain Ω_ϵ which is supposed to be an idealized porous medium for

Identify applicable funding agency here. If none, delete this text box.

PDF Compressor Free Version

the ease of presentation, is the periodic composition of shifted and ϵ -scaled unit cells $Y = [0, 1]^2$ consisting of a cell Y^i , and the ECS phase Y^e . More details, it holds $Y^i \cup Y^e = Y$, $Y^i \cap Y^e = \emptyset$. Fig.2 illustrates the prescribed geometry used in the model.

Here, we formulate a mathematical model in a multiscale framework that we scale several terms by the small scale parameter ϵ . Physically, the scale parameters defined as the ratio of pore scale length and length of the computational domain which reflects the multiscale character of the underlying problem. We consider the following model in which ϵ is also used to scale different terms

$$(1) \quad \begin{cases} \partial_t u_\epsilon - \nabla \cdot (D \nabla u_\epsilon) = f(\mathbf{x}), & x \in \Omega_\epsilon, t \in (0, T), \\ \nabla u_\epsilon \cdot \mathbf{n}_\epsilon = 0, & x \in \partial\Omega_\epsilon, t \in (0, T), \\ u_\epsilon(\mathbf{x}, 0) = g(\mathbf{x}), & x \in \Omega_\epsilon \end{cases}$$

u_ϵ is the concentration of a substance in ECS with the diffusion coefficient D , $f(\mathbf{x})$ is a external source of the substance, $g(\mathbf{x})$ is the initial concentration of the substance in the ECS and $\mathbf{n}_\epsilon$ is normal vector on interface cellular membrane. Also, it has been assumed that the cell membranes are impermeable to the diffusing the substance.

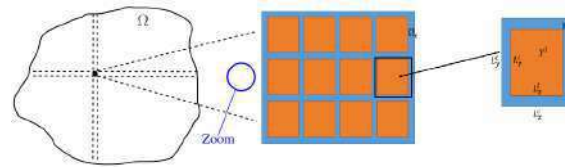


Fig. 2. Geometrical setting for the mathematical microscopic model. The geometry of cell problem is rectangle with length and width L_x^c and L_y^c . The geometry of the brain cells are rectangle with length and width L_x^i and L_y^i .

III. Homogenized model

Subsequently, our main goal is to determine a homogenized (macroscopic) model description starting from problem (1). Therefore, we intend to identify at least formally the limit $\epsilon \rightarrow 0$. For more details about homogenization technique, see [8, 9]. Concerning the scale separation, besides the global variable $\mathbf{x}$, a microscopic variable $\mathbf{y}$ is introduced which are connected via the relation $\mathbf{y} = \mathbf{x}/\epsilon$. As a consequence the expansion of the spatial gradient reads, see [8, 9]

$$\nabla_\epsilon = \nabla_{\mathbf{x}} + \frac{1}{\epsilon} \nabla_{\mathbf{y}}$$

Higher order spatial derivatives are calculated in a similar way by applying the chain rule. Furthermore, we assume that function u is expanded in series of the scale parameter ϵ via

$$(2) \quad u_\epsilon(\mathbf{x}, t) = u_0(\mathbf{x}, \mathbf{y}, t) + \epsilon u_1(\mathbf{x}, \mathbf{y}, t) + \epsilon^2 u_2(\mathbf{x}, \mathbf{y}, t) + \dots$$

where $u_i(\cdot, \mathbf{y}, \cdot)$ is Y -periodic in $\mathbf{y}$. By substitute the expansion (2) in the system (1), one can obtain that

$$u_0(\mathbf{y}, \mathbf{y}, t) \equiv u(\mathbf{x}, t)$$

and the following macroscopic model

$$(3) \quad \begin{cases} \partial_t u - \nabla_{\mathbf{x}} \cdot (\mathbf{D}^{\text{eff}} \nabla_{\mathbf{x}} u) = f(\mathbf{x}), & \mathbf{x} \in \Omega, t \in (0, T), \\ \nabla u \cdot \mathbf{n} = 0, & x \in \partial\Omega, t \in (0, T), \\ u_0(\mathbf{x}, 0) = g(\mathbf{x}), & \mathbf{x} \in \Omega. \end{cases}$$

with the components of the effective diffusion tensor $\mathbf{D}^{\text{eff}}$, that is explicitly related to geometry of tissue

$$(4) \quad \mathbf{D}^{\text{eff}} = [D_{ij}^{\text{eff}}] \quad D_{ij}^{\text{eff}} = \frac{1}{|Y^e|} \int_{Y^e} D(\nabla_{\mathbf{y}} \omega_j(\mathbf{y}) + e_j) \cdot e_i \, d\mathbf{y}$$

PDF Compressor Free Version

where the function ω_j satisfies the following problem so called *cell problem*:

$$(5) \quad \begin{cases} \nabla_{\mathbf{y}} \cdot (\nabla_{\mathbf{y}} \omega_j(\mathbf{y}) + \mathbf{e}_j) = 0 & \mathbf{y} \in Y^e \\ (\nabla_{\mathbf{y}} \omega_j(\mathbf{y}) + \mathbf{e}_j) \cdot \mathbf{n} = 0 & \mathbf{y} \in \partial Y^e \\ \omega_j \text{ is } Y\text{-periodic function} \end{cases}$$

where $\mathbf{e}_j \in \mathbb{R}^d$ is standard basis of $\mathbb{R}^d$.

Remark. If $f \in L^2(\Omega)$ and $g \in L^2(\Omega)$, then we have $u_\epsilon \rightharpoonup u$ weakly in $L^2(0, T; H^1(\Omega))$ [8].

Remark. The effective diffusion tensor $\mathbf{D}^{\text{eff}}$ is symmetric and positive definite [8, 9].

IV. Results and discussion

In the 2D simulation, we apply the finite element method to two types of geometry the arrangement depicted in Fig. 2 with the rectangular repeating unit, $L_x^c = L_y^c = 1$. The results will be obtained accurate to four decimal places.

A. Definition of tortuosity

Tortuosity is a factor used to measure the hindrance a diffusing particle in porous media in comparison to a free medium usually equated with water. This factor may include both constitutive and geometric factors. In this work, we focus on the geometric factors and give a definition for tortuosity term which is purely geometric tortuosity factor.

Using the properties of diffusion tensor $\mathbf{D}^{\text{eff}}$, we can write:

$$\mathbf{D}^{\text{eff}} = U \Lambda U^{-1}$$

where Λ is a diagonal matrix with eigenvalues λ_1 and λ_2 on its diagonal, and U is the matrix of eigenvectors.

We define apparent diffusion coefficient in the brain ECS, D^* , as follows

$$D^* = \frac{\lambda_1 + \lambda_2}{2}$$

Then the tortuosity factor is computed by

$$\tau = \sqrt{\frac{D}{D^*}}$$

B. Numerical simulations

In the following, we considered two cases in the simulations. In the first case, as a isotropic medium, a considered simple environment is a periodic network of squares with uniform gaps between them (see Fig. 2). In the simulation, we assume that the ECS is narrow, it means $L_x^i = L_y^i \rightarrow 1$. Our presented result in Fig. 3 shows that $\tau \rightarrow \sqrt{2}$, that is consistent with the result obtained in [10]. In the other case, we consider a anisotropic environment constructed by

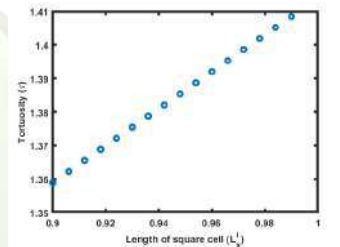


Fig. 3. Tortuosity factor as a function of length of the square in isotropic case.

rectangles with $L_x^i \neq L_y^i$. We obtain effective diffusion tensor:

$$\mathbf{D}^{\text{eff}} = \begin{bmatrix} 0.3362 & 0.0000 \\ 0.0000 & 0.7366 \end{bmatrix} \quad L_x^i = 0.94, \quad L_y^i = 0.86.$$

In conclusion, using homogenization technique we have been able to obtain upscaled equations for molecular diffusion in the brain ECS and then use the results to present a definition for tortuosity factor.

PDF Compressor Free Version



References

- [1] NL Allbritton, T Meyer, L Stryer, "Range of messenger action of calcium ion and inositol 1,4,5-trisphosphate", Science, 258(1992) 1812-1815.
- [2] K. Francis and B. O. Palsson, "Effective intercellular communication distances are determined by the relative time constants for cyto/chemokine secretion and diffusion", Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 94(1997) 12258-12262.
- [3] LF. Agnati, M. Zoli, I. Strömberg, K. Fuxe, "Intercellular communication in the brain: Wiring versus volume transmission", Neuroscience, 69(1995) 711-726.
- [4] RH. Bobo, D. W. Laske, A. Akbasak, PF. Morrison, RL. Dedrick, EH. Oldfield, "Convection-enhanced delivery of macromolecules in the brain", Am. J. Physiol., 266 (1994) R292-R305.
- [5] MF. Haller, WM. Saltzman, "Localized Delivery of Proteins in the Brain: Can Transport Be Customized", Pharm. Res., 15(1998) 377-385.
- [6] C. Nicholson, J. M. Phillips, "Ion diffusion modified by tortuosity and volume fraction in the extracellular microenvironment of the rat cerebellum, J Physiol., 321 (1981) 225-257.
- [7] E. Sykova, C. Nicholson, "Diffusion in Brain Extracellular Space", Physiol Rev., 88(2008) 1277-1340.
- [8] D. Cioranescu, and P. Donato, "An introduction to homogenization". Vol. 17. Oxford: Oxford University Press, 1999.
- [9] L. Berlyand, V. Rybalko, "Getting Acquainted with Homogenization and Multiscale". Springer International Publishing, 2018.
- [10] J. Hrabe, S. Hrabětová, and K. Segeth. "A model of effective diffusion and tortuosity in the extracellular space of the brain". Biophysical journal 87, no. 3 (2004): 1606-1617.



PDF Compressor Free Version



Posters



Complex dynamics of a discrete time SIR model

1st *Zohreh Eskandari¹, 2nd Reza Khoshshiar Ghaziani², 3rd Zakieh Avazzadeh³

¹ Department of Mathematics, Faculty of Mathematical Science, Shahrekord University, P.O. Box 115, Shahrekord, Iran

² Department of Mathematics, Faculty of Mathematical Science, Shahrekord University, P.O. Box 115, Shahrekord, Iran

³ Department of Applied Mathematics, Xi'an Jiaotong-Liverpool University, Suzhou 215123, China

z.eskandari@sku.ac.ir

Abstract— It investigates the one and two-parameter bifurcations of the SIR epidemic model with discrete-time and existing fixed points. A numerical normal form is used to analyze bifurcations. Identifying each scenario associated with a bifurcation is determined by the critical coefficients. MatContM uses the numerical continuation method to confirm the analytical results.

Keywords—*SIR epidemic model, Bifurcation, Normal form, Numerical continuation, One and two parameters bifurcation*

I. Introduction

SIR is a mathematical model that estimates the number of people who are infected with a disease over time in a closed population. Models in this group are called *SIR* because they include equations for determining the number of susceptible people, the number of infected people, and the number of recovered people.

Studies are being conducted to detect the behaviors of epidemic diseases and to control them. One of them is the dynamic epidemic model, which is used to study epidemics, [5, 6, 7, 8, 9, 12, 13, 14]. In [6] the dynamical nature of a measles epidemic model has been analyzed and it has been discovered that the disease is very sensitive to migration processes and its initial stages are also associated with epidemics. A study in [11] demonstrated that chickenpox prevalence is inversely related to the size of the population on an annual cycle.

The continuous model like

$$(1) \quad \begin{cases} \frac{S^{SIR}}{dt} = \Lambda - \beta S^{SIR} I^{SIR} - \delta S^{SIR}, \\ \frac{I^{SIR}}{dt} = \beta S^{SIR} I^{SIR} - \sigma I^{SIR} - \delta I^{SIR}, \\ \frac{R^{SIR}}{dt} = \sigma I^{SIR} - \delta R^{SIR}, \end{cases}$$

appeared in [1], where $S^{SIR}(\iota)$, $I^{SIR}(\iota)$ and $R^{SIR}(\iota)$, denote the numbers of susceptible, infective, recovered people at time ι , δ is the natural death rate of the population, β is the bilinear incidence rate, Λ is the recruitment rate of the population, and σ is the recovery rate of the infective people. Denote the total numbers of the people at time ι by $N^{SIR}(\iota)$ where we have $N^{SIR}(\iota) = \frac{\Lambda}{\delta}$.

Identify applicable funding agency here. If none, delete this text box.

PDF Compressor Free Version

The following SIR model with discrete time is obtained by applying Euler model on (1):

$$(2) \quad \begin{cases} S^{SIR} \mapsto S^{SIR} + h (\Lambda - \beta S^{SIR} I^{SIR} - \delta S^{SIR}), \\ I^{SIR} \mapsto I^{SIR} + h (\beta S^{SIR} I^{SIR} - \sigma I^{SIR} - \delta I^{SIR}), \\ R^{SIR} \mapsto R^{SIR} + h (\sigma I^{SIR} - \delta R^{SIR}), \end{cases}$$

where h is step size.

Based on $N^{SIR}(\iota) = \frac{\Lambda}{\delta}$ the following structure can be derived from model (2):

$$(3) \quad \begin{cases} I^{SIR} \mapsto I^{SIR} + h (\beta (-I^{SIR} - R^{SIR} + \frac{\Lambda}{\delta}) I^{SIR} - \sigma I^{SIR} - \delta I^{SIR}), \\ R^{SIR} \mapsto R^{SIR} + h (\sigma I^{SIR} - \delta R^{SIR}). \end{cases}$$

According to model (3), there are two fixed points:

$$\mathcal{E}_0^{SIR} = (0, 0), \quad \mathcal{E}_*^{SIR} = \left(\frac{\Lambda \beta - \delta^2 - \delta \sigma}{\beta (\sigma + \delta)}, \frac{\sigma (\Lambda \beta - \delta^2 - \delta \sigma)}{\beta (\sigma + \delta) \delta} \right).$$

The fixed point $\mathcal{E}_*^{SIR}$ exists when $\mathcal{R}_0^{SIR} > 1$, where $\mathcal{R}_0^{SIR} = \frac{\Lambda \beta}{\delta (\sigma + \delta)}$.

Model (3) has the following Jacobian matrix

$$\mathcal{A}^{SIR} = \begin{pmatrix} \frac{-2\beta\delta h I^{SIR} - \beta\delta h R^{SIR} + \Lambda\beta h - \delta^2 h - \delta h\sigma + \delta}{\delta} & -h\beta I^{SIR} \\ h\sigma & -\delta h + 1 \end{pmatrix}.$$

II. Bifurcation Analysis of $\mathcal{E}_*^{SIR}$

In this section, to investigate the bifurcations of the model (3), we compute the critical coefficient corresponding to each bifurcation introduced in [2, 3, 4].

A. One parameter bifurcations

Here, β is considered to be a free parameter (bifurcation parameter).

Theorem 1. The critical value $\beta = \beta_{PD} = \frac{(\delta^2 h^2 + \delta h^2 \sigma - 4)(\sigma + \delta)}{\Lambda h(\delta h + h\sigma - 2)}$ causes a flip bifurcation of $\mathcal{E}_*^{SIR}$.

Proof. For $\beta = \beta_{PD}$, $\mathcal{A}^{SIR}$ has the following multipliers:

$$\lambda_1^{PD} = -1, \quad \lambda_2^{PD} = -\frac{\delta^2 h^2 + \delta h^2 \sigma - 3\delta h - 3h\sigma + 2}{\delta h + h\sigma - 2}.$$

Here $\mathcal{A}^{SIR}$ has a simple multiplier -1 and no other multiplier that applies to $|\lambda| = 1$ provided that $\lambda_2^{PD} \neq \pm 1$. So the model (3) at $\beta = \beta_{PD}$ can be considered as

$$\omega_{PD} \mapsto -\omega_{PD} + \phi_{PD} \omega_{PD}^3 + \mathcal{O}(\omega_{PD}^4),$$

where

$$\phi_{PD} = \frac{(\delta^2 h + \delta h\sigma - 2\delta - \sigma)(\sigma + \delta)(\delta^2 h^2 + \delta h^2 \sigma - 4)^2 (\delta h + h\sigma - 2)}{\Lambda^2 \sigma^2 h^2 (\delta^2 h^2 + \delta h^2 \sigma - 4\delta h - 4h\sigma + 4)}.$$

The flip bifurcation is super-critical (sub-critical) provided $\phi_{PD} > 0$ ($\phi_{PD} < 0$) and in this case the cycle with twice period is stable (unstable). $\square$

Theorem 2. The critical value $\beta = \beta_{NS} = \frac{h(\sigma + \delta)^2 \delta}{\Lambda(\delta h + h\sigma - 1)}$ causes a Neimark-Sacker bifurcation of $\mathcal{E}_*^{SIR}$.

Proof. Let us consider

$$\Lambda = 1.2, \quad \delta = 0.4, \quad \sigma = 0.24, \quad h = 2.$$

The multipliers of $\mathcal{A}^{SIR}$ for $\beta = \beta_{NS} = 0.9752380954$ are as follows:

$$\lambda_{1,2}^{NS} = -0.828571426500000 \pm 0.559883373094571 i.$$

PDF Compressor Free Version

In this case $\mathcal{A}^{SIR}$ has two complex multipliers on unit circle. So model (3) at $\beta = \beta_{NS}$ can be considered as

$$\omega_{NS} \mapsto \lambda_1^{NS} \omega_{NS} + \tau_{NS} \omega_{NS}^2 \overline{\omega_{NS}} + \mathcal{O}(|\omega_{NS}|^4),$$

where

$$\tau_{NS} = 2.145983851 + 3.156294585 i.$$

The first lyapunov coefficient of the Neimark-Sacker is

$$v_{NS} = \Re(\lambda_2^{NS} \tau_{NS}) = -0.01094404192.$$

The sign of v_{NS} indicates that this bifurcation is supercritical and the emerged closed invariant curve is stable. $\square$

B. Two parameter bifurcations

Theorem 3. The critical values $\beta = \beta_{R_2} = -16 \frac{1}{\Lambda h^2(\delta h - 4)}$ and $\sigma = \sigma_{R_2} = -\frac{\delta^2 h^2 - 4\delta h + 4}{h(\delta h - 4)}$ cause a strong resonance 1:2 bifurcation of $\mathcal{E}_*^{SIR}$.

Proof. The Jacobian matrix $\mathcal{A}_*^{SIR}$ for $\beta = \beta_{R_2}$ and $\sigma = \sigma_{R_2}$ has two multipliers $\lambda_{1,2}^{R_2} = -1$. So (3) can be written as

$$\begin{pmatrix} v_{R_2} \\ w_{R_2} \end{pmatrix} \mapsto \begin{pmatrix} -v_{R_2} + \mu_{R_2} \\ -w_{R_2} + v_{R_2} v_{R_2}^3 + \gamma_{R_2} v_{R_2}^2 w_{R_2} \end{pmatrix},$$

where

$$\begin{aligned} v_{R_2} &= -256 \frac{(\delta h + 2)(2\delta^2 h^2 - 10\delta h + 17)}{\Lambda^2 h^2 (\delta h - 4)^2 (\delta^2 h^2 - 8\delta h + 16)}, \\ \gamma_{R_2} &= -768 \frac{2\delta^5 h^5 - 19\delta^4 h^4 + 73\delta^3 h^3 - 138\delta^2 h^2 + 140\delta h - 88}{(\delta h - 2)^2 (\delta^2 h^2 - 8\delta h + 16) (\delta h - 4)^2 h^2 \Lambda^2}. \end{aligned}$$

This bifurcation is generic provided $v_{R_2} \neq 0$ and $\gamma_{R_2} \neq -3v_{R_2}$. $\square$

Theorem 4. The critical values $\beta = \beta_{R_3} = -9 \frac{1}{\Lambda h^2(\delta h - 3)}$ and $\sigma = \sigma_{R_3} = -\frac{\delta^2 h^2 - 3\delta h + 3}{h(\delta h - 3)}$ cause a strong resonance 1:3 bifurcation of $\mathcal{E}_*^{SIR}$.

Proof. The Jacobian matrix $\mathcal{A}_*^{SIR}$ for $\beta = \beta_{R_3}$ and $\sigma = \sigma_{R_3}$ has two multipliers $\lambda_{1,2}^{R_3} = -\frac{1}{2} \pm \frac{\sqrt{3}}{2}$. So (3) can be written as

$$v_{R_3} \mapsto e^{\frac{\pi}{2}i} v_{R_3} + v_{R_3} v_{R_3}^2 \overline{v_{R_3}} + \gamma_{R_3} \overline{v_{R_3}}^3 + \mathcal{O}(|v_{R_3}|^4),$$

where

$$\begin{aligned} v_{R_3} &= -9/2 \frac{i\sqrt{3}\delta^2 h^2 - 2i\sqrt{3}\delta h - \delta^2 h^2 + 6\delta h - 6}{(\delta^2 h^2 - 3\delta h + 3)(\delta h - 3)\Lambda h}, \\ \gamma_{R_3} &= -\frac{162i\sqrt{3}\delta^2 h^2 - 81i\sqrt{3}\delta h + 162\delta^2 h^2 - 243i\sqrt{3} - 729\delta h + 243}{(2\delta^2 h^2 - 6\delta h + 6)(\delta h - 3)^2 \Lambda^2 h^2}. \end{aligned}$$

If $v_{R_3} \neq 0$ and $\gamma_{R_3} \neq 0$ this bifurcation is generic, and the stability of the bifurcating invariant closed curve is revealed by the real part $\left(\frac{3}{4}(2e^{i\frac{4\pi}{3}} v_{R_3} - |\gamma_{R_3}|^2)\right)$, see [3, 4]. $\square$

Theorem 5. The critical values $\beta = \beta_{R_4} = -4 \frac{1}{\Lambda h^2(\delta h - 2)}$ and $\sigma = \sigma_{R_4} = -\frac{\delta^2 h^2 - 2\delta h + 2}{h(\delta h - 2)}$ cause a strong resonance 1:4 bifurcation of $\mathcal{E}_*^{SIR}$.

Proof. The Jacobian matrix $\mathcal{A}_*^{SIR}$ for $\beta = \beta_{R_4}$ and $\sigma = \sigma_{R_4}$ has two multipliers $\lambda_{1,2}^{R_4} = \pm i$. So (3) can be written as

$$v_{R_4} \mapsto i v_{R_4} + v_{R_4} v_{R_4}^2 \overline{v_{R_4}} + \gamma_{R_4} \overline{v_{R_4}}^3 + \mathcal{O}(|v_{R_4}|^4),$$

PDF Compressor Free Version

where

$$\nu_{R_4} = -24 \frac{2i\delta^2 h^2 + \delta^2 h^2 - 4ih\delta - 4\delta h + 4 + 2i}{(\delta^2 h^2 - 2\delta h + 2)\Lambda^2 h^2 (\delta h - 2)^2},$$

$$\gamma_{R_4} = -8 \frac{i\delta^4 h^4 - 2\delta^4 h^4 + 2i\delta^3 h^3 + 12\delta^3 h^3 - 18i\delta^2 h^2 - 18\delta^2 h^2 + 24ih\delta + 4\delta h + 4 - 8i}{(\delta^4 h^4 - 4\delta^3 h^3 + 8\delta^2 h^2 - 8\delta h + 4)\Lambda^2 h^2 (\delta h - 2)^2}.$$

This bifurcation is generic provided $\sigma_{R_4} \neq 0$ and $\gamma_{R_4} \neq 0$ and

$$\Pi_{R_4} = -\frac{i\nu_{R_4}}{|\gamma_{R_4}|}$$

determines the bifurcation scenario in the neighbourhood of the R_4 point. If $|\Pi_{R_4}| > 1$, two branches bifurcations fold curves emanate of cycles with four times the original period, see Fig 3. $\square$

III. Numerical continuation

Here we use the MATLAB package MatContM to perform a numerical bifurcation analysis, see [10]. This package uses the numerical continuation method to bifurcation analysis. Here the numerical continuation of $\mathcal{E}_*^{SIR}$ is done by considering the following fixed parameters

$$\Lambda = 1.2, \quad \delta = 0.4, \quad \sigma = 0.24, \quad h = 2.$$

and bifurcation parameter β .

By varying β the flip and Neimark-Sacker bifurcations occur at $\mathcal{E}_*^{SIR}$ for $\beta = 1.102222$ and $\beta = 0.97523$ respectively where $\phi_{PD} = -67.6544$ and $\nu_{NS} = -0.01094$. The signs of ϕ_{PD} and ν_{NS} result in the sub-critical flip and super-critical Neimark-Sacker bifurcations. The phase portraits of model (3) near the Neimark-Sacker point are shown in Fig 1. The bifurcation curves of the flip and the Neimark-Sacker are shown in Fig 2. The Fig 2 shows the correctness of Theorems 3, 4 and 5. Two fold curves of the fourth iterate of (3) emerge from R_4 point are represented in Figs 3.

References

- [1] Zhang, Q., Tang, B., & Tang, S. (2018). Vaccination threshold size and backward bifurcation of SIR model with state-dependent pulse control. *Journal of theoretical biology*, 455, 75-85.
- [2] Kuznetsov, Y. A. (2013). *Elements of applied bifurcation theory* (Vol. 112). Springer Science & Business Media.
- [3] Kuznetsov, Y. A., & MeiAer, H. G. (2005). Numerical normal forms for codim 2 bifurcations of fixed points with at most two critical eigenvalues. *SIAM Aournal on scientific computing*, 26(6), 1932-1954.
- [4] Kuznetsov, Y. A., & MeiAer, H. G. (2019). *Numerical Bifurcation Analysis of Maps: From Theory to Software*. Cambridge University Press.
- [5] Li, X., & Wang, W. (2005). A discrete epidemic model with stage structure. *Chaos, Solitons & Fractals*, 26(3), 947-958.
- [6] Bjørnstad, O. N., Finkenstädt, B. F., & Grenfell, B. T. (2002). Dynamics of measles epidemics: estimating scaling of transmission rates using a time series SIR model. *Ecological monographs*, 72(2), 169-184.
- [7] Stone, L., Olinky, R., & Huppert, A. (2007). Seasonal dynamics of recurrent epidemics. *Nature*, 446(7135), 533-536.
- [8] Aron, J. L., & Schwartz, I. B. (1984). Seasonality and period-doubling bifurcations in an epidemic model. *Journal of theoretical biology*, 110(4), 665-679.
- [9] Eskandari, Z., & Alidousti, J. (2020). Stability and codimension 2 bifurcations of a discrete time SIR model. *Journal of the Franklin Institute*, 357(15), 10937-10959.
- [10] Govaerts, W., Ghaziani, R. K., Kuznetsov, Y. A., & MeiAer, H. G. (2007). Numerical methods for two-parameter local bifurcation analysis of maps. *SIAM Aournal on scientific computing*, 29(6), 2644-2667.
- [11] Olsen, L. F., & Schaffer, W. M. (1990). Chaos versus noisy periodicity: alternative hypotheses for childhood epidemics. *Science*, 249(4968), 499-504.
- [12] Naik, P. A., Zu, J., & Ghoreishi, M. (2020). Stability analysis and approximate solution of SIR epidemic model with Crowley-Martin type functional response and Holling type-II treatment rate by using homotopy analysis method. *Journal of Applied Analysis & Computation*, 10(4), 1482-1515.
- [13] Naik, P. A. (2020). Global dynamics of a fractional-order SIR epidemic model with memory. *International Journal of Biomathematics*, 13(08), 2050071.
- [14] Naik, P. A., Ghor, M. B., Zu, J., Eskandari, Z., & Naik, M. (2021). Global dynamics and bifurcation analysis of a fractional-order SEIR epidemic model with saturation incidence rate.

PDF Compressor Free Version

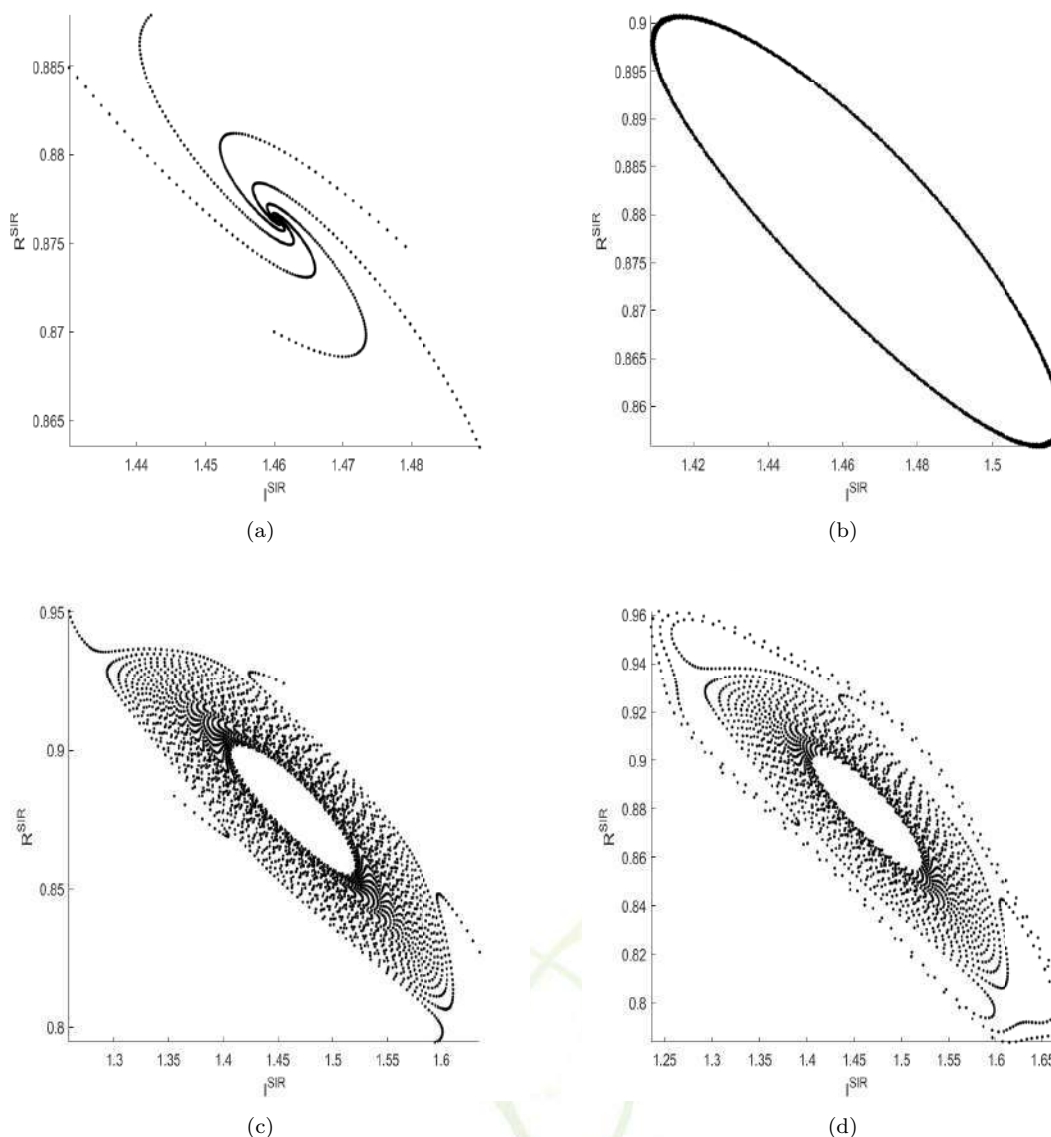


Fig. 1. Phase portraits of model (3). (a) A stable fixed point for $\beta = 0.965$. (b) A closed invariant curve for $\beta = 0.97523$. (c) The broken invariant closed curve for $\beta = 0.9760$. (d) The chaotic attractor for $\beta = 0.9765$.

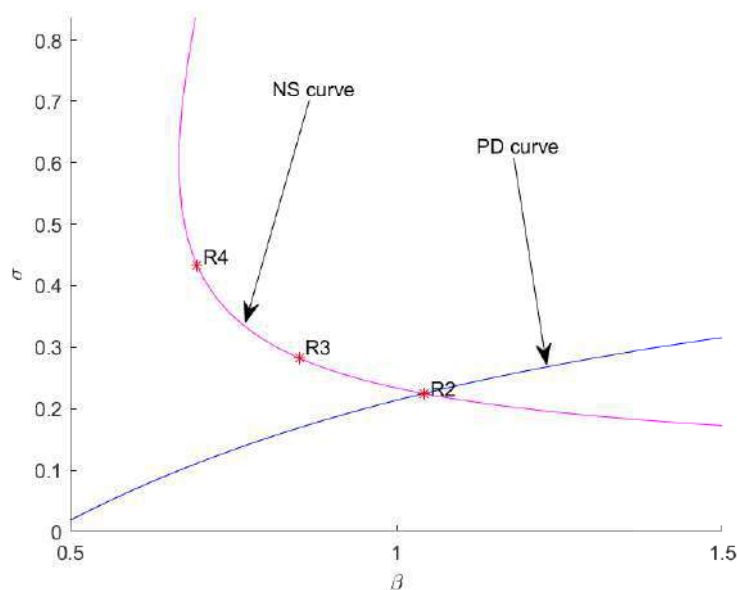


Fig. 2. The Neimark-Sacker and flip bifurcations curves.

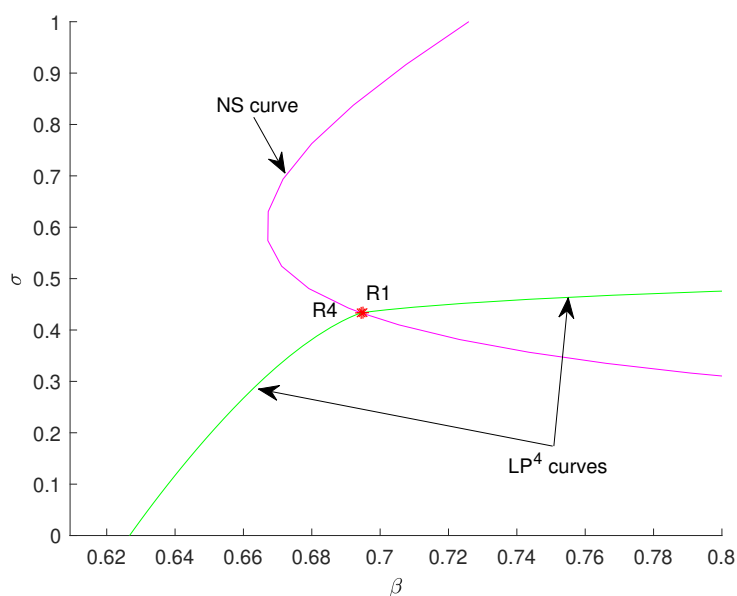


Fig. 3. LP^4 curves of the fourth iterate of (3) emanate from resonance 1:4 point.

Reconstruction of ECG signal using multiquadric and gaussian radial basis functions

1st Mahboubeh Molavi-Arabshahi¹, 2nd Zahra Khorshidi²

¹ Department of Mathematics, Iran University of Science and Technology, Iran

² Department of Mathematics, Iran University of Science and Technology, Iran

molavi@iust.ac.ir

Abstract—Since the human heart is one of the most important organs of the body, many researchers have always tried to use different mathematical methods to reconstruct heart signals. Electrocardiogram signal (ECG) is often used to diagnose heart disease, and the ECG signal is usually a combination of a signal and an interference that may complicate computer interpretation. These interferences, which are mostly caused by body and eye movements, cause error in signal recording and analysis and can greatly limit the use of the ECG signal. For this reason, in this study, a new method has been used to reconstruct the ECG signal. Common methods used in the past have included wavelet, Fourier, spline interpolation, etc., each of them has its own advantages and disadvantages. The method used in this study is to reconstruct and perform interpolation operations using multiquadric and Gaussian radial basis functions, which, using the applied data, give us a good approximation of its wave form.

Keywords— Electrocardiogram, Reconstruction of signal, Interpolation, multiquadric Basic Function, Gaussian Basic Function

I. Introduction

Maintaining human health is the most important and valuable feature that human beings are willing to do even hard work to achieve [1]. One of these tasks is to build different devices and improve them over time.

Among the causes of death between the countries of the world, heart diseases are the most common [2]. The heart is one of the most important organs that any abnormality in its behavioral rhythm overshadows human health.

The ECG signal works by receiving and amplifying small electrical changes made to the skin during each cardiac muscle depolarization procedure. The recorded potential difference between two electrodes placed on the surface of the skin is known as a surface electrocardiogram. Depolarization, successive atrial and ventricular re-polarizations that occur during each cardiac cycle, create peaks and valleys in a single normal ECG cycle; these peaks and valleys are named with the letters P, Q, R, S, T (Bruce, 2001).

Analysis of cardiac signal behavior as a well-behaved function, using data analysis, has always been of interest to many researchers around the world. In addition to the heart, biological signal responses are seen in many natural organs and systems, such as the brain and cell membranes, which generally behave in a regular and repetitive manner [3]. A heart rate that deviates slightly from its path is a possible cause of heart disease. Therefore, researchers are trying to find ways to analyze electrocardiograms, which are the same signals produced by the heart's electrical potential. They also try to develop mathematical models that reconstruct these basic properties.

PDF Compressor Free Version

Some research on heart disease-Time series modeling is dynamic research that has attracted the attention of the research community for more than a few decades.

Kumari et al. [4,5] analyzed the cardiovascular disease dataset using data mining, classification, decision tree, and support vector machines.

Guru et al. [6] Used neural networks to predict heart disease, hypertension, and blood sugar.

In this study, we first reconstruct the electrocardiogram signal using the multiquadric and Gaussian basis function, and then perform the interpolation operation using the obtained function. Finally, we consider the accuracy of the method by analyzing the results.

The required ECG data for this study were obtained from www.physionet.org [7].

ECG signal-One of the oldest and simplest non-invasive methods of diagnosing cardiovascular disease is electrocardiography. An electrocardiograph, called an ECG or EKG, has been one of the most important tools for diagnosing heart disease since the 19th century [8].

The electrocardiograph continuously records this diagram on a dedicated striped paper tape. The information recorded on the electrocardiogram shows the electrical waves of the heart. These waves indicate different stages of heart stimulation.

The curve that is shown is called an electrocardiogram. Doctors can use this curve to find out how the heart works. Each curve contains three waves. The p-wave represents the ventricular electrical activity just before the atria, the QRS complex represents the ventricular electrical activity just before the ventricles, and the T wave represents the ventricular relaxation.

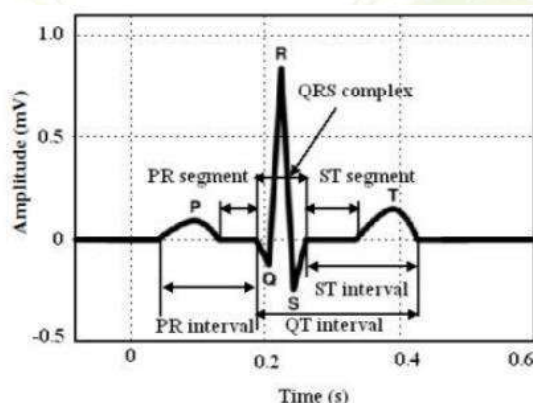


FIG.1. A sample of a normal ECG waveform

II. Methodology

In many areas, we are encounter with the issue that a number of scattered data are provided to us and we are asked to find a relationship and, in fact, a criterion between these data, which analysts find them is very important.

In this research for finding this relationship, we applied basic radial functions.

PDF Compressor Free Version



Radial function- Suppose x, y is belong to the arbitrary vector space X and $\|\cdot\|$ is a norm on X , the real function of the value of F is called radial on X , if $\|x\| = \|y\|$ then:

$$F(x) = F(y)$$

Consequently, there is a function such as $f: R^+ \rightarrow R$ so that:

$$F(x) = f(\|x\|)$$

We consider vector space as R^s and norm as Euclidean norm.

Basic radial functions-A set of functions $B = \{F_1, F_2, \dots, F_n\}$ is called a radial basis function whenever B is a basis and each of the F_i is a radial function.

Table 1: Some important radial base functions

Radial base function name	$\varphi(r)$	Conditions
Gaussian	$Exp(-c^2 \times r^2)$	$c > 0$
Multiquadric	$\varphi(r) = (r^2 + c^2)^{\frac{1}{2}}$	$c > 0$
Inverse Multiquadric	$\varphi(r) = (r^2 + c^2)^{\frac{-1}{2}}$	$c > 0$
Thin-plate-spline	$r \ln(x - x_i)$	-----
Linear-spline	r	-----

Interpolation with radial basis functions-One of the important discussions of applied mathematics is the approximation of functions. For approximation, a function such as f is usually written as a linear combination of basic (finite) functions, i.e.:

$$f \cong \bar{f} = \sum_{i=1}^n c_i u_i \quad (1)$$

In this relation, $\{u_1, u_2, \dots, u_n\}$ is the basis of definite functions and n is a natural number, and c_i are real coefficients that we must obtain. To obtain these coefficients, we use the interpolation method. Equation (1) is a linear system of n equations and n unknowns whose matrix form is $AC = \lambda$. So that:

$$A = \begin{pmatrix} u_1(x_1) & \dots & u_n(x_1) \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ u_1(x_n) & \dots & u_n(x_n) \end{pmatrix}, \quad C = \begin{pmatrix} c_1 \\ c_2 \\ \vdots \\ c_n \end{pmatrix}, \quad \lambda = \begin{pmatrix} \lambda_1 \\ \lambda_2 \\ \vdots \\ \lambda_n \end{pmatrix}$$

The matrix A is called the interpolation matrix. For $AC = \lambda$ to be solvable, the necessary condition is that A be non-singular.



Network on Research and Postgraduate Education in Biophysics, Biotechnology and Environmental Health

PDF Compressor Free Version

Obtain radial basis functions-In interpolation with radial basis functions, a function is approximated using a linear combination of unique radial basis functions such as $\phi(\|\cdot\|)$. In other words, the interpolation form with radial basis functions is as follows [9]:

$$S(x) = \sum_{j=1}^n \lambda_j \phi(\|x - x_j\|) \quad (2)$$

III. Numerical results

We reconstructed and internalized the desired ECG signal using multiquadric radial basis function with $c = 0.1$ and Gaussian radial basis function with $c = 1$ in MATLAB software. The results are shown as follows:

(The total number of data is 350 that we used to internalize 70 data once and 175 data again).

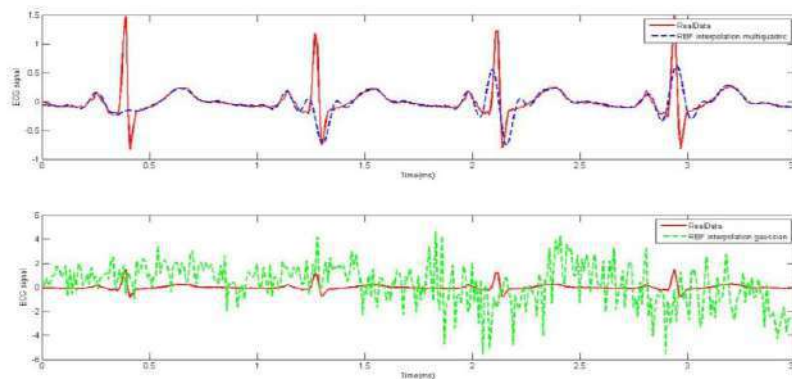


FIG.2. Interpolation with 70 selected data

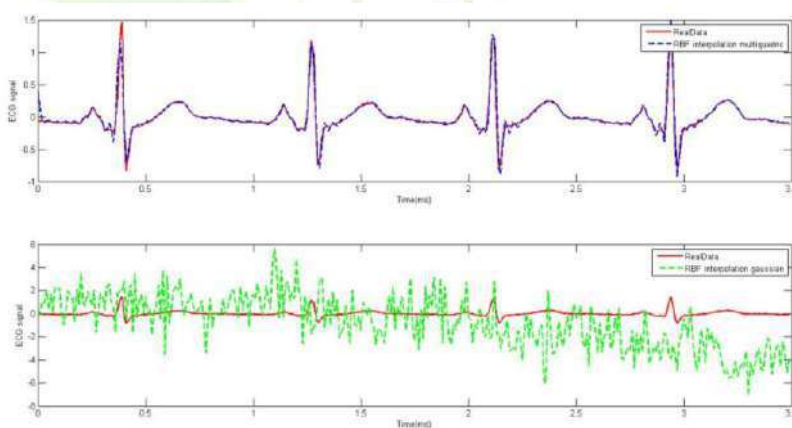


FIG.3. Interpolation with 175 selected data

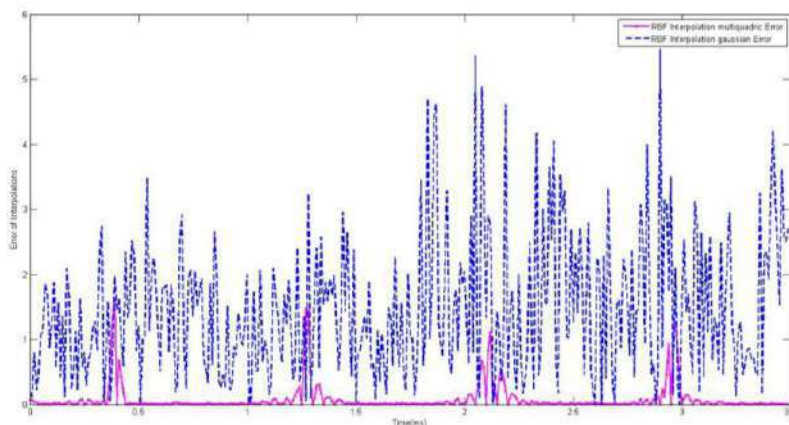


FIG.4. Comparison of errors in two radial bases with 70 sample data

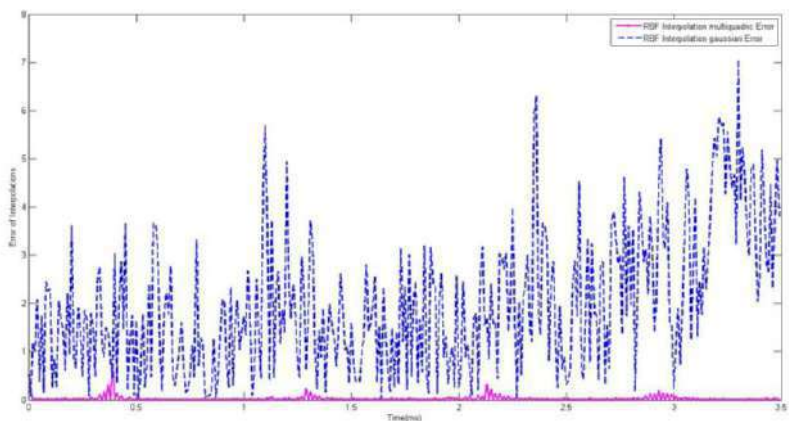


FIG.5. Comparison of errors in two radial bases with 175 sample data

Table 2: Error analysis		
Number of selected data	Maximum interpolation error with Multiquadric radial base function ($c = 0.1$)	Maximum interpolation error with Gaussian radial basis function ($c = 1$)
70	1.63381	5.46303
175	0.708178	7.06498

IV. Analysis and Conclusion

According to Figure 2 (interpolation with 70 selected data), we find that the signal reconstructed by the multiquadric radial base with $c = 0.1$ is more in line with the original signal than the signal reconstructed by the Gaussian radial base with $c = 1$, which in Figure 4 of this difference is visible.

Figure 3 (interpolation with 175 selected data) also shows that signal reconstruction with a multiquadric radial base with $c = 0.1$ is more accurate than Gaussian radial base, which can be seen in Figure 5.

PDF Compressor Free Version

Therefore, the multiquadric radial base function with $c = 0.1$ is more accurate and more suitable for reconstructing the existing ECG signal than the Gaussian radial base with $c = 1$.

Also, according to Table 2, we find that if we increase the number of points used in interpolation (for example, in this study from 70 data to 175 data), the accuracy of interpolation by the multiquadric radial base with $c = 0.1$, increases.

V. References

- [1] Baig MM, Gholamhosseini H. Smart Health Monitoring Systems: An Overview of Design and Modeling. Springer (Journal of Medical Systems), 2013 Jan; 37(2): 1-14.
- [2] Michimi, A. Ellis-Griffith, G. Nagy, C. Peterson, T. (2013), "Coronary heart disease prevalence and occupational structure in U.S. metropolitan areas: A multilevel analysis," Health & place, 21, pp 192-204.
- [3] Wolpaw, J. R. Birbaumer, N. McFarland, D. J. Pfurtscheller, G. Vaughan, T.M. (2002), "Brain-computer interfaces for communication and control," Clinical Neurophysiology, 113, pp 767-791.
- [4] P.C. Chang, Y.W. Wang, Fuzzy Delphi and back-propagation model for sales forecasting in PCB industry, Expert Systems with Applications 30 (4) (2006) 715-726.
- [5] R.K. Lai, C.-Y. Fan, W.-H. Huang, P.-C. Chang, Evolving and clustering fuzzy decision tree for financial time series data forecasting, Expert Systems with Applications 36 (2-2), 2009, 3761-3773.
- [6] János Abonyi, Ferenc Szeifert, Supervised fuzzy clustering for the identification of fuzzy classifiers, Pattern Recognition Letters 24 (14), 2003, 2195-2207.
- [7] www.physionet.org.
- [8] AlGhatrif, M. Lindsay, J. (2014) "A brief review: history to understand fundamentals of electrocardiography," journal of community Hospital internal perspectives, https://www.researchgate.net/publication/251570400_A_brief_review_history_to_understand_fundamentals_of_electrocardiography.
- [9] M. Buhmann. Radial Basis Functions, Theory and Implementations. Cambridge University Press, 2003.

بازسازی سیگنال قلبی با استفاده از توابع پایه ای شعاعی چند مربعی و گاوسین

محبوبه مولوی عربشاهی^{۱*}، زهرا خورشیدی^۲

^۱ دانشکده ریاضی، دانشگاه علم و صنعت ایران، تهران، ایران

^۲ دانشکده ریاضی، دانشگاه علم و صنعت ایران، تهران، ایران

molavi@iust.ac.ir

چکیده: از آن جایی که قلب انسان یکی از مهم ترین ارکان بدن به شمار می آید، همواره محققان بسیاری در تلاش بوده اند روش های ریاضی مختلفی را جهت باز سازی سیگنال های قلبی به انجام برسانند. سیگنال الکتروکاردیوگرام (ECG) اکثراً برای تشخیص بیماریهای قلبی استفاده میشود و معمولاً سیگنال ECG ترکیبی است از یک سیگنال و یک تداخل که ممکن است تفسیر کامپیوتری را پیچیده سازد، این تداخل ها که اکثراً ناشی از حرکات بدن و چشم میباشد باعث ایجاد خطا در ثبت سیگنال و همچنین تحلیل آن میشود و میتواند کاربرد سیگنال ECG را تا حد زیادی محدود کند. به همین دلیل در این پژوهش از روشی نوین جهت بازسازی سیگنال ECG استفاده شده است. روش های متداول صورت گرفته در گذشته شامل ویولت، فوریه، درون یابی اسپلاین و ... بوده اند که هر یک مزایا و معایب مخصوص به خود را داشته اند. روش صورت گرفته در این مطالعه بازسازی و انجام عمل درونیابی با استفاده از توابع پایه ای شعاعی چند مربعی (Multiquadrics) و گاوسین (Gaussian) می باشد که با استفاده از داده های اعمال شده، تقریب مناسبی از شکل موج آن آنها را به ما می دهد.

کلید واژگان: الکتروکاردیوگرام، بازسازی سیگنال، درونیابی، تابع پایه ای شعاعی چند مربعی (Multiquadrics)، تابع پایه ای گاوسین (Gaussian)

Mathematical modeling and analysis of COVID-19

*F. Iranzad, K. Ghanbari, H. Mirzaei

Faculty of Basic Sciences, Sahand University of Technology, Tabriz, Iran

fatemehiranzad1994@gmail.com

Abstract— In this paper, a model for corona virus is presented and the corresponding model reproduction number is calculated. After proving the asymptotic and global stability of the disease-free equilibrium point, we have obtained the endemic equilibrium points and the condition for this equilibrium point.

Keywords: Covid-19, Locally asymptotically stable, Globally asymptotically stable, Reproduction number, Infectious diseases.



I. Introduction

Infectious disease epidemics are one of the most severe challenging threats that humankind historically has faced. At the end of 2019, the world has experienced a novel coronavirus (SARSCoV-2 virus) infection with the complication of the pulmonary tract (respiratory system) was reported in Wuhan, (Hubei province, China). While China put great effort into preventing the spread of this virus, COVID-19 has, unfortunately, extended to more than 210 countries moving from the epidemic center to remote places, leading to the global pandemic. Based on the clinical investigations, SARS-CoV-2 has been responsible for more than 186 million cases of infection and more than 4 million deaths worldwide[1].

Mathematical modeling has been influential in providing deeper understanding on the transmission mechanisms and burden of the ongoing COVID-19 pandemic, contributing to the development of public health policy and understanding. Most mathematical models of the COVID-19 pandemic can broadly be divided into either population-based, SIR (KermackMcKendrick)-type models, driven by (potentially stochastic) differential equations[2].

II. Model Formulation

In this section we formulate the model and we analyse qualitative behaviour of the model in disease-free equilibrium and endemic equilibrium points. We represent the total people at time t by $N(t)$ which is subdivided into five classes of susceptible $S(t)$, exposed $E(t)$, infectious $I(t)$, hospitalized $H(t)$ and recovered $R(t)$.

The mathematical model of the coronavirus can be represented as follows

$$\begin{aligned} \frac{dS}{dt} &= \Lambda - \lambda S - \mu S, \\ \frac{dE}{dt} &= \lambda S - (\sigma + \mu)E, \\ \frac{dI}{dt} &= \sigma E - (\alpha + \Phi_I + \delta_I + \mu)I, \\ \frac{dH}{dt} &= \alpha I - (\Phi_H + \delta_H + \mu)H, \\ \frac{dR}{dt} &= \Phi_I + \Phi_H H - \mu R. \end{aligned} \quad (1)$$

PDF Compressor Free Version

Table I. Description of parameters in the model (1)

Parameter	Description
Λ	Recruitment rate
β	Effective contact rate
μ	Per-capita natural mortality rate
σ	Per-capita regular progression rate from exposed to hospitalized individuals
α	Per-capita regular progression rate from infected to hospitalized individuals
η	Average number of contacts per person per unit time
Φ_I	Per-capita treatment rate for infectious individuals
Φ_H	Per-capita treatment rate for hospitalized individuals
δ_I	Per-capita death rate due to infectious
δ_H	Per-capita death rate due to hospitalized

where

$$(2) \quad \lambda = \frac{\beta(\eta I + H)}{N}$$

and $N(t) = S(t) + E(t) + I(t) + H(t) + R(t)$.

A. Basic properties of the model

First we show that the solution of system (1) always remain non-negative as long as the initial values are non-negative.

The associated parameters are tabulated in Table I.

Theorem 1. The region $\mathcal{D}_+ = \{(S, E, I, H, R) : S > 0, E \geq 0, I \geq 0, H \geq 0, R \geq 0\}$ is a positive invariant set for system (1).

Proof. The existence and uniqueness of the solution for system (1) in $(0, \infty)$ can be obtained from [3]. On the hyperplane of $\mathcal{D}_+$ we have

$$(3) \quad \begin{aligned} \frac{dS}{dt} \Big|_{S=0} &= \Lambda > 0, \\ \frac{dE}{dt} \Big|_{E=0} &= \lambda S \geq 0, \\ \frac{dI}{dt} \Big|_{I=0} &= \sigma E \geq 0, \\ \frac{dH}{dt} \Big|_{H=0} &= \alpha I \geq 0, \\ \frac{dR}{dt} \Big|_{R=0} &= \Phi_I + \Phi_H H \geq 0. \end{aligned}$$

According to (3) if $(S(0), E(0), I(0), H(0), R(0)) \in \mathcal{D}_+$, the solution (S, E, I, H, R) can not escape from the hyperplane of $S = 0, E = 0, I = 0, H = 0$ and $R = 0$ and on each hyperplane the vector field is tangent to that hyperplane or points toward the interior of region $\mathcal{D}_+$; i.e. the solution will remain in the region $\mathcal{D}_+$, and therefore this region is a positive invariant set. $\square$

Theorem 2. The region $\mathcal{D}_+$ is positively invariant and attracts all positive solution of model (1).

Proof. From system (1), we have

$$N' = \Lambda - \mu(S + E + I + H + R) - \delta_H H - \delta_I I \leq \Lambda - \mu N,$$

by calculating the above expression we will have

$$N(t) \leq \frac{\Lambda}{\mu} - e^{-\mu t} \left(\frac{\Lambda}{\mu} - N_0 \right).$$

By choosing initial values from $\mathcal{D}_+$, it result that $N(t) \leq \frac{\Lambda}{\mu}$, therefore $\mathcal{D}_+$ is positively invariant. $\square$

PDF Compressor Free Version

III. Disease-free equilibrium

The disease-free equilibrium (DFE) of model (1) is

$$\varepsilon^* = (S^*, E^*, I^*, H^*, R^*) = \left(\frac{\Lambda}{\mu}, 0, 0, 0, 0\right),$$

we use the ε^* to compute the reproduction number ($\mathcal{R}_0$) by using the next generation operator [4, 5]. So $\mathcal{R}_0$ of model (1) is

$$\mathcal{R}_0 = \frac{\beta\sigma(\eta k_3 + \alpha)}{k_1 k_2 k_3},$$

where $k_1 = \sigma + \mu$, $k_2 = \alpha + \mu + \Phi_I + \delta_I$ and $k_3 = \mu + \Phi_I + \delta_I$.

Theorem 3. The DFE of model (1) is locally-asymptotically stable (L.A.S) if $\mathcal{R}_0 < 1$ and it is unstable if $\mathcal{R}_0 > 1$.

Proof. In DFE of model (1), the Jacobian matrix is

$$(4) \quad \mathcal{J}_{\varepsilon^*} = \begin{bmatrix} \mathcal{F} - \mathcal{V} & 0 \\ J_1 & -\mu \end{bmatrix}.$$

where,

$$(5) \quad \mathcal{F} = \begin{bmatrix} 0 & \eta\beta & \beta & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \end{bmatrix},$$

$$\mathcal{V} = \begin{bmatrix} k_1 & 0 & 0 & 0 \\ -\sigma & k_2 & 0 & 0 \\ 0 & -\alpha & k_3 & 0 \\ 0 & -\Phi_I & -\Phi_H & -\mu \end{bmatrix}.$$

So the ε^* is L.A.S if the eigenvalues of $\mathcal{J}_{\varepsilon^*}$ has negative real part. Therefore it is enough to prove the real part of $\mathcal{F} - \mathcal{V}$ is negative, and we have

$$\begin{aligned} \lambda(\mathcal{J}_{\varepsilon^*}) < 0 &\iff \lambda(\mathcal{F} - \mathcal{V}) < 0 \\ &\iff \lambda(\mathcal{F}) < \lambda(\mathcal{V}) \\ &\iff \lambda(\mathcal{F}\mathcal{V}^{-1}) < \lambda(I). \end{aligned}$$

It is clear that the DFE is L.A.S if $\mathcal{R}_0 < 1$ and it is unstable if $\mathcal{R}_0 > 1$. □

Now we want to prove that the DFE is globally-asymptotically stable (G.A.S).

Theorem 4. The model (1) is G.A.S if $\mathcal{R}_0 < 1$.

Proof. First of all, it should be mentioned that the system (1) satisfies the Type K condition [6] (hence, Comparison Theorem can be used [7]).

$$(6) \quad \frac{dX}{dt} = (\mathcal{F} - \mathcal{V})X - JX$$

where,

$$X = [E(t), I(t), H(t), R(t)],$$

from (5) we have

$$\mathcal{F} = \left[1 - \frac{S(t)\mu}{\Lambda}\right] \begin{bmatrix} 0 & \eta\beta & \beta & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \end{bmatrix},$$

thus, J is non-negative matrix since $S(t) \leq N(t) \leq \frac{\Lambda}{\mu}$ in $\mathcal{D}_+$. Hence, it follows from (6) that

$$(7) \quad \frac{dX}{dt} \leq (\mathcal{F} - \mathcal{V})X.$$

PDF Compressor Free Version

Since $\mathcal{R}_0 < 1$, it follows that the linearized differential in equality system (7) is stable whenever $\mathcal{R}_0 < 1$. Thus, it follows by coparison theorem[7], that

$$\lim_{t \rightarrow \infty} (E(t), I(t), H(t), R(t)) \rightarrow (0, 0, 0, 0).$$

Substituting $E(t) = I(t) = H(t) = R(t) = 0$ into (1) shows that $S(t) \rightarrow S^*$ as $t \rightarrow \infty$ for $\mathcal{R}_0 < 1$. Therefore

$$\lim_{t \rightarrow \infty} (E(t), I(t), H(t), R(t)) \rightarrow \varepsilon^*,$$

hence, the DFE of model (1) is G.A.S in $\mathcal{D}_+$ whenever $\mathcal{R}_0 < 1$. □

IV. Endemic equilibrium

The endemic equilibrium point ε^{**} of system (1) is

$$\varepsilon^{**} = (S^{**}, E^{**}, I^{**}, H^{**}, R^{**}),$$

where

$$\begin{aligned} S^{**} &= \frac{\Lambda}{\lambda^{**} + \mu}, & E^{**} &= \frac{k_2}{\sigma} I^{**}, \\ I^{**} &= \frac{S^{**} \lambda^{**} k_3 \mathcal{R}_0}{\beta(\eta k_3 + \alpha)}, & H^{**} &= \frac{\alpha}{k_3} I^{**}, \\ R^{**} &= \frac{\Phi_I k_3 + \Phi_H \alpha}{\mu k_3} I^{**}. \end{aligned}$$

By inserting the above expressions in (2) we have

$$(8) \quad \lambda = \mu(\mathcal{R}_0 - 1),$$

the following result is concluded.

Lemma 1. The model (1) has a unique endemic equilibrium (ε^{**}), whenever $\mathcal{R}_0 > 1$.

Theorem 5. The endemic equilibrium ε^{**} is L.A.S, whenever $\mathcal{R}_0 > 1$.

References

- [1] World Health Organization. COVID-19 weekly epidemiological update (WHO, 13 July 2021) <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiologicalupdate-on-covid-19-13-july-2021>.
- [2] Li, R., Pei, S., Chen, B., Song, Y., Zhang, T., Yang, W., et al. (2020). Substantial undocumented infection facilitates the rapid dissemination of novel coronavirus (SARS-CoV2). Science.
- [3] S. Lynch, Dynamical Systems with Applications using Maple, Springer, Birkhaser, (2010)
- [4] O. Diekmann, J.A.P. Heesterbeek, J.A.J. Metz, On the definition and computation of the basic reproduction ratio $\mathcal{R}_0$ in models for infectious disease in heterogeneous population, J. Math. Biol. 28 (1990) 365-382.
- [5] P. van den Driessche, J. Watmough, Reproduction numbers and subthreshold endemic equilibria for compartmental models of disease transmission, Math. Biosci., 180 (2002), 29-48.
- [6] H. L. Smith, Monotone Dynamical Systems: An Introduction to the Theory of Competitive and Cooperative Systems, American Mathematical Society, 1995.
- [7] V. Lakshmikantham, S. Leela and A. A. Martynyuk, Stability Analysis of Nonlinear Systems, Marcel Dekker Inc, New York and Basel, 41, 1989.

Reconstruction of EEG signal using the thin plate and linear spline radial basis functions

1st Mahboubeh Molavi-Arabshahi¹, 2nd Mobina Majouni²

¹ Department of Mathematics, Iran University of Science and Technology, Iran

² Department of Mathematics, Iran University of Science and Technology, Iran

molavi@iust.ac.ir

Abstract—To understand the complex structure and function of the brain network, the function of the brain must be considered as an integrated system. And using new tools and methods we can correctly analyze the performance of the system.

In this study, brain signal (EEG) reconstruction is performed by interpolation based on radial basis functions (RBF), which is suitable for interpolation for scattered data. Due to the importance of correct recording of EEG signal in this paper, we decided to use radial basis function, especially two linear and spline bases to reconstruct this signal. Also, by comparing these two bases and the factors involved in interpolation, such as the number of data, we choose a more efficient basis for signal analysis.

Keywords— *Electroencephalogram- EEG signal - Radial basis functions (RBF) - Spline basis - Linear basis*

Introduction

Understanding the relationship between different areas of the brain is one of the most important topics in neuroscience. There are various methods same as the signal recording method for recognizing the functional relationship of the brain as well as recording the neuronal activity of its different regions. One of the common methods of signal recording for study of how different areas of the brain respond in response to physiological activities is the use of non-invasive electroencephalographic signal recording (EEG). Studies over the past few decades have shown that the use of electroencephalography, along with appropriate signal processing techniques (including EEG signal interpolation), can provide useful information about normal networks of cognitive processes and disease diagnosis.

This is seen as a major challenge in neuroscience, which temporarily seeks to find a very short time following which the brain processes involved in a task are measured. In this regard, over the past few decades, with the aim of identifying different active areas of the brain, extensive studies have been conducted on brain signals.

Sporns et al., 2010 also demonstrated features of brain network organization in the form of quantitative analysis of modeling tools. The results of their studies provide an overview of how networking works and methods related to the anatomy of the human brain on a large scale [1]. Friston et al., 1994 Nodes can when brain networks are examined on a large scale Represent different areas of the brain. According to him; Depending on the type Total data, links represent descriptive, functional or communications

They are effective in the brain. Also, functional connection as much as correlation It is sometimes dependent on brain activity. Because this connection may be on Occurs between pairs of areas of the brain, unrelated to the anatomy of the body [2]. Considering the mentioned cases and the importance of correct

PDF Compressor Free Version



perception and analysis of EEG signal in timely diagnosis of diseases that can cause irreversible complications and irreversible damage for individuals. In this study using the interpolation of EEG data by basic functions, we reconstructed the mentioned linear radial and spline basis and then introduced the best reconstruction performed [3].

EEG signal Electroencephalography is the recording of electrical activity in the brain. This technique involves receiving a signal by surface electrodes, improving the signal (usually amplifying and removing noise), printing the signal, and analyzing it. The recorded signal can be either directly or after computer processing should be analyzed by a physician or neurologist .

With the help of electroencephalography, it is possible to determine the amount of that activity in different types of brain activity and identify the areas involved in the brain. As a result, the study and analysis of the signal recorded through electroencephalography in a wide range of diagnostic and research applications, such as:

- 1- Diagnosing cerebral brain injury and determining its location
- 2- Investigating epileptic seizures
- 3- Diagnosis of mental disorders
- 4- Study of sleep and its disorders
- 5 - Observation and analysis of brain responses to sensory stimuli and [4].

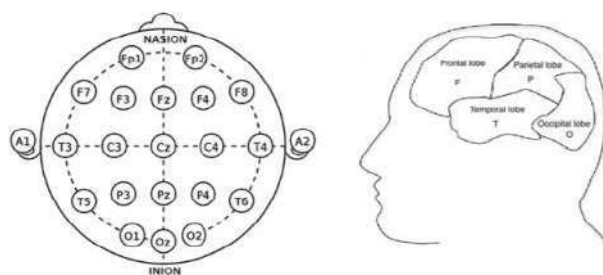


FIG 1. Standard 10-20 system montage. Location and nomenclature of the electrodes: temporal lobe (T), parietal lobe (P), occipital lobe (O), and frontal lobe (F). The odd number corresponds to the left hemisphere and the even number to the right hemisphere

Methodology

Interpolation with radial basis functions:

One of the important discussions of applied mathematics is the approximation of functions. For approximation, a function such as f is usually written as a linear combination of basic (finite) functions, i.e.:

$$f \cong \bar{f} = \sum_{i=1}^n c_i u_i \quad (1)$$

In this relation, $\{u_1, u_2, \dots, u_n\}$ is the basis of definite functions and n is a natural number, and c_i are real coefficients that we must obtain. There are several ways to obtain these coefficients; Here we use



PDF Compressor Free Version



interpolation. In the interpolation method, n distinct nodes are usually considered and by applying the interpolation conditions in n nodes, we form the following relations:

$$\lambda_j = f(x_j) = \bar{f}(x_j) = \sum_{i=1}^n c_i u_i(x_j) \quad 1 \leq j \leq n \quad (2)$$

(At least one of the $\lambda_j \neq 0$).

Equation (1) is a linear system of n equations and n unknowns which the matrix form is $AC = \lambda$.

The matrix A is called the internal matrix. For $AC = \lambda$ to be solvable, the necessary condition is that A be non-singular.

Table 1: Some important radial basis functions

Radial basis function name	$\varphi(r)$	Smoothness
Multiquadric	$\varphi(r) = (r^2 + c^2)^{\frac{1}{2}}$	Smooth
Inverse Multiquadric	$\varphi(r) = (r^2 + c^2)^{-\frac{1}{2}}$	Smooth
Thin-plate-spline	$r \ln(x - x_i)$	Smooth
Linear(spline)	r	Smooth

Obtain radial basis functions

In interpolation with radial basis functions, a function is approximated using a linear combination of unique radial basis functions such as $\phi(\|\cdot\|)$. In other words, the interpolation form with radial basis functions is as follows: [5].

$$s(x) = \sum_{j=1}^n \lambda_j \phi(\|x - x_j\|) \quad (3)$$

Numerical results

To interpret the EEG signal with radial basis functions, we examined 5,000 discrete EEG data obtained from the first 10 seconds of an adult's electroencephalogram [6]. We also examined radial basis functions with two linear and spline bases [7], [8] to find better results. To select the data required for interpolation from among the 5000 primary data, we first selected 1000 data as a multiple of the initial data and interpolated 1000 data with two linear and spline bases.

Then, again, 2500 data were selected from among the initial 5000 data for interpolation with two linear and spline bases, and we compared both mentioned modes to achieve the best result which can be seen as follows:

In Figure (2), we show the EEG signal indicator in the first 10 seconds, based on 5000 primary data with MATLAB software.

PDF Compressor Free Version



Network on Research and Postgraduate Education in Biophysics, Biotechnology and Environmental Health

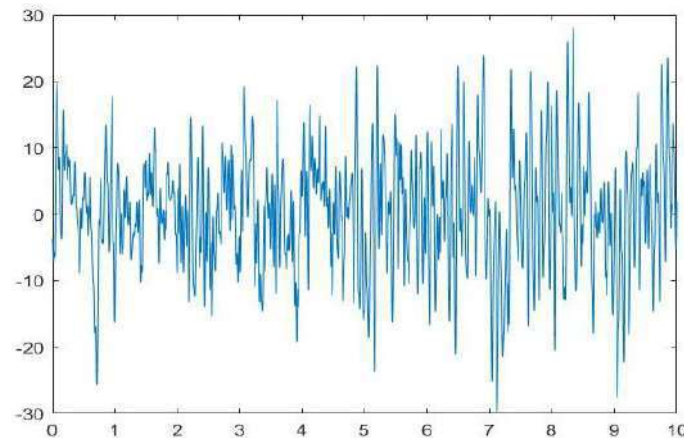


FIG 2. The EEG signal in the first 10 seconds, citing 5000 primary data

Compare the original data with 1000 interpolated data with two linear bases and a spline.

In Figure 3, by selecting 1000 data from 5000 primary data, we plotted the interpolation using two bases of linear spline and thin plate, and also plotted the initial data diagram. As it turns out, the boundary between the main chart and the interpolated chart is small.

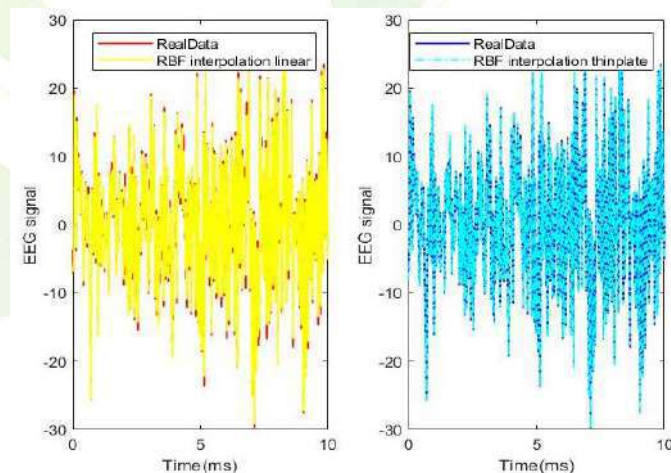


FIG 3. EEG signal diagram with two bases of linear spline and thin plate

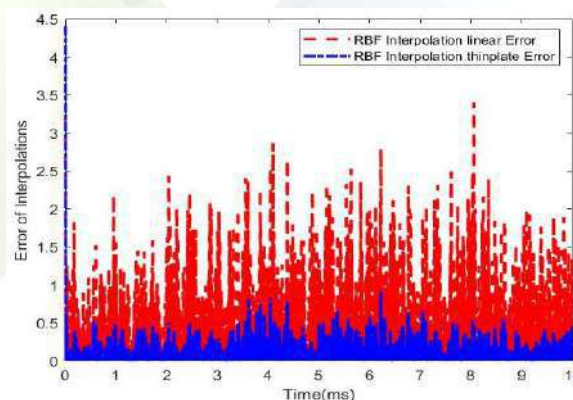


FIG 4. Two interpolation errors with 1000 data and two linear and thin plate are displayed

PDF Compressor Free Version



Interpolation error with the spline basis is less than the linear basis.

Compare the original data with 2500 interpolated data with two linear and spline bases.

In Figure 5, by selecting 2500 data from 5000 primary data, we plot the interpolation using two bases, linear spline and thin plate, and also plot the initial data. As can be seen, the difference between the original data and the internalized data is negligible and the accuracy is much higher than in Figure 3.

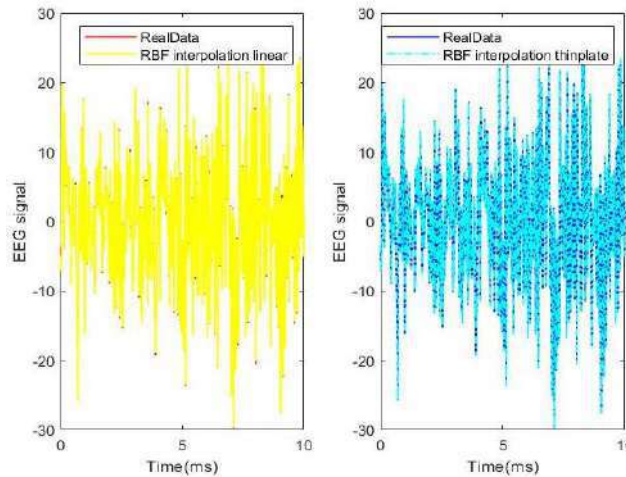


FIG 5. Two interpolation errors with 2500 data and two linear and thin plate are displayed

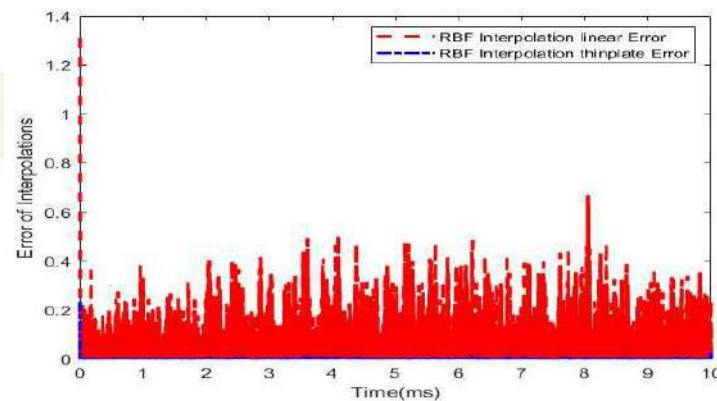


FIG 6. Two interpolation errors with 2500 data and two linear and thin plate are displayed

Interpolation error with the spline basis is less than the linear basis.

Figure 6 shows two interpolation errors performed with 2500 data and two linear and spline pins.

As you can see in the figure 6, the interpolation error with the thin plate basis is less than the linear basis, and because the number of data has increased compared to the previous case, the curve has become more accurate so that the red line related to the spline interpolation has a narrow border that is seen at the bottom of image.

PDF Compressor Free Version



Conclusion

Table 2: Error comparison

Error Number of data	Max error with Linear basis	Max error with Spline basis
۱۰۰۰	۳/۴۰۲۸	۴/۴۰۴۶۴
۲۵۰۰	۱/۳۰۸۶۸	۰/۲۳۳۱۹۱

As shown in Table 2, as the number of data increases, our interpolation becomes more accurate and the overall error with each base of the radial basis functions decreases.

Also, when we used 1000 data for interpolation, the error with the linear basis was reduced, but when the interpolation was done with 2500 data then the interpolation was more accurate, the spline basis calculated a smaller and very good error.

Therefore, with the help of interpolation and reconstruction of basic radial functions, we were able to reconstruct the EEG signal with a very good approximation and low error [۹].

References

- [1] M. Rubinov and O. Sporns, Complex network measures of brain connectivity: Uses and interpretations, Neuroimage, vol. 52, no. 3, pp. 1059–1069, 2010
- [2] K. J. Friston, Functional and effective connectivity in neuroimaging: A synthesis, Hum. Brain Mapp. vol. 2, no. 1–2, pp. 56–78, 1994
- [3] J.C. Carr, R.K. Beatson, J.B. Cherrie, T.J. Mitchell, W.R. Fright, B.C. McCallum and T.R. Evans, “Reconstruction and representation of 3D objects with radial basis functions”, Computer Graphics (SIGGRAPH 2001 proceedings), pp. 67- 76, August 2001.
- [4] M. Sharanreddy and P. K. Kulkarni “Can EEG test help in identifying brain tumor?”, Int Sch Sci Res Innov. 2013;7(11):703-8.
- [5] B.J. Ch Baxter, “The Interpolation Theory of Radial Basis Functions, PhD thesis, Trinity College, Cambridge University, U.K., 1992
- [6] www.physionet.org.
- [7] C-H Bi, L. Geng and X-Z. Zhang, “Cubic spline interpolation-based time-domain equivalent source method for modeling transient acoustic radiation. Elsevier (Journal of Sound and Vibration), 2013 Oct; 332(22): 5939–5952.
- [8] J. Duchon, “Splines minimizing rotation-invariant semi-norms in Sobolev space”, Constructive Theory of Functions of Several Variables, Springer Lecture Notes in Math, 21 (1977), pp. 85-100.
- [9] G.B. Wright, “Radial Basis Function Interpolation: Numerical and Analytical Developments”, University of Colorado, Thesis, 2003

بازسازی سیگنال مغز با استفاده از توابع پایه ای شعاعی اسپلاین هموار و اسپلاین خطی

محبوبه مولوی عربشاهی^{۱*}، مبینا معجونی^۲

^{۱,۲}دانشکده ریاضی، دانشگاه علم و صنعت ایران، تهران، ایران

^۱دانشکده ریاضی، دانشگاه علم و صنعت ایران، تهران، ایران

molavi@iust.ac.ir

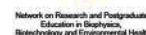
PDF Compressor Free Version



چکیده برای شناخت ساختار و عملکرد پیچیده شبکه مغز، باید عملکرد مغز، به عنوان یک سیستم یکپارچه در نظر گرفته شود الگوهای به دست آمده از عملکرد نواحی مختلف مغز و تکنیک های پردازش آن، مجموعه کاملی از اطلاعات مربوط به ارتباط موجود میان نواحی مغز را گردآوری و با بهره گیری از ابزارها و روش های جدید، به تحلیل صحیح عملکرد سیستم آن می پردازد.

در این پژوهش بازسازی سیگنال مغز (EEG) با درون یابی بر اساس توابع پایه شعاعی (RBF) که برای درون یابی داده های پراکنده مناسب است انجام می شود با توجه به اهمیت ثبت درست سیگنال EEG در این مقاله برآن شدیم تا با استفاده از توابع پایه ای شعاعی به ویژه دو پایه خطی و اسپلاین به بازسازی این سیگنال بپردازیم. همچنین با مقایسه این دو پایه و عوامل دخیل در درونیابی مانند تعداد داده، پایه کارآمد تر برای بررسی و تحلیل سیگنال را انتخاب می کنیم.

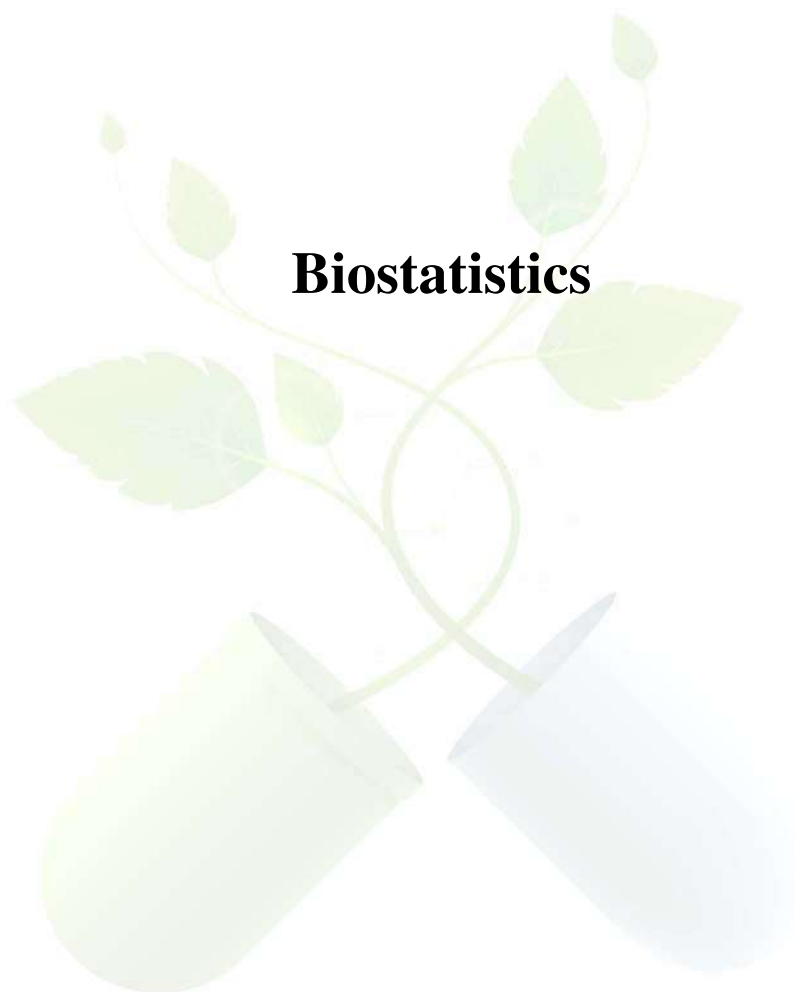
کلید واژگان: الکتروانسفالوگرام - سیگنال EEG - توابع پایه ای شعاعی (RBF) - پایه اسپلاین - پایه خطی



PDF Compressor Free Version



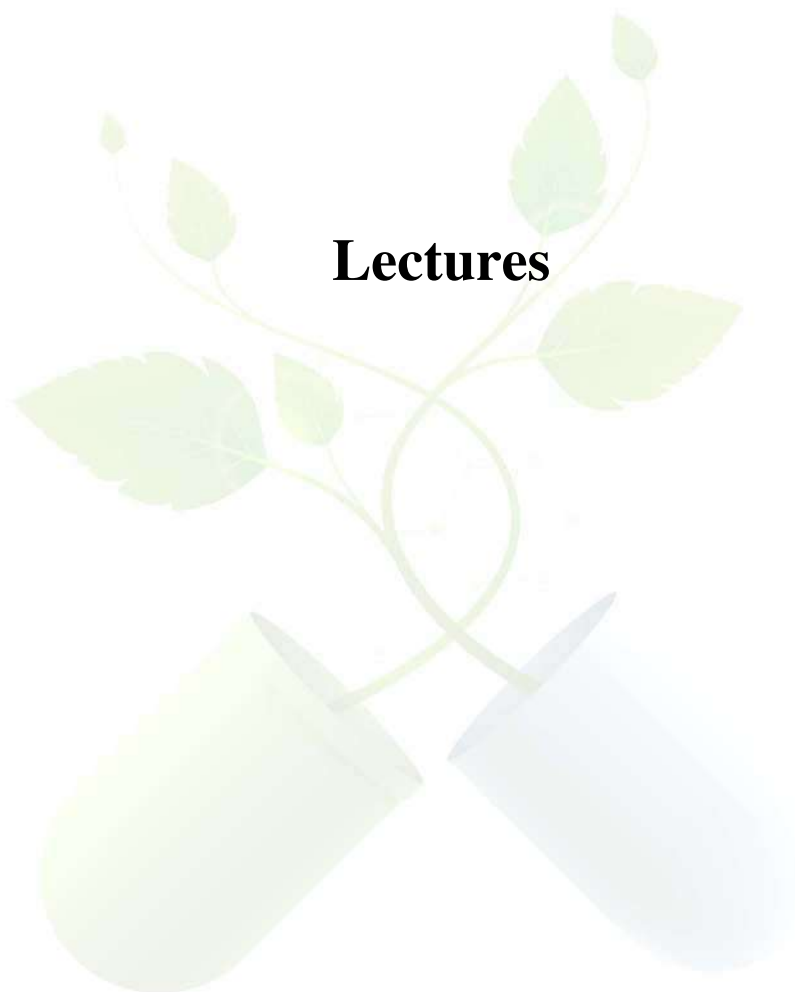
Biostatistics



PDF Compressor Free Version



Lectures



A distribution for remission time of bladder cancer patients

A. Khosravi Tanak

Department of Statistics, Velayat University, Iranshahr, Iran

a.khosravi@velayat.ac.ir

Abstract— In this paper, a three-parameters continuous distribution, namely, Remission Time (RT) distribution is proposed and studied for remission times of bladder cancer data. Some statistical and reliability properties of the distribution including failure rate function, quantile function and moments are derived. The model parameter estimators are obtained using the maximum likelihood technique. Finally, a real data application about the remission time of bladder cancer is used to illustrate the usefulness of the proposed distribution in modeling real data. The characteristics of the RT distribution in fitting to data are compared with the beta generalized Weibull family.

Keywords—remission time, lifetime distribution, beta generalized Weibull distribution, failure rate, maximum likelihood estimation.

I. Introduction

The modeling and analysis of lifetime and remission time data play an important role in a wide variety of scientific and technological fields such as medicine, engineering, agriculture, etc. In the last decades, a considerable amount of research was devoted to the creation of lifetime models that provide an adequate fit to real lifetime data, among them the Weibull distribution extensions have attracted a lot of attention. The Beta Generalized Weibull (BGW) distribution introduced by Singla et al. [1] is a rich class of generalized distributions which has captured a considerable attention over the last years. The probability density function of the five-parameter BGW distribution is given by

$$f(x) = \frac{\alpha\beta\lambda^\beta x^{\beta-1}}{B(a,b)} \left(1 - e^{-(\lambda x)^\beta}\right)^{\alpha a-1} \left\{1 - \left(1 - e^{-(\lambda x)^\beta}\right)^\alpha\right\}^{b-1} e^{-(\lambda x)^\beta}, \quad x > 0, a, b, \alpha, \beta \text{ and } \lambda > 0.$$

Beta Generalized Exponential (BGE) [3], Beta Weibull (BW) [4], Generalized or Exponentiated Weibull (GW or EW) [5], Generalized Rayleigh (GR) [6], Beta Exponential (BE), Generalized Exponential (GE) [7], Weibull (W), Rayleigh (R) and Exponential (E) are well-known sub models of BGW. These relationships are depicted in pictorial form in Fig. 1.

Khosravi et al. [8] used the maximum entropy principle to determine a distribution for modeling income distribution. The probability distribution function of the proposed model is

$$(1) \quad F(x) = 1 - [1 + \alpha(e^{\beta x} - 1)]^{-\frac{1}{\lambda-1}}, \quad x > 0,$$

where α , β and λ are positive-valued parameters. In this paper, we consider the model (1) as a parametric model for remission time distribution and study its reliability properties. We shall refer to the distribution given in (1) as the Remission Time (RT) distribution. If a random variable X has the RT distribution, then we write $X \sim \text{RT}(\alpha, \beta, \lambda)$.

This paper is organized as follows. In Section 2, some properties of the RT distribution such as failure rate and moments are presented. Estimation of the parameters of RT distribution by the method of maximum likelihood are studied in Section 3. In Section 4, a real data life

PDF Compressor Free Version



Network on Research and Postgraduate Education in Biophysics, Biotechnology and Environmental Health

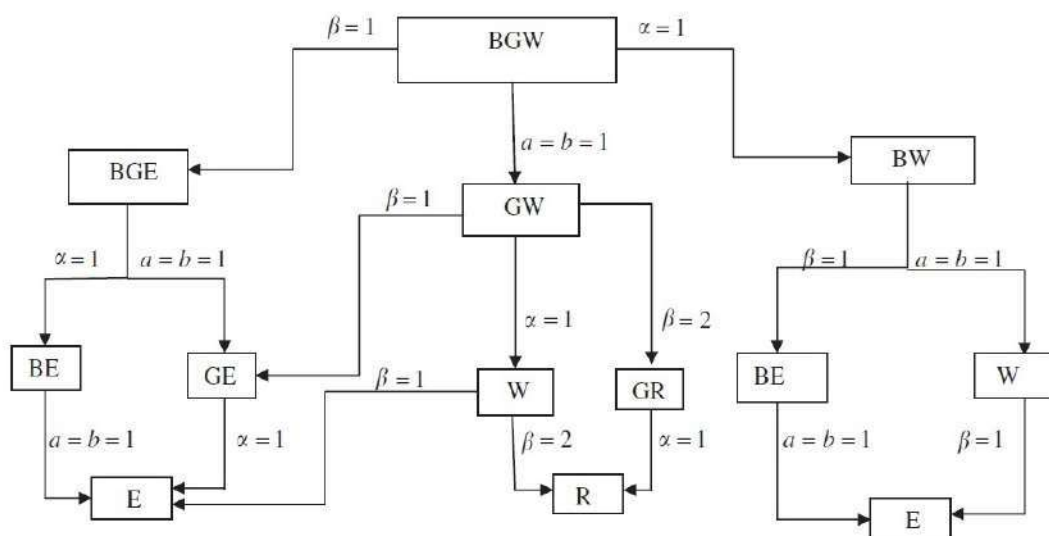


Fig. 1. Sub models of BGW.

application of bladder cancer data are illustrated the potential of RT distribution compared with other distributions.

II. Properties of the distribution

A. Probability density function and failure rate

The probability density function (pdf) of the RT distribution takes the form

$$(2) \quad f(x) = \frac{\alpha\beta}{\lambda-1} e^{\beta x} [1 + \alpha(e^{\beta x} - 1)]^{-\frac{\lambda}{\lambda-1}}, \quad x > 0.$$

where the parameters $\alpha > 0$ and $\lambda > 1$ control the shapes of the distribution and $\beta > 0$ is the scale parameter. The above pdf is asymmetric and skewed. In the range $\alpha \leq \frac{\lambda}{\lambda-1}$, the pdf is unimodal, and attains its global maximum at the value

$$x_{\text{mode}} = \frac{1}{\beta} \log \left(\frac{(1-\alpha)(\lambda-1)}{\alpha} \right).$$

In the range $\alpha > \frac{\lambda}{\lambda-1}$, the pdf is monotone decreasing, and attains its global maximum at the origin (i.e., $x_{\text{mode}} = 0$). At the parameter value $\alpha = 1$, the pdf (2) coincides with the pdf of exponential distribution with mean $\frac{2-\lambda}{\beta(\lambda-1)}$. A schematic illustration of the pdfs of RT distribution with different parameters is depicted in Fig. 2. The inverse of the RT distribution function yields a simple quantile function given by

$$(3) \quad Q(u) = \frac{1}{\beta} \log \left\{ \frac{1}{\alpha} \left[(1-u)^{1-\lambda} - 1 \right] + 1 \right\}, \quad u \in (0, 1).$$

The above function facilitates ready quantile-based statistical modeling [9]. In addition, $Q(u)$ gives a trivial random variable generation: if $U \sim \mathcal{U}(0, 1)$, then

$$X = \frac{1}{\beta} \log \left[\frac{1}{\alpha} (U^{1-\lambda} - 1) + 1 \right],$$

follows RT distribution with parameters α , β , and λ . The median of RT distribution can be derived from (3) by setting $u = 0.5$.

failure rate function plays a key role in Applied Probability [10] and in the Theory of Reliability [11]. The failure rate function of a random variable X is defined as

$$h(x) = \frac{f(x)}{F(x)}.$$

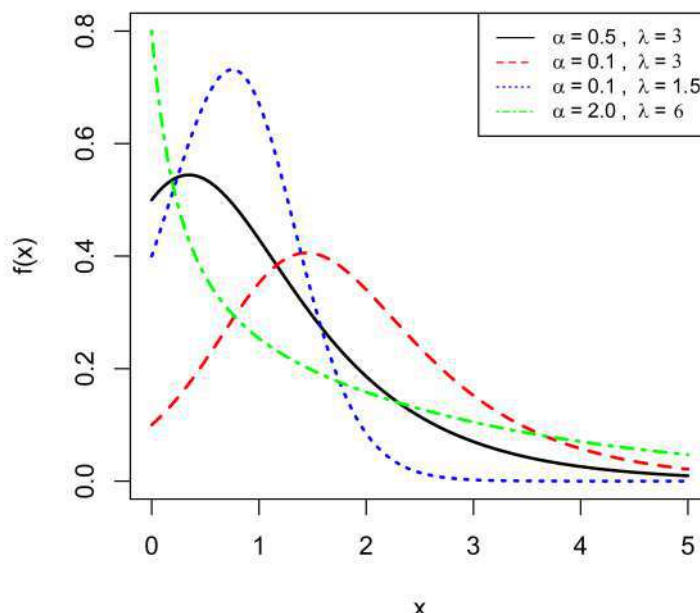


Fig. 2. Probability density function of RT distribution for $\beta = 2$.

Considering the random variable X as a lifetime random variable, the failure rate $h(x)$ represents the likelihood that X be realized right after time x , given that it was not realized up to time x . The failure rate function corresponding to (2) is

$$(4) \quad h(x) = \frac{\alpha\beta}{\lambda-1} e^{\beta x} [1 + \alpha(e^{\beta x} - 1)]^{-1}, \quad x > 0.$$

Clearly, the shape of the failure rate function of RT distribution only depends on α . It is decreasing for $\alpha > 1$, increasing for $\alpha < 1$, and constant for $\alpha = 1$. Plots of the failure rate function for different values of the parameter α are given in Fig. 3.

B. Moments

Some of the most important features and characteristics of a distribution can be obtained by its moments, such as moment generating function, the k th moment, and interested reliability properties such as mean residual lifetime. Let $X \sim \text{RT}(\alpha, \beta, \lambda)$. The k th moment of X exists for $\alpha \leq 1$ and can be obtained as

$$\mu'_k = E(X^k) = \frac{k!(\lambda-1)^k}{\beta^k \alpha^\lambda} {}_{k+1}F_k \left(\frac{1}{\lambda-1}; \frac{\lambda}{\lambda-1}; 1 - \frac{1}{\alpha} \right),$$

where ${}_pF_q$ is the hypergeometric function defined by

$${}_pF_q(c; d; z) = \sum_{j=0}^{\infty} \frac{(c)_j z^j}{(d)_j j!},$$

with the Pochhammer symbol $(c)_j = c(c+1) \cdots (c+j-1)$ for $j \geq 1$ and $(c)_0 = 1$, $c \neq 0$.

The k th central moment of X can be obtained as follows

$$\mu_k = E(X - \mu)^k = \sum_{j=0}^k \binom{k}{j} \mu'_j (-\mu)^{k-j},$$

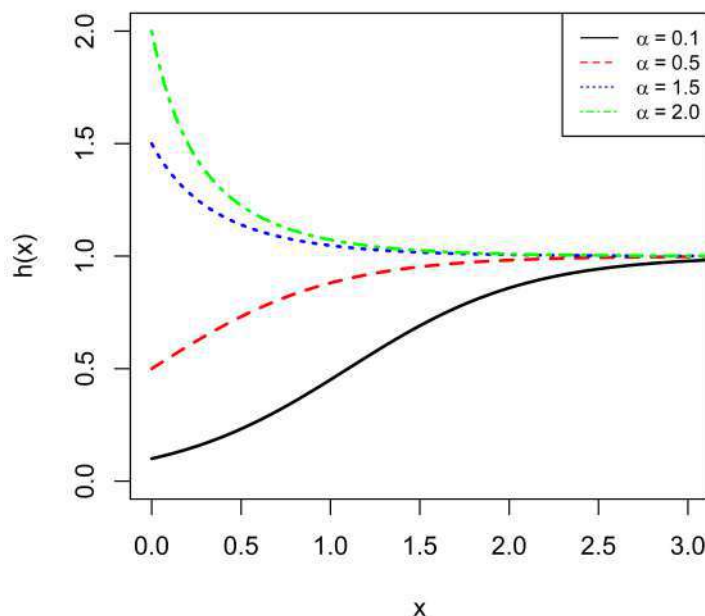


Fig. 3. failure rate function of RT distribution for $\beta = 2, \lambda = 3$.

where $\mu = \mu'_1 = E(X)$. The skewness and kurtosis of X can be obtained by μ_3/σ^3 and μ_4/σ^4 respectively, where σ^2 is $\text{Var}(X)$. Also, the moment generating function of X can be expressed as

$$M_X(t) = E(e^{tX}) = \sum_{j=0}^{\infty} \frac{t^j}{j!} \mu'_j.$$

The mean residual life (mrl) is the expected remaining lifetime given survival up to time t . For a lifetime variable X , the mrl function is defined by

$$m(t) = E(X - t | X \geq t) = \frac{1}{\bar{F}(t)} \int_t^{\infty} \bar{F}(x) dx,$$

provided $E(X)$ is finite. If $X \sim \text{RT}(\alpha, \beta, \lambda)$, then the mrl function of X as

$$m(t) = \frac{\lambda - 1}{\beta \alpha^\lambda} e^{-\frac{\beta t}{\lambda - 1}} [1 + \alpha (e^{\beta t} - 1)] {}_2F_1 \left(\frac{1}{\lambda - 1}; \frac{\lambda}{\lambda - 1}; \frac{\alpha - 1}{\alpha} e^{-\beta t} \right), \alpha \leq 1.$$

Since increasing the failure rate implies decreasing the mean residual life [11], the mrl function of RT distribution is decreasing wherever it is defined ($\alpha \leq 1$).

III. Maximum likelihood estimation

In this section, we consider the estimation of the parameters of the RT distribution by the method of maximum likelihood. Let $x_1, \dots, x_n$ be a random sample of size n of the RT distribution with unknown parameter vector $\theta = (\alpha, \beta, \lambda)^T$. The log-likelihood function for θ based on a given random sample is

$$\ell(\theta) = n \log(\alpha \beta c) + \beta \sum_{i=1}^n x_i - \frac{\lambda}{\lambda - 1} \sum_{i=1}^n \log [1 + \alpha (e^{\beta x_i} - 1)].$$

The maximum likelihood estimates (MLEs) of the unknown parameters are obtained by maximizing $\ell(\theta)$ with respect to θ . The first partial derivatives of $\ell(\theta)$ with respect to the parameters are given

PDF Compressor Free Version

by

$$\begin{aligned}\frac{\partial \ell(\theta)}{\partial \alpha} &= \frac{n}{\alpha} - \frac{\lambda}{\lambda - 1} \sum_{i=1}^n \frac{e^{\beta x_i} - 1}{1 + \alpha(e^{\beta x_i} - 1)}, \\ \frac{\partial \ell(\theta)}{\partial \beta} &= \frac{n}{\beta} + \sum_{i=1}^n x_i - \frac{\lambda}{\lambda - 1} \sum_{i=1}^n \frac{\alpha x_i e^{\beta x_i}}{1 + \alpha(e^{\beta x_i} - 1)}, \\ \frac{\partial \ell(\theta)}{\partial \lambda} &= \frac{-n}{\lambda - 1} + \frac{1}{(\lambda - 1)^2} \sum_{i=1}^n \log [1 + \alpha(e^{\beta x_i} - 1)].\end{aligned}$$

The MLE $\hat{\theta} = (\hat{\alpha}, \hat{\lambda}, \hat{\beta})^T$ of $\theta = (\alpha, \lambda, \beta)^T$ can be obtained by solving the following equations simultaneously:

$$\frac{\partial \ell(\theta)}{\partial \alpha} = \frac{\partial \ell(\theta)}{\partial \beta} = \frac{\partial \ell(\theta)}{\partial \lambda} = 0.$$

There is no closed-form expression for the MLEs, so nonlinear optimization algorithms such as Newton-Raphson iterative technique can be applied to solve the equations and obtain the estimate $\hat{\theta}$ numerically.

Asymptotic inference for θ can be undertaken based on asymptotic normality of $\hat{\theta}$. Under some regular conditions stated in [12] (Chapter 9) that are fulfilled for the parameters in the interior of the parameter space but not on the boundary, the asymptotic distribution of $\sqrt{n}(\hat{\theta} - \theta)$ is multivariate normal $N_3(0, K_{\theta}^{-1})$, where K_{θ} is the expected information matrix. The asymptotic behavior remains valid if $K_{\theta} = \lim_{n \rightarrow \infty} n^{-1} J_n(\theta)$, where $J_n(\theta)$ is the observed information matrix, is replaced by the average sample information matrix evaluated at $\hat{\theta}$, i.e. $n^{-1} J_n(\hat{\theta})$. We have

$$J_n(\theta) = -\frac{\partial^2 \ell(\theta)}{\partial \theta \partial \theta^T} = -\begin{bmatrix} J_{\alpha\alpha} & J_{\alpha\beta} & J_{\alpha\lambda} \\ J_{\alpha\beta} & J_{\beta\beta} & J_{\beta\lambda} \\ J_{\alpha\lambda} & J_{\beta\lambda} & J_{\lambda\lambda} \end{bmatrix}$$

whose elements are

$$\begin{aligned}J_{\alpha\alpha} &= -\frac{n}{\alpha^2} + \frac{\lambda}{\lambda - 1} \sum_{i=1}^n \frac{(e^{\beta x_i} - 1)^2}{[1 + \alpha(e^{\beta x_i} - 1)]^2}, \\ J_{\alpha\beta} &= -\frac{\lambda}{\lambda - 1} \sum_{i=1}^n \frac{x_i e^{\beta x_i}}{[1 + \alpha(e^{\beta x_i} - 1)]^2}, \\ J_{\alpha\lambda} &= \frac{1}{(\lambda - 1)^2} \sum_{i=1}^n \frac{e^{\beta x_i} - 1}{1 + \alpha(e^{\beta x_i} - 1)}, \\ J_{\beta\beta} &= -\frac{n}{\beta^2} - \frac{\alpha\lambda}{\lambda - 1} \sum_{i=1}^n \frac{x_i e^{\beta x_i} + 1 - \alpha}{[1 + \alpha(e^{\beta x_i} - 1)]^2}, \\ J_{\beta\lambda} &= \frac{\alpha}{(\lambda - 1)^2} \sum_{i=1}^n \frac{x_i e^{\beta x_i}}{1 + \alpha(e^{\beta x_i} - 1)}, \\ J_{\lambda\lambda} &= \frac{-n}{(\lambda - 1)^3} + \frac{1}{(\lambda - 1)^5} \sum_{i=1}^n \log [1 + \alpha(e^{\beta x_i} - 1)] - \frac{n}{(\lambda - 1)^2}.\end{aligned}$$

We can use the normal approximation of $\hat{\theta}$ for constructing approximate confidence intervals as well as for testing hypotheses on the model parameters. For example, asymptotic confidence intervals for α, β and λ are given, respectively, by $\hat{\alpha} \pm z_{\tau/2} \widehat{se}(\hat{\alpha})$, $\hat{\beta} \pm z_{\tau/2} \widehat{se}(\hat{\beta})$ and $\hat{\lambda} \pm z_{\tau/2} \widehat{se}(\hat{\lambda})$, where $\widehat{se}(\cdot)$ is the square root of the diagonal element of $J_n(\hat{\theta})^{-1}$ corresponding to each parameter, and $z_{\tau/2}$ is the upper $(\tau/2)$ th percentile of the standard normal distribution.

IV. Fitting the model to remission times data

In the following, we present an application of the proposed three-parameter RT distribution to a real data set. This application will show the flexibility of this distribution in modeling lifetime



Network on Research and Postgraduate Education in Biophysics, Biotechnology and Environmental Health

PDF Compressor Free Version



Network on Research and Postgraduate Education in Biophysics, Biotechnology and Environmental Health

data. The data set represents the remission times (in months) of a random sample of 128 bladder cancer patients ([15]): 0.08, 2.09, 3.48, 4.87, 6.94, 8.66, 13.11, 23.63, 0.20, 2.23, 3.52, 4.98, 6.97, 9.02, 13.29, 0.40, 2.26, 3.57, 5.06, 7.09, 9.22, 13.80, 25.74, 0.50, 2.46, 3.64, 5.09, 7.26, 9.47, 14.24, 25.82, 0.51, 2.54, 3.70, 5.17, 7.28, 9.74, 14.76, 26.31, 0.81, 2.62, 3.82, 5.32, 7.32, 10.06, 14.77, 32.15, 2.64, 3.88, 5.32, 7.39, 10.34, 14.83, 34.26, 0.90, 2.69, 4.18, 5.34, 7.59, 10.66, 15.96, 36.66, 1.05, 2.69, 4.23, 5.41, 7.62, 10.75, 16.62, 43.01, 1.19, 2.75, 4.26, 5.41, 7.63, 17.12, 46.12, 1.26, 2.83, 4.33, 5.49, 7.66, 11.25, 17.14, 79.05, 1.35, 2.87, 5.62, 7.87, 11.64, 17.36, 1.40, 3.02, 4.34, 5.71, 7.93, 11.79, 18.10, 1.46, 4.40, 5.85, 8.26, 11.98, 19.13, 1.76, 3.25, 4.50, 6.25, 8.37, 12.02, 2.02, 3.31, 4.51, 6.54, 8.53, 12.03, 20.28, 2.02, 3.36, 6.76, 12.07, 21.73, 2.07, 3.36, 6.93, 8.65, 12.63, 22.69.

We also fit the BGW family to the data. Table I gives the MLEs of the parameters and the values of the following goodness of fit statistics for the considered models: AIC (Akaike Information Criterion), BIC (Bayesian Information Criterion), and AICc (Akaike second-order corrected Information Criterion). The statistical packages are used by R 4.1.0 to obtain numerical results.

Table I. MLEs of the parameters for the models fitted to given data set and the values of the AIC, BIC and AICc.

Model	MLEs					AIC	BIC	AICc
	a	b	λ	α	β			
5 parameters								
BGW	2.512	0.962	0.307	1.101	0.660	831.34	845.60	831.83
4 parameters								
BGE	0.171	91.54	0.224	32.27	1	832.44	843.85	832.77
BW	2.978	0.734	0.640	1	0.475	829.82	841.23	830.15
3 parameters								
RT	-	-	11.00	0.348	1.170	829.91	838.46	830.10
GW	1	1	1.298	2.023	0.054	830.26	839.18	830.45
BE	1.331	0.284	0.417	1	1	830.94	839.50	831.13
2 parameters								
GE	1	1	0.120	1.209	1	830.16	835.86	830.25

From the values of these statistics, we infer that the three-parameter RT distributions provides a better fit than other distributions for the real data set.

References

- [1] N. Singla, K. Jain, and S.K. Sharma, "The beta generalized Weibull distribution: properties and applications," Reliab. Eng. Syst. Saf. United Kingdom, vol. 102, pp. 5–15, 2012.
- [2] S. Nadarajah, G. M. Cordeiro, and E. M. Ortega, "The exponentiated Weibull distribution: a survey" Stat. Pap. United States, vol. 54, pp. 839–877, 2013.
- [3] W. Barreto-Souza, A. H. Santos, and G.M. Cordeiro, "The beta generalized exponential distribution," J. Stat. Comput. Simul. United Kingdom, vol. 80, pp. 159–172, 2010.
- [4] C. Lee, F. Famoye, and O. Olumolade, "Beta-Weibull distribution: some properties and applications to censored data," J. Mod. Appl. Stat. Methods, United States, vol. 6, pp. 17, 2007.
- [5] G. S. Mudholkar, D. K. Srivastava, G. D. Kollia, "A generalization of the Weibull distribution with application to the analysis of survival data," J. Am. Stat. Assoc. United Kingdom, vol. 91, pp. 1575–83, 1996.
- [6] D. Kundu and M. Z. Raqab, "Generalized Rayleigh distribution: different methods of estimations," Comput. Stat. Data Anal. Netherlands, vol. 49, pp. 187–200, 2005.
- [7] R. D. Gupta and D. Kundu, "Theory and methods: Generalized exponential distributions," Aust. N. Z. J. Stat. United Kingdom, vol. 41, pp. 173–188, 1999.
- [8] A. Khosravi Tanak, G. R. Mohtashami Borzadaran, and J. Ahmadi, "Entropy maximization under the constraints on the generalized Gini index and its application in modeling income distributions," Physica A, Netherlands, vol. 438, pp. 657–666, 2015.
- [9] W. G. Gilchrist, Statistical Modelling with Quantile Functions, Chapman and Hall/CRC, Boca Raton, LA. 2001.
- [10] S. M. Ross, Introduction to Probability Models, Academic press, Boston, 2002.
- [11] R. E. Barlow and F. Proschan, Mathematical Theory of Reliability. Society for Industrial and Applied Mathematics, Philadelphia, PA. 1996.
- [12] D. R. Cox and D.V. Hinkley, Theoretical Statistics, Chapman and Hall, London, 1974.
- [13] K. Xu, M. Xie, L. C. Tang, and S. L. Ho, "Application of neural networks in forecasting engine systems reliability," Appl. Soft Comput. Netherlands, vol. 2, pp. 255–268, 2003.

PDF Compressor Free Version

- [14] M. V. Aarset, "How to identify bathtub failure rate," IEEE Trans. Reliab. United States, vol. 36 pp. 106–108, 1987.
- [15] E. T. Lee and J. W. Wang, Statistical Methods for Survival Data Analysis, third ed. Wiley, New York, 2003.
- [16] S. Nadarajah, S. Kotz, "The beta exponential distribution," Reliab. Eng. Syst. Saf. United Kingdom, vol.91, pp. 689–697, 2006.
- [17] J. M. F. Carrasco, E. M. M. Ortega, and G. M. Cordeiro, "A generalized modified Weibull distribution for lifetime modeling," Comput. Stat. Data Anal. Netherlands, vol. 53, vol. 450–462, 2008.
- [18] F. Famoye, C. Lee, and O. Olumolade, The beta-Weibull distribution, J. Stat. Theory Appl. United States, vol. 4, pp. 121–136, 2005.
- [19] R. R. Pescim, C. G. B. Demétrio, G. M. Cordeiro, E. M. M. Ortega, and M. R. Urbano, "The beta generalized half-normal distribution," Comput. Stat. Data Anal. Netherlands, vol. 54, pp. 945–957, 2010.



Modeling survival times of the COVID-19 patients with a new distribution

A. Khosravi Tanak

Department of Statistics, Velayat University, Iranshahr, Iran

a.khosravi@velayat.ac.ir

Abstract— Over the past months, the spread of Coronavirus disease 2019 (COVID-19) epidemic has caused tremendous damage worldwide, and unstable many countries economically. Many studies have shown the potential of statistical distributions in modeling data in applied sciences, especially in medical science. In this paper, we propose a new continuous distribution and use it for modeling survival times of COVID-19 patients. We obtain the model parameters estimators using the maximum likelihood method. Finally, we demonstrate the effectiveness and utility of the proposed model by modeling COVID-19 patients data. The characteristics of the model in fitting to data are compared with the beta generalized Weibull family.

Keywords—survival time, lifetime distribution, beta generalized Weibull distribution, hazard rate, maximum likelihood estimation.

I. Introduction

The modeling and analysis of lifetimes data play an important role in a wide variety of scientific and technological fields, especially medical science. In the last decades, a considerable amount of research was devoted to the creation of models that provide an adequate fit to real lifetime data, among them the Weibull distribution extensions have attracted a lot of attention (for example see [1, 2, 3, 4, 5]). Khosravi et al. [6] introduce a distribution for modeling income distribution using the maximum entropy principle. The probability distribution function of the proposed model is

$$(1) \quad F(x) = 1 - [1 + \alpha(e^{\beta x} - 1)]^{-\frac{1}{\lambda-1}}, x > 0,$$

where α , β and λ are positive-valued parameters. In this paper, we consider a re-parameterized exponentiated form of (1) as

$$(2) \quad G(x) = \left(1 - [1 + \alpha(e^{\beta x} - 1)]^{-\lambda}\right)^{\theta}, x > 0, \alpha, \beta, \lambda, \theta > 0.$$

We shall refer to the distribution given in (1) as the Exponentiated Life Time (ELT) distribution. If a random variable X has the ELT distribution, then we write $X \sim \text{ELT}(\alpha, \beta, \lambda, \theta)$.

This paper is organized as follows. In Section 2, we present some properties of the ELT distribution and its failure rate function. Estimation of the parameters of ELT distribution by the method of maximum likelihood are studied in Section 3. In Section 4, we illustrate the potential of ELT distribution compared with other distributions by two real data applications of COVID-19 data.

II. Probability density function and failure rate

According to (2), the probability density function (pdf) of the ELT distribution takes the form

$$(3) \quad g(x) = \alpha\beta\lambda\theta e^{\beta x} [1 + \alpha(e^{\beta x} - 1)]^{-\lambda-1} \left(1 - [1 + \alpha(e^{\beta x} - 1)]^{-\lambda}\right)^{\theta-1}, x > 0,$$

PDF Compressor Free Version

where the parameters α , λ and θ are positive shape parameters of the distribution and $\beta > 0$ is the scale parameter. Some possible behaviors of the pdf of the ELT distribution for $\beta = 2$ are shown in Fig. 1. The plots are sketched for $\alpha = 0.8, \lambda = 0.9, \theta = 1.8$ (red-line), $\alpha = 0.02, \lambda = 1.2, \theta = 1.6$ (green-line), $\alpha = 0.1, \lambda = 0.5, \theta = 0.6$ (black-line), $\alpha = 1.8, \lambda = 0.1, \theta = 0.5$ (blue-line). The inverse

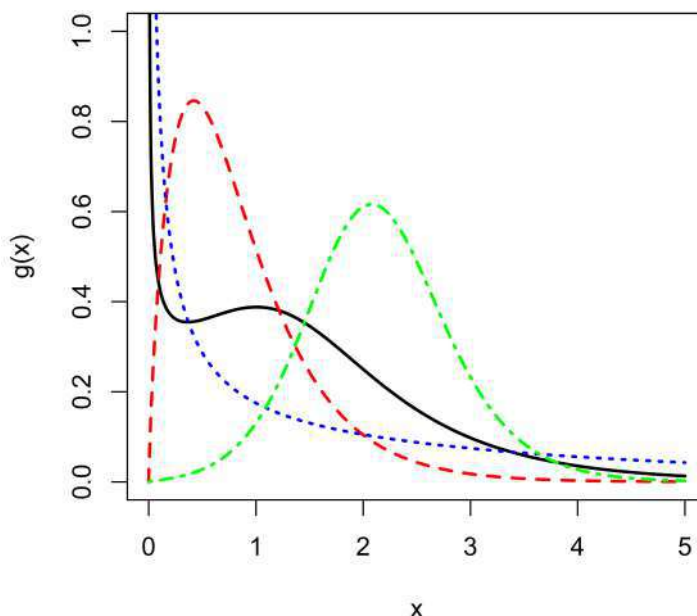


Fig. 1. Different probability density plots of the ELT distribution.

of the ELT distribution function yields a quantile function given by

$$(4) \quad Q(u) = \frac{1}{\beta} \log \left\{ \frac{1}{\alpha} \left[\left(1 - u^{\frac{1}{\theta}} \right)^{-\frac{1}{\lambda}} - 1 \right] + 1 \right\}, \quad u \in (0, 1).$$

The above function facilitates ready quantile-based statistical modeling [7]. In addition, $Q(u)$ gives a trivial random variable generation: if $U \sim \mathcal{U}(0, 1)$, then

$$X = \frac{1}{\beta} \log \left\{ \frac{1}{\alpha} \left[\left(1 - U^{\frac{1}{\theta}} \right)^{-\frac{1}{\lambda}} - 1 \right] + 1 \right\},$$

follows ELT distribution with parameters α , β , λ and θ . The median of ELT distribution can be derived from (4) by setting $u = 0.5$.

hazard rate function plays a key role in Applied Probability [8] and in the Theory of Reliability [9]. The hazard rate function of a random variable X is defined as

$$h(x) = \frac{f(x)}{\bar{F}(x)}.$$

Considering the random variable X as a lifetime random variable, the failure rate $h(x)$ represents the likelihood that X be realized right after time x , given that it was not realized up to time x . Some possible behaviors of the hazard rate function of the ELT distribution for $\beta = 2$ are shown in Fig. 2. The plots are sketched for $\alpha = 0.8, \lambda = 0.9, \theta = 1.8$ (red-line), $\alpha = 1.5, \lambda = 0.6, \theta = 0.6$ (green-line) and $\alpha = 0.05, \lambda = 1.2, \theta = 0.08$ (black-line). From the plots provided in Fig. 2, we can see that the proposed model captures different important behaviors of the hazard rate function such as increasing, decreasing and bathtub shapes.

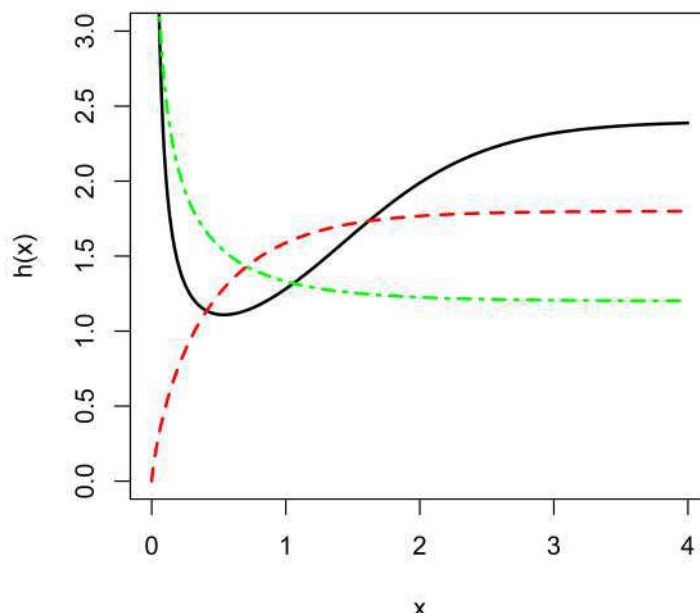


Fig. 2. Different hazard rate plots of the ELT distribution.

III. Maximum likelihood estimation

In this section, we consider the estimation of the parameters of the RT distribution by the method of maximum likelihood. Let $x_1, \dots, x_n$ be a random sample of size n of the RT distribution with unknown parameter vector $\theta = (\alpha, \beta, \lambda, \theta)^T$. The log-likelihood function for θ based on a given random sample is

$$\begin{aligned} \ell(\theta) = & n \log(\alpha \beta \lambda \theta) + \beta \sum_{i=1}^n x_i - (\lambda + 1) \sum_{i=1}^n \log [1 + \alpha (e^{\beta x_i} - 1)] \\ & + (\theta - 1) \sum_{i=1}^n \log \left(1 - [1 + \alpha (e^{\beta x_i} - 1)]^{-\lambda} \right). \end{aligned}$$

The maximum likelihood estimates (MLEs) of the unknown parameters are obtained by maximizing $\ell(\theta)$ with respect to θ . The first partial derivatives of $\ell(\theta)$ with respect to the parameters are given by

$$\begin{aligned} \frac{\partial \ell(\theta)}{\partial \alpha} &= \frac{n}{\alpha} - (\lambda + 1) \sum_{i=1}^n \frac{e^{\beta x_i} - 1}{1 + \alpha (e^{\beta x_i} - 1)} + (\theta - 1) \sum_{i=1}^n \frac{\lambda (e^{\beta x_i} - 1) [1 + \alpha (e^{\beta x_i} - 1)]^{-\lambda-1}}{1 - [1 + \alpha (e^{\beta x_i} - 1)]^{-\lambda}}, \\ \frac{\partial \ell(\theta)}{\partial \beta} &= \frac{n}{\beta} + \sum_{i=1}^n x_i - (\lambda + 1) \sum_{i=1}^n \frac{\alpha x_i e^{\beta x_i}}{1 + \alpha (e^{\beta x_i} - 1)} + (\theta - 1) \sum_{i=1}^n \frac{\lambda \alpha x_i e^{\beta x_i} [1 + \alpha (e^{\beta x_i} - 1)]^{-\lambda-1}}{1 - [1 + \alpha (e^{\beta x_i} - 1)]^{-\lambda}}, \\ \frac{\partial \ell(\theta)}{\partial \lambda} &= \frac{n}{\lambda} - \sum_{i=1}^n \log [1 + \alpha (e^{\beta x_i} - 1)] + (\theta - 1) \sum_{i=1}^n \frac{[1 + \alpha (e^{\beta x_i} - 1)]^{-\lambda} \log \left(1 - [1 + \alpha (e^{\beta x_i} - 1)]^{-\lambda} \right)}{1 - [1 + \alpha (e^{\beta x_i} - 1)]^{-\lambda}}, \\ \frac{\partial \ell(\theta)}{\partial \theta} &= \frac{n}{\theta} + \sum_{i=1}^n \log \left(1 - [1 + \alpha (e^{\beta x_i} - 1)]^{-\lambda} \right). \end{aligned}$$

PDF Compressor Free Version

The MLE $\hat{\theta} = (\hat{\alpha}, \hat{\beta}, \hat{\lambda}, \hat{\theta})^T$ of $\theta = (\alpha, \beta, \lambda, \theta)^T$ can be obtained by solving the following equations simultaneously:

$$\frac{\partial \ell(\theta)}{\partial \alpha} = \frac{\partial \ell(\theta)}{\partial \beta} = \frac{\partial \ell(\theta)}{\partial \lambda} = \frac{\partial \ell(\theta)}{\partial \theta} = 0.$$

There is no closed-form expression for the MLEs, so nonlinear optimization algorithms such as Newton-Raphson iterative technique can be applied to solve the equations and obtain the estimate $\hat{\theta}$ numerically.

IV. Applications to COVID-19 data sets

The main interest of the derivation of the ELT distribution is its use in data analysis objectives, which makes it useful in many fields, particularly, in the fields dealing with lifetime analysis. Here, this feature is illustrated by taking two sets of data related to COVID-19 epidemic events. For the computation of the numerical results, we use the numerical Newton-Raphson iteration procedure with optim() R-function with the argument method = "BFGS" to estimate the model parameters.

We illustrate the best fitting power of the ELT as compared with well-known lifetime competitive distributions. The Beta Generalized Weibull (BGW) distribution introduced by Singla et al. [1] is a rich class of generalized distributions which has captured a considerable attention over the last years. The probability density function of the five-parameter BGW distribution is given by

$$f(x) = \frac{\alpha \beta \lambda^\beta x^{\beta-1}}{B(a, b)} \left(1 - e^{-(\lambda x)^\beta}\right)^{\alpha-1} \left\{1 - \left(1 - e^{-(\lambda x)^\beta}\right)^\alpha\right\}^{b-1} e^{-(\lambda x)^\beta}, \quad x > 0, a, b, \alpha, \beta \text{ and } \lambda > 0.$$

Beta Generalized Exponential (BGE), Beta Weibull (BW), Generalized or Exponentiated Weibull (GW or EW), Generalized Rayleigh (GR), Beta Exponential (BE), Generalized Exponential (GE), Weibull (W), Rayleigh (R) and Exponential (E) are well-known sub models of BGW. We show that the ELT distribution provides the best fit to the lifetime data related to the COVID-19 epidemic. The term "best fit" is used in the sense that the proposed model has smaller values of the goodness of fit criterion selected for comparison. These criterion consist of some discrimination measures. These measures are

- The AIC (Akaike information criterion)

$$AIC = 2k - 2\hat{\ell},$$

- The CAIC (Corrected Akaike information criterion)

$$CAIC = \frac{2nk}{n-k-1} - 2\hat{\ell},$$

- The BIC (Bayesian information criterion)

$$BIC = k \log(n) - 2\hat{\ell},$$

where $\hat{\ell}$ is the value of the log-likelihood function with the MLEs, k refers to the number of parameters of the model, and n is the sample size.

A. Survival times of the COVID-19 patients data

In this subsection, we consider the survival times (in days) of patients suffering from the COVID-19 epidemic in China. The considered data set representing the survival times of patients from the time admitted to the hospital until death. Among them, a group of fifty-three (53) COVID-19 patients were found in critical condition in hospital from January to February 2020. Among them, 37 patients (70%) were men and 16 women (30%). 40 patients (75%) were diagnosed with chronic diseases, especially including high blood pressure, and diabetes. 47 patients (88%) had common clinical symptoms of the flu, 42 patients (81%) were coughing, 37 (69%) were short of breath, and 28 patients (53%) had fatigue. 50 (95%) patients had bilateral pneumonia showed by the chest computed tomographic scans. The data set is given by [5]: 0.054, 0.064, 0.704, 0.816, 0.235, 0.976, 0.865, 0.364, 0.479, 0.568, 0.352, 0.978, 0.787, 0.976, 0.087, 0.548, 0.796, 0.458, 0.087, 0.437, 0.421, 1.978, 1.756, 2.089, 2.643, 2.869, 3.867, 3.890, 3.543, 3.079, 3.646, 3.348, 4.093, 4.092, 4.190, 4.237, 5.028, 5.083, 6.174, 6.743, 7.274, 7.058, 8.273, 9.324, 10.827, 11.282, 13.324, 14.278, 15.287, 16.978, 17.209, 19.092, 20.083.



PDF Compressor Free Version

Table I gives the MLEs of the parameters and the values of the goodness of fit statistics for the considered models. From the values of these statistics, we infer that the four-parameter ELT distributions provides a better fit than other distributions for the first data set. From the values

Table I. MLEs of the parameters for the models fitted to the first data set and the values of the AIC, CAIC and BIC.

Model	MLEs					AIC	CAIC	BIC
	a	b	λ	α	β			
5 parameters								
BGW	0.1441	0.1003	1.208	6.700	1.127	272.49	273.77	282.34
4 parameters								
ELT	$\theta = 4.590$	—	0.3367	124.1	0.5139	271.00	271.83	278.88
BGE	4.783	3.156	0.0377	0.2068	1	274.20	275.03	282.08
BW	0.8789	0.8031	0.2697	1	0.8532	274.77	275.60	282.65
3 parameters								
GW	1	1	0.2069	0.8793	0.8544	272.77	273.26	278.68
BE	0.6908	0.9597	0.1700	1	1	272.84	273.33	278.75

of these statistics, we infer that the three-parameter RT distributions provides a better fit than other distributions for the real data set.

B. Second real data set

This data is reported in (<https://www.worldometers.info/coronavirus/country/china/>) which represents daily new deaths due to COVID-19 in China from 23 January to 28 March. The data are: 8, 16, 15, 24, 26, 26, 38, 43, 46, 45, 57, 64, 65, 73, 73, 86, 89, 97, 108, 97, 146, 121, 143, 142, 105, 98, 136, 114, 118, 109, 97, 150, 71, 52, 29, 44, 47, 35, 42, 31, 38, 31, 30, 28, 27, 22, 17, 22, 11, 7, 13, 10, 14, 13, 11, 8, 3, 7, 6, 9, 7, 4, 6, 5, 3, 5.

Table II gives the MLEs of the parameters and the values of the goodness of fit statistics for the considered models. From the values of these statistics, we infer that the four-parameter ELT distributions provides a better fit than other distributions for the second data set, too.

Table II. MLEs of the parameters for the models fitted to the second data set and the values of the AIC, CAIC and BIC.

Model	MLEs					AIC	CAIC	BIC
	a	b	λ	α	β			
5 parameters								
BGW	0.2619	0.0885	0.1469	6.288	1.162	651.60	652.60	662.55
4 parameters								
ELT	$\theta = 0.8336$	—	0.0001	0.0043	4.410	648.21	648.87	656.97
BGE	0.2850	0.0934	0.2124	11.562	1	649.35	650.01	658.11
BW	1.687	0.0831	0.2391	1	1.0046	652.93	653.59	661.69
3 parameters								
GW	1	1	0.0184	0.9345	1.1362	652.96	653.35	659.53
BE	1.1511	0.7547	0.0288	1	1	653.04	653.42	659.61

References

- [1] N. Singla, K. Jain, and S.K. Sharma, "The beta generalized Weibull distribution: properties and applications," Reliab. Eng. Syst. Saf. United Kingdom, vol. 102, pp. 5–15, 2012.
- [2] W. Barreto-Souza, A. H. Santos, and G.M. Cordeiro, "The beta generalized exponential distribution," J. Stat. Comput. Simul. United Kingdom, vol. 80, pp. 159–172, 2010.
- [3] C. Lee, F. Famoye, and O. Olumolade, "Beta-Weibull distribution: some properties and applications to censored data," J. Mod. Appl. Stat. Methods, United States, vol. 6, pp. 17, 2007.

PDF Compressor Free Version

- [4] F.A. Bhatti, S. Mirzaei Salehabadi, G.G. Hamedani, "On Burr III-Inverse Weibull Distribution with COVID-19 Applications," J. Iran. Stat. Soc. Iran, vol. 20(1), pp. 101–121, 2021.
- [5] X. Liu, Z. Ahmad, A.M. Gemeay, A.T. Abdulrahman, E.H. Hafez, and N. Khalil, "Modeling the survival times of the COVID-19 patients with a new statistical model: A case study from China", Plos one, vol. 16(7), e0254999, 2021.
- [6] A. Khosravi Tanak, G. R. Mohtashami Borzadaran, and J. Ahmadi, "Entropy maximization under the constraints on the generalized Gini index and its application in modeling income distributions," Physica A, Netherlands, vol. 438, pp. 657–666, 2015.
- [7] W. G. Gilchrist, Statistical Modelling with Quantile Functions, Chapman and Hall/CRC, Boca Raton, LA. 2001.
- [8] S. M. Ross, Introduction to Probability Models, Academic press, Boston, 2002.
- [9] R. E. Barlow and F. Proschan, Mathematical Theory of Reliability. Society for Industrial and Applied Mathematics, Philadelphia, PA. 1996.



Factor Analysis and Reliability Evaluation of the Iranian Version of GHQ-12 Questionnaire

1st Mahtab Mehrabbeik¹, 2nd *Farnaz Ghassemi²

¹ Department of Biomedical Engineering, Amirkabir University of Technology, Tehran, Iran

² Department of Biomedical Engineering, Amirkabir University of Technology, Tehran, Iran

Ghassemi@aut.ac.ir

Abstract— One of the most potent tools in screening mental health conditions is the 12-item General Health Questionnaire (GHQ-12). This article aims to investigate the factor analysis and test the reliability of the Iranian version of GHQ-12. So, using the translated version of GHQ-12 (Iranian version) along with demographic questions, data were collected from 106 university students in Tehran and Semnan. Each questionnaire was scored using the C-GHQ method. The reliability of the GHQ-12 was tested by assessing Cronbach's alpha coefficient. Finally, to analyze the factor structure of the GHQ-12 questionnaire, the principal component analysis was performed using the varimax factor solution. The obtained data were analyzed by SPSS-26 software. The results show that the mean score of the GHQ-12 questionnaire is 3.5377, with a standard deviation of 3.4370. The reliability test of the questionnaire represents a satisfactory result, as Cronbach's alpha was obtained 0.872. The result of factor analysis shows a three-factor structure for GHQ-12, which contains 60.047% of the total variance. In conclusion, based on the results, the Iranian version of the GHQ-12 questionnaire is reliable and has good structural characteristics using the C-GHQ scoring method to measure general mental health quality.

Keywords— Factor Analysis, General Health Questionnaire, Iran, Reliability, University Students.

I. Introduction

As the World Health Organization (WHO) defines, mental health is one of the aspects of general health. Most people around the world are suffering from different types of mental health problems, and the statistics show the rising growth of these problems. It is necessary to utilize an appropriate tool to study mental health conditions [1]. General Health Questionnaire (GHQ) is one of the most powerful tools to study the general mental health condition. Goldberg designed the original version of the GHQ in 1972 in England. Today, shortened versions of GHQ, including 30-item GHQ (GHQ-30), 28-item GHQ (GHQ-28), 20-item GHQ (GHQ-20), and 12-item GHQ (GHQ-12), are available which can be used for different statistical societies [1, 2].

In recent years, GHQ-12 was taken into consideration due to its simplicity, brevity, and convenience of filling. Therefore, GHQ was translated into 20 different languages, such as Persian, Turkish, and Spanish. GHQ has been studied for different age categories, different illnesses, and also different occupations [3-6]. The last version of GHQ, which is called GHQ-12, has 12 items which represent the ability to concentrate, sleeplessness, feeling of being helpful, the capability of making decisions, being under pressure, inability to overcome the difficulties, enjoying the daily activities, ability to encounter the problems, feeling depressed and unhappy, losing the self-confidence, feeling unworthy, and feeling reasonable happiness during the last few weeks, respectively. Each item of the GHQ-12 is dedicated to four options. Also, GHQ-12 contains six positive and six negative questions that are independent of each other [7]. Different types of scoring methods are proposed for this questionnaire in the literature. One of the recommended methods is C-GHQ, which is proposed by Child and Jones to disambiguate the negative questions. The total score of GHQ-12 can be ranging from 0 to 12 by the mentioned scoring method [1].

Many studies have investigated the reliability and factor structure of the GHQ-12. The two-factor structure is the most popular factor structure for GHQ-12. For example, In 1994, Politi *et al.* (Cronbach's alpha=0.81) investigated the internal consistency, validity, and factor structure of GHQ-12 on 18-year-old Italian males [8]. They identified the two-factor structure in GHQ-12 named 'general dysphoria' and 'social

PDF Compressor Free Version



dysfunction.' Also, In 2007, Hu *et al.* investigated whether the GHQ-12 can determine the positive mental health states [7]. The results represented a consistent and reproducible factor structure in the British Household Panel Survey (BHS) and the Health Survey for England (HSE) datasets. The two-factor structure corresponded to 'symptoms of mental disorder' and 'positive mental health' was found for GHQ-12. In the same year, Toyabe *et al.* studied the factor structure of GHQ-12 on the Japanese people who have experienced the Niigata-Chuetsu earthquake in 2004 [9]. The results showed a two-factor structure of GHQ-12. In 2014, the factor structure of GHQ-12 was explored on university students of Tehran by Najarkolaei *et al.* [10]. Based on their report, a two-factor structure was found for GHQ-12. Moreover, Qin *et al.* (Cronbach's $\alpha=0.9$) and Pozo *et al.* (Cronbach's $\alpha=0.84$) studied the reliability and factor structure of GHQ-12 in 2018 and 2020 [11, 12]. They found the GHQ-12 a reliable instrument, and also, a two-factor structure was obtained for GHQ-12. Although the two-factor structure was the most prevalent factor structure for GHQ-12 in literature, the one, and three-factor structures have also been presented. For example, in 2010, Zulkefly and Baharudin (Cronbach's $\alpha = 0.7$) used GHQ-12 to evaluate Malaysian college students' mental health status [13]. They reported the three-factor structure of GHQ-12, namely 'psychological distress,' 'social and emotional dysfunction,' and 'cognitive disorders.' Moreover, in 2020, Pérez *et al.* investigated the factor structure of GHQ-12 on 16-year-old students of Madrid schools [14]. A one-factor structure was found for GHQ-12 using an optimized parallel analysis. Recently, in 2021, Lee and Kim (Cronbach's $\alpha = 0.86$) found a three-factor structure for GHQ-12 [15]. The studied population was Korean early childhood teachers. The validity and reliability of the Iranian version of the GHQ-12 have previously been studied by Ebadi *et al.* (Cronbach's $\alpha=0.87$), Montazeri *et al.* (Cronbach's $\alpha=0.87$), and Tagharrobi *et al.* (Cronbach's $\alpha=0.79$) in 2002, 2003, and 2015, respectively [1, 2]. It was confirmed that the Iranian version of GHQ-12 is consistent and reliable enough to be used in the general Iranian population. Moreover, according to their published results, the two-factor structure was found for GHQ-12 on different types of datasets.

Although the GHQ-12 has been highly recommended as a suitable screening instrument for measuring mental health conditions, a different factor structure has been reported for it, depending on the types of population. Hence, the goal of this study is to investigate the factor structure of the Iranian version of GHQ-12 on university students. Moreover, the reliability of the GHQ-12 was also studied in the collected database.

II. Materials and Method

I. Sampling and Sample Characteristics

In this study, GHQ-12 was used to collect the data. The data was collected from 106 university students in Tehran and Semnan through the convenience sampling method in a self-reporting way. After collecting the data, the C-GHQ scoring method was performed to score each questionnaire in a range of 0 to 12. It is worth mentioning that a higher score represents a worse mental health condition [1]. In the C-GHQ method, the two first options of each item of GHQ-12 receive 0, and the second two options receive one as the item's score. The total score was obtained by the summation of all the items' scores, which is a number in the range 0-12. Besides, the demographic information was collected from the participants, which include gender (female or male), grade (Bachelor, Master, or Doctorate), residency (Tehran or other), height (in centimeter), and weight (in kilogram). By using the height and weight of each individual, the Body Mass Index (BMI) was calculated. The data was analyzed through the SPSS-26 software.

II. Descriptive Analysis

Descriptive analysis was performed to determine the distribution of questionnaire scores of university students. The normality of the distributions was checked using the Kolmogorov-Smirnov test. An independent T-Test can be performed if the distribution of the score is normal. Otherwise, the Wilcoxon Rank-Sum Test can be performed to determine if the GHQ-12 scores vary across the two groups of females and males. Since the score distribution was not normal, the Wilcoxon Rank-Sum Test was performed to determine whether the GHQ score varies across the female and male groups.

III. Reliability

The reliability of a questionnaire depends on the consistency of the questionnaire items. Cronbach's α is a type of internal reliability and consistency estimation that leads to assessing the consistency of an instrument or questionnaire [16]. The internal consistency of the GHQ-12 was assessed by Cronbach's α . In the literature, different thresholds were defined for Cronbach's α to be consistent. According to [2], the questionnaire is reliable if the assessed Cronbach's α is equal to or greater than 0.7. Also, as reported in [17], Cronbach's α between 0.5 and 0.7 is typically reliable. Moreover, as stated in [18], Cronbach's α greater than 0.4 could represent the good consistency of a questionnaire.



PDF Compressor Free Version

In addition to Cronbach's alpha, the Split-Half Coefficient Reliability test was also performed in the present study. Split-Half Reliability is also a statistical method used to measure the consistency of the scores of a questionnaire. In this method, the questionnaire would be split into halves, and the correlation of the scores of each half will be calculated. This test can represent the dependence of questionnaire responsibility on the number of questionnaire items. The Guttman Split-Half Reliability Coefficient is an adaptation of the Spearman-Brown Coefficient, which does not require equal variances between the two questionnaire halves [19].

IV. Factor Analysis

Factor analysis is one of the data validation methods. This method can also be used to identify the small number of factors that explain the correlation patterns [13]. Bartlett's Test of Sphericity and the Kaiser-Meyer-Olkin (KMO) test were performed to check the possibility of factor analysis implementation. As stated in [13], Bartlett's Test's result shows the adequacy of the data size to conduct the factor analysis. Moreover, the KMO test results indicate whether using the factor analysis is suitable to be performed on the data. Principal Component Analysis (PCA) with varimax rotation was accomplished to obtain the factor structure of the GHQ-12. Varimax rotation is a statistical technique that was used to clarify the relationship of the factors by maximizing the shared variance among the questionnaire items [20]. To specify the number of factors, the scree plot was represented. The factors with eigenvalues greater than 1.00 were determined. As declared in [21], the factors which have a contribution to the questionnaire items have a higher loading absolute value. The results of factor analysis with the PCA method and varimax rotation yield to factor loading values and variance percentage.

III. Results

V. Descriptive Findings

All 106 university students' data were used in this study. The descriptive findings and demographic information are shown in Table 1. Also, Table 2 expresses the descriptive information of each GHQ-12 question. In the studied population, 55.66% of the respondents were female. The mean of the total score was obtained at 3.5377, with a standard deviation of 3.437 using the C-GHQ method. The result of the Wilcoxon Rank-Sum Test was insignificant at alpha equals 0.05 ($P\text{-value}=0.3616$), which means that the two groups are not statistically different or, in other words, the GHQ score does not vary across the female and male groups of this sampling population significantly ($P\text{-Value}>0.05$).

VI. Reliability

The obtained Cronbach's alpha for the whole sample was 0.872, which indicates satisfactory results. The measured Cronbach's alpha for the female and male groups were 0.889 0.848, respectively, which also indicates the acceptable results. Moreover, the results of the Split-Half Coefficient Reliability test are shown in Table 3.

Table I. Demographic information of the questionnaire

Demographic Index	Options	Number (percent)
Gender	Female	59 (55.66)
	Male	47 (44.34)
Grade	Bachelor	51 (48.11)
	Master	51 (48.11)
	Doctorate	4 (3.78)
Residency	Native	73 (68.87)
	Non-native	33 (31.13)

Table II. Descriptive information of each questionnaire item

GHQ-12 Items	Item's Score	
	Mean	Standard Deviation
1- Ability to concentrate	0.3019	0.4613
2- Sleeplessness	0.2642	0.4430
3- Feeling of being useful	0.2264	0.4205
4- Capability of making decisions	0.3491	0.4789
5- Being under pressure	0.2358	0.4265
6- Inability to overcome the difficulties	0.3491	0.4789
7- Enjoying the daily activities	0.2453	0.4323

PDF Compressor Free Version



8- Ability to encounter the problems	0.6132	0.4893
9- Feeling depressed and unhappy	0.2453	0.4323
10- Losing the self-confidence	0.3208	0.4690
11- Feeling unworthy	0.2453	0.4323
12- Feeling reasonable happiness	0.1415	0.3502
Total score	3.5377	3.4370

Table III. Descriptive information of each questionnaire item

Cronbach's Alpha	Part 1	Value	0.762
		N of Items	6 ^a
	Part 2	Value	0.794
		N of Items	6 ^b
Total of Items			12
Correlation Between Forms			0.754
Spearman-Brown Coefficient	Equal Length		0.860
	Unequal Length		0.860
Guttman Split-Half Coefficient			0.860

^a. The items are: Q1, Q2, Q3, Q4, Q5, Q6

^b. The items are: Q7, Q8, Q9, Q10, Q11, Q12

VII. Factor Structure

The results of Bartlett's Test of Sphericity and Kaiser-Meyer-Olkin (KMO) Test are shown in Table 4. Bartlett's Test of Sphericity results in a significant P-value < 0.001, and Chi-Squared was 470.8. The value of KMO was 0.877. Therefore, it was concluded that the GHQ-12 is factorable.

The PCA with varimax rotation solution was performed, and three underlying factors were found for GHQ-12. After the varimax rotation, the three factors with eigenvalues of 2.992, 2.885, and 1.329, which respectively accounted for 24.930%, 24.039%, and 11.078% of the total variance, were selected. Figure 1 (a) shows the Scree plot, which helped to select the number of mentioned factors. These three factors were identified as 'psychological distress,' 'social and emotional dysfunction,' and 'cognitive disorders,' which together accounted for 60.047% of the variance. Factors' loading for each GHQ-12 item is represented in Table 5. As illustrated in Fig 1 (b), each item of the questionnaire has a load in each factor. However, these loads are not equal, and the loads below 0.5 can be ignored. Moreover, Fig. 2 shows the maximum factor loadings for each item of the GHQ-12, which indicates the aspect of the mental health assessment of each question. Therefore, the questionnaire items can be easily categorized into three factors with different importance.

The first factor includes the ability to concentrate, sleeplessness, feeling of being useful, being under pressure, feeling unworthy, feeling reasonable happiness. This factor represents the psychological problems that a person would confront and is named psychological distress. The second factor represents the social and emotional disability of a person in his/her life. This factor includes the capability of making decisions, inability to overcome difficulties, ability to encounter problems, feeling depressed and unhappy, and losing self-confidence. Therefore, it was named social and emotional dysfunction. The third factor represents the cognitive feelings of a person about the normal things in his or her life. This factor includes enjoying daily activities and is named cognitive disorders.

Table IV. KMO and Bartlett's test results.

Kaiser-Meyer-Olkin measure of Sampling Adequacy		0.877
Bartlett's Test of Sphericity	Approx. Chi-Squared	470.776
	Df	66
	P-Value	<0.000

Table V. Loading factors after varimax rotation

GHQ-12 Items	Factor I	Factor II	Factor III
1- Ability to concentrate	0.630	-	-
2- Sleeplessness	0.568	-	-
3- Feeling of being useful	0.715	-	-
4- Capability of making decisions	-	0.700	-
5- Being under pressure	0.783	-	-

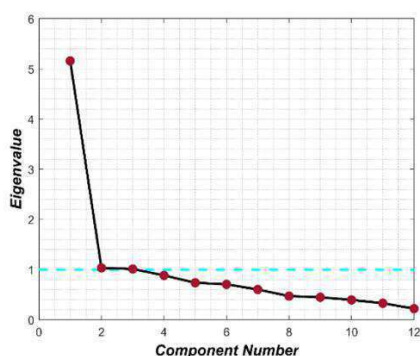


Network on Research and Postgraduate Education in Biophysics, Biotechnology and Environmental Health

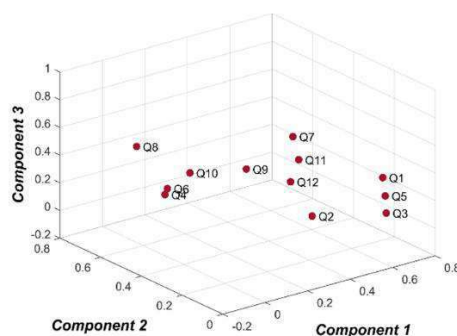
PDF Compressor Free Version



6- Inability to overcome the difficulties	-	0.733	-
7- Enjoying the daily activities	-	-	0.887
8- Ability to encounter the problems	-	0.608	-
9- Feeling depressed and unhappy	-	0.557	-
10- Losing the self-confidence	-	0.715	-
11- Feeling unworthy	0.640	-	-
12- Feeling reasonable happiness	0.547	-	-



(a)



(b)

Fig. 4. (a) The Scree plot of the data (including eigenvalues and the principal components) and (b) Loadings of each component in the rotated space.

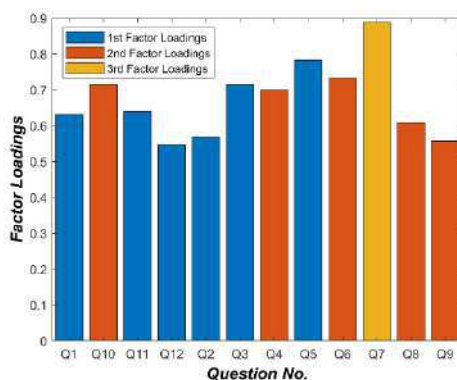


Fig. 5. Maximum factor loadings of GHQ-12 items.

IV. Discussion

The 12-item General Health Questionnaire (GHQ-12) is a powerful tool for measuring mental health status, which has been translated into different languages. It should also be mentioned that GHQ-12 is not a tool for the diagnosis of a specific mental disease and only measures minor mental health conditions, not the severity of mental health disease.

In this study, the data was collected from Iranian university students who are studying in Tehran city. The results are promising enough to compare with similar results around the world. This paper aims to determine the reliability and factor structure of the Iranian version of GHQ-12.

PDF Compressor Free Version

According to the result of The Kolmogorov-Smirnov Test, the GHQ-12 total score distribution was not normal. Therefore, the Wilcoxon Rank-Sum Test was performed, and the results show that the total score of GHQ-12 does not vary across the female and male groups ($P\text{-Value} > 0.05$).

The obtained results indicate that the GHQ-12 is a reliable tool for measuring the psychological health of Iranian university students as the Cronbach's alpha was obtained 0.872, which means that the scale of the GHQ-12 is reliable to be used for the mentioned population. This result is consistent with the findings of Ebadi *et al.* [3], Montazeri *et al.* [2], and Najarkolaei *et al.* [10]. Any differences in obtaining Cronbach's alpha with other similar previous studies can be due to the version of the employed GHQ-12 and also the sampling population. Moreover, GHQ-12 shows a good factor structure as the results of Bartlett's Test of Sphericity ($\text{Chi-squared}=470.776$ and $P\text{-value} < 0.001$) and Kaiser-Meyer-Olkin (KMO) Test ($\text{KMO}=0.877$) indicate the great factorability potential of GHQ-12. Using the factor analysis with the PCA method and varimax rotation, three factors with eigenvalues greater than 1.00 were detected. Therefore, it can be concluded that there are three underlying factors in GHQ-12, which are 'psychological distress,' 'social and emotional dysfunction,' and 'cognitive disorders.' These three factors together accounted for 60.047% of the total variance. Each of the mentioned three factors can represent one principal aspect of the mental health condition. Therefore, GHQ-12 can also be used for screening minor psychological conditions.

C-GHQ was the chosen scoring method for scoring the GHQ-12, as Tagharrobi *et al.* declared in 2015 [1]. However, there are other scoring methods expressed in the literature. For example, Likert is one of the famous scoring methods recommended in the literature for such questionnaires [14].

The findings of this work are almost in line with the results reported by Zulkefely *et al.* in 2010 [13]. They also found the three-factor structure for GHQ-12, namely 'psychological distress,' 'social and emotional dysfunction,' and 'cognitive disorder,' which is almost the same as our findings. It is worth mentioning that the scoring method used in their study was Likert, which can explain the existing differences. Furthermore, there are some other researches, which have identified a three-factor structure for GHQ-12. For an illustration, Daradkeh *et al.* found a three-factor structure for the Arabic version of GHQ-12 on university students in 2001 and introduced them as 'general dysphoria,' 'lack of enjoyment,' and 'social dysfunction' [22]. Two years later, in 2003, Doi *et al.* also found a three-factor structure for GHQ-12 on Japanese adult men and named them as 'psychological distress,' 'social dysfunction,' and 'happiness' [23]. There are also one-factor and two-factor structures of GHQ-12 recommended in the literature [12, 14]. For instance, in 2000, Werneke *et al.* declared that the GHQ-12 consists of only two factors, namely 'depression' and 'social dysfunction' [24]. Besides, Najarkolaei *et al.* announced a two-factor structure, namely, 'social dysfunction' and 'psychological distress' [10]. The difference in the number of structural factors can also be due to the sampling population, i.e., the number of samples and the type of statistical society. According to the literature review, it seems that the three-factor structure can be a typical factor structure determined for GHQ-12 on university students' population.

The GHQ-30, GHQ-28, and GHQ-20 can represent more accurate aspects of the mental health condition. Due to a large number of questions and limited student response time, GHQ-12 was used as the sampling tool for collecting the data. The study was limited to university students of Tehran and Semnan, and the sampling method was convenient. This can make the result unexpandable to the whole student's society.

V. Conclusion

The present study revealed that the Iranian version of GHQ is reliable and has a suitable factor structure to be used as a tool for measuring the psychological health condition of university students of Tehran and Semnan.

Acknowledgment

The authors are grateful to the people who helped in collecting the data. The authors wish to thank Dr.A.Fallah and Eng. Z.Tabanfar for their kind help.

References

- [1] Z. Tagharrobi, K. Sharifi, and Z. Sooky, "Psychometric analysis of Persian GHQ-12 with C-GHQ scoring style," *Preventive Care in Nursing & Midwifery Journal*, vol. 4, no. 2, 2015.
- [2] A. Montazeri, A. M. Harirchi, M. Shariati, G. Garmaroudi, M. Ebadi, and A. Fateh, "The 12-item General Health Questionnaire (GHQ-12): translation and validation study of the Iranian version," *Health quality of life outcomes*, vol. 1, no. 1, p. 66, 2003.
- [3] M. Ebadi, A. Harirchi, M. Shariati, G. R. Garmaroudi, A. Fateh, and A. Montazeri, "Translation, reliability and validity of the 12-item general health questionnaire among young people in Iran," *Payesh*, vol. 1, no. 3, 2002.



PDF Compressor Free Version

- [4] A. A. Noorbala, K. Mohammad, and S. A. Bagheri Yazdi, "The validation of general health questionnaire-28 as a psychiatric screening tool," *Hakim Research Journal*, vol. 11, no. 4, pp. 47-53, 2009.
- [5] M. Del Pilar Sánchez-López and V. Dresch, "The 12-Item General Health Questionnaire (GHQ-12): reliability, external validity and factor structure in the Spanish population," *Psicothema*, vol. 20, no. 4, pp. 839-843, 2008.
- [6] S. Üner, H. Özcebe, T. G. Telatar, and S. Tezcan, "Assessment of mental health of university students with GHQ-12," *Turkish Journal of Medical Sciences*, vol. 38, no. 5, pp. 437-446, 2008.
- [7] Y. Hu, S. Stewart-Brown, L. Twigg, and S. Weich, "Can the 12-item General Health Questionnaire be used to measure positive mental health?," *Psychological medicine*, vol. 37, no. 7, pp. 1005-1013, 2007.
- [8] P. Politi, M. Piccinelli, and G. Wilkinson, "Reliability, validity and factor structure of the 12 - item General Health Questionnaire among young males in Italy," *Acta Psychiatrica Scandinavica*, vol. 90, no. 6, pp. 432-437, 1994.
- [9] S.-i. Toyabe *et al.*, "Factor structure of the General Health Questionnaire (GHQ-12) in subjects who had suffered from the 2004 Niigata-Chuetsu Earthquake in Japan: a community-based study," *BMC Public Health*, vol. 7, no. 1, p. 175, 2007.
- [10] F. R. Najarkolaei *et al.*, "Factor structure of the Iranian version of 12-item general health questionnaire," *Iranian Red Crescent Medical Journal*, vol. 16, no. 9, 2014.
- [11] M. Qin, A. Vlachantoni, M. Evandrou, and J. Falkingham, "General Health Questionnaire-12 reliability, factor structure, and external validity among older adults in India," *Indian journal of psychiatry*, vol. 60, no. 1, p. 56, 2018.
- [12] L. F. T. Pozo, V. A. F. Palacios, and M. d. I. Á. M. Álvarez, "Bienestar psicológico y estrés laboral en trabajadores no profesionales de la ciudad de Ambato, aplicando el cuestionario de salud general de Goldberg GHQ-12," *Ciencia Digital*, vol. 4, no. 1.1., pp. 32-44, 2020.
- [13] N. S. Zulkefly and R. Baharudin, "Using the 12-item General Health Questionnaire (GHQ-12) to assess the psychological health of Malaysian college students," *Global Journal of Health Science*, vol. 2, no. 1, p. 73, 2010.
- [14] E. J. P. Pérez *et al.*, "GHQ-12 in adolescents: contributions to the controversial factorial validity," *Anales De Psicología/Annals of Psychology*, vol. 36, no. 2, pp. 247-253, 2020.
- [15] B. Lee and Y.-E. Kim, "Factor Structure and Validation of the 12-Item Korean Version of the General Health Questionnaire in a Sample of Early Childhood Teachers," *Education Sciences*, vol. 11, no. 5, p. 243, 2021.
- [16] M. S. Lewis-Beck, A. Bryman, and T. Futing Lia. (2004). *Cronbach's Alpha*.
- [17] J. Guilford, "Fundamental statistics in psychology and education. New York: McGrawHill," 1965.
- [18] W. Tung-Xiung, "Reliability and validity analyze of attitude and behavior: theory, response and meditate," *Public Opin Acad J Summer*, pp. 29-53, 1985.
- [19] S. B. Green *et al.*, "Use of internal consistency coefficients for estimating reliability of experimental task scores," *Psychonomic bulletin review*, vol. 23, no. 3, pp. 750-763, 2016.
- [20] M. Allen. (2017). *Factor Analysis: Varimax Rotation*.
- [21] D. Howitt and D. Cramer, *Introduction to SPSS in Psychology: with supplements for releases 10, 11, 12 and 13*. Pearson education, 2005.
- [22] T. K. Daradkeh, R. Ghubash, and O. E. El-Rufaie, "Reliability, validity, and factor structure of the Arabic version of the 12-item General Health Questionnaire," *Psychological Reports*, vol. 89, no. 1, pp. 85-94, 2001.
- [23] Y. Doi and M. Minowa, "Factor structure of the 12 - item General Health Questionnaire in the Japanese general adult population," *Psychiatry clinical neurosciences*, vol. 57, no. 4, pp. 379-383, 2003.
- [24] U. Werneke, D. P. Goldberg, I. Yalcin, and B. Üstün, "The stability of the factor structure of the General Health Questionnaire," *Psychological medicine*, vol. 30, no. 4, pp. 823-829, 2000.

تحلیل عاملی و ارزیابی پایایی نسخه ایرانی پرسش نامه GHQ-12

مهتاب مهراب بیک^۱ و فرناز قاسمی^{۲*}

^۱ دانشکده مهندسی پزشکی، دانشگاه صنعتی امیرکبیر، تهران، ایران

^۲ دانشکده مهندسی پزشکی، دانشگاه صنعتی امیرکبیر، تهران، ایران

Ghassemi@aut.ac.ir

چکیده: یکی از قدرتمندترین ابزارها در غربالگری وضعیت سلامت روان، پرسشنامه سلامت عمومی ۱۲ سوالی (GHQ-12) است. هدف این مقاله بررسی تحلیل عاملی و آزمون پایایی نسخه ایرانی GHQ-12 است. از این رو، با استفاده از نسخه ترجمه شده GHQ-12 (نسخه ایرانی) به همراه سوالات

PDF Compressor Free Version



دموگرافیک، اطلاعات ۱۰۶ دانشجوی دانشگاه‌های تهران و سمنان جمع‌آوری گشت. هر پرسش‌نامه با استفاده از روش C-GHQ امتیازدهی شده و پایایی پرسش‌نامه GHQ-12 با ارزیابی ضریب آلفای کرونباخ مورد آزمایش قرار گرفت. در نهایت، جهت تحلیل ساختار عاملی پرسش‌نامه GHQ-12، تحلیل مؤلفه‌های اصلی با استفاده از روش عامل واریمکس صورت گرفت. داده‌های به دست‌آمده با استفاده از نرم افزار SPSS-26 مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفته است. نتایج نشان می‌دهد که میانگین نمره پرسش‌نامه GHQ-12 برابر با $2/5377$ با انحراف معیار $3/4370$ است. آزمون پایایی پرسش‌نامه نتیجه رضایت‌بخشی را نشان می‌دهد، زیرا آلفای کرونباخ به دست‌آمده برابر $0/872$ می‌باشد. نتایج تحلیل عاملی، ساختاری سه عاملی را برای GHQ-12 نشان می‌دهد که شامل $60/047\%$ از واریانس کل است. در نتیجه، بر اساس نتایج، نسخه ایرانی پرسش‌نامه GHQ-12 پایا و دارای ویژگی‌های ساختاری خوبی با استفاده از روش امتیازدهی C-GHQ برای سنجش کیفیت کلی سلامت روان است.

کلید واژگان: تحلیل عاملی، پرسش‌نامه سلامت عمومی، ایران، پایایی، دانشجویان دانشگاه.



Network on Research and Postgraduate Education in Biophysics, Biotechnology and Environmental Health



PDF Compressor Free Version



Posters



Survival analysis of Ovarian Cancer patients in Yazd of Iran from 1999-2018

Arabi Maryam

Background: Ovarian Cancer (OC) as a common gynecologic cancer according to mortality rate has the seventh rank among women in the world. This study aimed to identify risk factors associated with OC survival in Yazd, Iran.

Methods: In this observational retrospective cohort study, the medical records of 150 patients who were definitively diagnosed with OC at Shah Vali Hospital, Yazd, Iran from 1999 to 2018 were investigated. The Kaplan–Meier estimator and the Cox proportional hazard model with hazard ratio and the log-rank test was used to data analysis. All statistical analyses were done in R 4.0.5, package survival. 5% was considered as significant level.

Results: 60.77% (91 people) of patients were under 60 years old. 32.7% (49 people) were in stage III of disease. 62% (93 people) did not have ascites, 67.3% (101 people) had disease-free survival more than 65 months. 45 (30%) of 150 patients were dead. Median survival time was 96 months (95% CI: 57.20 to 134.79), one, three, five, and ten years' survival rates were 83, 73, 55 and 33 months; respectively. log-rank test results showed there was a significant difference between age, stage, ascites, disease-free survival, Treatment method, CA125 after and before treatment ($p < 0.05$). Cox proportional hazard model result showed ascites ($HR_{adj} = 3.89$, 95% CI: 1.35 to 11.15, $P = 0.01$) and DFS ($HR_{adj} = 23.52$, 95% CI: 4.21 to 128.33, $p < 0.001$) as significant covariates.

Conclusion: The results of our study showed that disease-free survival and ascites are the main risk factors for OC and paying attention to them will be effective in increasing patient survival.

Keywords: Ovarian Cancer, Survival, Cox proportional hazard, Iran

I. Introduction

Cancer is one of the leading causes of death among non-communicable diseases (1). Ovarian Cancer (OC), like other cancers, is on the rise and is of great importance to women (2). According to previous studies, OC is the most common cause of death among women with malignancies (3). Due to asymptomatic development, the disease is often diagnosed in advanced and incurable stages. It is now the seventh most common cancer in women worldwide and the eighth-most common cause of death and morbidity in women under 65 years of age (4). The high mortality rate is the result of late diagnosis, which is one of the reasons for not performing screening tests that can be used in low-risk populations (5). Ovarian malignancies cause accounting for about 33% of all invasive female genital malignancies (6).

OC is the most common cause of death from genital cancer, and usually, 90% of women with early-stage disease have symptoms such as premature satiety, unusual pelvic or abdominal pain, urinary problems, and postmenstrual bleeding (6) Wu et al. 2019 in their survival study on 59,763 patients with OC showed the highest and lowest survival rate was related to the age group over 79 years under 20 y

ears, respectively. they found that increasing age is associated with improved patient prognosis (7). Najla et al. 2015 declared that obesity is an important factor in reducing the survival rate in OC patients (8). Among studies related to OC in Iran, Sharifian et al. 2014 in their study on the incidence and mortality of OC in Iran found that OC is one of the leading causes of death among Iranian women, during the time it had increasing trend also older women had a lower response to treatments (9). Jaleh et al. 2012 on their survival study in Fars province of Iran, with study 201 women found that the variables of first menstrual

PDF Compressor Free Version



age, metastasis to other near and far places, and history of abortion were associated with survival time of patients (10). OC is still the leading cause of cancer death in women in developed countries. Despite significant progress in the management of OC, the overall 5-year survival rate at all stages of the disease is estimated at 30%, and in Iran 61% (6, 11). In the United States, in 2018, approximately 22,240 new cases of OC were diagnosed, of which 14,070 deaths occur from OC, so the American Cancer Society provides an overview of the incidence of OC and its population-based mortality across the country. In this country, the overall rate of OC from 1985 (6.16 per 100,000) to 2014 (11.8 per 100,000) was 29% and the mortality rate was between 1976 (10.0 per 100,000). And 2015 (7/6 per 100,000) decreased by 33% (12).

Due to the lack of a study on OC in recent years in Iran, the present study was conducted to evaluate the survival rate of OC patients in Yazd province, the central part of Iran, from 1999 to 2018 and identify related factors.

II. Materials and methods

In this observational retrospective cohort study, medical records of 150 OC patients who referred to Shah Vali Medical Center in Yazd province, (Central part of Iran) between 1999 and 2018 were investigated. The researcher used the medical records and also telephone contact to data gathering. Patients who did not consent to participate in this study or whose medical records were incomplete were excluded from the study. The variables of this study include demographic variables such as age at diagnosis (≤ 60 , > 60), body mass index (BMI, ≤ 25 , 25 to 30 , > 30), married (yes, no) and clinical variables such as treatment method (Surgery then chemotherapy, Chemotherapy then surgery, Surgery only, Chemotherapy only), disease stages (I, II, III, IV), metastasis to other parts of the body (yes, no), ascites (yes, no), recurrence (yes, no) disease-free survival (DFS, ≤ 65 , > 65) Oral contraceptive pills (OCP, yes, no), family history of OC (yes, no), other cancers (yes, no) and Cancer antigen 125 (ca-125, ≤ 11585 , > 11585 u/ml) before and ca-125 (≤ 3000 , > 3000 u/ml) after treatment.

Patients' survival time was calculated as the time of diagnosis of OC to the time of death (or the last follow-up).

The Kaplan-Meier estimator was used to estimate survival function in different survival times. To compare and evaluate the difference in patient survival in the subgroups of the study variables, the log-rank test was used. In order to identify the factors affecting patient survival, univariate/ multivariable Cox proportional hazard (CPH) model was used and Hazard ratios (HR_{adj}) with 95% CIs were estimated. assumption of (CPH) such as establishing proportional Hazard assumption (PH assumption)) in each of the variables were checked by Schoenfeld residuals. After performing the univariate model, according to Hosmer and Lemeshow variable selection process, variables were entered into the multivariable (CPH). All statistical analyses were done in R4.0.5, package survival. Pvalue less than 0.05 was considered significant. Our study was approved by the Ethics Committee of the Yazd University of Medical Sciences, Yazd, Iran (IR.SSU.SPH.REC.1399.095).

III. Results

out of a total of 150 OC patients, 60.77% (91 people) had age under 60 years, 92.7 % (139 people) had married status, 32.7% (49 people) were in stage number one (I) of disease, 48% (72 people) underwent dual treatment, first surgery and then chemotherapy, 38% (57 people) had ascites, 78% (117 people) had used OCP. 82.7 % (124 people) had no metastasis and 32.7 % (47 people) had recurrence after treatment. At the end of this study, overall 45 deaths (30%) of 150 patients were died (see table 1).

Using the Kaplan-Meier estimator as a nonparametric method, different survival times were calculated, so that the overall median survival time was 96 months (95%CI :57.20 to 134.79), the overall mean survival rate 84.05 was (95%CI 73.84 to 94.62), and of 1, 3, 5 and 10-year survival rate were obtained 83, 73, 55 and 33 percent, respectively.



PDF Compressor Free Version

Results of Log-rank test showed a significant difference in survival rate in age ($p = 0.005$), disease stage ($p = 0.001$), metastasis ($p = 0.018$) and Surgery then chemotherapy ($p = 0.031$), the amount of ca125 after treatment ($p = 0.01$) receiving DFS ($p < 0.001$). pairwise multiple comparisons result in disease stage and treatment method, which had more than two levels, showed that stage one had a significant different survival rate with stage three and four ($p < 0.001$); stage two had a significant different survival rate with stage three and four ($p < 0.001$). Also, differences in the survival rate of treatment methods were significant so that method Surgery then chemotherapy and Chemotherapy then surgery ($p < 0.04$), method Surgery then chemotherapy and Surgery only ($p < 0.008$) had significant difference. However, no significant differences were observed in other subgroups ($p > 0.05$) (table 1).

Factors	Levels	N(%)	Log-rank test		Pair-wise comparison
			Median survival times(months) (95% C.I)	P	
Age at diagnosis (yr)	60≤	91(60.7)	96	0.005	---
	60>	59(39.3)	98(35.341-100.659)		
Married	yes	139(92.7)	96(63.89-128.10)	0.447	---
	No	11(7.3)	---		
Stage	I	47(31.3)	---	0.001	(1-2)&(1-3)*&(1-4)
	II	34(22.7)	---		(2-3)*(2-4)*
	III	49(32.7)	48(18.58-77.41)		(3-4)
	IV	20(13.3)	36(13.39-58.60)		
Ascites	yes	57(38)	42(16.47-67.52)	0.001	---
	No	93(62)	---		
Ocp	yes	33(22)	---	0.154	---
	No	117(78)	69(43.36-94.63)		
Metastatic	yes	26(17.3)	69(21.62-116.38)	0.018	---
	No	124(82.7)	120(48.26-25.39)		
Recurrence	yes	45(30)	69(66.132-71.86)	0.178	---
	No	105(70)	---		
Treatment method	Surgery then chemotherapy	72(48)	120	0.031	(1-2)*&(1-3)*&(1-4)
	Chemotherapy then surgery	25(16.7)	68(25.97-110.02)		(2-3)&(2-4)
	Surgery only	40(26.7)	96(22.61-169.38)		(3-4)
	Chemotherapy only	13(8.7)	---		
Othercancer	yes	137(91.3)	69(42.37-95.62)	0.471	---
	No	2(1.3)	120(35.47-189.52)		
family history of OC	yes	133(88.7)	96(59.75-132.24)	0.43	---
	No	17(11.3)	120(37.46-202.54)		
BMI(kg/m2)	≤25	80(53.3)	120(27.76-212.24)	0.17	---
	25to30	48(32)	96(66.52-125.47)		
	30>	22(14.7)	96(66.52-125.47)		
Ca-125 (U/ML) before treatment	11585≤	136(90.7)	96(57.26-134.73)	0.02	---
	11585>	14 (9.3)	26(16.16-35.83)		
Ca-125 (U/ML) after treatment	3000≤	137(91.3)	96(57.26-134.73)	0.01	---
	3000>	13 (8.6)	22		
DFS(months)	≤65	133(88.7)	60(46.82-76.18)	0.001<	---
	>65	17(11.3)	---		

Factors	Levels	N(%)	Log-rank test		Pair-wise comparison
			Median survival times(months) (95% C.I)	P	
Age at diagnosis (yr)	60≤	91(60.7)	96	0.005	---
	60>	59(39.3)	98(35.341-100.659)		
Married	yes	139(92.7)	96(63.89-128.10)	0.447	---
	No	11(7.3)	---		
Stage	I	47(31.3)	---	0.001	(1-2)&(1-3)*&(1-4)
	II	34(22.7)	---		(2-3)*(2-4)*
	III	49(32.7)	48(18.58-77.41)		(3-4)
	IV	20(13.3)	36(13.39-58.60)		
Ascites	yes	57(38)	42(16.47-67.52)	0.001	---
	No	93(62)	---		
Ocp	yes	33(22)	---	0.154	---
	No	117(78)	69(43.36-94.63)		
Metastatic	yes	26(17.3)	69(21.62-116.38)	0.018	---
	No	124(82.7)	120(48.26-25.39)		
Recurrence	yes	45(30)	69(66.132-71.86)	0.178	---
	No	105(70)	---		
Treatment method	Surgery then chemotherapy	72(48)	120	0.031	(1-2)*&(1-3)*&(1-4)
	Chemotherapy then surgery	25(16.7)	68(25.97-110.02)		(2-3)&(2-4)
	Surgery only	40(26.7)	96(22.61-169.38)		(3-4)
	Chemotherapy only	13(8.7)	---		
Othercancer	yes	137(91.3)	69(42.37-95.62)	0.471	---
	No	2(1.3)	120(35.47-189.52)		

PDF Compressor Free Version

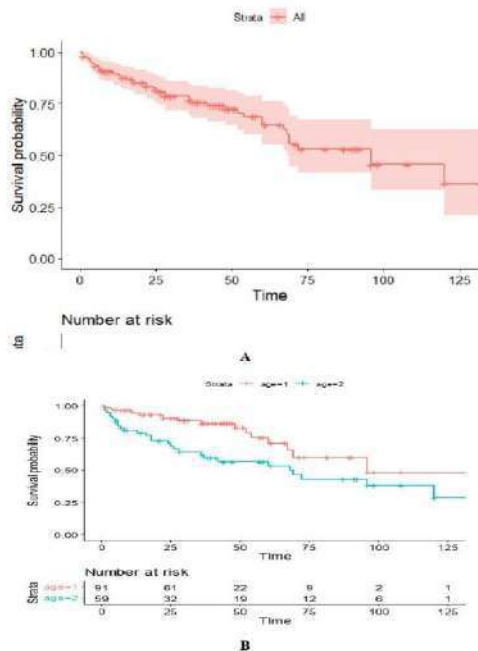


,family history of OC	yes	133(88.7)	96(59.75-132.24)	0.43	---
	No	17(11.3)	120(37.46-202.54)		
BMI(kg/m2)	<25	80(53.3)	120(27.76-212.24)	0.17	---
	25to30	48(32)	96(66.52-125.47)		
	30>	22(14.7)	96(66.52-125.47)		
Ca-125 (U/ML) before treatment	11585≤	136(90.7)	96(57.26-134.73)	0.02	---
	11585>	14 (9.3)	26(16.16-35.83)		
Ca-125 (U/ML) after treatment	3000≤	137(91.3)	96(57.26-134.73)	0.01	---
	3000>	13 (8.6)	22		
DFS(months)	≤65	133(88.7)	60(46.82-76.18)	0.001<	---
	>65	17(11.3)	---		

Table 1. Descriptive statistics of Ovarian cancer risk factors and results of log-rank test

OC, Ovarian cancer, 95% CI, 95% confidence interval ,BMI, body mass index,ca-1251, Cancer antigen 125 before treatment ,Ca-1252, , Cancer antigen 125 after treatment,Ocp, Oral contraceptive pills, DFS, Disease Free Survival, p,p-value, *p < 0.05 log-rank test

The Kaplan-Meier survival plot showed Overall Survival Estimates among OC Patients with a 95% Confidence Interval. age at diagnosis OC patients indicated lower survival in the youngest age group. (see Figure 1).



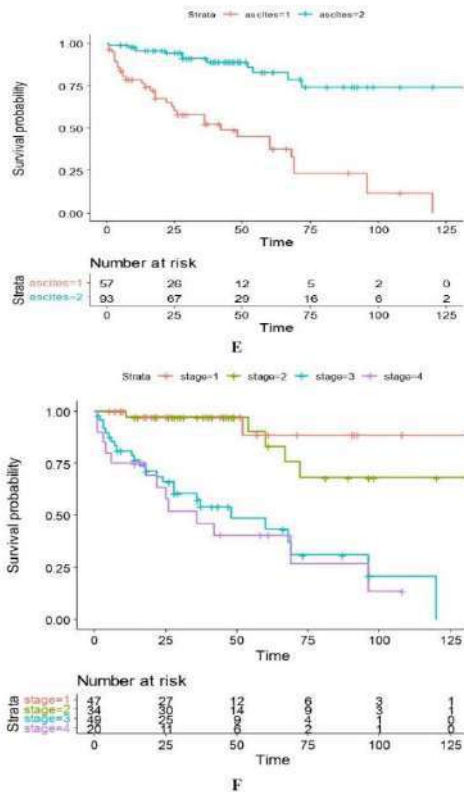
[Figure 1. Survival probability of OC patients (A) overall, (B) age at diagnosis(age=1, <60,age=2. >60)]



Network on Research and Postgraduate Education in Biophysics, Biotechnology and Environmental Health

PDF Compressor Free Version

patients were in stage number one(I) of the disease had a longer survival estimate than Other stages of the disease (II, III,IV) throughout almost the entire study period. The survival curve by treatment method indicated lower survival in the Surgery only group. patients who have undergone surgery only had the highest survival estimates. (see Figure 2).



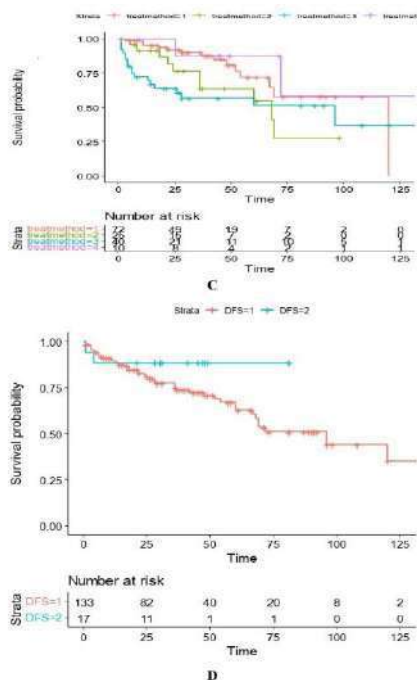
[Figure 2. Survival probability of OC patients (F) stage disease(stage=1,I,Stage2=II,Stage=3,III,Stage=4.IV4, (E) ascites(ascite=1.yes,ascites=2.no)]

OC patients with ascites and no ascites had the lowest and highest survival probabilities, respectively. Also, Patients with DFS more than 65 months had a longer survival estimate than Patients with DFS less than 65 months. (see Figure 3).

PDF Compressor Free Version



Network on Research and Postgraduate Education in Biophysics, Biotechnology and Environmental Health



[Figure3. Survival probability of OC patients), (C) treatment metod(Surgery then chemotherapy=1, Chemotherapy then surgery=2, Surgery only=3, Chemotherapy only=, and (D)disease-free survival (dfs=1,<65,dfs=2,>65),Time(months)]

The Schoenfeld residuals test showed no serious violation from the proportional Hazard assumption ($p > 0.05$).

Results of the univariate CPH model showed that the variables of patient age at diagnosis, stage of the disease, metastasis to other parts of the body, ascites, duration of relapse and treatment, ca125 before and after the disease, Recurrence of the disease, and ascites are related to patients' survival ($p < 0.05$).

results of multivariable CPH with adjusting potential confounders showed ascites and DFS with $HR_{adj} = 3.89$ (95 % CI, 1.35-11.15, p -value=0.01), $HR_{adj} = 23.52$ (95 % CI, 4.21-128.33, p -value= <0.001); respectively as significant variables (Table2).

Table 2. Results of univariate and multivariable Cox proportional hazard model

Factors	Levels	Univariate analysis		Multivariable analysis	
		HR(95% C.I)	P	HR _{adj} (95% C.I)	P
Age at diagnosis (yr)	60<	Reference	0.007	Reference	0.92
	60>	2.33(1.26-4.309)		0.96(0.42-2.15)	
	yes	2.12(0.28-15.56)		--	
Married	No	Reference	0.45	---	---
	I	Reference		Reference	
Stage	II	2.24(0.43-11.62)	0.33	1.82(0.30-10.37)	0.507
	III	13.316(3.15-56.23)	0.001	4.55(0.83-24.76)	0.08
	IV	15.91(3.58-70.64)	0.001	2.45(0.28-21.35)	0.41
	Yes	6.26(3.22-12.16)	0.001	3.89(1.35-11.15)	0.01
Ascitec	No	Reference		Reference	
OCP	Yes	Reference	0.16	Reference	0.07
	No	1.84(0.78-4.36)		2.93(0.89-9.62)	
Metastatic	Yes	2.12(1.11-3.96)	0.02	1.05(0.22-4.84)	0.94
	No	Reference		Reference	

PDF Compressor Free Version



Recuarance	YES	1.49(0.82-2.68)	0.18	0.59 (0.27-1.31)	
	No	Refrence		Refrence	0.19
Ca-1251(U/ML before treatment)	11585≤	Refrence	0.03	Refrence	
	11585>	4.61(1.09-19.37)		1.84(0.24-14.10)	0.55
Ca-1252(U/ML) after treatment	3000≤	5.03(1.19-21.29)	0.02	Refrence	0.48
	3000>	Refrence		2.11(0.26-17.11)	
Dfs(Months)	65≤	12.58(2.89-54.76)	0.001	23.52(4.21-128.33)	<0.001
	>65	Refrence		Refrence	
	Surgery then chemotherapy	Refrence	---	Refrence	0.36
Treatment method	Chemotherapy then surgery	2.13(0.94-4.80)	0.01	0.77(0.26-2.28)	0.64
	Surgery only	0.75(0.17-3.36)	0.06	2.55(0.97-6.73)	0.58
	Chemotherapy only		0.71	2.10(0.34-12.72)	0.41
Othercancer	Yes	1.34(0.59-3.01)	0.47	---	---
	No	Refrence		---	---
family history of OC	yes	1.32(0.65-2.68)	0.43	---	---
	No			---	---
	25≤	Refrence	---	---	---
BMI (kg/m2)	25to30	0.52(0.24-1.14)	0.10	---	---
	30>	0.47(0.20-1.11)	0.08		

HR, Hazard ratio, HR_{adj}, Hazard ratio adjust, p-p-value,Wald statistic

According to the results in Table 2, the risk of death for patients with a recurrence of fewer than 65 months was 23.52 times higher than for patients with a recurrence of more than 65 months. Also, the risk of death for people with ascites was 3.89 times higher for people without ascites.

IV. Discussion

OC has the highest mortality rate of all gynecological cancers worldwide and is frequently (>75%) diagnosed at an advanced stage (13). At the end of our study, overall 45 deaths (30%) of 150 patients. Factors such as age at diagnosis BMI, married, treatment method, disease stages, metastasis, recurrence, DFS, OCP, family history of OC, other cancers, and ca-125 before and after treatment were risk factors for OC. In this study, we found that Ascites and DFS is the most important independent predictor of survival in patients with ovarian cancer in Yazd region of Iran. Which is compatible with the multivariable CPH model with Eisenkop and et al (14). in addition, DFS in our study was more than 65 months, this may be due to the long study time of our study (19 years). Over time, DFS estimates for patients with ovarian cancer improve dramatically, especially in those with poorer initial prognoses (15).

Ascites(uh-SIGH-tees) refers to excess fluid in the abdomen. This fluid collects in the space within the wall so the abdomen, between the abdominal organs. It is common in patients with liver disease and cirrhosis, though patients with cancer can also develop ascites (16). Malignant ascites is frequently found in OC, but also in various other solid tumor entities (17-19). According to the National Cancer Institute, malignant ascites is defined by the accumulation of fluid containing cancer cells in the abdomen (20). Malignant ascites generally resolves when the underlying disease is successfully treated (21).

the adjusted hazard ratio for patients who had DFS lower than 65 months was 23.52 times higher than for patients with DFS more than 65 months. Also, the adjusted hazard ratio for patients with ascites was 3.59 times higher than for patients without ascites.

In our study, most patients were in the stage(IV) of the disease, which was consistent with the studies (22, 23) the adjusted Hazard ratio for patients with the stage(IV) was 15.91 higher than for patients' stage (I) which was not consistent with the studies (22, 24, 25).

The median survival time was 96 months (95% CI,57.204- 134.79), the overall mean survival rate 84.05 was (95% CI,73.84- 94.62), and of 1,3,5,10-year survival rate were obtained 83,73,55,33 months, respectively. Which did not in line with the study conducted Quan-Qing Zheng et al. on survival of ovarian cancer (26), they found that one, three, and five years' survival rate were 87.7%, 50.8%, and 31.1%,



PDF Compressor Free Version



respectively. this issue may be due to different geographical areas, medical facilities, disease-related features such as the stage of diagnosis, marital status.

Most of the patients in our study were less than 60 years old, which was consistent with the studies (23, 26-29). Results of our study in comparing survival in the subgroups of study variables showed age at diagnosis, disease stage, ascites, and treatment methods were significant ($p < 0.05$). The median survival function was 96 months for people under 60 years of age and 98 months for people over 60 years of age, indicating lower survival of young women than middle-aged women, which was consistent with a study conducted by Wang et al. in 2019 (7). most patients in our study were in the third stage of the disease, the median survival time for them was 36 months, this finding was consistent with Lund et al. study, in which most patients were in the same stage, but the median survival time was 16 months (30). Given that this study was conducted in 1991 and our study in 2018, this could be due to the development of treatment methods. Also, the median survival time was 120 months for those without metastasis and 96 months for those with metastases, which was a significant difference in survival time. Also, the median survival time was 120 months for those with a family history of OC and 96 months for those without a family history of cancer, which was a significant difference in survival. This may be due to the fact that people with a family history go to the doctor sooner to get acquainted with the disease and fear of recurrence and advance the treatment process.

our results also showed the median survival time for patients with ascites was 48 months, which was inconsistent with a similar study by Wang et al that they declared survival time for the same group was 16 months (30). Most of the patients in our study did not have metastases, which may be due to a large number of patients in the first stage. results of the univariate CPH model showed, the variables such as age at diagnosis, stage of the disease, ascites, metastasis, ca125 before and after treatment, DFS, Chemotherapy then surgery were significant, this founding was in line with the Eisenkop et al study on OC (11).

In this study in terms, os strength should be noted to the long follow-up time of patients as well as the most complete information of patients' medical records. there were limitations to the small sample size and our research was done only on patients of a hospital in Yazd.

V. Conclusion

OC as a common gynecologic cancer according to mortality rate has the seventh rank among women in the world. The results of the multivariable CPH model our study showed that the variables DFS, Ascites are the main risk factors for OC, and paying attention to them will be effective in increasing patient survival. Contrary to expectations, the age variables of patients at the time of diagnosis and stage of the disease, which were identified as influential variables in most studies, were not significant in this study.

VI. Acknowledgments

The authors thank the staff of the Shah Vali Medical Center in Yazd province for their sincere cooperation in this study.

VII. References:

- [1] Momenimovahed Z, Tiznobaik A, Taheri S, Salehiniya H. Ovarian cancer in the world: epidemiology and risk factors. *International journal of women's health*. 2019;11:287.
- [2] La Vecchia C. Ovarian cancer: epidemiology and risk factors. *European journal of cancer prevention*. 2017;26(1):55-62.
- [3] Kujawa KA, Lisowska KM. Ovarian cancer--from biology to clinic. *Postepy higieny i medycyny doswiadczalnej (Online)*. 2015;69:1275-90.
- [4] Chuffa LGA, Lupi Júnior LA, Seiva FbR, Martinez M, Domeniconi RF, Pinheiro PFF, et al. Quantitative proteomic profiling reveals that diverse metabolic pathways are influenced by melatonin in an in vivo model of ovarian carcinoma. *Journal of proteome research*. 2016;15(10):3872-82.
- [5] Dinca AL, Birla RD, Dinca VG, Marica C, Panaitescu E, Constantinoiu S. Prognostic factors in advanced ovarian cancer--a clinical trial. *Chirurgia (Bucur)*. 2020;115(1):50-62.
- [6] Högborg T, Bergfeldt K, Borgfeldt C, Holmberg E, Åvall Lundqvist E. Hopp om förbättring av överlevnad i ovarialcancer. *Läkartidningen*. 2015;112.



PDF Compressor Free Version

- [7] Wu S-G, Wang J, Sun J-Y, He Z-Y, Zhang W-W, Zhou J. Real-world impact of survival by period of diagnosis in epithelial ovarian cancer between 1990 and 2014. *Frontiers in oncology*. 2019;9:639.
- [8] Nagle C, Dixon S, Jensen A, Kjaer S, Modugno F, DeFazio A, et al. Obesity and survival among women with ovarian cancer: results from the Ovarian Cancer Association Consortium. *British journal of cancer*. 2015;113(5):817-26.
- [9] Sharifian A, Pourhoseingholi MA, Norouzinia M, Vahedi M. Ovarian cancer in Iranian women, a trend analysis of mortality and incidence. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2015;15(24):10787-90.
- [10] Najafi Z, Rivaz M, Shokrollahi P, Shamsnia M. Survival rate of women with ovarian cancer in Fars Province, Iran. *Hormozgan Medical Journal*. 2013;16(6):459-65.
- [11] Sienko J, Gaj P, Czajkowski K, Nowis D. Peroxiredoxin-5 is a negative survival predictor in ovarian cancer. *Ginekologia polska*. 2019;90(1):1-6.
- [12] Torre LA, Trabert B, DeSantis CE, Miller KD, Samimi G, Runowicz CD, et al. Ovarian cancer statistics, 2018. CA: a cancer journal for clinicians. 2018;68(4):284-96.
- [13] Ahmed N, Stenvers K. Getting to know ovarian cancer ascites: opportunities for targeted therapy-based translational research. *Frontiers in oncology*. 2013;3:256.
- [14] Eisenkop SM, Friedman RL, Wang H-J. Complete cytoreductive surgery is feasible and maximizes survival in patients with advanced epithelial ovarian cancer: a prospective study. *Gynecologic oncology*. 1998;69(2):103-8.
- [15] Kurta ML, Edwards RP, Moysich KB, McDonough K, Bertolet M, Weissfeld JL, et al. Prognosis and conditional disease-free survival among patients with ovarian cancer. *Journal of clinical oncology*. 2014;32(36):4102.
- [16] Gupta A, Sedhom R, Beg MS. Ascites, or Fluid in the Belly, in Patients With Cancer. *JAMA oncology*. 2020;6(2):308-.
- [17] Smolle E, Taucher V, Haybaeck J. Malignant ascites in ovarian cancer and the role of targeted therapeutics. *Anticancer research*. 2014;34(4):1553-61.
- [18] Loggie BW, Perini M, Fleming RA, Russell GB, Geisinger K. Treatment and prevention of malignant ascites associated with disseminated intraperitoneal malignancies by aggressive combined-modality therapy. *The American surgeon*. 1997;63(2):137-43.
- [19] Sebastian M. Review of catumaxomab in the treatment of malignant ascites. *Cancer management and research*. 2010;2:283.
- [20] Barni S, Cabiddu M, Ghilardi M, Petrelli F. A novel perspective for an orphan problem: old and new drugs for the medical management of malignant ascites. *Critical reviews in oncology/hematology*. 2011;79(2):144-53.
- [21] Cohen M, Petignat P. The bright side of ascites in ovarian cancer. Taylor & Francis; 2014.
- [22] Oldak S, Ioannou S, Kamath P, Huang M, George S, Slomovitz B, et al. Polypharmacy in patients with ovarian Cancer. *The oncologist*. 2019;24(9):1201.
- [23] Wang L, Li X. Identification of an energy metabolism-related gene signature in ovarian cancer prognosis. *Oncology reports*. 2020;43(6):1755-70.
- [24] Hsieh S-F, Lau H-Y, Wu H-H, Hsu H-C, Twu N-F, Cheng W-F. Prognostic factors of early stage epithelial ovarian carcinoma. *International journal of environmental research and public health*. 2019;16(4):637.
- [25] Chen Y, Bi F, An Y, Yang Q. Identification of pathological grade and prognosis-associated lncRNA for ovarian cancer. *Journal of cellular biochemistry*. 2019;120(9):14444-54.
- [26] Zheng Q-Q, Wang P, Hui R, Yao A-M. Prognostic analysis of ovarian cancer patients using the Cox regression model. *Ai zheng= Chinese journal of cancer*. 2009;28(2):170-2.
- [27] Zhang X-y, Zhou L-l, Jiao Y, Li Y-q, Guan Y-n, Zhao Y-c, et al. Adenylate kinase 7 is a prognostic indicator of overall survival in ovarian cancer. *Medicine*. 2021;100(1).
- [28] Urpilainen E, Marttila M, Hautakoski A, Arffman M, Sund R, Ilanne-Parikka P, et al. Prognosis of ovarian cancer in women with type 2 diabetes using metformin and other forms of antidiabetic medication or statins: a retrospective cohort study. *BMC cancer*. 2018;18(1):1-9.
- [29] Dixon-Suen SC, Webb PM, Wilson LF, Tuesley K, Stewart LM, Jordan SJ. The Association between hysterectomy and ovarian cancer risk: a population-based record-linkage study. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 2019;111(10):1097-103.
- [30] Lund B, Williamson P. Prognostic factors for overall survival in patients with advanced ovarian carcinoma. *Annals of Oncology*. 1991;2(4):281-7.

PDF Compressor Free Version



COVID-19 in Mashhad: Years of life lost and Mortality

Habibollah Esmaili*, Majid Khadem Rezaeian, Maryam Saberi Kariman, Amin Mansouri, Majid Ghayour Mobarhan

esmailyh@mums.ac.ir

Abstract—The outbreak of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Wuhan, China, has rapidly developed into a global public health crisis and was declared to be a pandemic by the World Health Organization. COVID-19 is caused by the SARS-CoV-2 virus, from the same family as the coronaviruses that previously caused Middle East respiratory syndrome (MERS-CoV) and severe acute respiratory syndrome (SARS-CoV). COVID-19 is a large virus (120 nm) and is enveloped, with a positive-sense single-stranded RNA. It is a highly transmissible virus that has spread quickly and efficiently. Most people infected with the COVID-19 virus will experience minor to moderate breathing problems that improve without requiring specific treatment. Older people and those with an underlying condition such as diabetes, chronic respiratory disease, cardiovascular disease and cancer are more expected to develop serious illness. More than six million cases have been confirmed globally, and the number of deaths now exceeds 391,000. This study estimates the Years of Life Lost (YLL) and mortality caused by COVID-19 in Mashhad, the second-largest city in Iran. The mortality data in the population served by Mashhad University of Medical Sciences (MUMS) were extracted from the national mortality data system. The data in the current study comprised all cases of death recorded in the population under the auspices of MUMS from January 21st to April 19th 2019 and 2020 which were transferred to Stata software after sorting. The method recommended by the World Health Organization was used for the estimation of YLL. The YLL per 1000 caused by COVID-19 was 1.2 years and increased with age., and was higher in men (1.6 years) compared to women (0.9 years). The incidence of COVID-19 was higher urban area (9.8%) compared to rural areas (4.8%). During the period of study, COVID-19 was the fourth most common cause of death in Mashhad after cardiovascular disease (35.4%), cancer (12.9%) and respiratory disease (10.6%).



Network on Research and Postgraduate Education in Biophysics, Biotechnology and Environmental Health

Guideline for selecting types of reliability and suitable Intra-class correlation coefficients in clinical research

Taherzade Chenani Khalil

Abstract:

Introduction: Reliability is an integral part of measuring the reproducibility of research information. Intra-cluster correlation coefficient (ICC) is one of the necessary indicators for reliability reporting, which can be misleading in terms of its diversity. The main purpose of this study was to introduce the types of reliability and appropriate ICC indices.

Methods: In this tutorial article, useful information about the types of reliability and indicators needed to report the results, as well as the types of ICC and its applications were explained for dummies.

Results: Three general types of reliability include inter-rater reliability, test-retest reliability, and intra-rater reliability was presented. 10 different types of ICC were also introduced and explained.

Conclusion: The research results may be misleading if any of the reliability types and calculation criteria types are chosen incorrectly. Therefore, to make the results of the study more accurate and valuable. Medical researchers must seek help from relevant guidelines such as this study before conducting reliability analysis

Keywords: Reliability, Inter-rater reliability, Test-retest reliability, Intra-rater reliability Intra-cluster correlation coefficient,

I. Introduction:

Reliability has remained one of the main concerns of clinical research in terms of consistency and potential sources of error in data analysis (1). Reliability is the “stability of measurement over a variety of conditions in which basically the same results should be obtained” (2). It is also applied in different forms such as scale/tools reliability, rater/observer reliability, and response reliability (3). Generally, there are three different types of reliability which include inter-rater reliability, test-retest reliability, and intra-rater reliability. This study aims to provide a short guideline for choosing different types of reliability and suitable types of intra-class correlation (ICC) in medical research. Therefore, the necessary parts are presented in the following order.

1-Reliability:

1-1. Inter-rater reliability

Inter-rater reliability (IRR), also called the inter-rater agreement, inter-rater concordance, and inter-observer reliability is defined as something that “reflects the variation between 2 or more raters who measure the same group of subjects” (4). In other words, this type of reliability assessment measures the consensus among the ratings given by different raters or observers. Joint-probability of agreement, Cohen's Kappa, Scott's pi, Fleiss' Kappa (Fleiss' K), Light's Kappa (for nominal variables), concordance correlation coefficient (for continuous variable), ICC (for continuous variable), polychoric correlation (for continuous variable), Gwet's AC1 and AC2 (dependent or independent raters), and Krippendorff's alpha (for all type of variables) are some statistical measures that can be applied for measuring IRR(5). Additionally, Kendall correlation coefficient, Cohen's Weighted Kappa, Wilcoxon signed ranks test and sign test can be used for analyzing ordinal variables (6). All indicators can be easily calculated in statistical software, for example, the "IRR" and "rel" package in R software can calculate IRR measures.

PDF Compressor Free Version



1-2. Test-retest reliability

Test-retest reliability is defined as something that “reflects the variation in measurements taken by an instrument on the same subject under the same conditions. It is generally indicative of reliability in situations when raters are not involved or rater effect is negligible, such as self-report survey instrument” (4). In other words, this type of reliability assessment measures the closeness of the agreement between the results of trials that are taken by a single person or instrument in the same conditions (7). ICC is indicated as the preferable index for measuring test-retest reliability (8).

1-3. Intra-rater reliability

Intra-rater reliability is defined as something that “reflects the variation of data measured by 1 rater across 2 or more trials” (4). In other words, this type of reliability assessment measures the degree of consistency among ratings given by one individual across multiple trials. Cohen's kappa (for nominal variable)(9), Fleiss' kappa (nominal/ordinal variable) (10) and ICC (for continuous variable) (11) are some indices that could be used for calculating the Intra-rater reliability.

2- Type of ICC

ICC is a descriptive index in statistics and is used when quantitative measurements are made based on units in classes, so it measures the similarity of the same class units. Its other application is for measuring the stability and reliability of quantitative scales (5).

Unfortunately, many researchers do not state the type of ICC used in their research, and this is a methodological flaw because ICC has different types. At least 10 kinds of ICC are found in the literature (5). Researchers should choose the appropriate type of ICC for their study because each of these involves specific assumptions and leads to different interpretations of the gathered data (4).

McGraw and Wong have defined 10 kinds of ICC based on their “Model” (One-way random effects, Two-way random effects, or Two-way Mixed-effects), “Number of rate/measurement” (single rater/ measurement or the mean of k-raters/measurements), and “type” (consistency or absolute agreement) (12) (See Figure 1).

Model:

- **One-Way Random-Effects:** In this model, different raters, randomly chosen from a larger population, rate the considered items (4).
- **Two-Way Random-Effects:** This model is used when raters are randomly selected from a larger population of raters with similar characteristics (4). In other words, Two-Way Random-Effects are selected when generalizing the reliability of the results is supposed (4).
- **Two-Way Mixed-Effects:** This model is used when the raters are the raters of interest (4). Which means that the reliability of the results cannot be generalized to other raters even with the same characteristics.

The number of rate/measurements:

- **Multiple rater/measurement:** If the experimental design of the reliability study involves three raters or more, then the “mean of k-raters” type should be selected.
- **Single rater/measurement:** If the experimental design of the reliability study involves one rater, then, “single rater” type should be selected (4).

Type:

- **The Absolute agreement** concerns the similarity of the values assigned to the same subjects by different raters ” (4, 12).



PDF Compressor Free Version



- **Consistency** concerns the assigned values to the same group of subjects correlated in an additive “manner” (4, 12).

ICC interpretation

- Literature review showed no standard values are presented for the interpretation of the acceptable reliability using ICC (4). According to rule of thumb, the ICC values less than 0.5 are indicative of poor reliability, values between 0.5 and 0.75 indicate moderate reliability, values between 0.75 and 0.9 indicate good reliability, and values greater than 0.90 indicate excellent reliability (13). Elsewhere, it is suggested that values less than 0.40 = poor, between 0.40 and 0.59 = fair, between 0.60 and 0.74 = good, and between 0.75 and 1.00 = excellent (14).
- Eventually, since there are different types of reliability, researchers must choose the appropriate method with sufficient knowledge. Also, because the calculation criteria have different types, the appropriate criterion should be selected according to the research conditions and objectives. The research results may be misleading if any of the reliability types and calculation criteria types are chosen incorrectly. Therefore, to make the results of the study more accurate and valuable. Medical researchers must seek help from relevant guidelines such as this study before conducting reliability analysis.

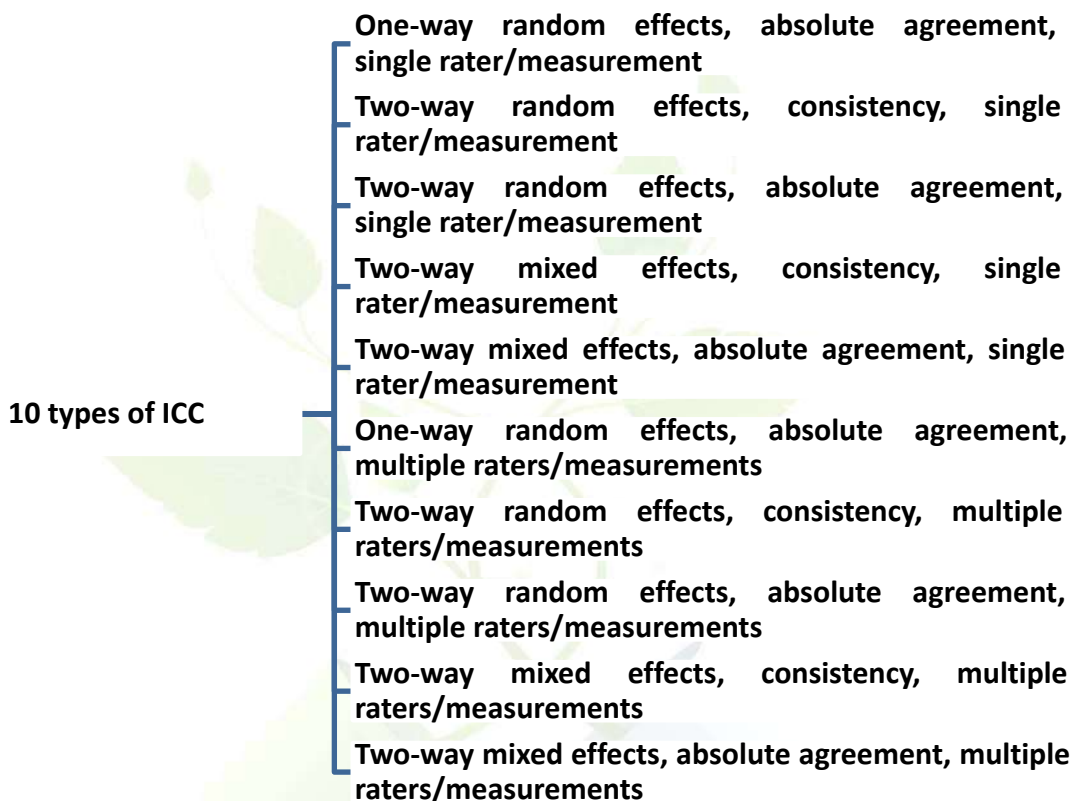


Figure 1. All types of ICC according to the models, type, Number of rater/measurement

References

- [1] McHugh ML. Interrater reliability: the kappa statistic. Biochemia medica: Biochemia medica. 2012;22(3):276-82.
- [2] Drost EA. Validity and reliability in social science research. Education Research and perspectives. 2011;38(1):105.
- [3] Bruton A, Conway JH, Holgate ST. Reliability: what is it, and how is it measured? Physiotherapy. 2000;86(2):94-9.
- [4] Koo TK, Li MY. A guideline of selecting and reporting intraclass correlation coefficients for reliability research. Journal of chiropractic medicine. 2016;15(2):155-63.
- [5] Hallgren KA. Computing inter-rater reliability for observational data: an overview and tutorial. Tutorials in quantitative methods for psychology. 2012;8(1):23.

PDF Compressor Free Version

- [6] Siegel S. Nonparametric statistics for the behavioral sciences. 1956.
- [7] Metrology JCGi. Evaluation of measurement data—Guide to the expression of uncertainty in measurement. JCGM. 2008;100(2008):1-116.
- [8] Polit DF. Getting serious about test-retest reliability: a critique of retest research and some recommendations. Quality of Life Research. 2014;23(6):1713-20.
- [9] Cohen J. A coefficient of agreement for nominal scales. Educational and psychological measurement. 1960;20(1):37-46.
- [10] Fleiss JL. Measuring nominal scale agreement among many raters. Psychological bulletin. 1971;76(5):378-82.
- [11] Shrout PE, Fleiss JL. Intraclass correlations: uses in assessing rater reliability. Psychological bulletin. 1979;86(2):420-28.
- [12] McGraw KO, Wong SP. Forming inferences about some intraclass correlation coefficients. Psychological methods. 1996;1(1):30-46.
- [13] Portney LG, Watkins MP. Foundations of clinical research: applications to practice: Pearson/Prentice Hall Upper Saddle River, NJ; 2009.
- [14] Cicchetti DV. Guidelines, criteria, and rules of thumb for evaluating normed and standardized assessment instruments in psychology. Psychological assessment. 1994;6(4):284-90.



PDF Compressor Free Version



Evaluation of the Association between Air Pollutants with cardiovascular and respiratory hospital admissions in Hamadan, Iran, 2014

Soraya Moamer¹, Javad Faradmal², khadije ezzati rastegar³

1. Department of Biostatistics, Student Research Committee, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran.
2. Modeling of Noncommunicable Diseases Research Center, Department of Biostatistics and Epidemiology, School of Public Health, Hamadan University of Medical Sciences, Shahid Fahmideh Boulevard, Hamadan, Iran.
3. Student Research Committee, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran

Background: Air pollution is an important risk factor for the public health. The association between air pollution and cardiovascular and respiratory diseases has been reported in various parts of the world. This study aimed to evaluate the association of air pollutants with cardiovascular and respiratory hospital admissions in Hamadan, 2014.

Methods: Daily hospital admission information in 2014 was collected from hospitals in Hamadan. Required criteria pollutants and meteorological data were obtained from the environmental protection agency and meteorological agency of Hamadan city, respectively. Data analysis was performed using a generalized Poisson-Lindley regression model.

Results: We found significant associations between air pollution and respiratory and heart disease related hospital admissions in the city. The highest association of each pollutant with hospital admission due to cardiovascular disease was related to PM_{2.5}, NO₂ and PM₁₀, respectively. moreover, The highest association of each pollutant with hospital admission due to respiratory disease was related to PM_{2.5}, PM₁₀ and NO₂, respectively.

Conclusion: According to the results of this study, increasing the concentration of air pollutants can be associated with increasing the number of respiratory and cardiac patients referred to Hamadan hospitals.

Keywords: Air pollution, Respiratory disease, cardiovascular disease, poisson lindley distribution



Network on Research and Postgraduate Education in Biophysics, Biotechnology and Environmental Health

Assessing the accuracy of machine learning algorithms and their application in determining the factors related to the survival of coronary heart disease in Mashhad

Davood Tanbakouchi*, Vahid Ghavami, Majid Ghayour Mobarhan, Habibollah Esmaeili

tanbakouchid971@mums.ac.ir

Introduction: Coronary heart disease is one of the heart diseases and occurs when at least one of the coronary arteries is closed. According to the World Health Organization, the disease is the most common cause of death in the world, accounting for 31% of global deaths. This highlights the importance of research in this area and suggests ways to reduce this mortality rate. One of the scientific solutions that can be used for this purpose is the use of widely used statistical models in the field of survival analysis. However, with the advancement of technology and the development of data science, the world is faced with a huge amount of data in various scientific fields. For this purpose, in survival studies, methods such as machine learning in survival analysis and the use of data mining methods to estimate the survival function in high-dimensional data and big data have been proposed. The purpose of this study is to apply machine learning methods in estimating the survival function of coronary heart disease and determining the factors associated with it and also comparing them with classical methods of survival analysis.

Methods: The data used in this study are from the Mashhad Study, which includes demographic information and other biochemical variables. Due to the presence of a large number of variables, first the variables of relative importance were selected to enter the model based on the classification algorithms specific to each of the learning models. Then, the variables were analyzed by machine learning models to determine the factors related to the survival of coronary heart disease and to evaluate the accuracy of each of them in predicting the risk of disease in terms of survival with the help of Harrell agreement index and cross-validation. It is noteworthy that in this study, the application of three models of widely used machine learning models in survival analysis, namely random survival forests (Random Survival Forests) and support vector regression (Support Vector Regression) and a ranking-based method (Cox reinforcement gradient model) Gradient-boosted Cox) was investigated and expressed.

Results: The results of this study showed that the support vector regression model, although it had a good performance in categorizing the observations into two groups of having or not having (right censorship) coronary heart disease; But among other models, it had the weakest performance in terms of accurate risk prediction in terms of survival time. In the meantime, based on the value obtained for the Harrell Concordance Index in a three-part cross-validation, the Cox reinforcement gradient model, with a value of 0.96, had the best performance.

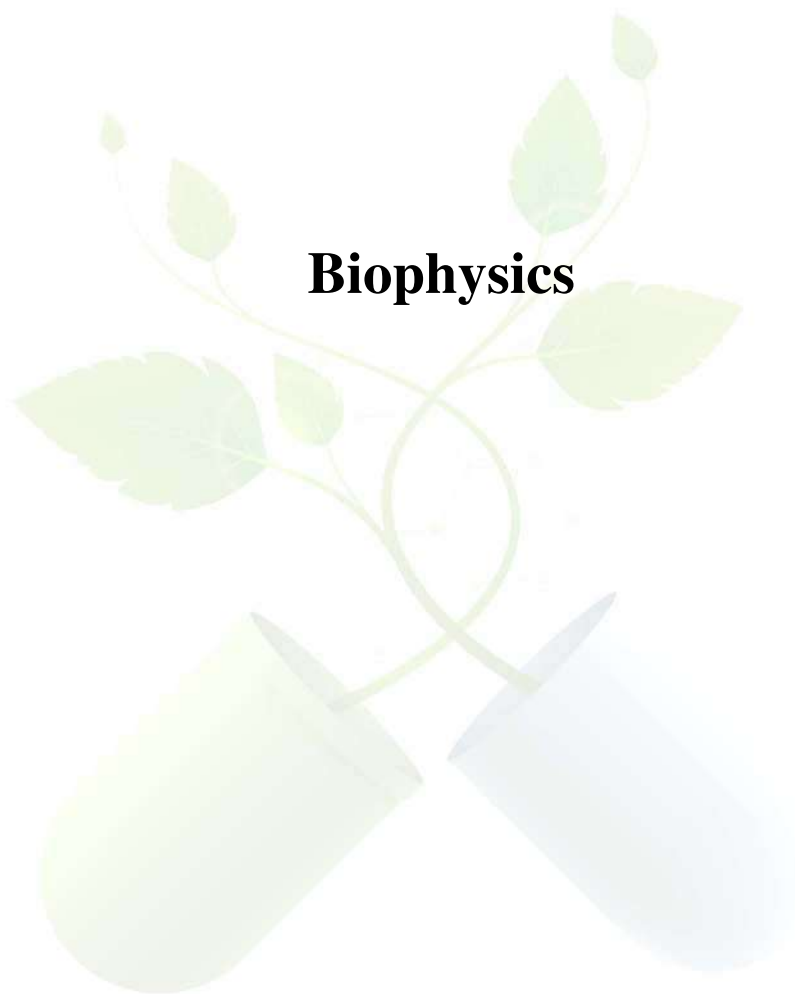
Conclusion: Depending on the purpose of the research, it is possible to classify observations into two types of outcome occurrence and non-observation of consequence (right censorship) in survival observations and determine related factors, from the classification algorithm of backup vector machines due to high accuracy. In order to classify the observations and to predict the risk of infection in terms of survival time, this algorithm used the Cox reinforcement gradient model due to the high value of the calculated Harrell agreement index compared to other models discussed in the study.

Keywords: Survival analysis, Machine learning, Cox regression model, Coronary arteries disease.

PDF Compressor Free Version



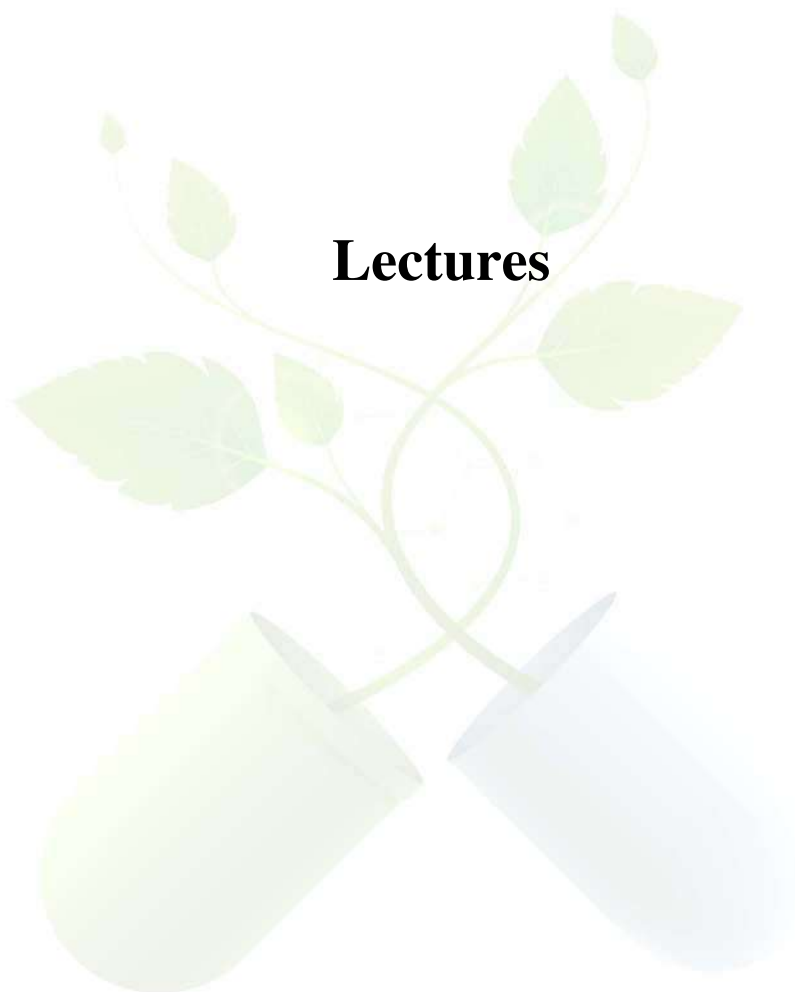
Biophysics



PDF Compressor Free Version



Lectures



The research of integral conductivity and single ion channels in cell and bilayer lipid membranes at the presence of macrocycle compounds

¹Arifa Baghirova*, ²Khayala Mammadova

¹Institute of Botany, Azerbaijan National Academy of Sciences. Baku, Azerbaijan

²Azerbaijan Medical University

arifabaghirova@gmail.com

Abstracts- Study of biological activity and physical and chemical properties of macrocycle polyene compounds that have status of polyene antibiotics (PA) is very actual in medical and cell biophysics. Interaction of mentioned above PA with cell membranes and with their alternative model – bilayer lipid membranes (BLM) leads to the formation of ion channels which are present as integral conductivity or as single ion channels providing the transport of ions and low molecular size compounds through membrane. From a medical point of view, PA are pharmacological drugs used against pathogens of fungal and bacterial diseases and, as it turned out, even against viruses and some types of cancer cells [1]. The physical and chemical parameters of ion channels, such as selectivity and conductivity formed by PA in cell membranes, are influenced even by not very significant changes in the number of double bonds and the number of hydroxyl and carbonyl groups in the molecule of these compounds. It was shown that biological activity of antibiotics was rising with the more number of the double binds in the PA molecule. We used amphotericin B, levorin A, nystatin and filipin preparations in our work [1,2]. The research of physical and chemical properties of the single and combined ion channels induced by macrolactone PA in membranes show the correlative dependence of the structure and function of these compounds. The conductivity of amphotericin B channels in the solution of 2M CsCl is 6 ± 1 pSm but the conductivity of nystatin channel in the solution of 3M KNO₃ is $1,5 \pm 0,5$ pSm[3].

The comparative analysis of the experimental data of conductivity and selectivity of single and combined ion channels in bimolecular membranes in the presence of macrocycle PA opens up prospects for scientifically based chemical modification of new generation antibiotics for further use of these drugs in practical medicine

Keywords: polyene antibiotics (PA), amphotericin B, ion channels, bilayer lipid membranes (BLM), single ion channels, combined ion channels.

REFERENCES:

- [1] Kasumov Kh.M. Structure and membrane function of polyene macrolide antibiotics. Monograph. Baku—Elm, Moscow- Nauka, 2009, pp.1-511, 2009 (In Russian)]
- [2] Samedova A.A., Taghi-zade T.P., Kasumov Kh.M. Dependence of ion channel properties formed by polyene antibiotics molecules on the lactone ring structure. *Russian J. Of Bioorganic Chemistry*, 2018, v.44, № 3, pp.337-345.
- [3] Baghirova A.A. Physical and chemical properties of combined ion channels induced by macrocycle polyene antibiotics of different chemical structure in bilayer lipid membranes. J. "Actual questions of biological chemistry and physics", 2020, v.5, № 1, pp.158-163.

PDF Compressor Free Version



Identification the two type of proton pumps in plasmamembran of water plants

R.I.Khalilov*, I.S.Ahmadov*, A.N.Nasibova**

*Baku State University,

**Institute of Radiation Problems Azerbaijan National Academy of Sciences, Baku, Azerbaijan
e-mail: ismetahmadov@mail.ru

Abstract. The study of functions of the plasma membrane of water plant cells by the measuring of membrane potential was identified that there are two types of proton pumps – redox nature and ATPase proton pumps. We found the redox nature proton pump without the use of an external electronic acceptor. Where other authors have always used an external electron acceptor (eg, ferricyanide) to prove the existence of a redox pump. We observed this when the elodea and vallisneria leaves were irradiated with different wavelengths of UV-vis light. A complex change of membrane potential was detected when leaves of the water plants were exposed to UV. Fast and strong depolarization of the membrane potential occurred during the first minutes of exposure. Regardless of continuing exposure, the membrane potential returned to the starting level, after which a slow phase of depolarization set in. We identified that the action spectrum of fast depolarization of membrane potential at the level of 300 – 330 nm means that, in this case, UV affects the component of a redox chain of the plasma membrane directly. The action spectrum of the slow phase of depolarization at the level 280 – 300 nm means that it affects a protein natural component of plasma membrane, which is H⁺-ATPase complex. Results of our experiments showed that redox and ATPase proton pumps at the same time, they work in parallel, complementing each other. During irradiation by series of short UV pulses the first impulse inactivates redox-type pump that results in activation of H⁺-ATPase. The second impulse, acting in the condition inactivating redox pump does not cause intrinsic depolarization, as relative contribution of redox pump in this phase is small after the action of the first impulse. The more remote is the third impulse from first impulse, the more continuous is the condition of reactivation of redox pump, thus ensuring a cyclic process. As a conclusion, initially, the ultraviolet-B (UV-B) radiation inactivates the plasma membrane redox system and then occurs the inactivation of H⁺-ATPase.



Network on Research and Postgraduate Education in Biophysics, Biotechnology and Environmental Health

Structure, Dynamics, and Bilayers Perturbing Potency of Antimicrobial Peptides into the Different Membranes: A Molecular Dynamics Simulation Study

Faramarz Mehrnejad

(Associate Professor of Biophysics)

Department of Life Sciences Engineering, Faculty of New Sciences & Technologies, University of Tehran,
Tehran 14395 -1561, Iran
mehrnejad@ut.ac.ir



Network on Research and Postgraduate
Education in Biophysics,
Biotechnology and Environmental Health

Abstract - Antimicrobial peptides (AMPs) are short, cationic, membrane-interacting peptides that exhibit broad-spectrum antimicrobial activity. The peptides are a group within water/bilayer soluble peptide toxins used in all organisms' defence and offense systems. AMPs are excellent candidates for development as novel therapeutic agents and complement conventional antibiotics therapy. Herein, we investigate the structure, dynamics, and membrane perturbing potency of three AMPs (Pardaxin, Pleurocidin, and GF-17) into the different bilayers using all-atom molecular dynamics (MD) simulation. The results revealed that pardaxin could markedly deform the structure of palmitoyl-oleoyl-phosphatidylcholine (POPC) lipid bilayers. In contrast, the peptide could not significantly affect the structure of palmitoyl-oleoyl-phosphatidylglycerol (POPG). The MD results indicated that pleurocidin interacted weakly with the neutral phospholipid bilayers (DOPC), making strong interactions with the negatively charged phospholipids. The results also showed that GF-17 is stabilized on the membrane surface and rapidly binds to the phosphate head groups of the model membranes through electrostatic interactions and hydrogen bonds. This research has provided data on the peptide-membrane interactions and the reasons for the resistance of the eukaryotic membrane to the peptides at atomic details that are useful for developing potent AMPs targeting multidrug-resistant bacteria.

Keywords: Molecular dynamics simulation, Antimicrobial peptides, Biomembranes

- [1] Talandashti R, Mehrnejad F, Rostamipour K, Doustdar F, Lavasanifar A. (2021). Insights into Pore Formation Mechanism, Membrane Perturbation, and Water Permeation by the Antimicrobial Peptide Pleurocidin: A Combined All-Atom and Coarse-Grained Molecular Dynamics Simulation Study. *J Phys Chem B*. Jul 8;125(26):7163-7176.
- [2] Talandashti R, Mahdiani H, Jafari M, Mehrnejad F. (2019). Molecular Basis for Membrane Selectivity of Antimicrobial Peptide Pleurocidin in the Presence of Different Eukaryotic and Prokaryotic Model Membranes. *Journal of Chemical Information and Modeling*. 90:210-218.
- [3] Jafari M, Mehrnejad F, Doustdar F. (2017). Insight into the interactions, residue snorkeling, and membrane disordering potency of a single antimicrobial peptide into different lipid bilayers. *PLOS ONE*. 12(11): e0187216.

PDF Compressor Free Version



Posters



Calculation of toxicity of aqueous and organic extracts of *Gracilaria gracilis* red algae

*Pouya Ghaleb¹, Mahmoud Reza Aghamaali¹, Fatemeh Moradi¹

¹Faculty of Basic Sciences, University of Guilan, Rasht, Iran
ghalebpouya@gmail.com

Abstract—Cancer is on the rise around the world and is therefore a major health threat worldwide. Along with the global increase in the incidence of breast cancer, in Iran, there is an upward trend in the annual incidence of this cancer. Medicinal plants are one of the most important sources of anti-cancer compounds. Marine algae is an important source of bioactive metabolites for the pharmaceutical industry in drug development. And every year new studies are done in this direction and valuable results are obtained. *Gracilaria gracilis* is a large red algae. *Gracilaria gracilis* species are important for industrial and biotechnological applications because they contain phycocoids, which are the main source of α - (1,4) -3,6-anhydro-l-galactose agar and β - (1,3) agar -d- are galactose. *Gracilaria gracilis* is found in warm waters around the world, although it is also found seasonally in temperate waters. Therefore, more comprehensive research is needed to exploit the biological potential of this large algae and its highly valuable products. Due to this, in this study, the cytotoxic effect of aqueous and organic extracts of *Gracilaria gracilis* red algae on MDA-MB-231 human breast cancer cells was investigated. First, aqueous and organic extracts of large biomass of *Gracilaria gracilis* algae were prepared by solvent soaking method and MDA-MB-231 breast cancer cell line was cultured in DMEM medium with 10% fetal bovine serum. The cytotoxic effect of different concentrations of coarse algae (including 300, 500 and 700 $\mu\text{g} / \text{ml}$) was measured by dimethyltetrazolium bromide (MTT) at 48 and 72 hours and the IC₅₀ of the extracts was calculated at these times. The results showed that aqueous and hexane extracts decreased the growth of cancer cells by increasing the concentration and treatment time and the ic₅₀ of these extracts were 1600.39 ± 25.52 and 1003.84 ± 41.05 , respectively. As a result, the cytotoxic effect of aqueous and elongated extracts of *Gracilaria gracilis* red algae is effective and can be used to identify anti-cancer compounds, and the extract of this large red algae can also be used in medicine and food.

Keywords— *Gracilaria gracilis*, MTT assay, Marine algae, breast cancer, macroalgae

References

- [1] Francavilla, Matteo, Massimo Franchi, Massimo Monteleone, and Carmela Caroppo. "The red seaweed *Gracilaria gracilis* as a multi products source." *Marine drugs* 11, no. 10 (2013): 3754-3776.
- [2] Capillo, Gioele, Serena Savoca, Rosaria Costa, Marilena Sanfilippo, Carmen Rizzo, Angelina Lo Giudice, Ambrogina Albergamo et al. "New insights into the culture method and antibacterial potential of *Gracilaria gracilis*." *Marine drugs* 16, no. 12 (2018): 492.

PDF Compressor Free Version



[3] Azizi, Marzieh, Hedayatollah Ghourchian, Fatemeh Yazdian, Fariba Dashtestani, and Hojjat AlizadehZeinabad. "Cytotoxic effect of albumin coated copper nanoparticle on human breast cancer cells of MDA-MB 231." PloS one 12, no. 11 (2017): e0188639.

[4] Waks, Adrienne G., and Eric P. Winer. "Breast cancer treatment: a review." Jama 321, no. 3 (2019): 288-300.



FTIR analysis of antiangiogenesis peptide binding to human serum albumin

Zainab Amini M.sc ¹, M. Shourian Ph.D.^{2,*}, S.M Asghari Ph.D. ³

¹ Department of Biology, Faculty of Science, University of Guilan, Rasht, I.R.Iran

² Department of Biology, Faculty of Science, University of Guilan, Rasht, I.R.Iran

³ Institute of Biochemistry and Biophysics, University of Tehran, Tehran, I.R.Iran

Email address: sm.asghari@ut.ac.ir

Abstract

Angiogenesis is involved in several biological processes such as in both physiological and pathological conditions, such as tumor growth and metastasis. VEGFs, including VEGFA, VEGFB, VEGFC, VEGFD, and placental growth factor (PIGF), known as key regulators of both physiological and pathological angiogenesis, and bind to receptor tyrosine kinases (VEGFR-1, VEGFR-2, and VEGFR-3). We have previously reported a peptide (named VGB3) that recognizes both VEGFR1 and VEGFR2, leading to the suppression of intracellular signaling through suppression of PI3K/AKT and MAPK/ERK1/2 signaling pathways, and inhibition of the growth and metastasis of murine 4T1 mammary carcinoma tumors. The main challenge of peptides is that they are small. Human serum albumin (HSA) known as carrier of chemical as well as biological pharmaceuticals. Conjugation of peptides to HSA was shown to improve their half-life in circulation. HSA is the most abundant protein in plasma. In the present investigation, HSA was used for conjugation with an antiangiogenic peptide, and the conjugation was assessed using FTIR spectroscopy.

Method and Material: Human Serum Albumin 20%, N-(3-dimethylaminopropyl)-N'-ethylcarbodiimide hydrochloride (EDC), N-hydroxysuccinimide (NHS) and anti-angiogenic peptide was prepared. In briefly we dissolved EDC and NHS. Using EDC and NHS to active surface carboxylic acid of HSA. We were analysis the binding peptide and HSA in two difference time and pH and analysis by FTIR spectroscopy and obtained particle were frozen at -30 °C lyophilized and stored at 20 °C in powder form.

Result: FT-IR spectrum was recorded after conjugation of peptide and HSA, and was compared with those from free HSA and peptide. The result showed obvious changes in peaks of conjugated compared to free compounds. We could trace the amide bond, which was stronger in acidic pH and shorter treatment periods. In acidic pH, the peak of amide bond shifted from 1649.49 cm⁻¹ to 1645.53cm⁻¹.

Conclusion: These results indicate that HSA nanoparticles could effectively conjugated to the peptide molecules. In addition, we found that the variable of reaction is determinant for the optimal conjugation.

Keywords- Albumin, Anti-angiogenic peptide, Target therapy, FTIR spectroscopy

References

- [1] Chung AS, Lee J, Ferrara N. Targeting the tumour vasculature: insights from physiological angiogenesis. Nat Rev Cancer. 2010; 10:505–514.
- [2] Carmeliet P, Jain RK. Molecular mechanisms and clinical applications
- [3] Sadremomtaz A, Mansouri K, Alemzadeh G, et al. Dual blockade of VEGFR1 and VEGFR2 by a novel peptide abrogates VEGFdriven angiogenesis, tumor growth, and metastasis through PI3K/ AKT and MAPK/ERK1/2 pathway. Biochi Farzaneh Behelgard M, Zahri S, Mashayekhi F. A peptide mimicking the binding sites of VEGF-A and VEGF-B inhibits VEGFR-1/-2 driven angiogenesis, tumor growth and metastasis. Sci Rep. 2018;8:17924–17937.m Biophys Acta Gen Subj. 2018;1862:2688–2700.
- [4] Farzaneh Behelgard M, Zahri S, Mashayekhi F. A peptide mimicking the binding sites of VEGF-A and VEGF-B inhibits VEGFR-1/-2 driven angiogenesis, tumor growth and metastasis. Sci Rep. 2018;8:17924–17937.

PDF Compressor Free Version



Evaluation of SLN nanoparticle containing sulfonamide derivative as an inducer of apoptosis

1st *Tayyebbeh Ebrahimi¹, 2nd Hossein Ghafouri²

¹ Faculty of basic sciences , university of guilan , Rasht , Iran

² Faculty of basic sciences , university of guilan , Rasht , Iran

Tayebehebrahimi76@gmail.com



Network on Research and Postgraduate Education in Biophysics, Biotechnology and Environmental Health

Abstract— Cancer is the leading cause of death in the world, in which the natural mechanism of cell growth and proliferation is disrupted. Breast cancer is the most common malignant tumor among women worldwide. Breast cancer is caused by the proliferation and abnormal growth of breast tissue cells such as ductal lining cells, mammary glands or milk-producing lobules. BRCA1 and BRCA2 genes are involved in 5 to 10% of hereditary cases. MCF7 cell line was obtained in 1970 from a patient with metastatic cancer, which is considered as an in vitro model for the study of estrogen receptor-positive breast cancer. MCF7 cell line is a relatively large adherent cell. When grown in vitro, the cell has the ability to process estradiol through cytoplasmic estrogen receptors and form domed forms. Apoptosis is programmed cell death and plays an important role in killing unwanted cells. This process helps maintain cellular homeostasis, so if not properly regulated, it can seriously affect health. Escape from cell death is a hallmark of cancer. Cell death can occur by mechanisms such as necrosis and autophagy. However, apoptosis cell death regulators are currently considered to have significant potential as therapeutic targets for cancer. The production of the apoptotic factor BCL2, in particular the suppression of cell death, is important for the survival of tumor cells. Solid lipid nanoparticles (SLN) are colloidal systems that are stabilized in aqueous solution by emulsifiers. This nanosystem has advantages as a carrier of material delivery such as stability, controlled release kinetics, tolerance and protection against unstable materials with low toxicity. Several sulfonamide derivatives have been studied as anti-cancer agents that have been shown to have significant anti-cancer activity. In this study, SLN nanoparticles containing sulfonamide derivative (ZM_93) Aiming to evaluate the anti-apoptotic effect were studied and treated to affect the inhibitory effects of MCF 7 cells, and changes in BCL2 protein expression were investigated using Western blotting. The changes achieved have a decreasing and inhibitory process. Finally, the nanoparticles studied as an anti-cancer agent can be further investigated in vitro or in vivo.

Keywords— Breast cancer, BCL2, Solid lipid nanoparticles, Apoptosis, MCF7,SLN

References

- [1] Stevens, P. J., M. Sekido, et al. (2004). "Synthesis and evaluation of a hematoporphyrin derivative in a folate receptor-targeted solid-lipid nanoparticle formulation." *Anticancer research* 24(1): 161-166.
- [2] Sköld, O. (2000). "Sulfonamide resistance: mechanisms and trends." *Drug resistance updates* 3(3): 155-160.
- [3] Menendez, J. A. and T. Alarcón (2014). "Metabostemness: a new cancer hallmark." *Frontiers in oncology* 4: 262
- [4] Gottesman, M. M. (2002). "Mechanisms of cancer drug resistance." *Annual review of medicine* 53(1): 615-627

PDF Compressor Free Version



Green chemistry approach for the synthesis of ZnO nanoparticles and their cytotoxic effects

Zohreh Efati¹, Mahmoud Reza Aghamaali^{*1}, Seyed Isaac Hashemy^{2,3}, Seyedeh Shirin Shahangian¹, Majid Darroudi^{4,5}

¹ Department of Biology, Faculty of Sciences, University of Guilan, Rasht, Iran

² Department of Clinical Biochemistry, Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

³ Surgical Oncology Research Center, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

⁴ Department of Medical Biotechnology & Nanotechnology, Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

⁵ Nuclear Medicine Research Center, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

*aghamali@guilan.ac.ir

Abstract

Background: Recently, Zinc oxide nanoparticles (ZnONPs) synthesized using plants offer immense attention for nanomedicine applications especially in cancer treatments due to their biocompatibility and cost-effective approach.

Aim of the study: In the present study, green synthesis of zinc oxide nanoparticles by seed extract of plant *Lepidium sativum* L. was reported for the first time. And then, we evaluated the cytotoxicity induced by zinc oxide nanoparticles on colorectal cancer (CRC) SW480 cells.

Materials and Methods: The physicochemical characteristics of biosynthesized zinc oxide nanoparticles were analyzed by various techniques using UV-visible Spectroscopy, Fourier transform infrared (FT-IR), X-ray diffraction (XRD), Scanning electron microscope (SEM), and energy dispersive X-ray (EDX). Furthermore, cytotoxic activity on SW480 cells was determined by MTT (3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)2,5-diphenyltetrazolium bromide) assay.

Results: UV-Visible absorbance spectrum of ZnO nanoparticles showed lambda max at 378 nm while, FTIR studies confirm the presence of functional groups of plant and zinc oxide bond are involved in the formation and stabilization of ZnO nanoparticles. The XRD data indicated the hexagonal phase of the wurtzite structure. SEM analysis exhibits hexagonal shape with size 40.77 nm and EDX spectrum approves the presence of zinc and oxygen. In vitro cytotoxicity studies on SW480 cells showed 50% inhibition growth at concentration of 65.89 µg/ml after 24 h.

Conclusions: the outcome of the work proposes that ZnO nanoparticles synthesized from *Lepidium sativum* L. reveals strong anticancer activity and induce apoptosis on colon cancer cells via stimulating increased oxidative stress. Thus, ZnO nanoparticles might be used as a chemopreventive agent against other cancer cell treatments in the future.

Keywords— *Lepidium sativum* L., Green synthesis, Zinc oxide nanoparticles, SW480, Colorectal cancer

References



Network on Research and Postgraduate Education in Biophysics, Biotechnology and Environmental Health

PDF Compressor Free Version

- [1] A. Umamaheswari, S. Lakshmana Prabu, S. Adharsh John, and A. Puratchikody. "Green synthesis of zinc oxide nanoparticles using leaf extracts of Raphanus sativus var. Longipinnatus and evaluation of their anticancer property in A549 cell lines." *Biotechnology Reports* 29, Mar 2021.
- [2] J. Suresh, G. Pradheesh, V. Alexramani, M. Sundrarajan, and SI. Hong, "Green synthesis and characterization of zinc oxide nanoparticle using insulin plant (*Costus pictus* D. Don) and investigation of its antimicrobial as well as anticancer activities," *Advances in Natural Sciences: Nanoscience and Nanotechnology*, Feb 2018.
- [3] K. Dulta, GK. Ağçeli, P. Chauhan, R. jasrotia, and P. K. Chauhan. "A novel approach of synthesis zinc oxide nanoparticles by bergenia ciliata rhizome extract: antibacterial and anticancer potential." *Journal of Inorganic and Organometallic Polymers and Materials*, pp.180-190, Jan 2021.
- [4] Q. Tang, H. Xia, W. Liang, X. Huo, and X. Wei. "Synthesis and characterization of zinc oxide nanoparticles from *Morus nigra* and its anticancer activity of AGS gastric cancer cells." *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology* 202, Jan 2020.
- [5] X. Duan, Y. Liao, T. Liu, H. Yang, Y. Liu, Y. Chen, R. Ullah, and T. Wu. "Zinc oxide nanoparticles synthesized from *Cardiospermum halicacabum* and its anticancer activity in human melanoma cells (A375) through the modulation of apoptosis pathway." *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology* 202, Jan 2020.



Evaluation of synthesized gold nanoparticles with reducing sugars as a drug carrier for therapeutic purposes

1st *Amir jafarpour¹, 2nd Mostafa shourian², 3rd Havva rezaee³

1 Department of Biology, Faculty of Sciences, University of Guilan, Rasht, 4199613776, Iran

2 Department of Biology, Faculty of Sciences, University of Guilan, Rasht, 4199613776, Iran

3 Department of Chemistry, Faculty of Sciences, University of Guilan, Rasht, 4199613776, Iran

Amir.jp1996@gmail.com

Introduction: Gold nanoparticles (AuNPs), owing to their unique characteristics, including enhanced permeability and retention in tumor tissue, light absorbance and surface plasmon resonance in near-infrared light and their ability to be conjugated with drugs or other agents, have been widely used in biomedical science. Using gold nanoparticles is a potential strategy for medical treatment of cancer. Also AuNPs may exhibit cytotoxic properties against certain types of cancer cell lines. The inhibition of angiogenesis is one of the most promising strategies for the application of AuNPs in anticancer therapy. Tumor growth heavily depends on blood vessel formation, providing a constant flow of nutrients and oxygen, as well as metabolic wastes removal. Thus, the inhibition of angiogenesis is one of the main strategies of current anticancer therapy. On the other hand, AuNPs can easily permeate tumor vasculature and remain in tumors owing to the enhanced permeability. Using reducing sugars, especially glucose, to synthesize gold nanoparticles is a clever idea to trap cancer cells. Because cancer cells need several key factors for angiogenesis, one of which is glucose metabolism and its use can be effective on targeting nanoparticles containing a drug and other anti-cancer agents.

Methods: A method for gold nanoparticle (AuNP) synthesis during a reduction reaction from reducing sugars and starch in phosphate buffer has been developed and AuNP of well-defined size have been successfully synthesized.

Results and Conclusion: The presence of phosphate buffer is essential for glucose and starch to reduce the gold salt to AuNPs mainly by controlling the pH. Heating at 80–94 °C accelerates the synthesis reaction in phosphate buffer. In fact a mixture of starch and gold solution gives a black solution. Instead glucose is the reducing agent, most likely oxidized to gluconic acid that stays in solution. Starch is the capping agent that prevents aggregation of the AuNPs. The starch concentration is key parameter and the higher the concentration, the smaller the size and the larger the concentration of AuNPs. UV-Vis spectroscopy visualizes and follows the formation of the AuNP reactions in solution based on the 520–540 nm plasmon band.

keyword: Gold nanoparticles, Drug delivery, Reducing Sugars, nanotechnology

References

- [1] Engelbrekt, C., et al., *Green synthesis of gold nanoparticles with starch–glucose and application in bioelectrochemistry*. Journal of materials Chemistry, 2009. 19(42): p. 7839-7847.
- [2] Brigger, I., C. Dubernet, and P. Couvreur, *Nanoparticles in cancer therapy and diagnosis*. Advanced drug delivery reviews, 2012. 64: p. 24-36.
- [3] Kobayashi, K., et al., *Surface engineering of nanoparticles for therapeutic applications*. Polymer journal, 2014. 46(8): p. 460-468.
- [4] Sztandera, K., M. Gorzkiewicz, and B. Klajnert-Maculewicz, *Gold nanoparticles in cancer treatment*. Molecular pharmaceutics, 2018. 16(1): p. 1-23.

Evaluation of albumin binding to Lapatinib by fluorescence spectroscopy

*1st Marziye mirzazad¹, 2nd Mostafa shurian², 3rd Havva rezaee³

¹ Department of Biology, Faculty of Sciences, University of Guilan, Rasht, , Iran

² Department of Biology, Faculty of Sciences, University of Guilan, Rasht, , Iran

³ Department of Chemistry, Faculty of Sciences, University of Guilan, Rasht, , Iran

marziyehmirzazad@gmail.com

Abstract: Breast cancer is the second most common cancer, occurring in approximately 75% of women with HER2 receptor-positive breast cancer [1]. Lapatinib is one of the effective drugs on cancerous masses that after oral administration will have side effects such as nausea, diarrhea and rash. As a result, Lapatinib should be used intravenously. Nanoparticles such as albumin, one of the most abundant proteins in plasma, should be used. Human Serum Albumin (HSA) has a half-life of about 19 days. The negative 24 charge in HSA leads to an increase in its solubility in water, which this negatively prevents the removal of nanoparticles from the kidney and leads to its transfer to the FCRn recycling pathway which prevents the destruction of lysosomes in endothelial cells (which absorb serum proteins) [2].

First we have to bind Lapatinib to HSA. For this connection, HSA was buffered and Lapatinib was concentrated to DMSO with the desired concentration, and then the two solutions were mixed in a ratio of 1:1. The LAP_HSA bond is formed as a hydrogen

bond at position III by the hydrogen atom Tyr161 albumin and the oxygen atom lapatinib, and at positions II and I, 1 and 2 hydrogen bond will be established for bonding, respectively.[3]

The loading of Lapatinib in HSA was determined by drawing a calibration sample and Uv-visible technique. To draw a calibration diagram, we prepared different concentrations of Lapatinib by UV-visible spectroscopy. We concluded that with increasing drug concentration, the absorption will also increase at the maximum wavelength [4]. HSA dissolved in saline buffer excited at 280 nm, and emitted at 343 nm .[3] HSA contains endogenous fluorophores, which include tyrosine and tryptophan [5]. To investigate the binding of HSA and Lapatinib, the fluorescence of HAS-Lapatinib at excitation 295 and emission 310-380 nm should be done. Comparing the emission of HSA solution alone and after binding, we found a decrease in emission, which indicates quenching in fluorescence samples and the connection of the two [3].

Keywords— human serum albumin, lapatinib, breast cancer, HER2 receptor-positive, drug delivery

References

- [1] Riemsma, R., et al., *Systematic review of lapatinib in combination with letrozole compared with other first-line treatments for hormone receptor positive (HR+) and HER2+ advanced or metastatic breast cancer (MBC)*. Current medical research and opinion, 2012. **28**(8): p. 1263-1279.
- [2] Zorzi, A., S. Linciano, and A. Angelini, *Non-covalent albumin-binding ligands for extending the circulating half-life of small biotherapeutics*. MedChemComm, 2019. **10**(7): p. 1068-1081.
- [3] Kabir, M.Z., et al., *Characterization of the binding of an anticancer drug, lapatinib to human serum albumin*. Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology, 2016. **160**: p. 229-239.
- [4] Iyer, S., P.I. Darley, and K.R. Acharya, *Structural insights into the binding of vascular endothelial growth factor-B by VEGFR-1D2: Recognition and specificity*. Journal of Biological Chemistry, 2010. **285**(31): p. 23779-23789.
- [5] Chen, Y.-C., et al., *Binding between saikosaponin C and human serum albumin by fluorescence spectroscopy and molecular docking*. Molecules, 2016. **21**(2): p. 153.

Synergistic effect of Doxorubicin and Sulfonamide derivative on induction of apoptosis

*Shabnam Pedarpour Vajargah¹, Hossien Ghafouri¹

Faculty of Basic Sciences, University of Guilan, Rasht, Iran

pedarpourshabnam@gmail.com

Abstract—Breast cancer is the most common malignancy in women and one of the three most common cancers worldwide along with lung and colon cancer. One in eight to ten women will get breast cancer during their lifetime. Doxorubicin is one of the most potent anti-neoplastic drugs, given alone or in combination with other agents, and it is also the class of the class that has the widest range of activities. In fact, Doxorubicin is used to treat solid tumors and blood cancers, including breast, bile duct, prostate, uterus, and ovary. Despite significant anti-cancer activity, the practical and therapeutic use of Doxorubicin is limited by toxicities such as cardiac toxicity. Therefore, it is desirable in combination therapy with other drugs. A synergistic therapeutic effect is defined as a stronger effect by combining two or more compounds compared to single compounds as equal concentrations. It is believed that combined chemotherapy methods have been used to reduce drug toxicity, delay the growth of cancer cells, and achieve greater efficacy than an active drug alone. A Sulfonamide is a functional group (part of a molecule) that forms the basis of several groups of drugs called Sulfonamides, called Sulfa drugs. Sulfonamide-based compounds exhibit a large number of biological activities such as anti-cancer activity. In this study, we investigated the synergistic effect of Doxorubicin and Sulfonamide derivatives on the expression of the anti-apoptotic protein Bcl-2 in MCF-7 breast cancer cell line using Western blotting technique to evaluate the induction of apoptosis. Concentrations of 0.2 $\mu\text{g} / \text{ml}$ for Doxorubicin and a concentration of 14.5 μM for the new Sulfonamide derivative alone and in combination were selected for this study and Bcl-2 protein expression was assessed by Western blotting that In this study, Bcl-2 protein expression was reduced in combination with two substances, indicating a synergistic effect and induction of apoptosis in breast cancer in MCF-7 cell line.

Keywords— Breast cancer, Doxorubicin, Sulfonamide derivative, Synergistic effect, apoptosis

References

- [1] Harbeck, Nadia, and Michael Gnant. "Breast cancer." *Lancet (London, England)* 389, no. 10074 (2016): 1134-1150.
- [2] Carvalho, Cristina, Renato X. Santos, Susana Cardoso, Sónia Correia, Paulo J. Oliveira, Maria S. Santos, and Paula I. Moreira. "Doxorubicin: the good, the bad and the ugly effect." *Current medicinal chemistry* 16, no. 25 (2009): 3267-3285.
- [3] Yang, Jun, and Rui Hai Liu. "Synergistic effect of apple extracts and quercetin 3- β -D-glucoside combination on antiproliferative activity in MCF-7 human breast cancer cells in vitro." *Journal of agricultural and food chemistry* 57, no. 18 (2009): 8581-8586.
- [4] Apaydın, Sinem, and Marianna Török. "Sulfonamide derivatives as multi-target agents for complex diseases." *Bioorganic & medicinal chemistry letters* 29, no. 16 (2019): 2042-2050.

Investigation of binding lapatinib to albumin nanoparticles by FTIR

Marziyeh Ramzanpoor M.sc¹, S.M Asghari Ph.D², *M. Shourian Ph.D³

¹ Department of Biology, Faculty of Science, University of Guilan, Rasht, I.R.Iran

² Institute of Biochemistry and Biophysics, University of Tehran, Tehran, I.R.Iran

³ Department of Biology, Faculty of Science, University of Guilan, Rasht, I.R.Iran
shourian@guilan.ac.ir

Abstract

Introduction: The receptor of human epidermal growth factor 2 (HER²) is highly expressed in HER²-positive breast cancer. Targeted therapy is required for improved therapeutic outcomes for HER²-positive breast cancers. Lapatinib is a small molecule inhibitor of both HER² and EGFR. However, it has low oral absorption, which led to a high consumption dose and causes many side effects such as diarrhea, nausea and rash. Lapatinib exhibits strong hydrophobic properties, thus its clinical administration suffers from low solubility. Here, we aimed to encapsulate Lapatinib into Human Serum Albumin (HSA) nanoparticles for the treatment of HER²+ breast cancer in mice model.

Materials and Methods: NAB technology has been used to load lapatinib into albumin nanoparticles. Based on the technology, Lapatinib and Phosphatidyl Choline (PC) (w/w 1:4) must be dissolved in a chloroform and ethanol mixture. The lapatinib solution will be added dropwise to the aqueous HSA solution and the mixture will be subjected to high shear forces to form a coarse emulsion. Final emulsification is prepared by passing the coarse emulsion through a Microfluidizer 6-14 times at 100–170 MPa. After evaporation by rotary vacuum to eliminate the organic solvent, the nanoparticles suspension is filtered by filter membranes (Millipore, 220 nm pore diameter), and the obtained nanoparticles are frozen at -80 °C, lyophilized and stored at 20 °C in powder form.

Results: FTIR spectrum were obtained from Lapatinib, HSA and HAS-Lapatinib nanoparticles separately. The results were analyzed based on changes in peaks. We found that five hydrogen bonds and a covalent bond (O-S) formed were detected by FTIR.

Conclusion: Our results demonstrated that Lapatinib can be effectively loaded into HAS nanoparticles. Based on FTIR analysis, binding of drug to the nanoparticles was associated to hydrogen bonding and a covalent linkage (O-S) between the drug and albumin.

Keyword: Lapatinib, Human Serum Albumin, NAB technology, FTIR, Nanoparticle

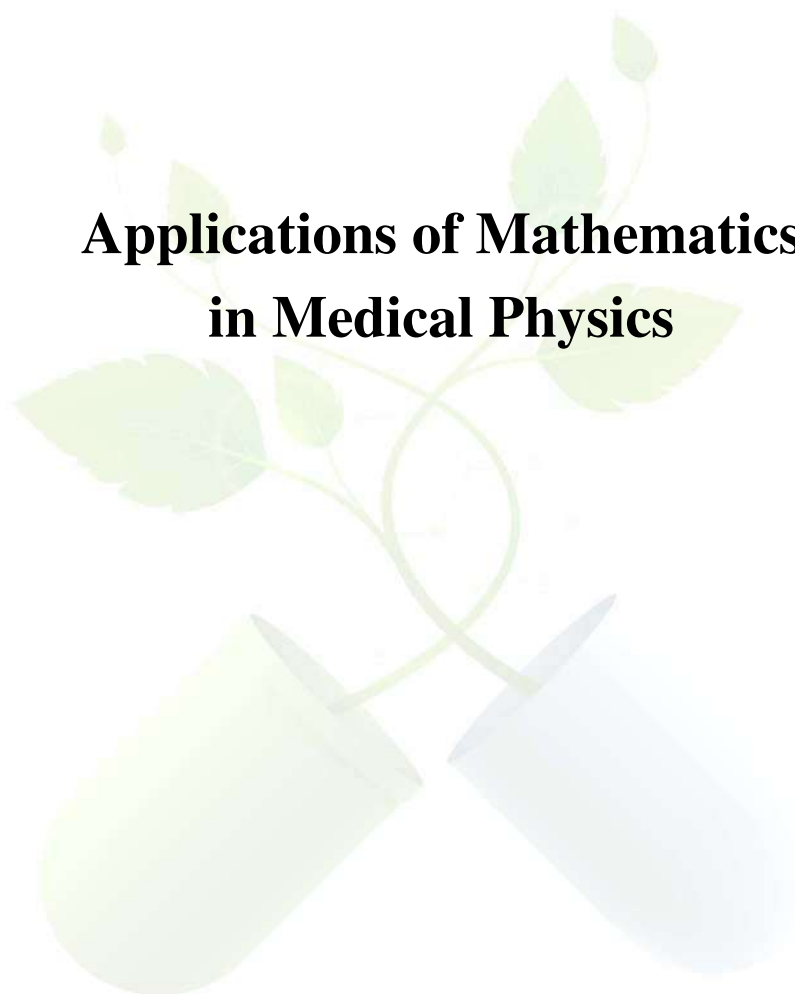
References

- [1] Wan, X., et al., Incorporation of lapatinib into human serum albumin nanoparticles with enhanced anti-tumor effects in HER2-positive breast cancer. Colloids and Surfaces B: Biointerfaces, 2015.
- [2] Jiang, N., et al., Novel treatment strategies for patients with HER2-positive breast cancer who do not benefit from current targeted therapy drugs. Experimental and therapeutic medicine, 2018.
- [3] Wan, X., et al., The potential use of lapatinib-loaded human serum albumin nanoparticles in the treatment of triple-negative breast cancer. International journal of pharmaceuticals, 2015.
- [4] Kabir, M. Z., et al., Characterization of the binding of an anticancer drug, lapatinib to human serum albumin. Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology, 2016.

PDF Compressor Free Version



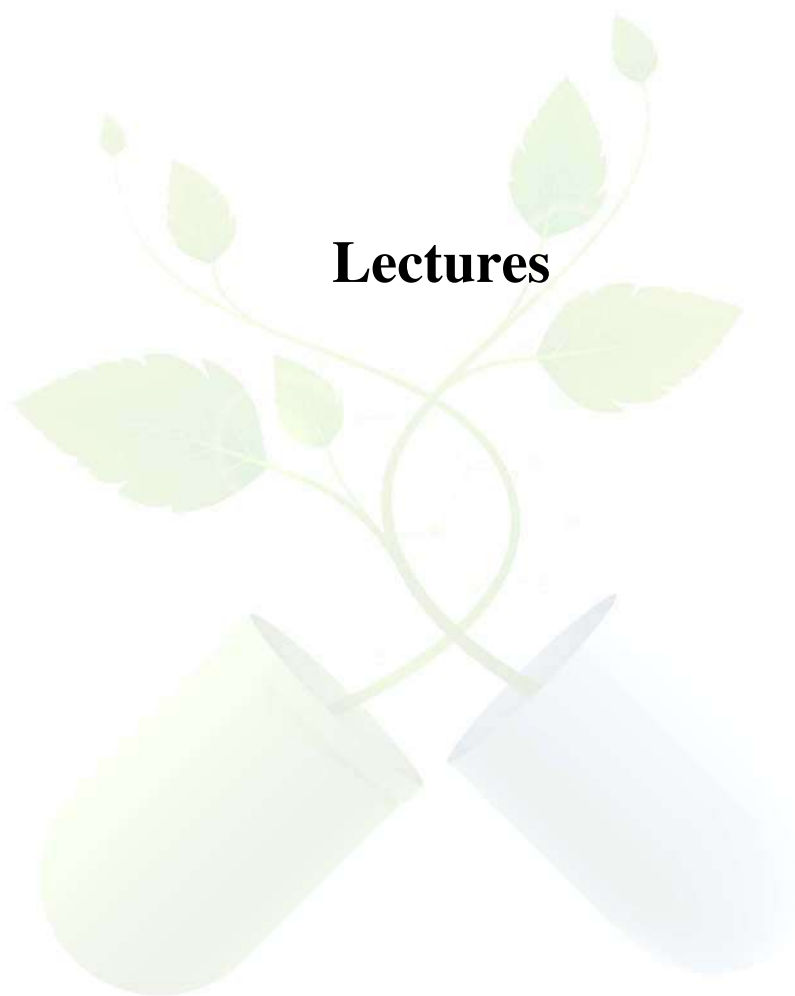
Applications of Mathematics in Medical Physics



PDF Compressor Free Version



Lectures



Variations in relative biological effectiveness of protons estimated using two computational models

Zahra Ahmadi Ganjeh¹, Mohammad Amin Mosleh-Shirazi^{1,2*}

¹ Ionizing and Non-Ionizing Radiation Protection Research Center (INIRPRC), School of Paramedical Sciences, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran

² Physics Unit, Department of Radio-oncology, School of Medicine, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran

mosleh_amin@hotmail.com

Abstract

Background: There has been growing interest in the use of proton-beam radiotherapy for cancer treatment. A key advantage of protons compared to conventional photon-beam radiotherapy is its better spatial dose distribution and greater biological effect. The latter can be quantified by the relative biological effectiveness (RBE) quantity, defined as a ratio of two absorbed doses delivered by one type of ionizing radiation to the reference beam with the same effect in a given biological system. A constant RBE of 1.1 is usually applied for proton beams, despite the fact that the RBE of protons has been suggested to vary depending on a number of factors. Therefore, it is important to develop computational tools which can model the variations in RBE and use their results in radiobiological modeling calculations of tumor control and normal-tissue complication probabilities.

Aim: The absorbed dose and the linear energy transfer (LET) are both depth-dependent along the path of a proton beam. The present study aimed to calculate the RBE variations at different depths for protons based on two different computational models.

Materials and Methods: First, dose deposition at different depths of a 2.5 cm diameter, 62 MeV proton beam depth-dose distribution was simulated in a water phantom using the MCNPX Monte Carlo radiation transport code. Then, theoretical calculations were used to compute the RBE values and their variations with depth. The RBE predictions of two models by Wilkens and Wedenberg were studied based on the linear quadratic (LQ) dose-response model as a function of dose and LET.

Results: The obtained results showed that the RBE of the incident 62 MeV proton beam changed from 0.92 (at the depth of 1 mm) to 1.05 (at the Bragg peak depth of 30 mm) for the Wilkens model. However the corresponding values for the Wedenberg model varied from 1.03 to 1.14.

Conclusions: These results provide further evidence of the large RBE variations with proton beams and that the RBE = 1.1 assumption can give rise to incorrect prediction of radiobiological dose-response. They also highlight differences in the predictions of the two models, which merit further investigation before clinical use.

Keywords—Proton therapy, Monte Carlo, Dose, RBE, LET

References

- [1] B. S. Sørensen, J. Pawelke, J. Bauer, N. G. Burnet, et al., "Does the uncertainty in relative biological effectiveness affect patient treatment in proton therapy?", *Radiother Oncol.*, vol. 163, pp. 177-184. Oct. 2021.
- [2] J. J. Wilkens and U. Oelfke, "A phenomenological model for the relative biological effectiveness in therapeutic proton beams," *Phys. Med. Biol.*, 52, 2811-2825, 2004.
- [3] M. Wedenberg, B. K. Lindl & B. Hårdemark, "A model for the relative biological effectiveness of protons: The tissue specific parameter a/b of photons is a predictor for the sensitivity to LET changes," *Acta. Oncol*, 49, 580-588, 2013.

PDF Compressor Free Version



A Computational Model of Hepatocellular Carcinoma-Immune System Interactions for In Silico Assessment of Radiotherapy plus Anti-PD-1

Azam Janati*



Network on Research and Postgraduate Education in Biophysics, Biotechnology and Environmental Health

Background: Although ionizing radiation induces DNA double-strand break (DSB) in tumor cells which leads to tumor degradation, it also causes the up regulation of PD-L1 expression by cancer cells. PD-L1 on the surface of tumor cells form a complex with PD-1 on the plasma membrane of CTLs that induces exhaustion/inactivation in CTLs. CTL as a major component of the adaptive immune system plays a pivotal role in antitumor immunity. The anti-PD-L1 therapy enables CTLs to remain active and ample experimental evidence has proven that it synergizes with RT. The complex interactions of these treatments call for system approaches to deepen our understanding and to expand our knowledge.

Methods: We developed a mathematical model based on ordinary differential equations to simulate the interactions of radiotherapy and blockade of programmed death-ligand-1 (PD-L1) in hepatocellular carcinoma (HCC). The variables include cancer cells, cytotoxic T lymphocytes (CTLs), programmed death-1 (PD-1), programmed death-ligand-1 (PD-L1), anti-PD-L1, and ionizing radiation. Model is parameterized with imprecise in vivo data of HCC and the effect of parametric uncertainty is assessed by the fuzzy theorem. The global sensitivity analysis is performed to assess model robustness against perturbation in parameters.

Results: In silico predictions are consistent with experimental data. The model simulation shows anti-PD-L1 and radiotherapy have a synergistic effect. In silico assessment of treatments' efficacy in the fuzzy setting of parameters revealed that anti-PD-L1 therapy, radiotherapy, and combination treatment caused the uncertainty band of tumor cells to lead to lower populations.

Conclusion: This model as a validated rigorous simulation framework can be used to deepen our understanding of tumor and immune cell interactions and helps clinicians to investigate the efficacy of different time schedules of anti-PD-L1, radiotherapy, and combination therapy. The fuzzy theorem in conjunction with the classical ODE model that is parameterized by imprecise data was used to predict reliable outcomes of treatment efficacy.

PDF Compressor Free Version



Network on Research and Postgraduate Education in Biophysics, Biotechnology and Environmental Health

$$\text{Anti-PD-L1 injection } \frac{dA_T}{dt} = -(k_{T1} + k_{el})A_T$$

$$\text{Intercompartment Anti-PD-L1 transfer } \frac{dA_1}{dt} = k_{T1}A_T - k_{T2}A_1$$

$$\text{Intercompartment Anti-PD-L1 transfer } \frac{dA_2}{dt} = k_{T2}A_1 - k_{T3}A_2$$

$$\text{Radiotherapy dose decay } \frac{dR_1}{dt} = -k_1R_1$$

$$\text{Radiotherapy dose decay } \frac{dR_2}{dt} = k_1R_1 - k_2R_2$$

$$\text{Radiotherapy dose decay } \frac{dR_3}{dt} = k_2R_2 - k_3R_3$$

$$\text{DNA double strand break } \frac{dU}{dt} = p_rR_3 - \frac{U}{T_u}$$

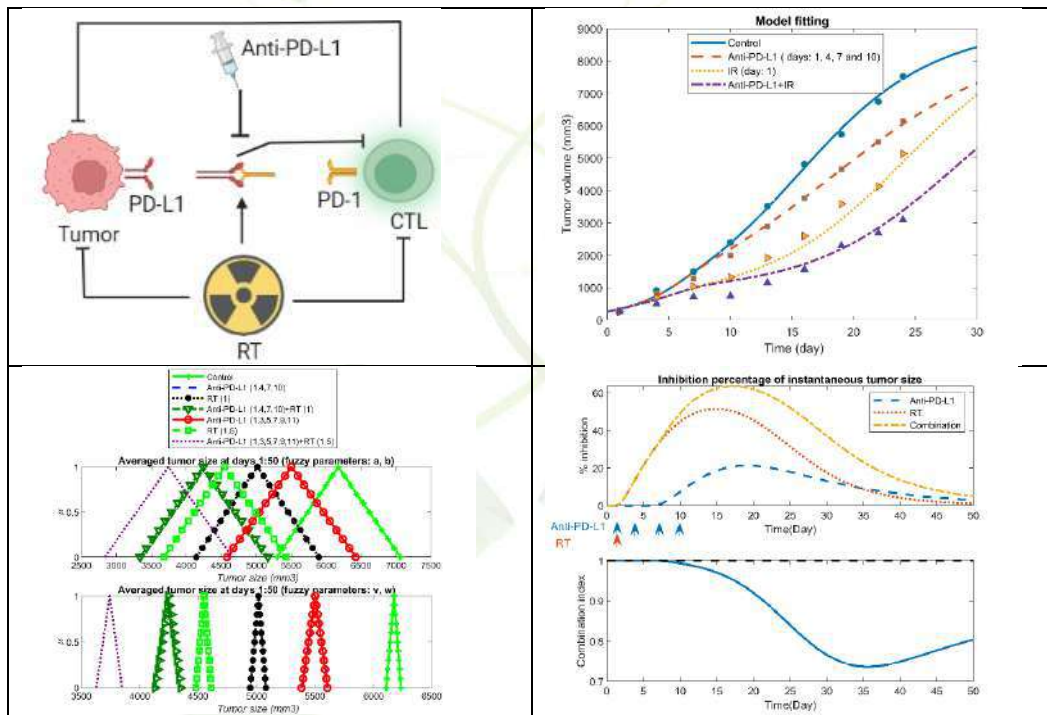
$$\text{Cancer cell } \frac{dC}{dt} = aC \left(1 - \frac{C}{b}\right) - \frac{CTC}{d+T} - \left(\frac{kR_3}{m+R_3} + pU^2\right)C - eC$$

dynamics

$$\text{CTL dynamics } \frac{dT}{dt} = (p_{12} + p_2T) \frac{z}{(x_1 + x_2PLPD)} - \frac{x_4R_3T}{x_5 + R_3} - x_3T$$

$$\text{PD-L1 dynamics } \frac{dPL}{dt} = v(wC + hT) - \frac{sA_2PL}{u + A_2} - qPL$$

$$\text{PD-1 dynamics } \frac{dPD}{dt} = v(1 - h)T - rPD$$



Radiomics as a data mining from ultrasound images to differentiate various objects

Davood Khezerloo*¹, Yunus Soleymani²

¹* Department of Radiology, Faculty of Alliance Medical Sciences, Tabriz University of Medical Sciences Tabriz

² Department of Neuroimaging, School of Advanced Medical Technologies, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

khezerlood@tbzmed.ac.ir



Network on Research and Postgraduate Education in Biophysics, Biotechnology and Environmental Health

Abstract— Background : The radiomics features may be affected by ultrasound imaging scan parameters . Therefore, the aim of this study is to figure out the robust and stable radiomics features to differentiate various echogenic objects in different ultrasound scan settings and parameters. **Material and method:** Ultrasound (US) images were carried out from GAMMEX phantom in eleven random scan setting and parameters. The regions of interest (ROIs) were manually delineated around hyperechoic, hypoechoic, isoechoic (background) objects of the GAMMEX phantom. 40 textural radiomics features were extracted from each ROI. The discrimination performance of the features across three echogenic objects (hyper- , hypo- , and isoechoic objects) was assessed by the nonparametric Mann-Whitney U test with $P < 0.05$. **Results:** Even in different ultrasound scan parameters, 10 of 40 radiomics features significantly differentiated hypoechoic from the isoechoic objects, and 15 of 40 radiomics features significantly differentiated for hyperechoic from the isoechoic objects. **Conclusion:** In summary, we concluded that in ultrasound imaging, even in different scan settings and parameters, several robust textural radiomics features may be found that are stable in various scan settings, as well as can differentiate various echogenic objects.

Keywords: Ultrasound imaging, sonography, medical image, Radiomics, Quantitative analysis.

رادیومیکس به عنوان یک داده کاوی عددی از تصاویر پزشکی اولتراسوند برای تمایز اجسام مختلف

داود خضرلو^{۱*}، یونس سلیمانی^۲

^{۱*} گروه رادیولوژی دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

^۲ گروه تصویربرداری عصبی دانشکده علوم نوین پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

khezerlood@tbzmed.ac.ir

چکیده:

مقدمه: فیچرهای (ویژگیهای) رادیومیکس ممکن است تحت تأثیر پارامترهای اسکن تصویربرداری اولتراسوند قرار بگیرند. بنابراین، هدف از این مطالعه استخراج فیچرهای رادیومیکس قوی و پایدار برای تمایز اجسام اکوژنیک مختلف در تنظیمات و پارامترهای مختلف اسکن تصویربرداری اولتراسوند است. **مواد و روش:** تصاویر اولتراسوند از فانتوم کنترل کیفی GAMMEX در یازده شرایط اسکن مختلف انجام شد. حدود نواحی موردنظر برای آنالیز (ROI) به صورت

PDF Compressor Free Version

دستی و به شکا دایره درون تصویر اجسام هایپراکو، هایپواکو و ایزواکو (پس زمینه) فانتوم GAMMEX ترسیم شدند. ۴۰ ویژگی رادیومیکس textural از هر ROI استخراج شد. عملکرد فیچرها برای تمایز اجسام هایپواکو و هایپراکو از ایزواکو با آزمون ناپارامتری من ویتنی U با $P < 0.05$ ارزیابی شد. نتایج: حتی در شرایط اسکن مختلف تصویربرداری اولتراسوند، ۱۰ مورد از ۴۰ ویژگی رادیومیکس به طور قابل توجهی توانست اجسام هایپواکو را از اجسام ایزواکو متمایز کنند، و ۱۵ مورد از ۴۰ ویژگی رادیومیکس توانست به طور قابل توجهی اجسام هایپراکو را از اجسام ایزواکو متمایز کنند. نتیجه گیری: به طور خلاصه، به این نتیجه رسیدیم که در تصویربرداری اولتراسوند، حتی در تنظیمات و پارامترهای مختلف اسکن، چندین فیچر رادیومیکس textural قوی و پایدار میتوان یافت که توانایی تمایز اجسام با اکوژنتی مختلف را داشته باشند.

کلید واژگان: تصویربرداری اولتراسوند، سونوگرافی، تصویر پزشکی رادیومیکس، آنالیز کمی.

Background:

Radiomics in which a large number of quantitative features are extracted from medical images has become an attractive arena of medical researches [1]. It is a data mining approach in image pixels to help personalized-medicine and improve decision-making. With a quantitative-based analysis of heterogeneity of lesion, radiomics could overcome the subjectivity visual interpretation challenges in radiology [2]. Generally, it is assumed that medical images have more information than can be appreciated by the naked eye. The fundamental hypothesis of radiomics is based on the fact that heterogeneity inside medical images (that hardly recognized with the naked eye) may have been due to molecular phenotype, and/or genotype [3]. Radiomics can be used in prediction, prognosis, classifying tumors (benign or malignant), determining mutation status, and monitoring treatment response. In the last decade, it has been used to drawing associations between clinical outcomes and quantitative data derived from radiomics by various clinical imaging techniques such as computed tomography (CT), magnetic resonance imaging (MRI), positron emission tomography (PET), and ultrasound [4-8]. Quantitative features derived from ultrasound images have been demonstrated to be useful in distinguishing between normal, malignant, and benign tissues [9]. It is extensively used in breast, thyroid, and liver lesions [10-16]. In previous studies, ultrasound radiomics was often been used diagnosis, prognosis and response to treatment. The predictive and prognostic power of radiomics-based modeling have been reported moderate ($0.65 < AUC < 0.8$), while, when the radiomics results are accompanied by nomogram data, about 10% is added to the prediction results ($0.75 < AUC < 0.9$) [12, 13, 17].

Despite the advantages of radiomics, variation of scan settings and parameters such as frequencies, depth, probe, TCG, ... may be affected the robustness reproducibility of its results. So, this fundamental reliability-based challenges can hind all attempts to the usage of this quantitative method the make accurate decision-making in clinics. In MRI, CT, and PET scans, radiomics features variation in the different settings have been directly studied only in some lesions. Indeed, previous researches have indicated that radiomics features are strongly sensitive to the variation of the noise level of images; therefore, any parameter that affects the noise of the image such as slice thickness, spatial resolution, and image processing kernels should be considered [18-21].

Scan parameters are highly vulnerable and variable during the examination, this may sometimes be beyond the control of the technician or specialist. In this phantom-base study, In this study, we intend to seek if it is possible to extract robust and stable radiomics features that are not dependent on scan parameters, as well as they have the ability to discriminate different echogenic objects. In other words, we want to seek out several common features in different US scan settings with discriminating power.



Network on Research and Postgraduate Education in Biophysics, Biotechnology and Environmental Health

PDF Compressor Free Version

Materials and Methods:

In this phantom base study, a GAMMEX Ultrasound 403 Phantom (Sun Nuclear Corporation, NeuIsenburg, Germany) was used. Ultrasound images were also obtained by using the SAMSUNG UGEO WS80A, an Ultrasound unit (SAMSUNG MADISON CO., LTD. Seoul, Korea). Eleven scan setting with random frequencies, various random depth and focus were used to carry out US images. Scan parameters are summarizes in table (1).

Table 1. Different but arbitrary ultrasound scan settings and parameters for Samsung unit

Study description	Renal- Pediatric Hip- Adnexa-adnexa- abdomen- Aorta- Genecology
Transducer	L3-12A (linear) CA1-7A (Convex)
Frequencies	-Low Frequency (Penetration) -Normal Frequency (General) -High Frequency (Resolution)
Scanning depth	15 different scanning depths in the range of 3.5cm - 20 cm
gain	43,50, 63,71, 83, 100
dynamic range	100, 105, 106, 113, 114,116, 117 ,126 dB
Frame rates	16, 18, 20, 24, 28, 29, 30, 35, 36, 41, 43 Hz
TGC	Random switching
focus	Random switching
zoom	Random switching
Thermal index	0.1 - 0.2 - 0.3 - 0.5
Mechanical Index	0.7 - 0.8 - 0.94 - 1.3 - 1.4 - 1.5 - 2.4

Target Schematic

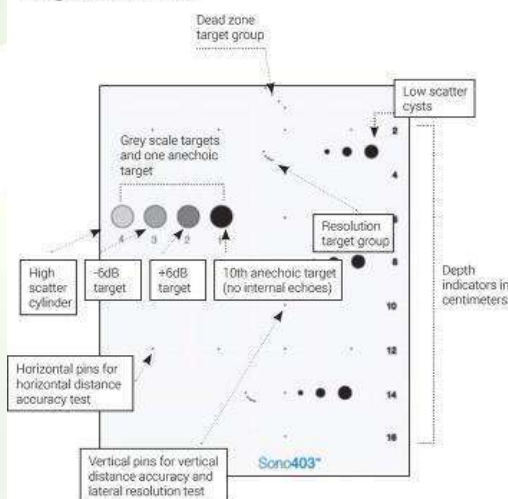


Figure 1. components of Gammex ultrasound phantom

PDF Compressor Free Version



The phantom is composed of several standard cylindrical objects with different diameters, different acoustic impedance embedded at various depths of a soft tissue-like material. Acoustic attenuation coefficient of context is about 0.5-0.7 dB / cm / MHz and its ultrasonic speed is about 1540 m / s. The 10 mm diameter circular objects with acoustic impedance as Anechoic, Hypoechoic (-6 dB), and Hyperechoic (+6 dB) and a high scatter. Each object produces a different signal intensity (grayscale). There are also another objects inside the phantom to assessment axial and lateral resolution, Horizontal and vertical distance, but they were not used in this study.

ROI Delineation and Radiomics Feature Analysis: The goal of this study was the extraction of robust to distinguishing various echogenic tissue (tumoral tissue vs. normal tissue). For this purpose, several ROI delineation were done by a radiologist with more than 10 years of experience in US imaging. For each image three ROIs were delineated manually inside the images of hypoechoic, hyperechoic, and isoechoic objects on each US image using 3D Slicer software version 4.10.2 (Fig.1). Textural features measure the spatial organization of the voxel intensities and intra-lesion heterogeneity. In this study textural features were used, because textural features are the most important radiomics features in quantitative analysis of sonography images. A total of 40 most used in recent studies textural features were extracted using open-source radiomics software, Py-Radiomics ([https:// www.radiomics.io/pyradiomics.html](https://www.radiomics.io/pyradiomics.html)). The features were grouped into gray-level co-occurrence matrix (GLCM, 24 features) and gray-level run-length matrix (GLRLM, 16 features). In this study, the GLCM and GLRLM features were measured using a 2D histogram with 64 bins. A total of 8 matrices corresponding to eight 2D directions with an offset of 1 were calculated and then averaged to produce a single matrix. The averaged matrix was used to compute the GLCM and GLRLM features.

All statistical analyzes were performed using MedCalc software (version 19.6.4). The nonparametric Mann-Whitney U test was used to determine the features to differentiate the hypoechoic from the isoechoic object, and then hyperechoic from the isoechoic object. It was assumed that images of hyperechoic and hypoechoic objects lesions and isoechoic objects as normal tissue. The significance level was set as $\alpha=0.05$, so $P<0.05$ was considered to indicate a statistically significant difference.

Results

Figure 1 shows an ultrasound image of a GAMMEX phantom and ROI delineation in hypoechoic, hyperechoic, and isoechoic objects. In order to assess performance radiomics features for discriminating different echogenic objects, Mann-Whitney U test showed that 10 of 40 radiomics features showed significantly differentiated hypoechoic objects from the isoechoic ones. In which, cluster shade of GLCM was the most significant radiomics feature with a $P\text{-value}< 0.001$. Table 2 shows the mean, standard deviation, and p-values of the 10 significant features. According to the Mann-Whitney U test results, 15 of 40 textural features showed significantly differentiated hyperchoic objects from the isoechoic ones. Cluster shade, correlation, maximal correlation coefficient (MCC), and information measure of correlation (IMC) 2 of GLCM were the most significant features with p-values < 0.001 . The mean, standard deviation, and p-values of the 15 significant features are shown in table 3.



PDF Compressor Free Version



Network on Research and Postgraduate Education in Biophysics, Biotechnology and Environmental Health

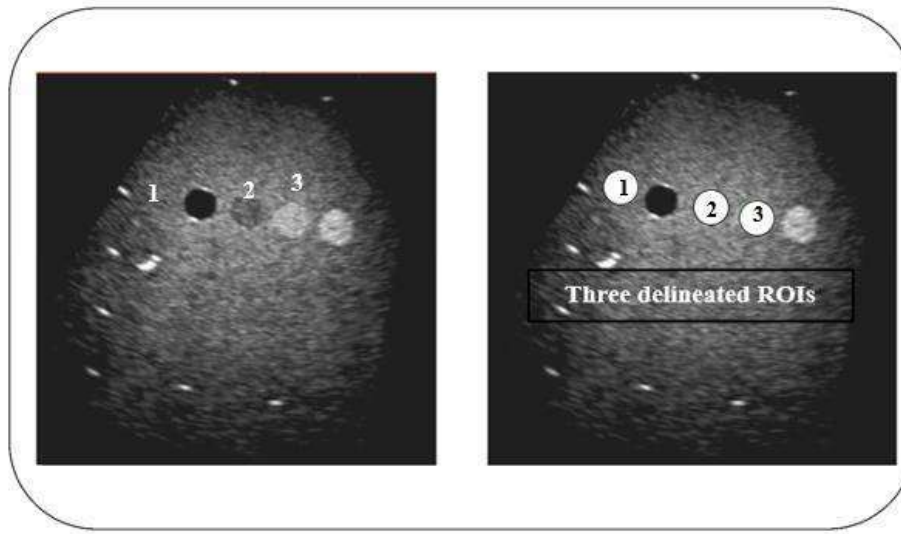


Figure 2. An example of ROI delineation for isoechoic, hypoechoic, and background objects on a GAMMEX phantom US image. 1) isoechoic object, 2) hypoechoic object, 3) hyperechoic object

Table 2. Robust textural radiomics features with the ability of differentiation of hypoechoic from isoechoic objects.

Feature parameters	Mean $\pm$ SD		P-value
	isoechoic	hypoechoic	
Cluster shade	0.77 $\pm$ 0.49	-0.008 $\pm$ 0.30	< 0.001
Idmn	0.99 $\pm$ 0.00	0.98 $\pm$ 0.0053	0.023
Correlation	0.73 $\pm$ 0.07	0.61 $\pm$ 0.12	0.028
MCC	0.74 $\pm$ 0.07	0.62 $\pm$ 0.123	0.019
Sum squares	0.52 $\pm$ 0.17	0.36 $\pm$ 0.123	0.028
Cluster prominence	10.31 $\pm$ 7.14	4.20 $\pm$ 3.73	0.010
Imc 2	0.80 $\pm$ 0.07	0.67 $\pm$ 0.13	0.028
Cluster tendency	1.82 $\pm$ 0.64	1.18 $\pm$ 0.48	0.019
Gray level variance	0.68 $\pm$ 0.15	0.47 $\pm$ 0.15	0.010
Gray level non-uniformity normalized	0.34 $\pm$ 0.037	0.40 $\pm$ 0.05	0.023

Table 3. Robust textural radiomics features with the ability of differentiation of hyperechoic from isoechoic objects.

Feature parameters	Mean $\pm$ SD		P-value
	isoechoic	hyperechoic	

PDF Compressor Free Version



Joint entropy	2.48±0.35	2.02±0.30	0.002
Cluster shade	0.77±0.49	-0.09±0.10	< 0.001
Idmn	0.99±0.004	0.98±0.006	0.019
Joint energy	0.26±0.01	0.368±0.10	0.023
Correlation	0.73±0.07	0.58±0.09	< 0.001
Sum entropy	2.20±0.30	1.768±0.26	0.001
MCC	0.74±0.07	0.598±0.09	< 0.001
Sum squares	0.52±0.17	0.31±0.08	0.001
Cluster prominence	10.31±7.14	3.14±1.68	0.001
Imc 2	0.80±0.07	0.64±0.10	< 0.001
Cluster tendency	1.82±0.644	0.98±0.31	0.001
Gray level variance	0.68±0.154	0.49±0.08	0.001
Gray level non-uniformity normalized	0.34±0.04	0.39±0.03	0.001
Run length non-uniformity	172.93±94.07	70.90±35.76	0.001
Run entropy	4.64±0.24	4.26±0.47	0.016



Discussion

Radiomics defines the use of radiological information in a quantitative means to create relationships between imaging biomarkers and clinical outcomes to expand disease diagnosis and treatment[22]. In the previous studies, quantitative image markers were calculated based on radiomics conception that uses the US to predict prognosis or response of the disease to treatment. In our study, 15 textural features distinguished hyperechoic objects from isoechoic objects, and 10 of them also could distinguish hypoechoic objects from isoechoic objects in phantom. Despite robust results of the previous studies, radiomics features are sensitive to scan setting and parameters. Therefore, the robustness and stability of radiomics features must be recognized to provide reliable decision support for patient care. In the present study, we evaluated whether textural radiomics features are reproducible and significant across different US scan settings and parameters. The nonparametric Mann-Whitney U test was used to investigate if some features significantly change when the contrast of the echogenic changes. Our results showed a high differentiation performance of textural features across different echogenic objects. Cluster shade, correlation, MCC, and IMC2 of GLCM were the most discriminative features across the three echo objects of hypoechoic, isoechoic, and background. Cluster shade measures the skewness and uniformity of the GLCM. The higher the cluster shade, the greater the asymmetry from the mean. The correlation feature examines the linear relationship between the value of each gray level and its corresponding voxel in the GLCM matrix. The value of this feature varies between zero and one. The more linear the dependence, the closer the value of the correlation feature to one. MCC and IMC2 are measurements of the complexity of the texture of GLCM matrix. The values of the all four features were higher in the hypoechoic objects compare with isoechoic and background ones (fig. 2).

Our study had some limitations. The study was constructed based on a phantom ; In future studies, it should be better to increase the number of patients, Furthermore, since 2D B-mode ultrasound imaging was

PDF Compressor Free Version

considered in this study, we only extracted textural radiomics features from 2D ROIs. Another limitation of the study was that we used only the textural features introduced by previous studies.

Conclusions

In summary, we concluded that in ultrasound imaging, even in different scan settings and parameters, several robust textural radiomics features may be found that are stable in various scan settings, as well as can differentiate various echogenic objects.

References:

- [1] P. Lambin *et al.*, Radiomics: extracting more information from medical images using advanced feature analysis. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)* **48**, 441-446 (2012).
- [2] V. Kumar *et al.*, Radiomics: the process and the challenges. *Magnetic resonance imaging* **30**, 1234-1248 (2012).
- [3] R. J. Gillies, P. E. Kinahan, H. Hricak, Radiomics: Images Are More than Pictures, They Are Data. *Radiology* **278**, 563-577 (2016).
- [4] A. Chaddad, S. Sabri, T. Niazi, B. Abdulkarim, Prediction of survival with multi-scale radiomic analysis in glioblastoma patients. *Medical & biological engineering & computing* **56**, 2287-2300 (2018).
- [5] L. Duron *et al.*, Gray-level discretization impacts reproducible MRI radiomics texture features. *PLoS One* **14**, e0213459 (2019).
- [6] K. Jang, C. Russo, A. Di Ieva, Radiomics in gliomas: clinical implications of computational modeling and fractal-based analysis. *Neuroradiology* **62**, 771-790 (2020).
- [7] M. Avanzo *et al.*, Machine and deep learning methods for radiomics. *Medical physics* **47**, e185-e202 (2020).
- [8] S. S. Yip, H. J. Aerts, Applications and limitations of radiomics. *Physics in medicine and biology* **61**, R150-166 (2016).
- [9] A. Traverso, L. Wee, A. Dekker, R. Gillies, Repeatability and Reproducibility of Radiomic Features: A Systematic Review. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* **102**, 1143-1158 (2018).
- [10] X. Guo *et al.*, Deep learning radiomics of ultrasonography: Identifying the risk of axillary non-sentinel lymph node involvement in primary breast cancer. *EBioMedicine* **60**, 103018 (2020).
- [11] Y. Sim, S. E. Lee, E.-K. Kim, S. Kim, A Radiomics Approach for the Classification of Fibroepithelial Lesions on Breast Ultrasonography. *Ultrasound in Medicine & Biology* **46**, 1133-1141 (2020).
- [12] Y. Peng *et al.*, Ultrasound-Based Radiomics Analysis for Preoperatively Predicting Different Histopathological Subtypes of Primary Liver Cancer. **10**, (2020).
- [13] X. Qiu *et al.*, Could Ultrasound-Based Radiomics Noninvasively Predict Axillary Lymph Node Metastasis in Breast Cancer? **39**, 1897-1905 (2020).
- [14] J. C. D'Souza *et al.*, B-mode ultrasound for the assessment of hepatic fibrosis: a quantitative multiparametric analysis for a radiomics approach. *Scientific Reports* **9**, 8708 (2019).
- [15] L. O. Osapoetra *et al.*, Assessment of clinical radiosensitivity in patients with head-neck squamous cell carcinoma from pre-treatment quantitative ultrasound radiomics. *Scientific Reports* **11**, 6117 (2021).
- [16] H. Zhou *et al.*, Differential Diagnosis of Benign and Malignant Thyroid Nodules Using Deep Learning Radiomics of Thyroid Ultrasound Images. *European Journal of Radiology* **127**, 108992 (2020).
- [17] B. Theek, T. Opacic, Z. Magnuska, T. Lammers, F. Kiessling, Radiomic analysis of contrast-enhanced ultrasound data. *Scientific Reports* **8**, 11359 (2018).
- [18] H. Mi *et al.*, Impact of different scanners and acquisition parameters on robustness of MR radiomics features based on women's cervix. *Scientific Reports* **10**, 20407 (2020).
- [19] J. Lee *et al.*, Radiomics feature robustness as measured using an MRI phantom. *Scientific Reports* **11**, 3973 (2021).
- [20] C. Haarburger *et al.*, Radiomics feature reproducibility under inter-rater variability in segmentations of CT images. *Scientific Reports* **10**, 12688 (2020).
- [21] E. Pfähler *et al.*, Repeatability of (18) F-FDG PET radiomic features: A phantom study to explore sensitivity to image reconstruction settings, noise, and delineation method. *Med Phys* **46**, 665-678 (2019).
- [22] P. Lambin *et al.*, Radiomics: the bridge between medical imaging and personalized medicine. *Nature Reviews Clinical Oncology* **14**, 749-762 (2017).

PDF Compressor Free Version



Fully automated segmentation of prostate zones on DW-MR images using the U-Net model

Seyed Masoud Rezaeijo¹, Shabnam Jafarpour Nesheli², Mehdi Fatan Serj³, Mansour Zabihzadeh⁴, Nahid Chegeni^{5*}

^{1,4,5} School of Medicine, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran

² Faculty of Engineering, University of Science and Culture, Tehran, Iran

³ Department of Computer Science and Mathematics of Security, Rovira i Virgili University, Tarragona, Spain

Corresponding author details: Nahid Chegeni, Departments of Medical Physics, Faculty of Medicine, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran **Background:** Prostate cancer is the most detected cancer in men and the second most common cause of cancer-related mortality for men worldwide. Radiologists usually interpret prostate Magnetic Resonance Imaging (MRI) by first separating the prostate into the Peripheral Zone (PZ), Transition Zone (TZ), fibromuscular stroma, and urethra manually. However, this is a tedious, time-consuming, and reader opinion-dependent method. To help facilitate this process, various computer-assisted techniques, including the one using Convolutional Neural Networks (CNNs), have been suggested.

Aim of the study: Based on the U-Net model and the DWI images, this study proposes a technique for automated segmentation of prostate zones.

Materials and Methods: A public dataset called "The Cancer Imaging Archive (TCIA) was reviewed and screened for acquiring relevant data for this study. This retrospective study was used DW-MR images of 92 prostate cancer patients to train and test models. Here, we assigned 65 patients to the training set and 27 patients to the testing set according to a ratio of 7:3. The images were in two sizes, 384×384 and 512×512. Hence, to achieve a common image size and reduce the computation time with redundant pixels, image cropping was performed using a bounding box (being equal to 160×160×160 mm³). Of note, to ensure comparable voxel intensities across images, image normalization was performed and the maximum intensity of each slice was normalized between 0 and 1. The performance of U-Net for segmentation of prostate zones is evaluated by Dice Similarity Coefficient (DSC) and Intersection Over Union (IoU) metrics using 10-fold cross-validation. Of note, model DSC and IoU were compared in both the training and test sets.

Results: The DSC score and IoU average for 10-fold in each class for segmentation volume were achieved 0.986 and 0.972 for the PZ, 0.994 and 0.976 for the TZ, 0.989 and 0.983 for the fibromuscular stroma, and 0.991 and 0.916 for the urethra, respectively.

Conclusions: The results of this work show the feasibility of a U-Net-based approach to detect and segment prostate zones in DW-MR images accurately.

Keywords: deep learning, segmentation, prostate, zones, DW-MR, U-Net



Network on Research and Postgraduate Education in Biophysics, Biotechnology and Environmental Health

PDF Compressor Free Version



Development a mathematical algorithm to calculate the absorbed dose in bone marrow during low-energy X-ray

Zaker Salehi¹, Zahra pakkhah^{1*}

¹ Department of Radiation Sciences, School of Paramedical Sciences, Yasuj University of Medical Sciences, Iran
zpakkhah@gmail.com

Abstract:

Background: Bone marrow is an important element of bone tissue that is involved in blood formation. Due to the high sensitivity of this tissue and importance of its function and also considering the hazards of X-ray radiation, it is necessary to identify the factors affecting the bone marrow and prevent the occurrence of destructive effects. Calculating the absorbed dose in bone marrow will be useful to estimate the damage of radiography low-energy radiation.

Aim of the study: This study aimed to calculate and evaluate the absorbed dose of X-ray in bone marrow of femur during radiographic radiation of low-energy X-ray using mathematical modeling.

Materials and methods: A simplified model was designed according to the anatomy of bone and the location of bone marrows. In a very simple early model, bone and bone marrow were estimated with cubes and spheres. Parameters such as source to skin surface distance, bone to skin surface distance, bone to hypothetical bone marrow sphere distance, bone marrow radius density, density of environmental components and hypothetical cube dimensions were considered for mathematical modeling. Then, using the equations of absorbed dose in air and mediums and also considering the ratio of the mass attenuation coefficient of air, skin, bone and bone marrow, the final equation was obtained to calculate the amount of absorbed dose in bone marrow. The final equation was modified using the Bloch equation. The results obtained from the mathematical model were compared with AAPM as standard data.

Results: The results showed almost 50% discrepancy for the kVp between 40 and 60. However, in the range of 100 to 130 kVp, the disparity between the results and standard data values showed was less than 30%, which improved with increasing energy.

Conclusion: In this study, an attempt was made to calculate the amount of X-ray absorbed dose in the bone marrow during radiological tests using mathematical modeling. Although due to the simplifications of this model, the disparity between the results and experimental calculations was significant, but this study showed that mathematical algorithms are an effective non-invasive method for evaluation of radiation dose calculations.

Keywords: mathematical algorithm, bone Marrow, Absorbed dose

REFERENCES

- [1] Wenger L, Lester R and Saldana L. "Principle and Application of Radiographic". Med Phys 20:533-546, 2000.
- [2] AAPM /RSNA Report. "The AAPM /RSNA Physics Tutorial for Resident Typical Patient Radiation Dose in Diagnostic Radiology". Report 23:1399-1401, 1999.
- [3] Liud C. "AAPM protocol for 40-300 kV x-ray beam dosimetry in radiotherapy and radiobiology". Department of Radiation Oncology, university of Florida, Gainesville, Florida 326-385, 1999.



PDF Compressor Free Version



Posters



Properties of electron beam scattering foil free in small fields using mcnp

*ZeinabSedaghat¹, Mansour.Zabihzadeh^{1,2}

¹Department of Medical Physics, School of Medicine,
Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran.

²Department of Radiotherapy and Radiation Oncology, Golestan Hospital,
Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran
z.sedzghat875@gmail.com

Back ground: Electron beam is widely used in the treatment of malignant cancers due to the property of dose deposition as a function of depth. If the treatment of patient surfaces is irregular, we have a dose heterogeneity in the target volume due to the change in the penetration power of the electron beam at a distance from the central axis. Therefore, modulated electron beam radiotherapy (MERT) is recommended, but multi-leaf electron collimators are recommended for electron beam foil, but its use is associated with the photon contamination that the use of scattering foil free electron beam is suggested to solve this problem.

Aim of the study: the specificity of 6 MeV electron beam in fields smaller than 10 cm^2 without scattering foils by Monte Carlo method, code MCNPX2.6.

Materials and Methods: In this study, the 2100CD Varian linac was first simulated and after validation, the scattering foils were removed and the depth percentage (PDD) and dose profile curves were examined for $0.5 \times 0.5\text{ cm}^2$ and $10 \times 10\text{ cm}^2$ and the maximum dose range, surface dose and photon contamination were calculated and compared.

Results: Our results showed that the absorption dose in the absence of scattering foils is significantly higher and the maximum dose range has increased in field $10 \times 10\text{ cm}^2$ after the scattering foil has been removed, while in $0.5 \times 0.5\text{ cm}^2$ field has become closer to the surface. Surface dose in electron beams scattering foil free increased by 31.93% for $0.5 \times 0.5\text{ cm}^2$ field and 4.04% for $10 \times 10\text{ cm}^2$ field. photon pollution is reduced in scattering foil removal but the amount of pollution in $0.5 \times 0.5\text{ cm}^2$ field is higher than $10 \times 10\text{ cm}^2$ field.

Conclusions: By removing the scattering foils in fields smaller than $10 \times 10\text{ cm}^2$, the surface dose is increased and the photon pollution is reduced. Also, due to shrinkage, the dose profile curves of adjacent organs receive lower doses, but it should be noted that the removal of scattering foils will not be efficient for large fields. Foil removal will be effective in treating superficial tumors, but in depth, this amount increases that should be considered.

Keywords: radiotherapy, electron beam, MCNPX, scattering foil, small fields

Reference

- [1] Connell T. An experimental feasibility study on the use of scattering foil free beams for modulated electron. 3259.
- [2] Sung W, Park JI, Kim J, Carlson J, Ye S, Park JM. Monte Carlo simulation for scanning technique with scattering foil free electron beam : A proof of concept study. 2017;1-22.
- [3] Eldib A, Jin L, Li J. Investigation of the clinical potential of scattering foil free electron beams. 819.
- [4] Bieda MR, Antolak JA, Hogstrom KR. The effect of scattering foil parameters on electron-beam Monte Carlo calculations. 2001;(492):2527-34.
- [5] Ye S, Pareek PN, Spencer S, Duan J, Brezovich IA, Ye S, et al. Monte Carlo techniques for scattering foil design and dosimetry in total skin electron irradiations Monte Carlo techniques for scattering foil design and dosimetry in total skin electron irradiations. 2014;1460(2005).

Influence of dose calculation accuracy on model predictions of radiotherapy-induced esophagitis

Arefeh Sheikholeslami¹, Elahe Fathipour¹, Mansour Ansari², Mohammad Mohammadianpanah², Sareh Karbasi²,
Seyed Hassan Hamed², Nozhat Khanjani², Mohammad Reza Sasani^{4,5}, Peyman Jafari⁶, Reza Fardid^{1,3},
Mohammad Amin Mosleh-Shirazi^{2,3*}

¹ Department of Radiology, School of Paramedical Sciences, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran

² Department of Radio-oncology, School of Medicine, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran

³ Ionizing and Non-Ionizing Radiation Protection Research Center (INIRPRC), School of Paramedical Sciences, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran

⁴ Medical Imaging Research Center, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran

⁵ Department of Radiology, School of Medicine, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran

⁶ Department of Biostatistics, School of Medicine, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran

mosleh_amin@hotmail.com

Abstract - Treatment planning systems (TPSs) are used in cancer radiotherapy to design acceptable radiation beam configurations for each patient's treatment. They use dose-calculation algorithms which model the physical characteristics of the accelerator radiation beam as well as how radiation interacts with the patient's anatomy (represented by CT scan images), to calculate the resulting dose distribution in the body. Normal-tissue complication probability (NTCP) models can then use the calculated dose distribution to predict various radiation-induced side effects from each plan and, thereby, help clinical decision making. Dose-calculation algorithms differ in accuracy and speed. TPSs often have multiple algorithms, so choosing the most appropriate one is important to ensure a correct decision in the shortest time. **Aim:** To quantify the influence of photon dose-calculation algorithm selection on the cervical esophagus (CE) dose indices and the derived equivalent uniform dose (EUD) and NTCP for acute esophagitis in patients treated for head-and-neck cancer (HNC). **Materials and Methods:** The Fast Photon Effective Path (FPEP) and Collapsed-Cone Convolution Superposition (CCCS) algorithms (Prowess Panther TPS) were compared for 30 patients (six tumor sites). The Lyman-Kutcher-Burmann (LKB) model was used to calculate the EUDs and NTCPs. **Results:** On average, the faster but simpler FPEP algorithm overestimated the mean dose to CE planning organ-at-risk volumes by 2.0% ($p = 0.003$). The average absolute difference in mean dose was 2.7% and the maximum difference was 9.3%. The V5Gy, V10Gy, V15Gy, V20Gy, V25Gy and V30Gy values were significantly higher with FPEP, while the point-dose and D2cc hot spots were similar. In turn, the dose differences led to an underestimation of the LKB-model prediction of the EUD by 1.4% ($p = 0.297$). The mean absolute difference in EUD was 4.5% and the maximum difference was 15.3%. In the 14-50 Gy mean dose range, the resulting NTCPs with FPEP were lower on average by 2.6% than CCCS ($p = 0.041$). **Conclusions:** For these HNC patients, the EUD and NTCP for acute esophagitis were moderately sensitive to the choice of dose-calculation algorithm. Despite an overestimated mean dose by the faster algorithm, the NTCP underestimation, which can be large in some patients, requires attention.

Keywords— Dose calculation model, NTCP, EUD, Head-and-neck cancer, Acute esophagitis

References

- [1] M. Duijm, N. C. van der Voort van Zyp, P. van de Vaart, E. Oomen-de Hoop, et al., "Predicting High-Grade Esophagus Toxicity After Treating Central Lung Tumors With Stereotactic Radiation Therapy Using a Normal Tissue Complication Probability Model. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*, vol. 106(1), pp. 73-81, Jan. 2020
- [2] A. Chaikh, T. Kumar, J. Balosso, "What should we know about photon dose calculation algorithms used for radiotherapy? Their impact on dose distribution and medical decisions based on TCP/NTCP," *Int. J. Cancer Ther. Oncol.*, vol. 4(4), 4418, 2016.
- [3] M. A. Mosleh-Shirazi, A. Amraee, and F. Mohaghegh, "Dose-response relationship and normal-tissue complication probability of conductive hearing loss in patients undergoing head-and-neck or cranial radiotherapy: A prospective study including 70 ears," *Physica Medica*, vol. 61, pp 64-9, 2019

Comparison the lead nano-shield with the common lead shield for 6 MeV electron beam

*Mansour.Zabihzadeh^{1,2}, Zeinab.Sedaghat¹

¹Department of Medical Physics, School of Medicine, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran.

²Department of Radiotherapy and Radiation Oncology, Golestan Hospital, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran
manzabih@gmail.com



Network on Research and Postgraduate Education in Biophysics, Biotechnology and Environmental Health

Background: Electron therapy is used in the treatment of carcinoma and lymphoma of the eye and eyelid and periocular, skin, nose, ears and mycosis, as well as radiation to the chest wall in breast cancer, boost dose to lymph nodes and head and neck tumors. The eyelids contain many tissue elements that can be the source of benign or malignant tumors. Up to 10% of all skin cancers are seen around the eyes. Lead shields are used to protect healthy tissues around the treatment area. Internal shields are used to protect healthy tissues beyond the target volume. Since traditional preservatives are costly, heavy and toxic to the environment; the researchers developed tungsten, nickel, carbon and nano-alloys or micro composites based on oxides with a high atomic number.

Aim of the study: The effect of lead nano-shield compared to lead shield was investigated for 6 MeV electron beam.

Materials and Methodst: The head linac of Variane 2100CD for 6 MeV electron beam was modeled by MCNPX 2.6.0. normal lead shield with dimensions $2.5 \times 2 \times 1 \text{ cm}^3$ and lead nano-shields with three scale 20, 50, 100 nm lead filler, with same dimensions and a lead nano-shields with dimensions $5 \times 7 \times 2 \text{ cm}^3$ and diameter of 100 nm lead filler with the same mass as a normal lead shield at a depth of 0.5 cm was considered. PDD curves and dose profiles were obtained.

Results: The results showed that pb particles in different sizes did not have a significant effect, but lead nano-shields with the same mass as a normal lead shield has a dose reduction of at least 0.295% and at most 53.07% at a depth of 1.05 cm to 3.65 cm nearly in curve falloff. The PDD diagram of a lead nano-shield is similar to an unprotected PDD electron beam, meaning that no electron backscatter is generated.

Conclusions: It can be concluded that the lead nano-shield has no effect on the protection of tissues after the shield compared with common lead, but it is effective to reduce the backscattered electrons.

Keywords: radiotherapy, electron beam, MCNPX, Nano-shield, eyelid cancer

References

- [1] Khan FM, Gibbons JP. Khan's the physics of radiation therapy. Lippincott Williams & Wilkins; 2014. Pp256-307
- [2] Hayashi K, Hatsuno K, Yoshimura RI, Iida T, Ayukawa F, Toda K, et al. Electron therapy for orbital and periorbital lesions using customized lead eye shields. Ophthalmologica. 2009;223(2):96-101.
- [3] Akbarpoor R, Khaledi N, ... XW-J of cancer, 2019 undefined. Optimization of low-energy electron beam production for superficial cancer treatments by Monte Carlo code. cancerjournal.net [Internet].
- [4] Ramezani Moghadam Arani A, Ismaili M. Fabrication and characterization of epoxy / lead oxide polymer nanocomposite as protection against X-ray and gamma rays. Iran J Meas Saf. 2017;6.
- [5] Verdipoor K, Alemi A, Mesbahi A. Photon mass attenuation coefficients of a silicon resin loaded with WO₃, PbO, and Bi₂O₃ Micro and Nano-particles for radiation shielding. Radiat Phys Chem [Internet]. 2018;147(October 2017):85-90. Available

PDF Compressor Free Version

from: <https://doi.org/10.1016/j.radphyschem.2018.02.017>

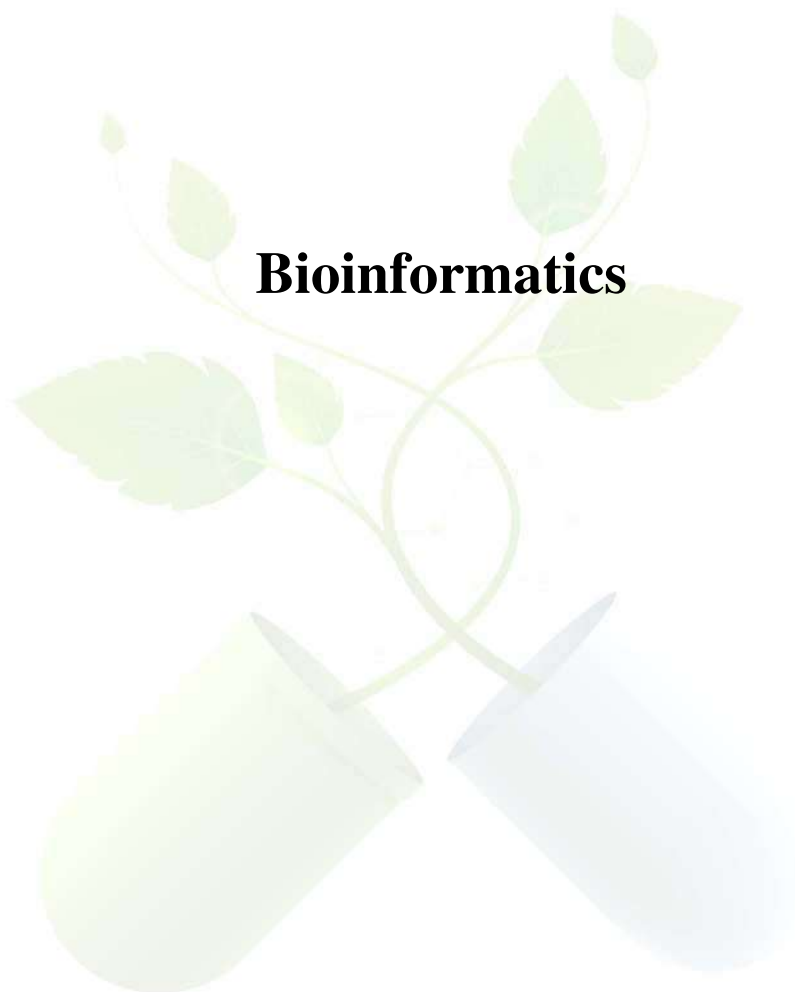
- [6] Aghaz A, Faghihi R, Mortazavi SMJ, Haghparast A, Mehdizadeh S, Sina S. Radiation attenuation properties of shields containing micro and Nano WO₃ in diagnostic X-ray energy range. Int J Radiat Res. 2016;14(2):127–31.
- [7] Chen S, Nambiar S, Li Z, Osei E, Darko J, Zheng W, et al. Bismuth oxide-based nanocomposite for high-energy electron radiation shielding. J Mater Sci [Internet]. 2019;54(4):3023–34.



PDF Compressor Free Version



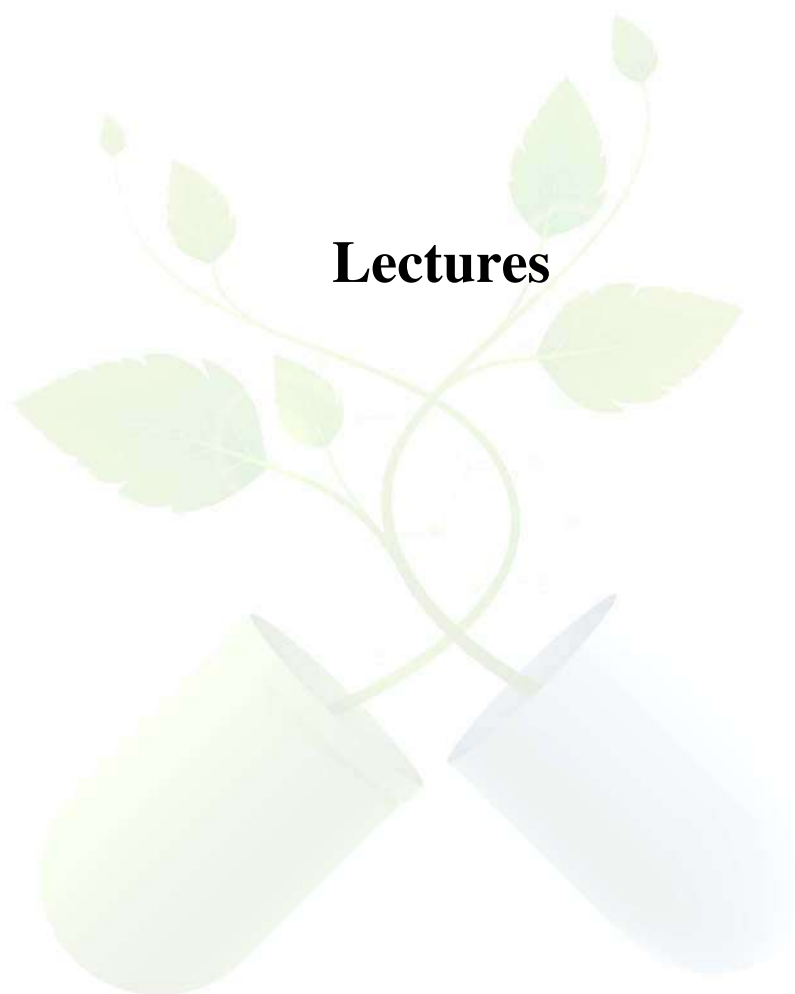
Bioinformatics



PDF Compressor Free Version



Lectures



A CNN model for the detection of Covid-19 using lung X-ray images

Amin Alidoost Jehezdani^{1*}, Seyed Hashem Tabasi¹

¹ Faculty of Mathematics and Computer Science, Damghan University, Damghan, Iran

Amin.alidoost.ai@gmail.com



Network on Research and Postgraduate Education in Biophysics, Biotechnology and Environmental Health

Abstract— Covid 19 disease causes the most damage to the lungs and it can be diagnosed by X-ray imaging of the lungs. In the period of the Covid-19 epidemic, the speed with which medical images are examined is important. By building high-precision computer models instead of using the human eyes, check speed is increased and the error rate in diagnosing the can be minimized. In this work, medical images were collected with different percentages of infection and a model is constructed using convolutional neural network.

Keywords— classification, covid-19, convolutional, neural network, model, x-ray

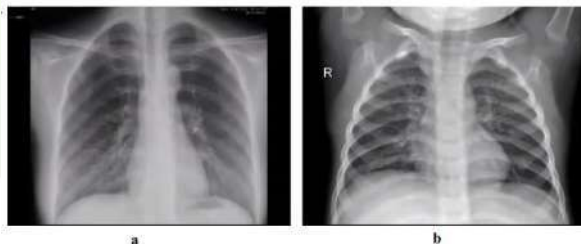
INTRODUCTION

In December 2019, the new SARS-CoV 2 virus-induced coronavirus was first observed in Wuhan and spread rapidly worldwide. The massive outbreak of the disease resulted in millions of people being infected. By the end of October 2021, more than 5 million people had been killed worldwide. Due to the high similarity of Covid 19 with the flu and cold, a correct and timely diagnosis of the disease can prevent the death of the patient. In case of mutation of the virus and increase in the number of patients, due to the lack of medical staff in front of a large number of patients, the possibility of misdiagnosis increases.

Today, computers are increasingly used in the medical profession. The main applications of computers in medicine include hospital information system, data analysis in medicine, medical imaging laboratory calculations, computer-aided medical decision-making, and care for critically ill patients, Computer-assisted therapy and so on [1].

COVID-19 is a respiratory disease. Doctors can use chest imaging tests to diagnose covid-19 when they are waiting for RT-PCR¹ test results or when the RT-PCR test is negative and the patient is experiencing covid-19 symptoms.

Chest imaging includes the use of x-rays, nuclear scanning, magnetic resonance imaging (MRI), computed tomography (CT) scanning, including positron emission tomography (PET) scanning, and ultrasonography [2]. Chest X-rays provide images of structures inside and around the chest and are very useful for identifying abnormalities of the heart, lung parenchyma, chest wall, and diaphragm. They are usually the initial test to assess the lungs [3]. In some cases, such as Fig.1, it may be difficult to diagnose Covid 19 disease. In such situations, having high-precision computer technology can be helpful.



¹ reverse transcription polymerase chain reaction

PDF Compressor Free Version

Fig. 1. Picture of Covid 19 patient's lung (a) and picture of healthy lung

Artificial neural networks are new computational methods for machine learning. The main task of the artificial neural network is to model the processing properties of the human brain to approximate conventional computational methods with biological processing methods. In other words, an artificial neural network is a method that, through training, learns the knowledge of the connection between several data sets and stores them for use in similar cases.

convolutional neural network (CNN) is a class of deep neural networks commonly used for visual or verbal analysis in machine learning [4]. In this CNN model, 320 images related to sick and healthy people have been used.

LITERATURE REVIEW

Artificial Neural Networks

The human brain is the most complex system ever observed and studied. The complexity of this unique system goes back to the many connections between its components. The excellent performance of the brain in solving all kinds of problems and its high efficiency has made brain simulation the most important goal of scientists.[5] In the field of artificial neural networks, several mathematical and software models inspired by the human brain have been proposed, which are used to solve a wide range of scientific, engineering and applied problems in various fields.

The human brain is made up of small units called neurons. In natural neurons, information is received from dendrites. All inputs are collected in the kernel and processed there. Eventually, the processed information leaves the neuron through axons and synapses.

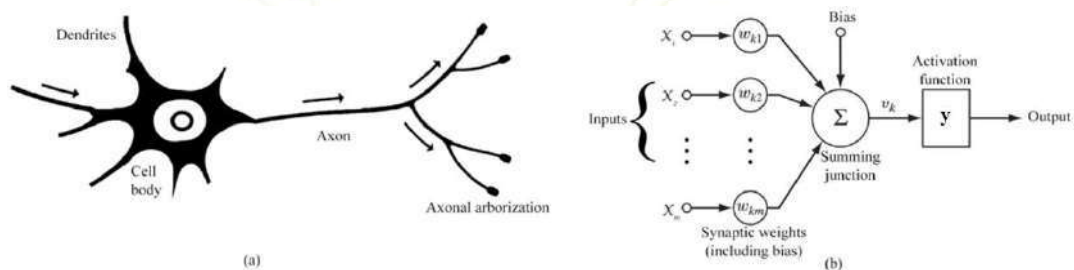


Fig. 2. Natural neuron (a), Artificial neuron (b)

In artificial neurons, the x_1 to x_m inputs act as dendrites. The thickness of the dendrites is directly related to the importance of the information in that branch. This is done in artificial neurons through weights. In fact, weights w_{k2} to w_{km} are equivalent to the same dendritic thickness. In an artificial neuron, the inputs are multiplied by a weight and then sum together. In artificial neurons, after the sum operation, the neuron information will be output through y . Axons and synapses are equivalent to y in artificial neurons.

The activation function adds a nonlinear property to the neuron. Linear, sigmoid, tangent and ReLU are some of the activation functions. In addition to the activation function, another parameter is added to the artificial neuron and it is called bias. The bias is a fixed number that is entered directly into the activation function. The first feature of the bias is that it makes it difficult to output zero. The second property of bias is to give activation flexibility, which with the addition of bias, the activation function can be shifted and help to learn better.

$$y = f(z) = f(W^T X + x_0) \quad (1)$$

PDF Compressor Free Version

Equation (1) is a mathematical representation of neurons in which W represents the weight vector, X represents the input vector, and W_0 represents the bias.[6]

CNN Model creating

There are two approaches to machine learning: supervised and unsupervised. In a supervised model, a training dataset is fed into the classification algorithm. That lets the model know what is, for example, "positive" transactions. Then the test data sample is compared with that to determine if there is a "negative" transaction. This type of learning falls under "Classification". Classification is a science that is one of the subfields of machine learning and data mining and creates a model for predicting new data labels based on previously labeled data.

Clustering is framed in unsupervised learning, for this type of algorithm we only have one set of input data (not labelled), about which we must obtain information, without previously knowing what the output will be.

Convolution neural network, like other neural networks, consists of layers with weights and bias with the ability to learn. The purpose of building a convolutional neural network is to build many layers of feature detectors to calculate the spatial arrangement of pixels in an image. CNN differs from some neural networks, such as MLP (multilayer perceptron), in input.[7]

CNN is designed to work well for inputs with matrix structure (two-dimensional and three-dimensional). The MLP network changes the structure of the input data and converts a two-dimensional 100×100 matrix into a 10,000-dimensional vector. But CNN does not change the structure of the input and cares about the connection between neighboring pixels.

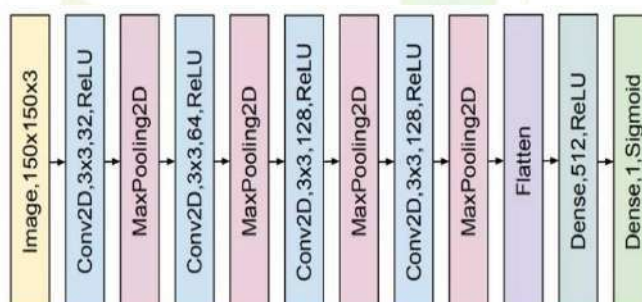


Fig. 3. A simple architecture of convolutional neural network

Fig. 3. shows the yellow block of the input layer, blue blocks are convolutional layers and nonlinear activation function that usually show in one layer. Pooling layers are the red blocks and the green block is for fully connected layer. The core of CNN is the convolution layer, which accounts for the vast majority of convolution neural network calculations. In the convolution operator, according to Fig. 4, there are four important components, which are: input matrix or image, convolution filter, operator $*$ and Output. The convolution operator ($*$) picks up the convolution kernel or filter and slides it over the image or input matrix.

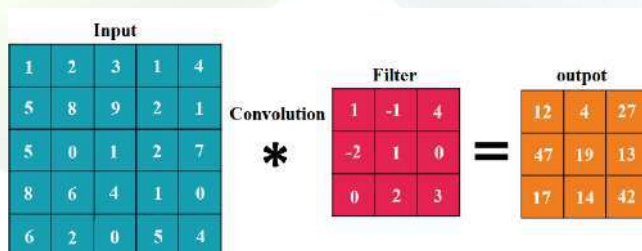


Fig. 4. Four main components in convolution

PDF Compressor Free Version

In convolutional neural networks, the input is usually a color image (three-dimensional matrix). In convolutional neural networks, the input is usually a color image (three-dimensional matrix). Therefore, the filter must have three channels. This means that if a 3×3 filter was used for convolution in a 2D image, now a $3 \times 3 \times 3$ filter is needed, because each page of the color image has a separate filter for itself. [8]

To build a model, the data is divided into three parts: training data, validation data, and test data. The model is trained using training data, and the parameters are adjusted using a set of validations that the model did not see at the time of training, and then the performance of the model is tested on test data. After building the model, new data can be used to make predictions, then a confusion matrix is created to show how good the built model was. The confusion matrix has 4 parameters: true positive, true negative, false positive and false negative. Accurate and good model has higher true positive and higher true negative. Finally, the results are evaluated. Some evaluation criteria are: accuracy, precision, recall, F1 score.

		Predicted Class		
		Positive	Negative	
Actual Class	Positive	True Positive (TP)	False Negative (FN)	Sensitivity $\frac{TP}{(TP + FN)}$
	Negative	False Positive (FP)	True Negative (TN)	Specificity $\frac{TN}{(TN + FP)}$
		Precision $\frac{TP}{(TP + FP)}$	Negative Predictive Value $\frac{TN}{(TN + FN)}$	Accuracy $\frac{TP + TN}{(TP + TN + FP + FN)}$

Fig. 5. Confusion-matrix-with-advanced-classification-metrics

METHODOLOGY

Dataset

The image datasets used to build the model are downloaded from sources GitHub chest x-ray dataset [9] and Radiopaedia COVID-19 database [10]. The images were divided into two categories: normal and covid. 320 images were used for training data and 60 images were used for validation data. The pictures were for people aged 18 to 94.

Method

Initially, the preprocessing operation is applied to the images in the dataset. In the first step, images that were taken from the wrong side should be removed. Fig. 6 shows two types of images in the dataset: front view and side view. In this work, images such as Fig. 6-b have been used.



Fig. 6. Side view(a) and front view(b) of chest radiograph

PDF Compressor Free Version

Images are used in the standard size of 224×224 . Much smaller images cause lost features and information, and with large images, model training becomes difficult. Normalization of images is done in the model training stage. In this model, 4 layers of convolution 32, 64, 64 and 128 have been used. The main libraries were Tensorflow, keras and numpy.

The activation function ReLU is used in the model. In ReLU, the negative components are set to 0. finally, because there was an output neuron, the value of Dense was set to 1, and the use of sigmoid was binary. In compiler section, "Adam" optimizer is used and in part metrics, "accuracy" is used. Throughout the learning process, Adam uses the average of the second gradient torque for the learning rate [11]. In training model section steps per epoch was 10 and epochs was 9 which resulted in an accuracy of about 97%. In each epoch, the entire set passes through the neural network once forward and once backward. This will update the weights of each pass [12].

Table IV. model summary

Layer (type)	Output Shape	Param #
conv2d (Conv2D)	(None, 222, 222, 32)	896
conv2d_1 (Conv2D)	(None, 220, 220, 64)	18496
max_pooling2d(MaxPooling2D)	(None, 110, 110, 64)	•
dropout (Dropout)	(None, 110, 110, 64)	•
conv2d_2 (Conv2D)	(None, 108, 108, 64)	36928
max_pooling2d_1(MaxPooling2D)	(None, 54, 54, 64)	0
dropout_1 (Dropout)	(None, 54, 54, 64)	0
conv2d_3 (Conv2D)	(None, 52, 52, 128)	73856
max_pooling2d_2(MaxPooling2D)	(None, 26, 26, 128)	0
dropout_2 (Dropout)	(None, 26, 26, 128)	0
flatten (Flatten)	(None, 86528)	0
dense (Dense)	(None, 64)	5537856
dropout_3 (Dropout)	(None, 64)	0
dense_1 (Dense)	(None, 1)	65
Total params: 5,668,097 Trainable params: 5,668,097 Non-trainable params: 0		

Table I. shows the details of the model layers.

```
Epoch 1/9
10/10 [=====] - 226s 24s/step - loss: 1.0580 - accuracy: 0.5375 - val_loss: 0.6840 - val_accuracy: 0.9000
Epoch 2/9
10/10 [=====] - 91s 9s/step - loss: 0.6111 - accuracy: 0.6781 - val_loss: 0.4905 - val_accuracy: 0.9500
Epoch 3/9
10/10 [=====] - 90s 9s/step - loss: 0.3909 - accuracy: 0.8250 - val_loss: 0.2933 - val_accuracy: 0.9667
Epoch 4/9
10/10 [=====] - 90s 9s/step - loss: 0.3727 - accuracy: 0.8562 - val_loss: 0.2297 - val_accuracy: 0.9833
Epoch 5/9
10/10 [=====] - 91s 9s/step - loss: 0.2987 - accuracy: 0.8781 - val_loss: 0.1052 - val_accuracy: 0.9667
Epoch 6/9
10/10 [=====] - 90s 9s/step - loss: 0.3516 - accuracy: 0.8781 - val_loss: 0.2217 - val_accuracy: 0.9833
Epoch 7/9
10/10 [=====] - 90s 9s/step - loss: 0.2450 - accuracy: 0.9031 - val_loss: 0.1854 - val_accuracy: 0.9500
Epoch 8/9
10/10 [=====] - 90s 9s/step - loss: 0.2243 - accuracy: 0.9125 - val_loss: 0.1219 - val_accuracy: 0.9833
Epoch 9/9
10/10 [=====] - 90s 9s/step - loss: 0.2110 - accuracy: 0.9312 - val_loss: 0.0755 - val_accuracy: 0.9667
```

Fig. 7. model training epochs

Fig. 7. shows the upward trend in the accuracy and the validation during the training.

Results

PDF Compressor Free Version

The results obtained from the model show its appropriate accuracy. The performance evaluation of the model was examined with some metrics as shown in Fig. 8.

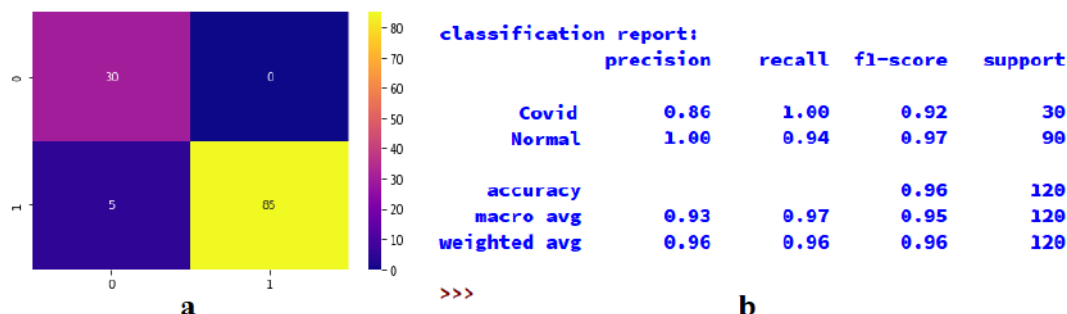


Fig. 8. Confusion matrix(a) and classification full report(b)

In the confusion matrix, it is an attempt to maximize the TP, TN, which are the correct performance of the model, and closing to zero the FP and PN, which are the incorrect performance of the model.

The accuracy of a model on a test data set is the percentage of samples that are properly labeled. Recall and precision are widely used in classification. Recall measure is a measure of integrity, that is, the percentage of samples that are positively labeled and their class is really positive. Another way to use recall and precision is to combine them together and turn them into another simple metric called f1-score.

CONCLUSION

Every day, computer science is more connected to other sciences than before, and medical science is no exception. It is observed that to diagnose the disease using artificial neural networks, high-precision models can be built to prevent human eyes error. It has been observed that to diagnose the disease using artificial neural networks, high-precision models can be developed to prevent human eye error. Progress in this area requires more attention to computer medicine and the provision of appropriate facilities in all hospitals and the use of software engineers as part of the patient treatment process. In future work, a model for diagnosing more diseases with different types of medical imaging and simulating the progression or improvement of the disease with different drugs will be examined.

References

- [1] Perera Molligoda Arachchige, Arosh S.; Svet, Afanasy (2021-09-10). "Integrating artificial intelligence into radiology practice: undergraduate students' perspective". European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging. doi:10.1007/s00259-021-05558-y. ISSN 1619-7089.
- [2] Dezube, Rebecca (2021), MD, MHS, Johns Hopkins University, Chest Imaging, <https://www.msmanuals.com/professional/pulmonary-disorders/diagnostic-and-therapeutic-pulmonary-procedures/chest-imaging>.
- [3] Brant WE, Helms CA (2007). "Diagnostic Imaging Methods". Fundamentals of Diagnostic Radiology (3rd ed.). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. p. 3. ISBN 9780781761352.
- [4] LeCun, Yann. "LeNet-5, convolutional neural networks". Retrieved 16 November 2013.
- [5] Russell, Ingrid. "Neural Networks Module". Archived from the original on 29 May 2014. Retrieved 2012.
- [6] Howsam, Tim (2020), The structure of artificial neurons, <https://howsam.org/artificial-neuron>.
- [7] Y.LeCun, L. Bengio, and P.Haffner. Gradient-based Learning Applied to Document Recognition. Proceeding of the IEEE, 86(11):2278-2324,1998.
- [8] P. Y. Simard, D. Steinkraus, and J. C. Platt. Best Practices for Convolutional Neural Networks Applied to Visual Document Analysis. IEEE, 2003, p.958.
- [9] Joseph Paul Cohen and Paul Morrison and Lan Dao and Karsten Roth and Tim Q Duong and Marzyeh Ghassemi. cohen2020covidProspective. "COVID-19 Image Data Collection: Prospective Predictions Are the Future". arXiv 2006.11988. [\(https://github.com/ieee8023/covid-chestxray-dataset\)](https://github.com/ieee8023/covid-chestxray-dataset).(2020)

PDF Compressor Free Version

- [10] Bell, D., Hacking, C. COVID-19. Reference article, Radiopaedia.org. <https://doi.org/10.53347/rID-73913>
[11] Kingma, Diederik; Ba, Jimmy (2014). "Adam: A Method for Stochastic Optimization". arXiv:1412.6980
[12] Bertsekas, D. P. (2011). Incremental gradient, subgradient, and proximal methods for convex optimization: a survey. Optimization for Machine Learning, 85.

یک مدل شبکه عصبی کانولوشن برای تشخیص بیماری کووید-۱۹ با استفاده از تصاویر اشعه X ریه

امین علی دوست جهزدانی^۱، سید هاشم طبسی^۱

^۱ دانشکده ریاضی و علوم کامپیوتر، دانشگاه دامغان، دامغان، ایران

Amin.alidoost.ai@gmail.com

چکیده: بیماری کووید ۱۹ بیشترین آسیب را به ریه ها وارد می کند و با تصویربرداری اشعه ایکس از ریه ها می توان آن را تشخیص داد. در دوره اپیدمی کووید-۱۹، سرعت بررسی تصاویر پزشکی مهم است. با ساخت مدل های کامپیوتری با دقت بالا به جای استفاده از چشم انسان، سرعت بررسی افزایش می یابد و می توان میزان خطا در تشخیص را به حداقل رساند. در این کار، تصاویر پزشکی با درصدهای مختلف آلودگی جمع آوری شد و مدلی با استفاده از شبکه عصبی کانولوشن ساخته شده است.

کلید واژگان: اشعه X، شبکه عصبی، کانولوشن، کووید ۱۹، مدل.



PDF Compressor Free Version

Molecular Mechanism of Cellulose Nanofibers Arrangement

^{1*} Maryam Azimzadeh Irani, Hossein Askari ¹

Faculty of Life Sciences and Biotechnology, Shahid Beheshti University, Tehran, Iran.

^{1*}m_azimzadeh@sbu.ac.ir

Abstract - Cellulose nanofibers are widely used in medical materials, aerodynamic structures, and building industries. The lightness and heat-resistance are the most significant features of these nanofibers that result from the molecular mechanism of their assembly. Cellulose fibers are built of d-glucose monomers that are connected by glycosidic linkages. Synthesis of cellulose nanofibers in the living cells (Mainly plant cells with the cell wall) is known to be carried out by the Cellulose-Synthase enzyme. Yet the molecular mechanism of the fibers assembly that leads to large building units that are used in cell wall or other medical/industrial applications is poorly understood. Herein, atomistic Molecular Dynamics (MD) simulations were carried out to investigate the molecular mechanism of cellulose nanofiber assemblies. The simulations showed that hydrogen binding is the major interaction between these fibers. Two types of “cylindrical” and “plane” assemblies were formed by the fibers. The cylindrical assembly was shown to be the first building unit that is formed by the fibers and is maintained by a network of hydrogen bonds. While the plane is the second type of assembly that requires more than two fibers to stabilize. These in-silico findings could unravel the molecular mechanism of cellulose microfibrils assemblies that could be engineered for industrial purposes.

Keywords: Cellulose, Nanofiber, Molecular Dynamics, Cylindrical assembly, Plane assembly



Drug-Target Binding Affinity Prediction Using Transformers

1st Mahsa Saadat¹, 2nd Armin Behjati¹, 3rd Fatemeh Zare-Mirakabad^{1*}, 4rd Sajjad Gharaghani²

¹ Department of Mathematics and Computer Science, Amirkabir University of Technology, Tehran, Iran

² Laboratory of Bioinformatics and Drug Design, Institute of Biochemistry and Biophysics, University of Tehran, Tehran, Iran

f.zare@aut.ac.ir

Abstract— Drug discovery is generally difficult, expensive, and low success rate. One of the essential steps in the early stages of drug discovery and drug repurposing is identifying drug-target interactions. Binding affinity indicates the strength of drug-target pair interactions. In this regard, several computational methods have been developed to predict the drug-target binding affinity, and the input representation of these models has been shown to be very effective in improving accuracy. Although the recent models predict binding affinity more accurate than the first ones, they need the structure of target proteins. Despite the strong interest in protein structure, there is a massive gap between known sequences and experimentally determined structures. Therefore, finding an appropriate presentation for drug and protein sequences is vital for drug-target binding affinity prediction. In this paper, our primary goal is to assess the drug and protein sequence representation for improving drug-target binding affinity prediction.

Keywords— Drug-target interaction, Drug design, Protein sequence representation, Drug representation, Drug repurposing, Bioinformatics.

Introduction

Drugs are often developed to target proteins involved in many cellular processes. Thus, identifying drug-target interactions (DTIs) has become an essential step in the early stages of drug discovery. Most DTI prediction computational methods focus on a binary classification to find if the interaction between a drug and its target exists[1]. However, there are more challenges in predicting the binding strength ([affinity](#)) between a drug and its target[2].

Binding affinity indicates the strength of drug-target pair interactions. Through binding, drugs can positively or negatively affect the functions performed by proteins which eventually leads to the treatment of the disease. Since the high binding affinity between a small molecule and a target protein is one of the criteria for selecting a candidate compound in drug discovery[3], the drug-target binding affinity (DTBA) discovery has received much attention in recent years. The time and financial expenses of directly measuring the binding affinity through experimental methods are incredibly high. Therefore, there is a need to develop computational models for binding affinity prediction. So far, several computational models have been developed to predict the binding affinity of drug-target pairs[4]. DTBA prediction models often take drug and protein data as inputs to compute binding affinity as a regression problem.

These models can be divided into two categories based on types of feature extraction from the input (Fig. 1): manual feature extraction and automatic feature extraction. The first two machine learning models introduced for this problem are called KronRLS[2] and SimBoost[5], which follow the “guilt by association” rule. This rule is based on the assumption that similar drugs tend to interact with similar targets, and similar targets are interacted by similar drugs[4]. These two models manually extract the features of target and drug based on similarities. Manually appropriate feature extraction requires a great deal of

PDF Compressor Free Version

biological pre-knowledge[4]. In addition, some of these features may be highly correlated and lead to data redundancy. In this regard, automatic feature extraction methods such as auto-encoder, transformer are developed using deep learning to overcome these challenges[6].

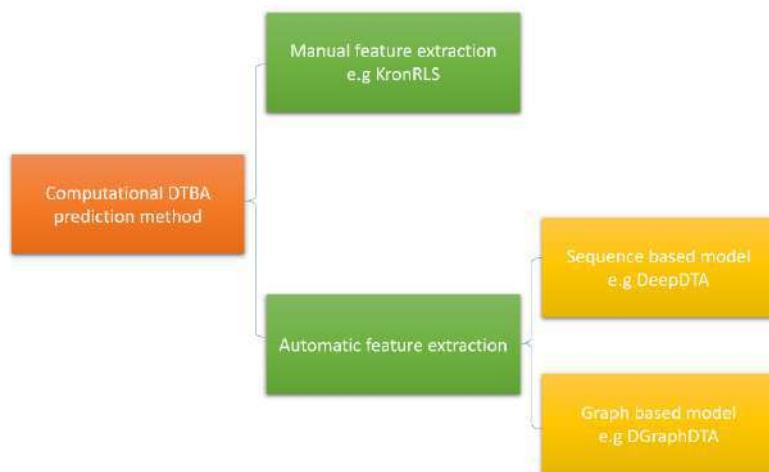


Fig. 3. Computational DTBA prediction methods.

Automatic feature extraction has been categorized into two classes, sequence-based and graph-based models.

In 2019, DeepDTA[7] was introduced as the first sequence-based deep learning model for predicting DTBA. Drug simplified molecular-input-line-entry system (SMILES) and protein sequence are used as inputs in this model. Each character of the sequence and SMILES is encoded by an integer number [7]. So, there are two integer vectors for protein sequence and drug SMILES, respectively. For feature extraction, these vectors are given to two convolutional neural networks (CNN) blocks. Then protein and drug features are concatenated to feed fully connected neural layers for binding affinity prediction[7]. Although DeepDTA[7] performs better than KronRLS[2] and SimBoost[5], this model use sequences as inputs while the useful biological information for DTBA lies in drug and target structures. It seems from the fact that the structure of the molecule is more applicable in the binding affinity concept[8]. In this regard, some graph-based models such as GraphDTA[9] and DGraphDTA[10] are introduced to use the drug and protein structures as inputs.

Although deep learning models show excellent performance improvement in DTBA prediction, two main challenges remain to study. First, using structural information in these models increases the cost of time and resources. Second, the 3D structure is not available in most cases, so the structure needs to be predicted. The use of predicted information backpropagates the error rate on the main issue.

Therefore, finding an appropriate presentation for protein and drugs to extract more information from the sequences for drug-target binding affinity prediction can be an important step in scientists' research. Recently, transformers have been known as models to extract structural information from drug and protein sequences[11], [12]. Also, recurrent neural network (RNN) based models such as UniRep[13] are used for protein sequence feature extraction.

In this paper, our primary goal is to assess protein sequence representation with ProtAlburt[12], ProtBert[12] and UniRep[13] models, and also drug representation with RoBERTA[14] and PubChem[15] fingerprint. We concatenate two extracted vectors from the model representations of the protein and drug s to feed a multi-layer fully connected neural network to predict DTBA. We perform the model on KIBA[16], a benchmark dataset for binding affinity prediction evaluation[2].

PDF Compressor Free Version

The best result is obtained by ProtAlbert[12] for protein representation and molecular fingerprint representation for the drug. The architecture of ProtAlbert[12] is based on the ALBERT transformer[17]. It is known as one of the best pre-training transformers on protein sequences, which their layers and heads are protein structural representative[18]. The results show that our proposed method, TranDTA, achieves a competitive performance in the DTBA prediction without relying on structure information.

MATERIALS AND METHODS

We formulate the DTBA prediction as a regression task to determine how strong a pair of drug and target protein bind. In DTBA, protein t and drug d are given as inputs. A real value is generated as the output to show the binding affinity between target t and drug d . In this section, we introduce input representations and our proposed model.

Input representation

In this section, we introduce different representations of the inputs.

Drug representation

In the following, two representations are explained for each drug.

Molecular Fingerprint: We use PubChem molecular fingerprint[19] representations to represent drug inputs. In cheminformatics, molecular fingerprints are one of the most common representations of chemical structures. This representation increases the calculation speed and reduces the storage space[20]. The fingerprint representation of each drug d is shown by an 881-length vector, as follows:

$$F^d = [f_1^d \dots f_{881}^d],$$

where $f_i^d \in \{0,1\}$ indicates the absence (0) or presence (1) of a substructure descriptor associated with a specific molecular feature predetermined in the design of the fingerprint.

SMILES representation by RoBERTa: Using the SMILES sequence of each drug can be found in PubChem[15]. We convert the SMILES sequence to a numerical vector by RoBERTa. The RoBERTa[14] model is an extended model of BERT[21] with a change in its pre-training process. It is a transformer-based language model with 12 layers and 12 attention heads. This study uses pre-trained RoBERTa with 541,555 SMILES sequences[22]. In RoBERTa representation, each drug such as d is shown by a 768-length vector, as follows:

$$Ro^d = [ro_1^d \dots ro_{768}^d],$$

where $ro_i^d \in \mathbb{R}$ and $\mathbb{R}$ is the real number set.

Protein representation

In the following, we introduce the representations of the target protein. Each sequence of target protein t is defined as follows:

$$S^t = s_1^t \dots s_n^t,$$

where s_i^t shows one out of 20 amino acid types, and n is the length of the protein sequence. Here, we encode protein sequence as a vector with different models:

UniRep: UniRep[13] is a pre-trained model that uses a multiplicative long short term memory (mLSTM) to learn protein representation. Without using structural data, UniRep approximates the protein sequence



PDF Compressor Free Version

to a constant length vector containing the protein's fundamental (structural and amino acid) properties. In UniRep, each target protein t is represented as a 1900-length vector, as follows:

$$UR^t = [ur_1^t \dots ur_{1900}^t],$$

where $ur_i^t \in \mathbb{R}$.

It has recently been shown that encoded protein sequence representations from transformers-based models can capture the biophysical and structural features of the original sequence[11]. We use ProtBert and ProtAlbert as protein sequence encoders[12]. They were trained on the Uniref100 dataset[23] that includes 216 million protein sequences.

ProtBert: ProtBert[12] is a transformer-based language model with 30 layers and 16 attention heads. It generates a 1024-length vector for each protein sequence as follows:

$$PB^t = [pb_1^t \dots pb_{1024}^t],$$

where $pb_i^t \in \mathbb{R}$.

ProtAlbert: ProtAlbert[12] is a transformer-based language model with 12 layers and 64 attention heads. It generates a 4096-length vector for each protein sequence as follows:

$$PA^t = [pa_1^t \dots pa_{4096}^t],$$

where $pa_i^t \in \mathbb{R}$.

MODEL

The DTBA problem is considered a regression model. We propose a framework that feeds the concatenated protein and drug representations to a multi-layer fully connected neural network. This framework leads us to find the best representation for drugs and proteins based on sequences. Fig. 2 shows the step-by-step of our framework.

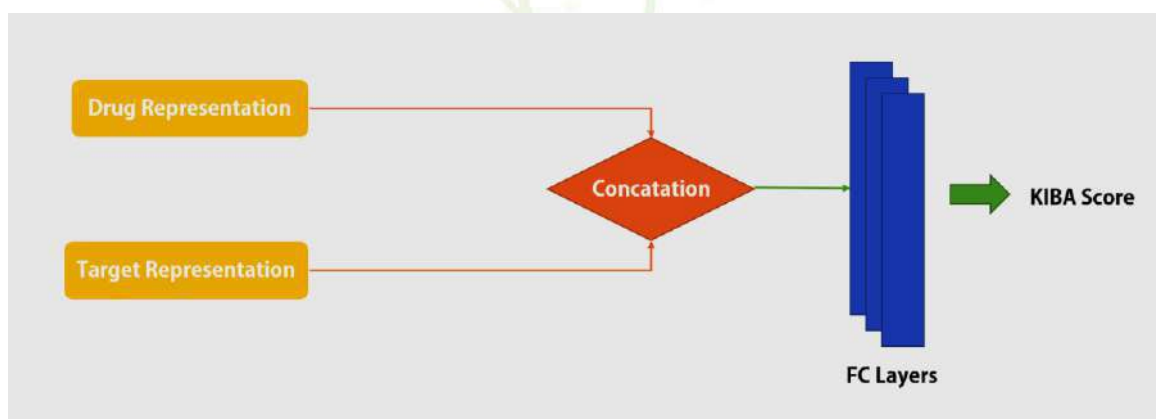


Fig. 4. Step by step of our framework.

Different drug and protein representations are shown in the sets D and P , respectively as follows:

PDF Compressor Free Version

$$D = \{Fingerprint, RoBERTa\}, \quad P = \{UniRep, ProtBert, ProtAlbert\}.$$

We evaluate the prediction results of our framework for each pair of the D×P set after training. So, we test six different models for the best linear representation for protein and drug. The number of nodes of fully connected layers varies depending on the size of the input representation vectors.

Experiments and Results

We first describe the used dataset and the implementation details in this section. Then, we introduce used evaluation metrics to compare proposed models' efficiency.

Dataset

We evaluate our proposed models on KIBA[16] dataset, which has been popularly used as a benchmark for binding affinity prediction assessments[2], [5], [7]. The KIBA dataset is one of the large scale biochemical selectivity assays of the kinase inhibitors and originated from an approach called KIBA, in which kinase inhibitor bioactivities from different sources such as K_i , K_d , and IC_{50} were combined[16]. In the KIBA dataset, the lower KIBA score corresponds to the higher binding affinity.

The original KIBA dataset contains a matrix of 467 proteins, and 52,498 drugs, with 246,088 interactions[16]. We use the filtered version of the KIBA dataset, in which each protein and ligand has at least ten interactions[5]. As a result, this dataset includes 229 unique proteins, 2,111 unique drugs, and 118,254 interactions.

Similar to DeepDTA[7], the KIBA scores pre-processed as follows: (i) negative of each KIBA score was taken, (ii) the minimum value among the negatives was chosen, and (iii) the absolute value of the minimum was added to all negative scores; thus the final form of the KIBA scores are constructed[7] and its value ranges from 0.0 to 17.2.

For drugs, we use Pubchem[15] to represent the molecular fingerprint and it contains data for only 2065 KIBA[16] drugs. In obtaining the representation of proteins, ProtAlbert[12] and ProtBert[12] need more than 32 gigabytes of RAM to run on protein sequences longer than 1000, which is not available to us. So, we consider protein sequences with a length of less than 1000 in the dataset, which is 185 proteins.

Due to limited resources, we consider a sample set of 1,512 interactions to train and test the models. We use 20% of the data for testing and the rest for training. More details of the sample set are shown in Table I.

Table I. Details of the sample set.

No. Drugs	No. Proteins	No. Interactions	Split	No. samples
38	163	1512	Train	1209
			Test	303

The sample set of interactions is constructed by the random sampling method. We also used Cochran's formula[24] to calculate the sample size (error rate=0.025, Z=1.96). Therefore, the sample set size is equal to 1,512. Fig. 3 shows the total data distribution in the dataset and the data distribution in the sample set.

PDF Compressor Free Version



Network on Research and Postgraduate Education in Biophysics, Biotechnology and Environmental Health

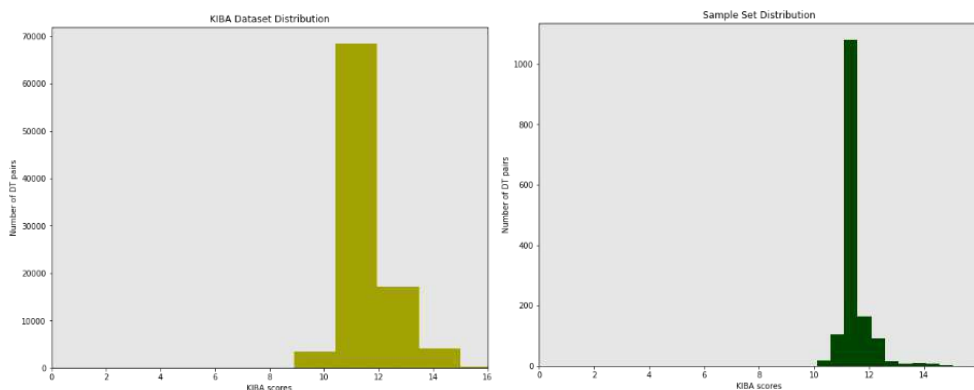


Fig. 3. KIBA dataset and the sample set distributions.

This sample set is used to compare 6 models from ProtAlbert[21], ProtBert[21], and UniRep[20] models for protein representation and RoBERTA[22] and PubChem[23] fingerprint for drug representation.

We use the Python programming language and our experiments are run on Google Colaboratory[25]. The proposed framework is implemented using PyTorch[26] backend and ADAM optimization.

We achieve a high performance of the proposed models with a relatively small range on hyperparameter tuning. The detailed settings are summarized in Table I.

Table I. Details of hyperparameter settings.

Hyperparameter	Setting
Batch size	1
Learning rate	0.003
Optimizer	Adam
Activation function	Rectified Linear Unit (ReLU)
Loss function	Root Mean Square Error (RMSE)

Evaluation Metrics

This study performs our framework with different protein and drug representations. Then, the performance of our framework is compared to KronRLS[2], SimBoost[5], DeepDTA[7], GraphDTA[9], DGraphDTA[10] on KIBA[16] dataset. We use three metrics such as CI[27], MSE and RMSE to evaluate the performance in these models. In the following, we introduce these three metrics.

Concordance Index (CI)

As suggested in [2], the CI can be used as an evaluation metric for the prediction accuracy in DTBA. CI[27] is a ranking metric for continuous values. The intuition behind the CI is whether the predicted binding affinity values of two random drug-target pairs were predicted in the same order as their actual values were or not. The CI ranges between 0.5 and 1.0, where 1.0 corresponds to perfect prediction accuracy and 0.5 corresponds to a random predictor. CI is computed as follows:

PDF Compressor Free Version



Network on Research and Postgraduate Education in Biophysics, Biotechnology and Environmental Health

$$CI = \frac{1}{Z} \sum_{s_i > s_j} h(b_i - b_j)$$

where b_i is the prediction value for the larger affinity s_i , b_j is the prediction value for the smaller affinity s_j , Z is a normalization constant that equals the number of data pairs with different label values, and $h(x)$ is the Heaviside step function[2]. It is a discontinuous function and defined as:

$$h(x) = \begin{cases} 1, & x > 0 \\ 0.5, & x = 0 \\ 0, & x < 0 \end{cases}$$

Mean Square Error (MSE)

The MSE is a commonly used metric for the error in continuous prediction. It is used in regression tasks to measure how close the fitted line, represented by connecting the estimated values, is to the actual data points. Since DTBA is a regression task, we use the MSE as a metric:

$$MSE = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (p_i - y_i)^2$$

where y_i is the actual output, p_i corresponds to the prediction and n indicates the number of samples.

Root Mean Square Error (RMSE)

RMSE is one of the regressor metrics. It is the distance, on average, of data points from the fitted line and computed as the square root of MSE:

$$RMSE = \sqrt{MSE}$$

Model evaluation

The experiments of this study are performed in two parts. First, the performance of different representations is compared with each other. Then, the model obtained from the best representations is compared with the state-of-art models[2], [5], [7], [9], [10].

Representations Comparison

This study examines six different protein and drug representations on the sample set to find the best representation (Table II). We consider ProtAlb[12], ProtBert[12] and UniRep[13] models for protein representation and RoBERTA[14] and PubChem[15] fingerprint for drug representation.

Table II. Prediction performance on a sample of KIBA dataset for different input representations, sorted by MSE.

Drug Representation	Protein Representation	C-index	MSE	RMSE

PDF Compressor Free Version

FingerPrint	ProtAlbert	0.911	0.110	0.333
FingerPrint	ProtBert	0.885	0.115	0.339
.FingerPrint	UniRep	0.878	0.174	0.417
.RoBERTa	UniRep	0.879	0.216	0.465
RoBERTa	ProtAlbert	0.821	0.222	0.471
RoBERTa	ProtBert	0.884	0.249	0.499

Table II shows that molecular fingerprint representation of drugs has less MSE and more CI. So, it has performed better in DTBA prediction. This better performance could be because the component substructures are specified in the molecular fingerprint representation and the molecule's structure is important in the binding affinity concept. Also, for linear representation of protein, the performance of transformers besides drug fingerprints is better than other representations. It shows that the ability of transformers to extract structural information from protein sequences is also helpful for DTBA. The best result of these six models is obtained using ProtAlbert[12] representation for the target protein and fingerprint for the drug. The architecture of this is shown in Fig. 4. We named this model TranDTA, which is a sequence-based model for predicting drug-target binding affinity.

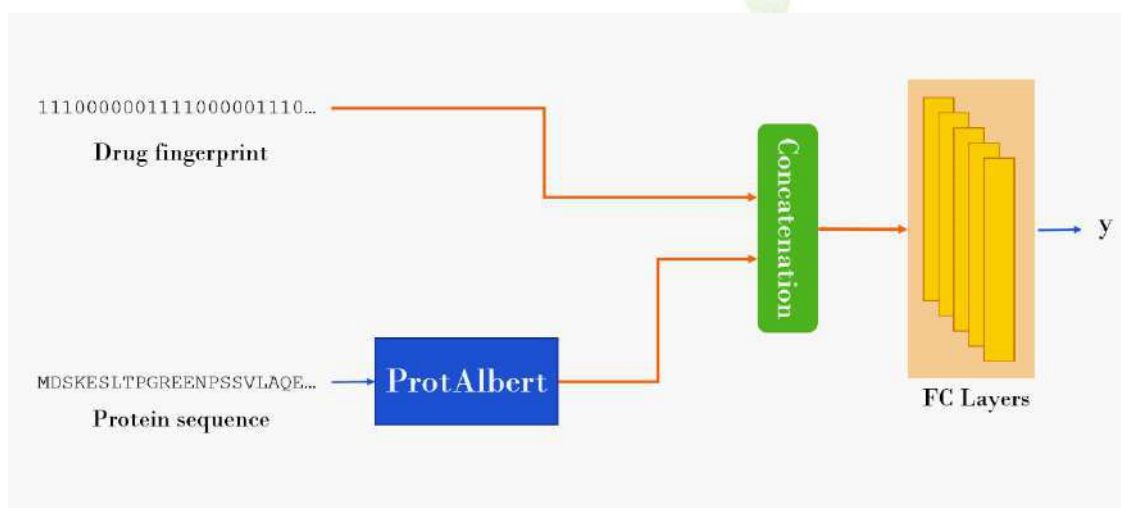


Fig. 4. TranDTA architecture.

In TranDTA, we use a pre-trained model (ProtAlbert[12]) to transform the proteins sequences into feature vectors. Then, This vector is concatenated to the molecular fingerprint[19] vectors of drugs for feeding into five fully connected layers to predict the binding affinity value. We used 2048 nodes in the first FC layers. The following layers have 1024, 512, and 256 nodes, respectively.

Comparison with state-of-art models

This study proposes a drug-target binding affinity prediction model, named TranDTA, based on only sequence information of drugs and proteins. Table IV shows the average CI, MSE, and RMSE values for KIBA[16] dataset.

Table IV. Prediction performance on KIBA dataset, sorted by MSE.

PDF Compressor Free Version



	DataSet	Model	CI	MSE	RMSE
Sequence-based	All	KronRLS	0.782	0.411	0.620
	All	SimBoost	0.836	0.222	0.471
	All	DeepDTA	0.863	0.194	0.440
	Sample Set	TransDTA	0.911	0.110	0.333
Graph-based	All	GraphDTA	0.891	0.139	0.372
	All	DGraphDTA	0.904	0.126	0.354

The results show that the TranDTA performs much better than the similarity-based models (KronRLS[2] and SimBoost[5]) and the sequence-based models (DeepDTA[7]) in all three metrics. It also performs closely with the structure-based models that use graphs (GraphDTA[9] and DGrphDTA[10]) and is slightly better in this experiment.

Our model is competitive not only with sequence-based models[7] but also with models that use structural information[9], [10]. In addition, in our experience, TranDTA costs less time and calculations than other models. This reduction in time and calculations is because TranDTA does not learn input representations when the model is training; Instead, TranDTA uses pre-trained models to represent the protein. Therefore, this model can be trained and tested without limitations on resources (memory, CPU, and GPU).

Conclusion

So far, computational drug-target binding affinity prediction models have been extracting features using deep learning approaches. First sequence-based models and then graph-based models were introduced. Although graph-based models perform better in predicting, they require more resources to execute. Also, deep learning models that have been introduced so far learn the representations of inputs during training. Significantly, the sequence-based models, such as DeepDTA, limit the input sequences' length and consider a fixed length that causes some information loss.

The proposed models in this study use the sequence of molecules to predict DTBA. We perform a study on pre-trained linear representations for protein and drug representations. New types of transformers are pre-trained on proteins and can use sequences to show structural features on their heads and layers. So, We assess protein sequence representation with ProtAlberty, ProtBert and UniRep models and drug representation with RoBERTA and PubChem fingerprint. We concatenate two extracted vectors from the model representations of the protein and drug s to feed a multi-layer fully connected neural network to predict DTBA. The Models are performed on KIBA, a benchmark dataset for binding affinity prediction evaluation. The results are competitive with other models that use the three-dimensional structure and representation of molecules to solve the DTBA problem. The increase in speed, decrease in calculations and the need for resources in the proposed models are due to two things:

Using sequences at the input of models instead of using two-dimensional and three-dimensional structures and representations

Using pre-trained models to represent molecular sequences means that there is no need to train the model to learn the representation of inputs in the neural network training section

On the other hand, the use of UniRep, ProtAlberty, ProtBert, and RoBERTa representations does not need to limit the length of sequences. It can take into account all the information in a sequence.

This paper proposes the novel method, named TranDTA, to predict DTBA. To the best of our knowledge, TranDTA is the first model that applies transformers to extract features of protein sequence and uses



Network on Research and Postgraduate Education in Biophysics, Biotechnology and Environmental Health

PDF Compressor Free Version

transformer representations in DTBA prediction. Experimental results show that TranDTA outperforms other sequence-based methods on the KIBA dataset prediction performance. Moreover, it performed closely with the structure-based models and was slightly better in this experiment.

Because of the success of transformers in natural language processing and the results of this study, we believe that TranDTA is a practical approach for DTBA prediction and can be pretty helpful in drug discovery development process.

There is a need to fine-tune TranDTA on the dataset for future work. In addition, a specific transformer can be used to represent the drug features to improve TranDTA,

References

- [1] K. Huang, C. Xiao, L. M. Glass, and J. Sun, "MolTrans: Molecular Interaction Transformer for drug-target interaction prediction," *Bioinformatics*, vol. 37, no. 6, pp. 830–836, 2021, DOI: 10.1093/bioinformatics/btaa880.
- [2] T. Pahikkala *et al.*, "Toward more realistic drug-target interaction predictions," *Brief. Bioinform.*, vol. 16, no. 2, pp. 325–337, Mar. 2015, DOI: 10.1093/bib/bbu010.
- [3] J. P. Hughes, S. Rees, S. B. Kalindjian, and K. L. Philpott, "Principles of early drug," pp. 1239–1249, 2011, DOI: 10.1111/j.1476-5381.2010.01127.x.
- [4] M. Thafar, A. Bin Raies, S. Albaradei, M. Essack, and V. B. Bajic, "Comparison Study of Computational Prediction Tools for Drug-Target Binding Affinities," *Front. Chem.*, vol. 7, no. November, pp. 1–19, Nov. 2019, doi: 10.3389/fchem.2019.00782.
- [5] T. He, M. Heidemeyer, F. Ban, A. Cherkasov, and M. Ester, "SimBoost: a read-across approach for predicting drug-target binding affinities using gradient boosting machines," *J. Cheminform.*, vol. 9, no. 1, p. 24, Dec. 2017, DOI: 10.1186/s13321-017-0209-z.
- [6] B. Tang, Z. Pan, K. Yin, and A. Khateeb, "Recent advances of deep learning in bioinformatics and computational biology," *Front. Genet.*, vol. 10, no. MAR, pp. 1–10, 2019, DOI: 10.3389/fgene.2019.00214.
- [7] H. Öztürk, E. Ozkirimli, and A. Özgür, "DeepDTA: Deep Drug-Target Binding Affinity Prediction," *Bioinformatics*, vol. 35, no. 18, pp. 3329–3338, Jan. 2018, DOI: 10.1093/bioinformatics/bty593.
- [8] D. S. Induced-fit-theorie, D. E. Koshland, and G. Schlüssel-schloß-prinzip, "Das Schlüssel-Schloß-Prinzip und die Induced-fit-Theorie" *, no. August, 1994.
- [9] T. Nguyen, H. Le, and S. Venkatesh, "GraphDTA: prediction of drug-target binding affinity using graph convolutional networks," *bioRxiv*, p. 684662, 2019, DOI: 10.1101/684662.
- [10] M. Jiang *et al.*, "Drug-target affinity prediction using graph neural network and contact maps," *RSC Adv.*, pp. 20701–20712, 2020, DOI: 10.1039/d0ra02297g.
- [11] J. Vig, A. Madani, L. R. Varshney, C. Xiong, R. Socher, and N. F. Rajani, "BERTology meets biology: Interpreting attention in protein language models," *bioRxiv*, 2020, DOI: 10.1101/2020.06.26.174417.
- [12] A. Elnaggar *et al.*, "ProtTrans: Towards cracking the language of life's code through self-supervised deep learning and high performance computing," *bioRxiv*, 2020, DOI: 10.1101/2020.07.12.199554.
- [13] E. C. Alley, G. Khimulya, S. Biswas, M. AlQuraishi, and G. M. Church, "Unified rational protein engineering with sequence-based deep representation learning," *Nat. Methods*, vol. 16, no. 12, pp. 1315–1322, 2019, DOI: 10.1038/s41592-019-0598-1.
- [14] Y. Liu *et al.*, "RoBERTa: A robustly optimized BERT pretraining approach," *arXiv*, no. 1, 2019.
- [15] S. Kim *et al.*, "PubChem in 2021: new data content and improved web interfaces," no. 1, pp. 1–8, 2021, DOI: 10.1093/nar/gkaa971.
- [16] J. Tang *et al.*, "Making Sense of Large-Scale Kinase Inhibitor Bioactivity Data Sets: A Comparative and Integrative Analysis," *J. Chem. Inf. Model.*, vol. 54, no. 3, pp. 735–743, Mar. 2014, DOI: 10.1021/ci400709d.
- [17] Z. Lan, M. Chen, S. Goodman, K. Gimpel, P. Sharma, and R. Soricut, "ALBERT: A Lite BERT for Self-supervised Learning of Language Representations," pp. 1–17, 2019, [Online]. Available: <http://arxiv.org/abs/1909.11942>.
- [18] F. Zare-Mirakabad, A. Behjati, S. S. Arab, and A. Nowzari-Dalini, "Protein sequence profile prediction using ProtAlberty transformer," *bioRxiv*, vol. 4, p. 2021.09.23.461475, 2021, [Online]. Available: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2021.09.23.461475v4> <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2021.09.23.461475v4%0Ahttps://www.biorxiv.org/content/10.1101/2021.09.23.461475v4.abstract>.
- [19] R. Todeschini and V. Consonni, "Handbook of Molecular Descriptors," *Wiley-VCH*, vol. 11, p. 688, 2000.
- [20] E. Fernández-De Gortari, C. R. García-Jacas, K. Martínez-Mayorga, and J. L. Medina-Franco, "Database fingerprint (DFP): an approach to represent molecular databases," *J. Cheminform.*, vol. 9, no. 1, pp. 1–9, 2017, doi: 10.1186/s13321-017-0195-1.
- [21] J. Devlin, M. W. Chang, K. Lee, and K. Toutanova, "BERT: Pre-training of deep bidirectional transformers for language understanding," *NAACL HLT 2019 - 2019 Conf. North Am. Chapter Assoc. Comput. Linguist. Hum. Lang. Technol. - Proc. Conf.*, vol. 1, no. Mlm, pp. 4171–4186, 2019.
- [22] A. Gupta, A. T. Müller, B. J. H. Huisman, J. A. Fuchs, P. Schneider, and G. Schneider, "Generative Recurrent Networks for De Novo Drug Design," *Mol. Inform.*, vol. 37, no. 1, 2018, doi: 10.1002/minf.201700111.
- [23] B. E. Suzek, Y. Wang, H. Huang, P. B. McGarvey, and C. H. Wu, "UniRef clusters: A comprehensive and scalable alternative for improving sequence similarity searches," *Bioinformatics*, vol. 31, no. 6, pp. 926–932, 2015, DOI: 10.1093/bioinformatics/btu739.
- [24] W. G. Cochran, *Sampling Techniques*, Third. New York, New York, USA: John Wiley & Sons, 1977.



Network on Research and Postgraduate Education in Biophysics, Biotechnology and Environmental Health

PDF Compressor Free Version

[25] T. Carneiro, R. V. M. Da Nobrega, T. Nepomuceno, G. Bin Bian, V. H. C. De Albuquerque, and P. P. R. Filho, "Performance Analysis of Google Colaboratory as a Tool for Accelerating Deep Learning Applications," *IEEE Access*, vol. 6, pp. 61677–61685, 2018, DOI: 10.1109/ACCESS.2018.2874767.

[26] A. Paszke *et al.*, "PyTorch: An imperative style, high-performance deep learning library," *arXiv*, no. NeurIPS, 2019.

[27] G. Heller and M. Gönen, "Concordance Probability and Discriminatory Power in Proportional Hazards Regression," *Biometrika*, vol. 92, no. 4, pp. 965–970, 2005.



پیش بینی تمایل اتصال دارو به هدف با استفاده از ترنسفوورها

مهساسعدت^۱، آرمین بهجتی^۱، فاطمه زارع میرک آباد^{۱*} و سجاد قرقانی^۲

^۱ دانشکده ریاضی و علوم کامپیوتر، دانشگاه صنعتی امیرکبیر، تهران، ایران

^۲ آزمایشگاه بیوانفورماتیک و طراحی دارو، دانشگاه تهران، تهران، ایران

f.zare@aut.ac.ir

چکیده: کشف دارو به طور کلی دشوار، پرهزینه و با درصد موفقیت پایین است. یکی از مراحل ضروری در مراحل اولیه کشف و جایگزینی دارو، شناسایی تعامل بین دارو و هدف آن است. تمایل اتصال نشان دهنده قدرت تعامل بین یک جفت دارو و هدف است. در این راستا، چندین روش محاسباتی برای پیش بینی تمایل اتصال دارو به هدف توسعه داده شدند و بازنمایش ورودی این مدل ها در بهبود دقت بسیار موثر بودند. اگرچه مدل های اخیر تمایل اتصال را دقیق تر از مدل های اولیه پیش بینی می کنند، اما به ساختار پروتئین های هدف نیاز دارند. علیرغم علاقه شدید به ساختار پروتئین، شکاف عظیمی بین توالی های شناخته شده و ساختارهای تعیین شده تجربی وجود دارد. بنابراین، یافتن یک نمایش مناسب برای پروتئین و توالی دارو برای پیش بینی تمایل اتصال دارو به هدف ضروری است. در این مقاله، هدف اصلی ما ارزیابی بازنمایش پروتئین و توالی دارو برای بهبود پیش بینی تمایل اتصال دارو به هدف است.

کلید واژگان: تعامل دارو با هدف، طراحی دارو، بازنمایش توالی پروتئین، بازنمایش دارو، جایگزینی دارو، بیوانفورماتیک.

Predicting neuropsychiatric lupus in systemic lupus erythematosus patients by analyzing clinical records using neural network

1st Mansoure Sabour ^{1*}, 2nd Omid S.Fard², 3rd Maryam Sahebari³, 4rd Morteza Mohammadi⁴

¹ Mathematics and Statistics faculty, Ferdowsi University, Mashhad, Iran

² Mathematics and Statistics faculty, Ferdowsi University, Mashhad, Iran

³ Faculty, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran ⁴ Mathematics and Statistics faculty, Ferdowsi University, Mashhad, Iran

mansoure.sabour@gmail.com

Abstract— Systemic Lupus Erythematosus is an autoimmune disease in which the immune system attacks its own tissues, causing widespread inflammation and tissue damage in the affected organs. It can affect the joints, skin, brain, lungs, kidneys, and blood vessels. Despite its potentially significant impact on disease outcome, nervous system involvement in systemic lupus erythematosus has received little attention. It is likely that the immune system dysfunction arises from years before the onset of the clinical disease, which makes it a particularly challenging disease. Our aim is to identify the lupus patients likely to have seriously damaged brain by exploring their cases. We can identify and then develop a classification for the prediction of brain infection in patients with SLE to prevent brain infection. Firstly, as too many features were extracted, using logistic regression, we select five most important ones. next, neural network makes us a classification. This modeling, which has been done using PYTHON, gives us more insight than the classification model of the logistic regression model.

Keywords— *logistic regression, neural network, classification, systemic lupus erythematosus, brain inflammation, neuropsychiatric lupus*

I. Introduction

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a complex autoimmune disorder characterized by multi-system involvement, including both the central (CNS) and peripheral nervous systems (PNS) [1], [2] and [3].

Neuropsychiatric lupus (NPSLE) varies widely from study to study, depending on the type of manifestations and inclusion criteria considered, and the lack of standardized evaluation measures [4]. In 1999, the American College of Rheumatology (ACR) provided the definitions for seven peripheral and 12 central clinical neuropsychiatric (NP) manifestations associated with SLE [5]. There is no cure for lupus, but medical interventions and lifestyle changes can help control it. The causes of SLE are unknown, but are believed to be linked to environmental, genetic, and hormonal factors. Predicting disease complications and estimation of its prognosis are two important constituents of not only medical management but also it directly affects the patients life quality.

In this study, we used an artificial neural network for prediction of NPSLE lupus in systemic lupus erythematosus (SLE) patients and compared it with the results obtained from a regression model.

PDF Compressor Free Version



II. Methods

A. Data source

The medical records pertaining to patients with SLE who had been admitted to a personal clinic (Mashhad, Iran) from 2010 to 2020 were reviewed retrospectively. The data of 350 patients, who full led the American College of Rheumatology (ACR) criteria for classification of SLE were collected. 58 features were extracted from records which we have reduced them to 13 items (ESR, C3, C4, T4, WBC, LYMPH, HB, PLT, immune factors, parestesya, sugren, heart disease, stomach inflammation, joint inflammation) as a part of the predicting factors. Diagnosis of neuropsychiatric lupus in the majority of cases had been confirmed by expert and had been classified according to WHO (World Health Organization) classification of neuropsychiatric lupus.

B. Methods of feature selection

To avoid the problem of the curse of dimensionality we have used logistic regression with L1 regularization (LASSO regression) in order to select the features which bring into more accuracy. After doing so, five attributes (ESR, WBC, immune factors, parestesya and heart disease) remained as the important predicting factors. As existence of missing data in majority of cases was unavoidable, evaluation of missing parameters was necessary. Three different methods were used for this aim. Firstly, substituting missing parameters with mean value of that specific feature in other clinical records of that patient. In the next method, we used mean value of 10 most similar cases. Finally, the lupus specialist decides whether the value is suitable or not.

C. Methods of prediction

We designed several architectures of multi-layered perceptron neural network in Pycharm 2019 in order to obtain optimal architecture. The numbers of input and hidden layer nodes and the numbers of hidden layers in these structures were different. The output layer was only one node, which determined mental involvement by a binary code. Although at the first iteration of training, synaptic weights were set randomly, using a back-propagation algorithm, the desired output (having or not having neuropsychiatric lupus) was compared with network output in each session of training and synaptic weights of the network altered according to this difference. Training of the network was stopped when minimal square error (MSE) in time decreased to below 5%. At the testing phase, the values more than 0.5 (threshold) in the network output were considered as 1 (mental involvement) and the values less than 0.5 were considered as 0 (no mental involvement). A three-layered neural network is shown in Figure 1.

In neural networks that we designed, input patterns of training and testing phases included only 222 cases which had complete data. As the number of cases containing complete data was insufficient for training the network, we used the 'cross-validation' method. Using this method we selected 95% of cases as training and 5% as testing patterns. After one session of fitting the model to train cases and evaluating the test ones, we substituted the test cases with other new cases, which had previously been used as training cases. This task continued until all the cases were used in the testing phase. Finally, the averages of correct percentages of predictions were calculated.

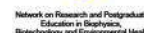
Also We have used SPSS-21.0 to predict neuropsychiatric lupus by logistic regression model. Using the 'cross-validation' method, 30 randomly selected cases were tested in each session of testing and the final averages of sensitivity, specificity and overall accuracy of the model were calculated. Receiver operating characteristics (ROC) curves were used to determine the best positivity criterion for the model.

D. Statistics

Correlation between SLE-related clinical nominal factors and NPSLE for our patients was calculated by nominal-by-nominal phi and Cramer's V coefficient in SPSS. Correlation of ESR and WBC with NPSLE was achieved using the t-test.

III. Results and Discussion

The optimal back propagation network had one hidden layer and included five input nodes, four hidden layer nodes and one output node. Factors used in the input layer of the initial network were



PDF Compressor Free Version

ESR, WBC, immune factor, parestesy, heart disease. Correlation coefficients between different nominal factors and lupus nephritis are shown in Figure 1.

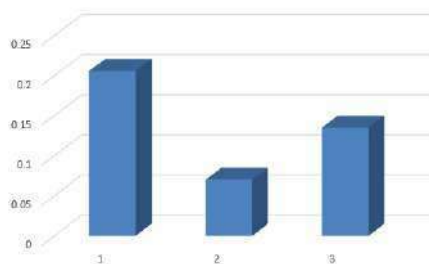


Fig. 1. Correlation coefficients between different nominal factors and NPSLE. 1, immune factor; 2, parestesy; 3, heart disease.

Immune factor and heart disease had a significant correlation with NPSLE (P -value < 0.01 using χ^2 test). ESR and WBC were numerical factors. Mean of ESR in those with NPSLE were significantly more than SLE group without mental involvement (P -value < 0.05 using t -test). Moreover, NPSLE amongst middle-aged and old ($50 < \text{age} < 80$) patients was significantly more frequent than in young and very old patients (P -value < 0.05 using t -test), the number of outlier ages was few. mean of WBC in NPSLE group was less than the SLE group (P -value < 0.05 using t -test).

Performance of neural network in NPSLE prediction was calculated in the testing phase. The correct percentage (overall accuracy) of prediction was 89.69% and when the statistical logistic regression method was used for estimation of missing data Performance decreased to 74.03%.

Although in our study the neural network showed less prediction error than the logistic regression, we assume that it should have an even better performance in clinical practice when prospective prediction can be done with minimal missing data. Some cases had missing data; however, the neural network had a good performance when it used the corrected missing data. Such an intervention may prove to be useful and increase the value of the prediction.

In our study, cases with similar predicting factors occasionally had different mental outcomes. This phenomenon could be attributed to the multifactorial and very complex pathophysiology of SLE. This means that we should not be unreasonably optimistic about the performance of the neural network, unless more accurate parameters for predicting NPSLE are defined.

It was impossible for us to detect a potential subset of patients with silent mental lupus. Even if we could detect these patients, the predictive value of such differentiation would not be clear.

However, it should be noted that optimal training of artificial neural networks needs a relatively large group of patients with various characteristics. This requirement may limit the application of the artificial neural networks in rare diseases or outcomes.

REFERENCES

References

- [1] M. A. Khajezadeh, Gh. Zamani, B. Moazzami, Z. Nagahi, M. M. Torshizi and V. Ziaee, "Neuropsychiatric Involvement in Juvenile-Onset Systemic Lupus Erythematosus," *Phil. Trans. Roy. Soc. London*, vol. A247, pp. 529–551, April 1955. (references)
- [2] P. P. Smith and C. Gordon, "Systemic lupus erythematosus: clinical presentations," *Autoimmunity Reviews*, vol. 10, no. 1, 2010, pp. 43–45.
- [3] N. Futrell, L. R. Schultz, and C. Millikan, "Central nervous system disease in patients with systemic lupus erythematosus," *Neurology*, vol. 42, no. 9, 1992, pp. 1649–1657.
- [4] A. Bortoluzzi, M. Piga, E. Silvagni, E. Chessa, A. Mathieu and M. Govoni, "Peripheral nervous system involvement in systemic lupus erythematosus: a retrospective study on prevalence, associated factors and outcome," *Lupus*, 2019, 1–10.
- [5] "The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes," *Arthritis Rheum* 1999, pp. 599–608.

PDF Compressor Free Version



Posters



Investigation of plant natural molecules interaction with ACE2 protein

Mahsa Aghaei¹, *Mehdi Sadeghi², Shamssozoha Abolmaali²

¹ Department of Biotechnology, Semnan University, Semnan, Iran

² Department of Cell & Molecular Biology, Semnan University, Semnan, Iran

*mehdisadeghi@semnan.ac.ir

The COVID-19 pandemic caused by the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, which has been spread around the world quickly. The SARS-CoV-2 S protein recognizes ACE2 receptor on the host cell and initiates virus-host cell membrane fusion, which is essential for viral infection. ACE2 is a type I trans-membrane glycoprotein that is widely expressed in the lungs, heart, testis and kidneys. Natural products have been historically used to treat respiratory infection, so there is arising voice calling for the repurposing of natural products for COVID-19 treatment. Natural products are low-cost and easily available to treat infected patients, in the present emergent situation. Molecular docking is a useful tool for describing binding affinities and molecular interactions and is an effective drug discovery approach to screen and explore potentially active compounds. The molecular docking between the potent antiviral compounds, including Curcumin, Hesperidin, Quercetin and lutein with ACE2 was studied using Schrodinger software. ACE2 had a favorable interaction with the mentioned compounds during molecular docking simulation. The binding energy (ΔG) of Curcumin, Hesperidine, Quercetin and lutein interaction with ACE2 was respectively calculated -4.64, - 7.15, - 6.51, - 5.24 kcal/mol. Hydroxy-chloroquine inhibits the entrance of 2019-nCoV into cells by blocking the ACE2 on the surface of virus and is considered as reference to assess the binding affinity of the potential compounds. The binding energy (ΔG) of hydroxyl-chloroquine interaction with ACE2 was calculated -7.52 kcal/mol. Based on the results; the hesperidin compound has a binding energy close to hydroxy-chloroquine and can be considered for further experimental validation as a potential drug compound to treat COVID-19 infection.

PDF Compressor Free Version



Applications of Bioinformatics in Plant genome and proteome analysis

Mahmood-ur-Rahman Ansari*

Life Sciences faculty, Government College University Faisalabad, Pakistan

*mahmoodansari@gcuf.edu.pk

Abstract—Bioinformatics is an emerging science that combines the power of computers, mathematical algorithms and statistical concepts in the life sciences to solve biological problems. The computational biology and bioinformatics has critical importance in many areas of research in modern biology, especially when large genome size data is being studied. To be able to deal with large data and genetic information, scientists need to store information in databases, which is easily accessible. They also need tools such as software, information management, and algorithms to analyze the data and use it to answer specific questions. Bioinformatics helps researchers in this regard. It has a central role in plant sciences today. The amount of genomic data is growing exponentially, and there is a parallel growth in the demand for tools and methods of data management, visualization, integration, analysis, modeling and prediction. This presentation will generally deal to the important biological data related to: (1) DNA, RNA, and protein sequence analysis, (2) to predict molecular structures, (3) the protein – protein analysis and (4) literature related data mining to use the data for easy access. Here, some of the concepts, methods, key milestones and databases used in bioinformatics will be discussed with a special focus on plant sciences.



Network on Research and Postgraduate Education in Biophysics, Biotechnology and Environmental Health



Design of a new inhibitory tripeptide to affect the ACE enzyme in Covid-19 patients by bioinformatics software

Mohammad Darvish Khadem¹, Saeed Pirmoradi¹, *Ali Shahriari¹

1- Department of Basic Sciences, Division of Biochemistry and Molecular Biology, Faculty of Veterinary Medicine, Shahid Chamran University of Ahvaz, Ahvaz 61357-831351, Iran

a.shahriari@scu.ac.ir



Network on Research and Postgraduate Education in Biophysics, Biotechnology and Environmental Health

Abstract

Background: Many natural peptide compounds have inhibitory effects on the angiotensin converting enzyme (ACE), effective in the treatment of cardiovascular disease and reducing mortality in patients with Covid-19.

Aim of the study: This study aims to use one of these peptides as a template to achieve a new enzyme inhibitor with the help of bioinformatics servers.

Materials and Methods: A new inhibitory compound for the ACE enzyme was introduced by modeling a series of peptide compounds with the help of the ZINC15 server. Then, toxicity prediction of the compound was investigated by SWISS-ADME. Molecular docking with ACE were evaluated using MVD and Auto Dock-Vina and their interactions were mapped using Discovery Studio and Ligplot.

Results: This introduced compound has proper binding energy and due to appropriate interactions with amino acids of the enzyme active site, non-toxicity in the nervous system, cardiovascular, liver, and skin sensitivity and following Lipinski's rules probably acts as an Effective inhibitory enzyme ligand.

Conclusions: This new compound could be used as a new and safer option with low side effects and appropriate efficacy for controlling blood pressure in the treatment of patients with cardiovascular diseases, as well as decreasing mortality in patients with Covid-19 with hypertension.

Keywords: Angiotensin-converting enzyme, Cardiovascular diseases, Covid-19, Lipinski's rules, Molecular docking, Natural tripeptides.

Introduction

Biologically active peptides are compounds with different arrangements of natural amino acids that have different biological functions with multifunctional properties including antioxidant activities, immune activators, hormone modulators, antibacterials, anti-thrombosis, anti-viral and anti-hypertensive(1). In addition, these peptides are potential candidates for the production of functional peptide drugs and functional food additives due to their high food safety and bioavailability (2). The World Health Organization estimates that cardiovascular disease kills more than 17.5 million people a year. One of the important characteristics of cardiovascular diseases is high blood pressure, the control of which is the main goal for the prevention and treatment of cardiovascular diseases (3). New findings show that a significant number of patients with severe infection or death from Covid-19 have high blood pressure or cardiovascular diseases, which is often treated with ACE inhibitors(4-5). Antihypertensive drugs such as captopril and enalapril are restricted due to side effects such as cough, skin rash, and headache(6). Therefore, due to the importance of cardiovascular problems, some new and safer options such as active food-derived peptides are needed. Recently, significant progress has been made in identifying and screening food components

PDF Compressor Free Version



that have a positive effect on cardiovascular health(7), and angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitory peptides derived from a variety of dietary sources, including animal and plant proteins such as soy, wheat, and corn (8), have been shown to have high antihypertensive activity (9). Previously, the hypotensive activity of peptides was determined in vitro by measuring the inhibitory activity of ACE, a dipeptidyl carboxypeptidase located on cell membranes that can disrupt the balance between the two hormonal systems regulating blood pressure and fluid balance and make a lot of damage (10-8). ACE is a glycoprotein responsible for high blood pressure, which is a zinc-dependent metalloprotease enzyme (zinc). Angiotensin I converting enzyme plays an important role in regulating blood pressure by catalyzing the conversion of inactivated angiotensin I to angiotensin II, a potential vasoconstrictor, and inactivating bradykinin, a potential vasodilator. Therefore, the best mechanism for decreasing blood pressure is the effect of ACE inhibitors (11). In addition, food-induced antihypertensive peptides do not cause any toxicity or side effects in patients with hypertension (12). Isolation and purification of antihypertensive peptides from dietary proteins provides a new pathway for the production of natural antihypertensive drugs, based on which new drugs can be designed. According to statistics from the Biopep site, 359 peptides with ACE inhibitory activity have been identified so far. On the other hand, the type of amino acids at the C and N terminals have a very important effect on ACE inhibitors. Hydrophobic amino acids, especially those with aliphatic side chains such as Lys and Val, are characteristic of the N-peptide terminal, and cyclic or aromatic amino acids such as Tyr, Pro, and Trp at the C-terminal are termed ACE inhibitors. Many dietary protein-derived peptides contain proline at their C-terminals. This rule applies mainly to short peptides. The presence of proline at the C-terminus of the peptide, together with the presence of aliphatic amino acids with branched side chains at the N-terminus, affects ACE inhibitory activity. Observations on the effect of physicochemical properties of C and N-terminal amino acids on peptide bioactivity were consistent with previous research (13-14) and studies have reported that highly active peptides should consist of a large hydrophobic aromatic amino acid with a polar functional group at the C terminal, which led to the identification of some structural features for ACE inhibitory tripeptides (14). In the case of tripeptides, the first residue is usually aromatic, the second residue is a positively charged amino acid, and the third amino acid (C terminal) is hydrophobic (13). The present study aims to design a new inhibitor for ACE enzyme based on isoleucine-glutamine-proline tripeptide and their physicochemical and pharmacological properties are investigated using bioinformatics software.

Material and method

Preparation of ACE enzyme files and ligand design

First, the PDB structure (three-dimensional structure) of ACE enzyme combination with access code (1O86) was obtained from the RCSB database. Then, a tripeptide consisting of amino acids with aromatic and positively charged and hydrophobic groups, designed with Pymol software, was inserted into the ZINC15 database and used as a leader template to design new inhibitory ligands to inhibit the desired ACE enzyme (Fig. 1).

ADME prediction (absorption, distribution, metabolism and excretion)

Pharmacodynamic analysis of a proposed molecule that can be used as a drug is important. SWISS-ADME is a website (<https://www.swissadme.ch>) that allows the user to draw the relevant drug ligand or molecule, or by including SMILES data, parameters such as lipophilicity (iLOGP, XLOGP3, SLOGP, MLOGP, SL, LogP0/w), water solubility LogS (ESOL, Ali, SILICOS-IT), drug similarity rules (Lipinski, Ghose Veber, Egan and Muegge) and medicinal chemistry (PAINS, Brenk, Leadlikeness, Synthetic accessibility) Put analysis (16). SMILES ligand data prepared are available via PubChem (17-18).

Toxicity prediction

Toxicological prediction of small molecules due to prediction the tolerance of those molecules before consumption in human models is essential. pkCSM is an online database in which the information of the studied compound is analyzed by plotting the composition of the compound or by entering the SMILES formula into it. This website can provide details of toxicological effects in the areas of AMES toxicity, maximum human tolerance dose, hERG-I inhibitor, hERG-II inhibitor, LD50, LOAEL, hepatotoxicity, skin toxicity, T. pyriformis toxicity and Minnow toxicity. In this study, SMILES related to inhibitory ligand were analyzed using a website (19).



PDF Compressor Free Version



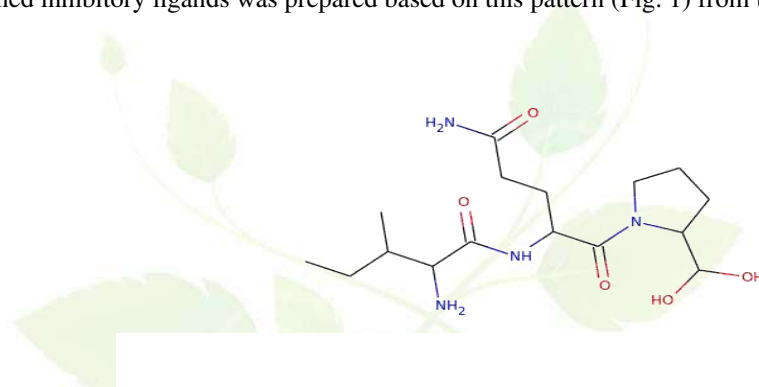
Docking process

The PDB file of the ACE inhibitor protein ligands was designed and the ACE receptor entered the MOLEGRO VIRTUAL DOCKER (MVD) software as well as the CB-DOCK server. Before the docking process, the necessary preparations were made to correct the protein errors. For this purpose, first, in the molecular preparation stage, a state is selected in which the bonds, the orientation of the hydrogen bonds, the charges as well as the flexible bonds are identified in the ligand, and then the errors of its residues are identified, eliminated and optimized. Next, we need to find the holes in the protein structure and determine which parts of the protein are most likely to interact between the ligand and the protein. After performing these preparations and selecting the ligands, the SCORING mode is set to MolDock scoring (GRID) mode and the connection location is selected based on the holes. Then, select the algorithm based on Mol Dock SE, by choosing the number of runs, the docking process begins. From the designed ligands, the ligand with the highest negative energy in both docking software was selected and used to investigate the interaction with the ACE receptor. In addition, the amino acids involved in this interaction were identified and images of these interactions were obtained using Discovery Studio software.

Result

Results of ACE enzyme files and ligand design

At this stage, based on a tripeptide designed for the ACE protein that was selected as the template (Fig. 1), a virtual search was performed in the ZINC15 database to find new ligands. Then, the SDF or MOL2 file of the obtained inhibitory ligands was prepared based on this pattern (Fig. 1) from this database (15).



Results of drug similarity prediction

At this stage, with the help of Molsoft server and from the Molecular Properties and Drug-likeness section, the pharmacological similarity of the inhibitory ligand compound was investigated, and it was found that this compound is in the range of compounds with medicinal properties (Fig. 2).

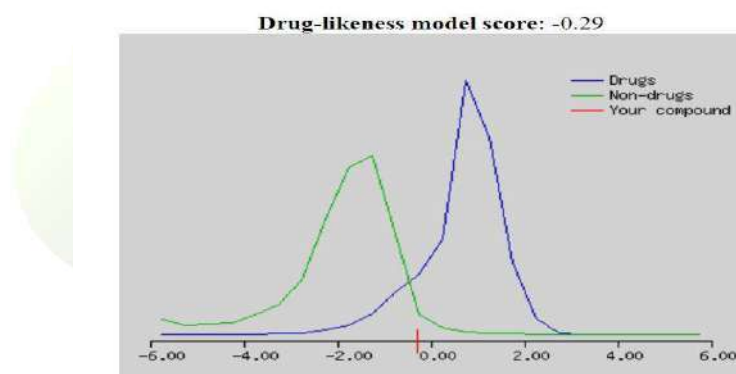


Fig. 2. Diagram related to the drug similarity of the designed ligand (the red line indicates that the ligand is in the range of drug compounds)



PDF Compressor Free Version

Toxicity prediction results

The results of the predicted toxicity in the PKCSM server showed that the examined ligand was free of AMES toxicity; Because the maximum tolerated dose of this compound in humans is about (075 mg/kg/day), it also does not inhibit hERG-I and hERG-II. Although some drugs are usually found to have some hepatotoxicity, bioinformatics studies have shown that the compound is non-hepatotoxic and does not cause skin allergies. During the study process, the molecular and genetic toxicity of the inhibitory ligand was determined using Lazar Toxicity Prediction software. The results of the prediction showed that the ligand composition lacked mutagenic and carcinogenic properties. Evaluation of hepatic, renal, neurological and cardiovascular toxicity was performed through way2drug server that the inhibitory ligand composition was free of cardiovascular toxicity and neurotoxicity. The combination of the inhibitory ligand with 9 rotatable bonds and 6 acceptor groups and 5 hydrogen donor groups has favorable conditions based on Lipinski multiple criteria for drugs and follows Lipinski's rules.

ADME Prediction Results (Absorption, Distribution, Metabolism and Excretion)

After checking the prediction of inhibitory ligand composition by ADME using PkcsM and SWISSADME databases, the following results were obtained (Table 1).

Table 1. In silico docking results of the ligands and ACE enzyme								
Docking properties	binding energy (MVD)	binding energy (Auto dock vina)	Molecular weight	Log P	Log S	hydrogen bond donor	hydrogen bond acceptor	Rotatable bond
Ligand	88.883-	-7	358.22	-4.06	-0.64	5	6	9

The physiological characteristics of this compound are 25 heavy atoms, 6 hydrogen bond recipients, 5 hydrogen bond donors. The values related to the lipophilicity of the molecule are equal to (-0.86) P₀/W. Its calculated solubility in water was 2.095, based on which is categorized in highly soluble compounds. Predicted pharmacokinetic data indicate gastrointestinal (GI) absorption. Studies have also demonstrated that this inhibitory compound is not inhibited by cytochromes CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6 and CYP3A4. This combination fully follows Lipinski's rules and also has an achievable score of 0.55 based on drug rating rules such as Ghose, Veber, Egan, Muegge. The compound in question has a molecular weight of 35/228 (less than 500) (Table 1) and has the total polar surface area (TPSA) of 3.89.

Receptor stability

The stability of ACE enzyme was evaluated by IUPred2 server and the diagram related to this evaluation showed that the protein has good stability, especially in the regions of inhibitory ligand binding (Fig. 3).

PDF Compressor Free Version

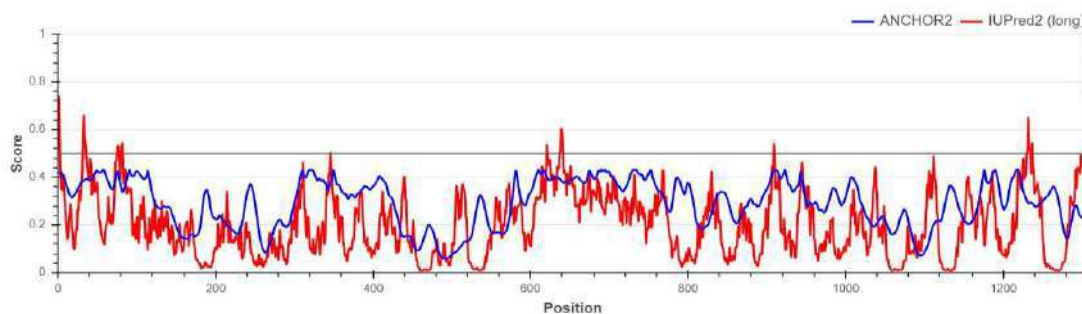


Fig. 3. Receptor stability evaluation by IUPred2 software

Docking results

To perform the docking process, the main ligand of the ACE protein was removed. Then, the ligand designed with the protein was docked with MVD software, and data on binding energy changes, ligand interactions including hydrogen bonds, and ester interactions obtained by MVD and Discovery Studio software were displayed. The docking process was also performed with the CB-DOCK server, which is based on Autodock Vienna software. The results of these studies indicated that the studied derivatives can inhibit or change the function of the enzyme by binding to a part of the ACE protein. The binding energy results of the inhibitory ligand with ACE of host cells by (-88-883 KJ/mol) MVD and (-7 KJ/mol) CB-DOCK indicate high binding power between inhibitory ligand obtained with ACE protein (Table 2). The results of molecular docking also displayed that the non-polar parts of the designed inhibitory ligand composition mainly had hydrogen interaction with parts of the ACE protein containing the amino acids His353, His513 and Tyr523. Moreover, ester interactions have been established with the amino acids Ser355, Ala354, Phe512, His513, His383, Tyr523, His353, Ala354, and electrostatic interactions with the amino acids Glu411, Asp415, His383 (Fig. 4).

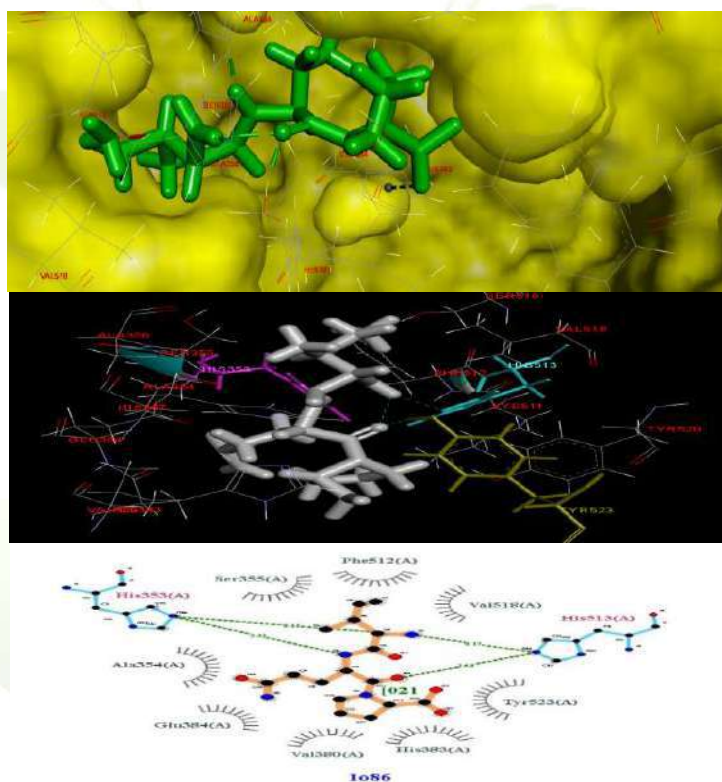


Figure. 4. Interaction of inhibitory ligand with ACE receptor by various bioinformatics software

PDF Compressor Free Version

Discussion and conclusion

The results of this study showed that the designed compound in this study could probably play a role in improving the symptoms of cardiovascular disease by reducing the normal structural function of this enzyme or inhibiting it, as well as reducing mortality in patients with Covid-19.

Standard processes for finding active compounds against a biological target are possible by testing thousands or millions of small molecules (ligands) (20). Although these methods are very useful, they require a lot of laboratory materials and also take much time. Because of this, molecular bonding simulation is now a computer program that can replace the old methods mentioned. Computer methods that dock small molecules into the structure of a protein target molecule and rate the degree to which the ligand pairs with the known active site have been nominated to introduce and optimize selected compounds (21). With these series of computer programs, the correct ligand and receptor conformer is determined. In recent years, many inhibitory compounds have been obtained from plant and animal sources that have played a role in the process of preventing many diseases with minimal side effects (22-23). In the present study, using information from various articles and the role of the presence of specific amino acids in the composition of inhibitory peptides to inhibit the ACE enzyme, selected several key amino acids to design an inhibitory tripeptide as a leader combination for virtual search in databases such as ZINC15 and others. By designing the desired tripeptide through Pimol software, a virtual search was performed to find new ligands, and through this, some ligands were obtained for the docking process with the ACE enzyme. Since the ACE enzyme converts a dipeptide from the carboxylic terminal of angiotensin I to angiotensin II, which is a major factor in the induction of blood pressure (24), the carboxy terminal amino acids of inhibitory peptides play a key role in this (25-26). The presence of aromatic amino acids at the carboxylic end of inhibitory peptides play an important role in their inhibitory process (27). Also, according to other studies, the presence of some branched aliphatic amino acids at the amino-terminal of these peptides contributes to their inhibitory process (28). Based on this evidence, it can be argued that the type and position of amino acids in the structure of inhibitory peptides can play a key role in designing an ideal inhibitory peptide. For this purpose, by selecting three amino acids from this category of amino acids, we designed an inhibitory tripeptide. After obtaining a more favorable ligand from docking results, we studied its biochemical and biophysical properties with the help of various softwares and this compound has no liver toxicity as well as skin allergies. The results of predicting the risk of genetic and cytotoxicity of the designed compound using Lazar Toxicity Prediction software showed that the ligand lacks mutagenic and carcinogenic properties. Renal, neurological and cardiovascular toxicity was also assessed through the way2drug server, which has no inhibitory ligand combination without cardiovascular and neurotoxicity.

Predictability of drug uptake and similarity based on molecular weight (M.W) and number of donor atoms (HBD) and acceptor (HBA) of hydrogen bond are examined (29). According to this rule, compounds with HBD of less than 5, HBA of less than 10, and a molecular mass of less than 500 have quasi-pharmacological properties (Table 1), and Verdonk reported in 2003 that the number of rotational bonds (RF) of pharmaceutical compounds should be less than 3 (30). This inhibitory ligand compound with 9 rotatable bonds, 6 acceptor groups, 5 hydrogen donor groups and a molecular weight of 358.22, has favorable conditions based on Lipinski's multiple criteria for drugs and follows Lipinski's rules. Hydrophobicity of compounds based on Logp is shown to be the coefficient of fractionation of octanol into water, which according to Lipinski's rules should be less than 5 (31). The amount of Logs of compounds with high solubility is higher than zero and the amount of less than -10 indicates the insolubility of the substance and the range of Logs of about 95% of drugs is between 6- to 0.5 (31-33). Its solubility in water has been calculated in ESOL (-0.37) and Ali (-0.30) and SILICOS-IT (-0.26) states that this categorizes into soluble compounds (16).

In this study, it was shown that none of the cytochromes CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6 and CYP3A4 have the ability to inhibit the designed ligand. The results of molecular docking showed that between the non-polar parts of the designed inhibitory ligand composition, mainly with parts of the ACE protein consisting of amino acids, His513 Tyr523, His353, hydrogen interaction took place. They also make ester interactions with the amino acids Ser355, Ala354, Phe512, His513, His383, Tyr523, His353, Ala354, and electrostatic interactions with the amino acids Glu411, Asp415, His383 (34, 21). Based on the results of energy level and docking score obtained by MVD (binding energy -88.883) and cb-dock server (vina score equal to -7) obtained from the present study, it can be concluded that the inhibitory ligand composition



PDF Compressor Free Version

interacts with Important amino acids located at the active site of ACE protein that is effective in the pathogenesis of cardiovascular disease and also, it has been reported that ACE inhibitors are associated with a reduced risk of mortality in Covid-19 patients, suggesting that ACE may be involved in increasing mortality in Covid-19 patients (35).

Taken together, due to the importance of high mortality because of cardiovascular disease and Covid-19 patients with hypertension, as well as the limitation of the use of some ACE enzyme inhibitors such as enalapril and captopril due to side effects, the use of active food-derived peptide compounds that have an inhibitory effect on the ACE enzyme, can be used as a new and safer option to control blood pressure and reduce mortality from cardiovascular disease as well as Covid-19. For this purpose, by modeling an ACE-affecting peptide and with the help of bioinformatics software and servers, a new inhibitory compound for the ACE enzyme was designed that has the ability to create optimal inhibitory interactions with the desired enzyme. The results of bioinformatics studies also indicated that the composition of the ligand is free of hepatotoxic, neurological, cardiovascular and skin allergies and has no mutagenic or carcinogenic properties. Further studies in vitro or in vivo should be performed to evaluate the efficacy and certainty of these compounds.

Reference

- [1] Wang X, Chen H, Fu X, Li S, Wei J. A novel antioxidant and ACE inhibitory peptide from rice bran protein: Biochemical characterization and molecular docking study. *Lwt*. 2017;75:93–9.
- [2] Sarmadi BH, Ismail A. Antioxidative peptides from food proteins: a review. *Peptides*. 2010;31(10):1949–56.
- [3] Celermajer DS, Chow CK, Marijon E, Anstey NM, Woo KS. Cardiovascular disease in the developing world: prevalences, patterns, and the potential of early disease detection. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(14):1207–16.
- [4] Fang L, Karakioulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *lancet Respir Med*. 2020;8(4):e21.
- [5] Pironti G, Andersson DC, Lund LH. Mechanistic and therapeutic implications of extracellular vesicles as a potential link between Covid-19 and cardiovascular disease manifestations. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. 2021 Feb 11;9:197.
- [6] Yu Z, Chen Y, Zhao W, Li J, Liu J, Chen F. Identification and molecular docking study of novel angiotensin - converting enzyme inhibitory peptides from *Salmo salar* using in silico methods. *J Sci Food Agric*. 2018;98(10):3907–14.
- [7] Liu C, Fang L, Min W, Liu J, Li H. Exploration of the molecular interactions between angiotensin-I-converting enzyme (ACE) and the inhibitory peptides derived from hazelnut (*Corylus heterophylla* Fisch.). *Food Chem*. 2018;245:471–80.
- [8] Clayton D, Hanchapola I, Thomas WG, Widdop R, Smith AI, Perlmutter P, et al. Structural determinants for binding to angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) and angiotensin receptors. *Front Pharmacol*. 2015;6:5.
- [9] Gebre AK, Altaye BM, Atey TM, Tuem KB, Berhe DF. Targeting renin–angiotensin system against Alzheimer’s disease. *Front Pharmacol*. 2018;9:440.
- [10] Martínez-Maqueda D, Miralles B, Recio I, Hernández-Ledesma B. Antihypertensive peptides from food proteins: a review. *Food Funct*. 2012;3(4):350–61.
- [11] Zheng Y, Li Y, Zhang Y, Ruan X, Zhang R. Purification, characterization, synthesis, in vitro ACE inhibition and in vivo antihypertensive activity of bioactive peptides derived from oil palm kernel glutelin-2 hydrolysates. *J Funct Foods*. 2017;28:48–58.
- [12] Hernández-Ledesma B, del Mar Contreras M, Recio I. Antihypertensive peptides: Production, bioavailability and incorporation into foods. *Adv Colloid Interface Sci*. 2011;165(1):23–35.
- [13] Iwaniak A, Minkiewicz P, Darewicz M. Food - originating ACE inhibitors, including antihypertensive peptides, as preventive food components in blood pressure reduction. *Compr Rev Food Sci Food Saf*. 2014;13(2):114–34.
- [14] Wu J, Ding X. Characterization of inhibition and stability of soy-protein-derived angiotensin I-converting enzyme inhibitory peptides. *Food Res Int*. 2002;35(4):367–75.
- [15] Huang S-Y, Zou X. Advances and challenges in protein-ligand docking. *Int J Mol Sci*. 2010;11(8):3016–34.
- [16] Daina A, Michielin O, Zoete V. SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. *Sci Rep*. 2017;7(1):1–13.
- [17] Keiser MJ, Roth BL, Armbruster BN, Ernsberger P, Irwin JJ, Shoichet BK. Relating protein pharmacology by ligand chemistry. *Nat Biotechnol*. 2007;25(2):197–206.
- [18] Gfeller D, Grosdidier A, Wirth M, Daina A, Michielin O, Zoete V. SwissTargetPrediction: a web server for target prediction of bioactive small molecules. *Nucleic Acids Res*. 2014;42(W1):W32–8.
- [19] Pires DE V, Blundell TL, Ascher DB. pkCSM: predicting small-molecule pharmacokinetic and toxicity properties using graph-based signatures. *J Med Chem*. 2015;58(9):4066–72.
- [20] Yu Y, Hu J, Miyaguchi Y, Bai X, Du Y, Lin B. Isolation and characterization of angiotensin I-converting enzyme inhibitory peptides derived from porcine hemoglobin. *Peptides*. 2006;27(11):2950–6.
- [21] Radifar M, Yuniarti N, Istyastono EP. PyPLIF: Python-based protein-ligand interaction fingerprinting. *Bioinformatics*. 2013;9(6):325.
- [22] Hayashi O, KATO T, OKUWAKI Y. Enhancement of antibody production in mice by dietary *Spirulina platensis*. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*. 1994;40(5):431–41.
- [23] Premkumar K, Abraham SK, Santhiya ST, Ramesh A. Protective effect of *Spirulina fusiformis* on chemical-induced genotoxicity in mice. *Fitoterapia*. 2004;75(1):24–31.
- [24] Timmermans PB, Benfield P, Chiu AT, Herblin WF, Wong PC, Smith RD. Angiotensin II receptors and functional correlates. *Am J Hypertens*. 1992;5(12_Pt_2):221S–235S.



PDF Compressor Free Version

- [25] Otte J, Shalaby SMA, Zakora M, Nielsen MS. Fractionation and identification of ACE-inhibitory peptides from α -lactalbumin and β -casein produced by thermolysin-catalysed hydrolysis. *Int Dairy J.* 2007;17(12):1460–72.
- [26] Suetsuna K. Isolation and characterization of angiotensin I-converting enzyme inhibitor dipeptides derived from *Allium sativum* L (garlic). *J Nutr Biochem.* 1998;9(7):415–9.
- [27] HONG SON, CHEUNG HSON, WANG FLAI, MA O, EF S. Binding of peptide substrates and inhibitors of angiotensin-converting enzyme: importance of the COOH-terminal dipeptide sequence. 1980;
- [28] Maeno M, Yamamoto N, Takano T. Identification of an antihypertensive peptide from casein hydrolysate produced by a proteinase from *Lactobacillus helveticus* CP790. *J Dairy Sci.* 1996;79(8):1316–21.
- [29] Lipinski CA, Lombardo F, Dominy BW, Feeney PJ. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Adv Drug Deliv Rev.* 1997;23(1–3):3–25.
- [30] Verdonk ML, Cole JC, Hartshorn MJ, Murray CW, Taylor RD. Improved protein–ligand docking using GOLD. *Proteins Struct Funct Bioinforma.* 2003;52(4):609–23.
- [31] Peterson L. COVID-19 and flavonoids: In silico molecular dynamics docking to the active catalytic site of SARS-CoV and SARS-CoV-2 main protease. Available SSRN 3599426. 2020;
- [32] Jorgensen WL, Duffy EM. Prediction of drug solubility from Monte Carlo simulations. *Bioorg Med Chem Lett.* 2000;10(11):1155–8.
- [33] Jorgensen WL, Duffy EM. Prediction of drug solubility from structure. *Adv Drug Deliv Rev.* 2002;54(3):355–66.
- [34] Ahmad I. Isolation, elucidation, and molecular docking studies of active compounds from *Phyllanthus niruri* with angiotensin-converting enzyme inhibition. 2018;
- [35] Caldeira D, Alves M, e Melo RG, António PS, Cunha N, Nunes-Ferreira A, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin-receptor blockers and the risk of COVID-19 infection or severe disease: systematic review and meta-analysis. *IJC Hear Vasc.* 2020;31:100627.



طراحی لیگاند مهاری جدید بر پایه برخی تری پپتیدهای طبیعی جهت مهار آنزیم تبدیل کننده آنژیوتانسین در بیماران مبتلا به کووید ۱۹ توسط نرم افزارهای بیوانفورماتیک

محمد درویش خادم^۱، سعید پیرمرادی^۱ علی شهریاری^{۱*}

^۱ گروه علوم پایه، بخش بیوشیمی و بیولوژی مولکولی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه شهید چمران اهواز، اهواز، ایران.
a.shahriari@scu.ac.ir

چکیده

زمینه و هدف: ترکیبات پپتیدی با منشأ طبیعی وجود دارند که اثراتی در مهار آنزیم مبدل آنژیوتانسین (ACE) نشان می‌دهند که می‌توانند در درمان بیماری‌های قلبی-عروقی و کاهش مرگومیر در بیماران مبتلا به کووید ۱۹ مؤثر باشند.

هدف این مطالعه: الگوبرداری از یکی از این پپتیدها با کمک نرم‌افزارهای بیوانفورماتیک جهت دستیابی به یک ترکیب جدید مهاری برای آنزیم ACE می‌باشد.

مواد و روش‌ها: با الگوبرداری از یک سری ترکیب پپتیدی و به کمک سرور ZINC15 یک ترکیب جدید مهاری برای آنزیم ACE معرفی شد. سپس پیش‌بینی سمیت ترکیب موردنظر توسط Swiss-ADME و Pkcsim انجام شد. داکینگ مولکولی آنزیم ACE توسط نرم‌افزارهای Autodock و MVD انجام شد و برهمکنش‌های لیگاند و گیرنده توسط Discovery Studio و Ligplot رسم گردید.

یافته‌ها: ترکیب جدید مهاری، با انرژی اتصال مناسب و ایجاد برهمکنش‌های هیدروژنی و هیدروفوبی مطلوب با جایگاه فعال آنزیم موردنظر و همچنین فقدان سمیت کبدی، عصبی، قلبی-عروقی و حساسیت پوستی و با پیروی از قانون لیپینسکی احتمالاً به‌عنوان یک مهارکننده مؤثر ACE می‌باشد.

نتیجه‌گیری: ترکیب سنتزی جدید احتمالاً با عوارض جانبی کم و مناسب به‌عنوان گزینه جدید و ایمن‌تر جهت کنترل فشار خون در درمان بیماران قلبی-عروقی و کاهش مرگومیر بیماران کووید ۱۹ دارای فشار خون بالا استفاده شود.

کلیدواژگان: آنزیم تبدیل کننده آنژیوتانسین، بیماری‌های قلبی عروقی، کووید ۱۹، قوانین لیپینسکی، داکینگ مولکولی، تری پپتیدهای طبیعی.

In-silico investigation of new triazole derivatives as inhibitors of DPP4 enzyme

*Farzaneh Eshghi¹, Leila Karami¹, Elham Rezaee²

¹ Department of Cell & Molecular Biology, Faculty of Biological Science, Kharazmi University, Tehran, Iran

² Department of Pharmaceutical Chemistry, School of Pharmacy, Shahid Beheshti University of

Medical Sciences, Tehran, Iran

Farzaneh.eshghi@khu.ac.ir



Network on Research and Postgraduate Education in Biophysics, Biotechnology and Environmental Health

Abstract—The dipeptidyl peptidase 4 (DPP4) is a serine protease enzyme that is present at the surface of all cells and body fluids. DPP4 plays an important role in glucose metabolism by cleaving a dipeptide from N-terminal of incretin hormones. Inhibition of DPP4 increases the activity of incretin hormones. Therefore, insulin production continues for a longer time. Due to the fact that incretin hormone-based therapies do not have some of common side effects of other antidiabetic drugs, recently, DPP4 inhibitors have been recognized as a new treatment for type2 diabetes. In this study, the inhibitory effect of three 1,2,3-triazole-5-carboximideamide derivatives on DPP4 enzyme was evaluated. For this purpose, molecular docking performed for three new inhibitors ([N-benzyl-4-phenyl-1H-1,2,3-triazole-5-carboximidamide]: compound 1, [N- (4-chlorophenyl) -4-phenyl-1H-1,2,3-triazole-5-carboximidamide]: compound 2, [N- (4-methylbenzyl) -4-phenyl-1H-1,2,3-triazole-5-carboximidamide]: compound 3) and sitagliptin as a lead compound using AutodockVina software and PDB code:6B1E. Then, molecular dynamic simulations for all complexes were performed in 70 ns by Gromacs software and Amber ff99SB/GAFF force field for protein/ligands, respectively. Then, structural parameters (RMSD, Rg and number of hydrogen bonds) and thermodynamic parameter (binding free energy) were investigated. To assess overall stability, the RMSD analysis of DPP4 enzyme respect to initial structure of enzyme was performed. This analysis showed that all simulated systems reached equilibrium within 25 ns and lasted 45 ns. The average value of RMSD indicated more stability of DPP4-sitagliptin complex (0.148 nm) relative to other complexes: DPP4-1 complex (0.179 nm), DPP4-2 complex (0.181 nm) and DPP4- 3 complex (0.192 nm). By calculating the binding free energy, it was found that the compound 1 has the most favorable binding free energy after sitagliptin. The binding free energy values for simulated complexes are as follows: DPP4-sitagliptin complex (-89.5 kcal/mol), DPP4-1 complex (-68.9 kcal/mol), DPP4-2 complex (-68.08 kcal/mol) and DPP4- 3 complex (-53.68 kcal/mol). Also, for all complexes, the major favorable contributors are van der Waals and electrostatic terms. In addition, compound 1 has the highest number of hydrogen bonds with the active site of the enzyme. These finding shows among the studied compound, compound 1 is the best inhibitor for DPP4.

Keywords—Molecular docking, Molecular dynamics simulation, DPP4, T2D, 1,2,3-triazole-5-carboximidamide

REFERENCES

- [1] E. E. Mulvihill, "Dipeptidyl peptidase inhibitor therapy in type 2 diabetes: control of the incretin axis and regulation of postprandial glucose and lipid metabolism," *Peptides*, vol. 100, pp. 158–164, February 2018.
- [2] P. Sneha and C. G. P. Doss, "Gliptins in managing diabetes-Reviewing computational strategy," *Life Sciences*, vol. 166, pp. 108–120, December 2016.
- [3] O. Trott and A. J. Olson, "AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading," *Journal of computational chemistry*, vol. 31, no. 2, pp. 455–461, January 2010.
- [4] E. Lindahl, M. J. Abraham, B. Hess, and D. van der Spoel, "GROMACS 2019.6 Manual (2019.6). Zenodo," February 2020.

Virtual screening of clinical trial compounds for COVID-19 against the SARS-CoV-2 main protease

Mahdi Gheisar, Abolfazl Barzegar *

Department of Biology, Faculty of Natural Sciences, University of Tabriz, Tabriz, Iran

Corresponding Author: barzegar@tabrizu.ac.ir

Abstract—The COVID-19 outbreak occurred in 2019 that has been resulted in the global crisis. The discovery of effective compounds to contain the virus is a positive step to complete annihilation alongside other strategies. Since the design and discovery of a new drug requires a lot of cost and time, the use of virtual screening of small compounds against SARS-CoV-2 proteins can help to identify the potential treatments. The main protease (M^{PRO}) of SARS-CoV-2 plays a very important role in the viral life cycle and is considered one of the most promising targets for drug discovery against SARS-CoV-2. In this study, we have used and screened 1266 compounds from the NCBI PubChem database, all of which are in clinical trials against COVID-19. structures of all compounds were geometry optimized using Open Babel. The M^{PRO} structure (PDB Code = 6LU7) was retrieved from the RCSB protein database. Enzyme was prepared for docking screening and finally convert to PDBQT File. All of molecular docking screening related to 1266 compounds were performed using AutoDock Vina, and the possible candidate lead compounds were selected based on their binding energy. The binding energies (E_b) were obtained in the range of -3.3 to -10.2 kcal / mol. For better analysis and comparison of the achieved data, the anti- M^{PRO} compound from Pfizer's protease inhibitor, PF-07321332, has been docked and evaluated against enzyme ($E_b = -8.5$). The number of 37 compounds were achieved with higher binding energies compared to Pfizer's inhibitor. Finally, top compounds (PubChem CID: 155803731, 46215462, 155803730) are suggested to inhibit the main protease of SARS-CoV-2 virus. The results of this research are available to provide suggestions for prioritization in subsequent research of compounds that will have the ability to strongly inhibit the virus.

Keywords—SARS-CoV-2, M^{PRO} , Virtual screening, COVID-19, Docking

REFERENCES

- [1] Eberhardt, J., Santos-Martins, D., Tillack, A.F., Forli, S. (2021). AutoDock Vina 1.2.0: New Docking Methods, Expanded Force Field, and Python Bindings. *Journal of Chemical Information and Modeling*.
- [2] M. Kandeel, M. Al-Nazawi, Virtual screening and repurposing of FDA approved drugs against COVID-19 main protease, *Life Sci*, 251 (2020) 117627.
- [3] A. Jiménez-Alberto, R.M. Ribas-Aparicio, G. Aparicio-Ozores, J.A. Castela-Vega, Virtual screening of approved drugs as potential SARS-CoV-2 main protease inhibitors, *Comput Biol Chem*, 88 (2020) 107325.

Bioinformatics Evaluation of Type I Interferon Pathways in SARS-CoV-2-infected Individuals Based on Microarray Data

Malihe Hosseinpour
malihe.hoseenpour@gmail.com

Abstract Background: Coronavirus 2019 (COVID-19) is caused by severe coronavirus 2 acute respiratory syndrome (SARS-CoV-2). Type 1 interferons (IFN-1) are a group of cytokines with non-specific antiviral and immunomodulatory properties. They include subgroups α and β , among others (ϵ , ω , κ). Interferons- α (IFN α) and - β (IFN β) have been suggested as candidates for COVID-19 drug therapy. This study aimed to investigate the rate of expression in case and control samples through bioinformatics analysis of public datasets

Materials and Methods: In this study the gene expression datasets has obtained from the Gene Expression Omnibus (GEO) database. A total of 36 series about human coronavirus were retrieved from the database. After a review, microarray gene expression dataset with the accession number of GSE177477 were selected. This dataset contains 11 COVID-19 symptomatic cases and 18 healthy Controls in CEL format on the GPL23159 platform. The GEO2R tool used to screen out the rate of expression, and the adjusted P-value and $|\log FC|$ calculated. Next, all the differentially expressed genes (DEGs) that met the cutoff criteria, adjusted $P < 0.05$, considered as DEGs. **Results:** In the present study, gene expression analysis based on publicly available databases was performed. Analysis of microarray data on type I interferon pathways indicated that the rate of expression in COVID-19 symptomatic cases was higher in order to healthy Controls. **Conclusions:** Bioinformatics analysis can use as a diagnostic procedure, and also identifying host protective mechanisms against SARS-CoV-2 infection can help improve COVID-19 treatment.

Key Words: COVID-19, Gene expression, Microarray Analysis.

REFERENCES

- [1] Barrett T, Edgar R. [19] Gene expression omnibus: microarray data storage, submission, retrieval, and analysis. *Methods in enzymology*, 1;411:352-69, Jan 2006.
- [2] Masood KI, Yameen M, Ashraf J, Shahid S, Mahmood SF, Nasir A, Nasir N, Jamil B, Ghanchi NK, Khanum I, Razzak SA. Upregulated type I interferon responses in asymptomatic COVID-19 infection are associated with improved clinical outcome. *Scientific reports*, 25;11(1):1-4, Nov 2021.
- [3] Lam S, Lombardi A, Ouanounou A. COVID-19: A review of the proposed pharmacological treatments. *European journal of pharmacology*, 5;886:173451, Nov 2020.

Trageting SARS-CoV-2 variants of COVID-19 with some fluoroquinolones: An in-silico study

* Leila Karami

Faculty of Biological Science, Kharazmi University, Tehran, Iran

l_karami@khu.ac.ir

Abstract— Coronavirus disease-2019 (COVID-19) is a global health emergency and the matter of serious concern, which has been declared a pandemic by WHO. For tackling COVID-19, researchers from around the world are swiftly working on designing and identifying inhibitors against all possible viral key protein targets. One of the attractive drug targets is spike protein of SARS-CoV-2 which plays the main role in entering the virus to the host cell through angiotensin-converting-enzyme 2 (ACE2) receptors. To date, the various genetic mutations have led to multiple variants of concern (VOCs) and variants of interest (VOIs) in worldwide circulation. In this study, we used in-silico approaches (molecular docking, molecular dynamics simulation and MM-PBSA calculations) to investigate inhibitory activity of moxifloxacin and ciprofloxacin against delta and lambda variants of SARS-CoV-2-RBD. These compounds are commercially fluoroquinolones applied to combat the bacterial infections. Structural (root mean square deviation and radius of gyration) and thermodynamics analysis (binding free energy) showed that the effect of moxifloxacin in the stability of both of delta and lambda variants of SARS-CoV-2-RBD is more than that of ciprofloxacin. Also, MM-PBSA analysis indicated that the affinity of moxifloxacin to both of delta and lambda variants of SARS-CoV-2-RBD is more than that of ciprofloxacin.

Keywords— COVID-19, SARSCoV-2, Spike Protein, MD Simulation, Moxifloxacin, Ciprofloxacin.

Introduction

The novel corona virus disease (COVID-19) is spreading in the whole world causing deaths of 4,694,219 people till the 19th of September 2021 (<https://www.worldometers.info/coronavirus>). The World Health Organization (WHO) has already declared COVID-19 as a pandemic disease. Symptoms of this disease mainly include fever, cough, sore throat, runny nose and difficulty in breathing, digestive and systemic problems. The disease was initially originated from Wuhan (Hubei province), China and then expanded to all countries around the world [1]. Yet, no precise treatment (approved drug) has been endorsed against COVID-19 except a few tested drugs like chloroquine derivatives, remdesivir, azithromycin, favipiravir, etc. Thus, recently, many research groups are working for the development of promising medicines or drugs for the treatment of infection or symptoms and combat COVID-19.

Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) is a single-stranded, positive-sense RNA virus belonging to the family of beta-coronavirus. The beta-coronavirus group also comprises the severe acute respiratory syndrome virus (SARS-CoV) and the Middle East respiratory syndrome virus (MERS-CoV). The genome of coronaviruses contains at least six open reading frames (ORFs). The first ORFs (ORF1a/b) directly translate two polypeptides: pp1a and pp1ab. These polypeptides are processed by virally encoded chymotrypsin-like protease (3CLpro) or main protease (Mpro) and one or two papain-like protease (PLpro) into 16 non-structural proteins (nsps). Other ORFs, near the 3'-terminus, encode at least four main structural proteins: spike (S), membrane (M), envelope (E), and nucleocapsid (N) proteins. It has been established that this protein plays a vital role for attachment of viral entry in the host cell. Moreover, coronavirus spike protein enters into the host cell through angiotensin-converting-enzyme 2 (ACE2) receptors present on the lung epithelial cells and intestinal cells, causing lung disease and diarrhea. S1 and

PDF Compressor Free Version



S2 receptor-binding domain (RBD) of the spike proteins attach to the ACE2, thus viral envelope attaches to the membrane and gets internalized. Another potential target in treating COVID-19, is the main protease enzyme considered a central enzyme in regulating viral replication and transcription [2]. Thus, spike protein of SARS-CoV-2 is considered a potential and logical therapeutic target.

Since the beginning of the COVID-19 pandemic in late 2019, SARS-CoV-2 has been evolving through the acquisition of genomic mutations, leading to the emergence of multiple specific variants of concern (VOCs) and variants of interest (VOIs). The US government's SARS-CoV-2 Interagency Group (SIG) and the European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) regularly evaluate new evidence on variants discovered through epidemic intelligence, rules-based genomic variant screening, or other scientific sources on a regular basis. They classified SARS-CoV-2 variants into three categories: variants of interest (VOI), variants of concern (VOC), and variants of high consequence (VOHC). They defined VOI as a genetic variant associated with altered receptor binding, reduced neutralization by previous infection or vaccination antibodies, reduced treatment efficacy, potential diagnostic impact, or predicted increase in transmissibility or disease severity. This includes Theta (P.3), Kappa (B.1.617.1), Iota (B.1.526), and Lambda (C.37). VOC is a variant with evidence of increased transmissibility, more severe disease (e.g., more hospitalizations or deaths), a significant reduction in neutralization by antibodies produced during previous infection or vaccination, and reduced treatment effectiveness. This includes Alpha (B.1.1.7), Beta (B.1.351, B.1.351.2, B.1.351.3), and Delta (B.1.617.2, AY.1, to AY.12). Meanwhile, VOHC is a variant of high consequence for which there is clear evidence that preventive or medical countermeasures (MCMs) are significantly less effective than previously circulating variants. Mutations in the RBD of SARS-CoV-2 can help to enable strong affinity and binding capacity to human angiotensin-converting enzyme 2 (hACE2) receptor in host cells, leading to higher transmissibility. Therefore, investigation of SARS-CoV-2 spike protein variants seems crucial [3].

The fluoroquinolone derivatives are FDA-approved drugs used as antibacterial agents in the treatment of respiratory and urinary tract infections and hospital-acquired infections. Some commercially available fluoroquinolones (e.g. moxifloxacin and ciprofloxacin) used for the treatment of bacterial infections were shown to be active against other non-bacterial incidents. Fluoroquinolones may have antiviral (e.g. vaccinia virus, papovavirus, human cytomegalovirus, herpes simplex virus types 1 and 2, hepatitis C virus), antifungal, and antiparasitic actions at the clinically achievable concentrations. This broad range of anti-infective activities is due to one common mode of action: the inhibition of type II topoisomerases or inhibition of viral helicases. Therefore, the respiratory fluoroquinolones could be considered as an adjunct treatment in COVID-19 [4].

Recent advances in structural bioinformatics and virtual screening approaches have revolutionized the identification and/or repurposing of marketed drugs or bioactive compounds for effective treatment of various human diseases, including infectious diseases. Moreover, in silico approaches, including molecular docking and molecular dynamics (MD), have also been widely used to determine the conformational space of the investigated targets, ligands, and ligand-target complexes, and thus better understand the dynamic behavior of ligand-target complexes. Thus, the present study was focused to evaluate the potency of moxifloxacin and ciprofloxacin against delta and lambda variants of SARS-CoV-2 RBD using in-silico approach. To this aim, first, we have performed molecular docking of moxifloxacin and ciprofloxacin to delta and lambda variants of SARS-CoV-2 RBD. Then, the best docking pose was selected for doing molecular dynamics simulation to analyze the structural and thermodynamics properties. Lastly, the binding affinities (binding free energy) of moxifloxacin and ciprofloxacin were calculated.

Material and methods

ADME properties for all compounds were predicted using the preADMET web server. The human intestinal absorption (HIA) analysis indicated that all compounds displayed good HIA, more than 80%, which causes quick absorption from the intestine to the blood stream. Also, moxifloxacin has useful skin penetration compared to ciprofloxacin.



PDF Compressor Free Version

AutoDock Vina 1.1.2 program [5] was used for docking studies for obtaining information about binding modes of the of the moxifloxacin and ciprofloxacin in RBD of SARS-CoV-2 spike protein. The chemical structure of moxifloxacin and ciprofloxacin compounds (ligand molecules) was obtained from PubChem database. The initial coordinates of the SARS-CoV-2 RBD were taken from RCSB Protein Data Bank (PDB ID: 6M0J, 2.45 Å resolution). The reasons for this selection are the high resolution of the crystal structure. Besides, the spike protein structure in this PDB file belongs to the homo sapiens organism.

The PDB format of the ligands were converted to PDBQT by using AutoDock Tools 1.5.6. The polar hydrogens and Kollman united atom partial charge were considered for protein. Also, Gasteiger charges were assigned to the ligand molecules, and rotatable bonds were identified. Then, a grid box of 24-24-24 points with a grid spacing value of 1 Å around the active site of the protein was constructed. Finally, the best binding mode of the ligands in the RBD of SARS-CoV-2 spike protein was defined based on the estimated binding energies. As well, Pymol (The PyMOL Molecular Graphics System, Version 1.2r3pre, Schrödinger, LLC.) [6] was used to visualize the docking outputs. The best docking outputs (protein-ligand complex) were selected as input for MD simulation. In this study, MD simulation of the of delta variant SARS-CoV-2 RBD-moxifloxacin (dlt-mxf), delta variant SARS-CoV-2 RBD -ciprofloxacin (dlt-cpf), lambda variant SARS-CoV-2 RBD-coxifloxacin (lmb-mxf) and lambda variant SARS-CoV-2 RBD-ciprofloxacin (lmb-cpf) complexes was performed (4 MD simulations).

All MD simulations were carried out using the Gromacs 2019 [7] with the Amber 99SB-ILDN force field [8] for the protein and the gaff force field for the ligands. Antechamber module from the AmberTools 14 suite [9] was used and AM1-BCC charges were assigned to the ligands molecules. All complexes were placed in a periodic rectangular box then filled with TIP3P water molecules. The counterions were added to maintain the electroneutrality of the systems. To treat the long-range electrostatic interactions, the Particle Mesh Ewald (PME) method was applied. Periodic boundary conditions (PBC) in all three directions and the cutoff distance value of 10 Å for non-bonded interactions were used. To constrain all bonds involving hydrogen atoms, LINCS algorithm was applied. After initial preparation, to remove bad contacts, energy minimization was carried out using two methods (steepest descent and conjugate gradient, 30000 steps each). In both of energy minimization steps, position restraints of 1000 kJ mol⁻¹ nm⁻² on all atoms of the enzyme and ligands were considered. Afterward, two 500 ps equilibration steps, without position restraint, were carried out at NVT and NPT ensembles at 300 K and 1 atm. Finally, a production run was carried out for 60 ns under conditions of constant temperature and pressure. The time-step for all MD simulations was set to 2 fs. To keep the temperature and pressure constant during the simulations steps, V-rescale thermostat and Parrinello-Rahman barostat were used, respectively. The atomic coordinates were saved every 10 ps for analysis. The MM-PBSA method was applied to estimate the binding free energy between protein and the ligands [10]. In this study, g_mmpbsa tools was used. Based on RMSD results, the last 40 ns of the MD trajectories were selected to estimate the binding free energies. Using this method, the contribution of various interactions such as the electrostatic, van der Waals interaction energies and polar and non-polar solvation free energy can be obtained.

Results and discussion

After molecular docking, the ligand pose with the highest binding affinity was selected as the best binding mode of ligands in RBD of SARS-CoV-2 spike protein. Then, post-dynamic analysis such as root mean square deviation (RMSD), radius of gyration (Rg) and binding free energy was performed. The stability of MD trajectories was investigated using the calculation of RMSD of alpha carbon atoms in the SARS-CoV-2 RBD from the initial structure. As shown in Fig. 1, the trajectories reach stability approximately after 10 ns. Small values of RMSDs for all simulated systems suggest that all of these structures are stable. The average of RMSD values are as follows: dlt-mxf (0.136 nm), dlt-cpf (0.187 nm), lmb-mxf (0.134 nm) and lmb-cpf (0.179 nm). On the basis of RMSD analyses, it can be concluded that the docked protein-ligand complexes were stable and the docking result could be validated. Among the four complexes, dlt-mxf and lmb-mxf complexes showed better stability and less RMSD values compared to the other two complexes. From the above data, it can be concluded that the effect of moxifloxacin compound on the stability of both of the delta and lambda variants of SARS-CoV-2 RBD is greater than that of ciprofloxacin compound.



PDF Compressor Free Version

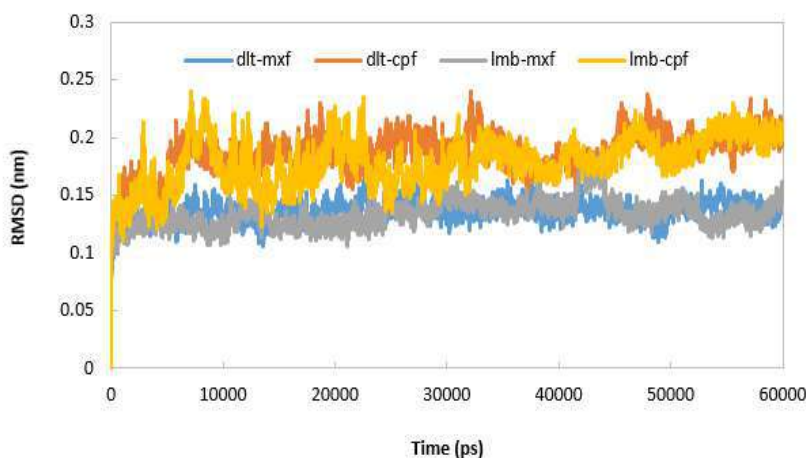


Fig. 1. RMSD of Ca atoms of the delta and lambda variants of SARS-CoV-2 RBD relative to the starting structure over the simulation time.

The radius of gyration (R_g), a rough measure for the compactness of a protein structure, is another structural parameter considered to evaluate the overall compactness of the ligand-bound complex structure of delta and lambda variants of SARS-CoV-2 RBD in this study. Fig. 2 depicted the radius of gyration plots for all the 4 complexes over 60 ns of simulation time. As shown in this figure, R_g is slightly decreasing in dlt-mxf and lmb-mxf complexes over the time, it suggests that binding of moxifloxacin compound helps in the stabilization and compactness of the delta and lambda variants of SARS-CoV-2 RBD. In contrast, the higher value of R_g for dlt-cpf and lmb-cpf complexes shows the less effect of the ciprofloxacin in the compactness of delta and lambda variants of SARS-CoV-2 RBD. Since the R_g values ranged between 2.39 and 2.49 nm for all complexes, thus, they have shown stable R_g during the whole production runs.

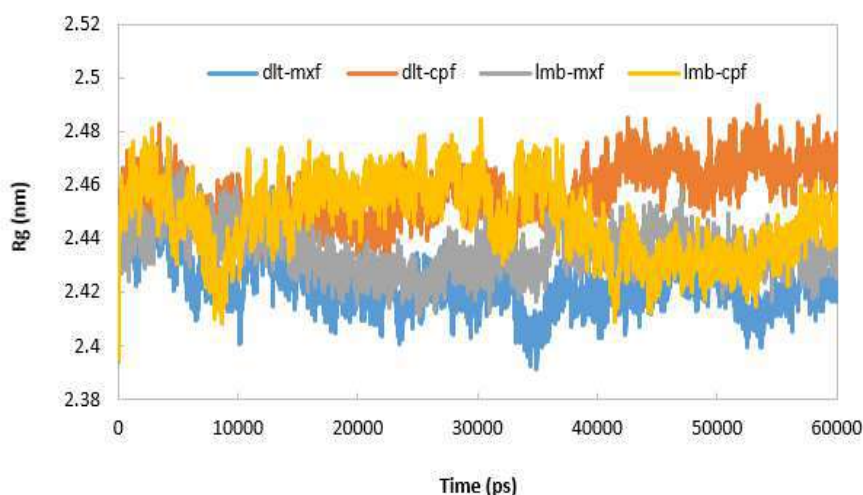


Fig. 2. Radius of gyration for each complex during the production run.

To complete the structural analysis and survey the binding affinity of moxifloxacin and ciprofloxacin to delta and lambda variants of SARS-CoV-2 RBD, the binding free energy values were estimated using the MM-PBSA method. The contribution of van der Waals, electrostatic, polar and non-polar solvation terms were depicted in Fig. 3. The binding free energy values are as follows: dlt-mxf (-141.37 kcal/mol), dlt-cpf

PDF Compressor Free Version

(-110.87 kcal/mol), lmb-mxf (-148.69 kcal/mol) and lmb-cpf (-117.26 kcal/mol). The binding energy of moxifloxacin to SARS-CoV-2 RBD in lambda variant is greater than that of SARS-CoV-2 RBD in delta variant, indicating that moxifloxacin has a higher binding activity to SARS-CoV-2 RBD in lambda variant. This is similarly seen for ciprofloxacin. In general, by this calculation, it was found that the moxifloxacin has the most favorable binding free energy for both of delta and lambda variants of SARS-CoV-2 RBD with regard to ciprofloxacin. In addition, for all complexes, the major favorable contributors are the van der Waals and electrostatic terms, respectively. The polar solvation term opposes binding and nonpolar solvation has a less favorable contribution relative to the van der Waals and electrostatic terms.

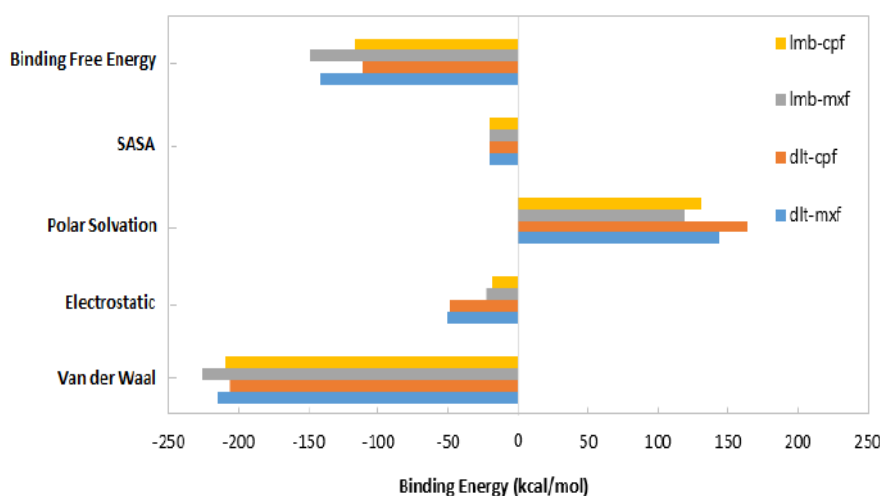


Fig. 3. MM-PBSA/MM-GBSA graph of all 4 complexes providing the distribution of energy components during the course of simulation

The interaction diagram between ligands (moxifloxacin and ciprofloxacin) and delta and lambda variants of SARS-CoV-2 RBD was generated by Discovery Studio Visualizer to determine the types and number of the formed interactions (Fig.4). To this aim, the average structure of protein-ligand complexes during the simulation was applied. As shown in this figure, moxifloxacin was able to maintain strong pattern of interaction with lambda variant of SARS-CoV-2 RBD with regard to ciprofloxacin. This is similarly seen for delta variant of SARS-CoV-2 RBD.

Conclusion

In the current study, by applying the molecular docking and molecular dynamics study, as a powerful and efficient method, the binding affinity between moxifloxacin and ciprofloxacin and delta and lambda variants of SARS-CoV-2 RBD was investigated. RMSD and Rg analysis showed that among the four complexes, dlt-mxf and lmb-mxf complexes showed better stability and the effect of moxifloxacin compound on the stability of both of the delta and lambda variants of SARS-CoV-2 RBD is greater than that of ciprofloxacin compound. These results were supported by other analyses like the binding free energy using MM-PBSA method. Calculation of the binding free energy of the four protein-ligand complexes indicated that moxifloxacin bound to both of delta and lambda variants of SARS-CoV-2 RBD more strongly than the ciprofloxacin. Also, these outputs revealed moxifloxacin as the best inhibitor for lambda variant of SARS-CoV-2 RBD relative to delta variant of SARS-CoV-2 RBD. Since moxifloxacin satisfies the ADME properties, for further investigation, it is recommended that it be tested in clinical trials as a treatment for COVID-19.

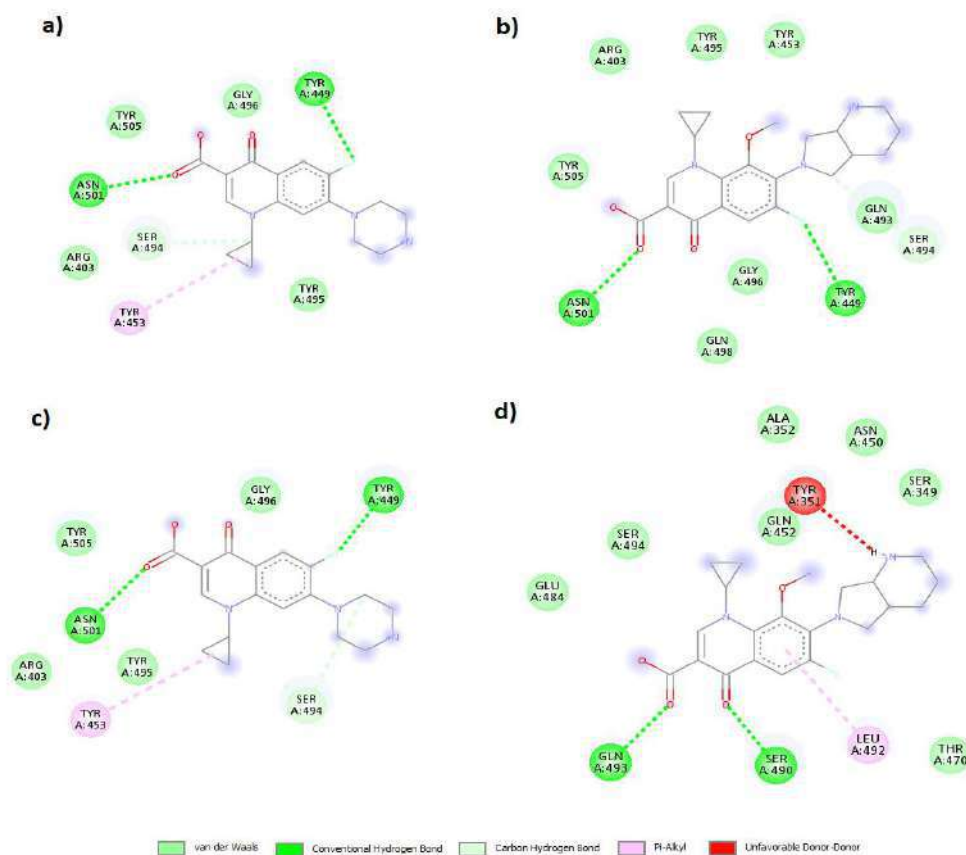


Fig. 4. 2D interaction diagrams for (a) dlt-cpf, (b) dlt-mxf, (c) lmb-cpf and (d) lmb-mxf complexes.

References

- [1] D. Cucinotta and M. Vanelli, "WHO declares COVID-19 a pandemic," *Acta. Bio. Medica: Atenei Parmensis*, vol. 91, no. 1, pp. 157–160, March 2020.
- [2] J. Lan, J. Ge, J. Yu, S. Shan, H. Zhou, S. Fan, Q. Zhang, X. Shi, Q. Wang, L. Zhang, and X. Wang, "Structure of the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain bound to the ACE2 receptor," *Nature*, vol. 581, no. 7807, pp. 215–220, March 2020.
- [3] J. Y. Noh, H. W. Jeong, and E. C. Shin, "SARS-CoV-2 mutations, vaccines, and immunity: implication of variants of concern," *Signal Transduction and Targeted Therapy*, vol. 6, no. 1, pp. 1–2, May 2021.
- [4] S. Richter, C. Parolin, M. Palumbo, and G. Palù, "Antiviral properties of quinolone-based drugs," *Curr. Drug. Targets*, vol. 4, no. 2, pp. 111–116, June 2004.
- [5] O. Trott and A. J. Olson, "AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading," *J. Comput. Chem*, vol. 31, no. 2, pp. 455–461, January 2010.
- [6] The PyMOL Molecular Graphics System, Version 1.2r3pre, Schrödinger, LLC.
- [7] E. Lindahl, M. J. Abraham, B. Hess, and D. v. d. Spoel, "GROMACS User Manual Version 2019," December 2018. <http://www.gromacs.org>.
- [8] K. Lindorff-Larsen, S. Piana, K. Palmo, P. Maragakis, J. L. Klepeis, R. O. Dror, and D. E. Shaw, "Improved side-chain torsion potentials for the Amber ff99SB protein force field," *Proteins: Struct, Function, and Bioinformatics*, vol. 78, no. 8, pp. 1950–1958, June 2010.
- [9] D. A. Pearlman, D.A. Case, J.W. Caldwell, W.S. Ross, T.E. Cheatham III, S. DeBolt, D. Ferguson, G. Seibel, and P. Kollman, "AMBER, a package of computer programs for applying molecular mechanics, normal mode analysis, molecular dynamics and free energy calculations to simulate

PDF Compressor Free Version

the structural and energetic properties of molecules,” Comput. Phys Commun, vol. 91, no. 1-3, pp. 1-41, September 1995.

- [10] P. A. Kollman, I. Massova, C. Reyes, B. Kuhn, S. Huo, L. Chong, M. Lee, T. Lee, Y. Duan, W. Wang, O. Donini, P. Cieplak, J. Srinivasan, D. A. Case, and T. E. Cheatham, “Calculating structures and free energies of complex molecules: combining molecular mechanics and continuum models,” Accounts. Chem. Res, vol. 33, no. 12, pp. 889-897, October 2000.

بررسی محاسباتی بعضی از فلوروکینولون ها بر علیه گونه های SARS-CoV-2 کووید-۱۹

* لیلا کرمی

دانشکده علوم زیستی، دانشگاه خوارزمی، تهران، ایران

kuu.ac.ir@l_karami

چکیده: بیماری کروناویروس-۲۰۱۹ (کووید-۱۹) یک فوریت بهداشتی جهانی و موضوعی نگران کننده است که توسط WHO به عنوان یک بیماری همه گیر اعلام شده است. برای مقابله با کووید-۱۹، محققان سراسر جهان به سرعت در حال طراحی و شناسایی بازدارنده ها در برابر همه اهداف پروتئینی کلیدی ویروس هستند. یکی از اهداف دارویی جذاب پروتئین سنبه SARS-CoV-2 است که نقش اصلی را در ورود ویروس به سلول میزبان از طریق گیرنده های آنژیوتانسین-۲ آنزیم (ACE2) دارد. تا کنون، جهش های ژنتیکی مختلفی (VOI و VOC) در جهان گزارش شده است. در این مطالعه، از روشهای in-silico (داکینگ مولکولی، شبیه سازی دینامیک مولکولی و محاسبات (MM-PBSA)) برای بررسی فعالیت بازدارندگی موکسی فلوکسازین و سیپروفلوکسازین در برابر انواع دلتا و لامبدا SARS-CoV-2-RBD استفاده شد. این ترکیبات فلوروکینولون های تجاری هستند که برای مبارزه با عفونت های باکتریایی و بیمارستانی استفاده می شوند. آنالیز های ساختاری (میانگین انحراف مربع ریشه و شعاع چرخش) و تجزیه و تحلیل ترمودینامیکی (اتصال انرژی آزاد) نشان داد که اثر موکسی فلوکسازین در پایداری هر دو نوع دلتا و لامبدا SARS-CoV-2-RBD بیشتر از سیپروفلوکسازین است. همچنین، تجزیه و تحلیل MM-PBSA نشان داد که تمایل موکسی فلوکسازین به انواع دلتا و لامبدا SARS-CoV-2-RBD بیشتر از سیپروفلوکسازین است.

کلید واژگان: کووید-۱۹، SARS-CoV-2، پروتئین spike، شبیه سازی دینامیک مولکولی، موکسی فلوکسازین، سیپروفلوکسازین.



Network on Research and Postgraduate Education in Biophysics, Biotechnology and Environmental Health

Behavior evaluation of neutral and protonated Tamoxifen in DPPC lipid bilayer by MD simulation

* Leila Karami

Faculty of Biological Science, Kharazmi University, Tehran, Iran

l_karami@khu.ac.ir

Abstract— Tamoxifen as an antiestrogen is successfully applied for the clinical treatment of breast cancer in women. Due to the side effects related to the oral administration of Tamoxifen, liposomal drug delivery is recommended for taking this drug. Drug encapsulation in a liposomal or lipid drug delivery system improves the pharmacokinetic and pharmacodynamic properties. In this regard, we carried out 50-ns molecular dynamics (MD) simulations for three systems (pure DPPC and neutral and protonated Tamoxifen-loaded DPPC). Here, DPPC is a model lipid bilayer to provide us with conditions like liposomal drug delivery systems to investigate the interactions between Tamoxifen and DPPC lipid bilayers and to estimate the preferred location and orientation of the drug molecule inside the bilayer membrane. Properties such as area per lipid, membrane thickness, lateral diffusion coefficient, order parameters and mass density, were surveyed. With insertion of neutral and protonated Tamoxifen inside the DPPC lipid bilayers, area per lipid and membrane thickness increased slightly. Tamoxifen induce ordering of the hydrocarbon chains in DPPC bilayer. Analysis of MD trajectories shows that neutral Tamoxifen is predominantly found in the hydrophobic tail region, whereas protonated Tamoxifen is located at the lipid–water interface (polar region of DPPC lipid bilayers).

Keywords— Liposomal Tamoxifen, DPPC, Lipid bilayer, Molecular dynamics simulation, Ionization state.

INTRODUCTION

Enhancement of drug efficacy has always been considered in drug delivery and drug design researches. Liposomes improve therapeutic index for many drugs by increase in the therapeutic potency or a decrease in drug toxicity. Encapsulation of drugs in a liposome can alter distribution of the drug by reducing drug access to the intact cell while expediting access to the tumor cell [1]. Since liposomes can carry both lipid-soluble and water-soluble drugs, those are suitable candidate for drug carrier in some diseases, especially in the cancer treatment. Liposome formulations depend on the type of phosphatidylcholine (PC) with fatty acyl chains having various lengths and degrees of the saturation. Liposome composition affects the drug release rate. Finding the optimal liposome composition play a key role in the liposomal drug delivery. Papahadjopoulos, Kirby and Gregoriadis, et. al [2] have studied experimentally the dependence of drug transport on the liposome composition. In some studies, to obtain insight on the atomic details that are concealed from the most experimental methods due to the heterogeneity and interfacial nature of the lipid bilayers, molecular dynamics (MD) simulation method [3] were applied. In other words, MD simulations have been used as a complementary tool for the experimental techniques.

Tamoxifen (TAM) with chemical formula ($C_{29}H_{29}NO$) is an antagonist of the estrogen receptor and is clinically administrated as the chemotherapy for estrogen receptor-positive breast cancer in pre-menopausal women [4]. It is also used typically for the treatment of both early and advanced estrogen receptor positive (ER+) breast cancer in pre- and post-menopausal women. For growth inhibition, Tamoxifen inhibit protein

PDF Compressor Free Version



kinase C activity and ERK1/2 signaling pathway to modulate the growth of breast cancer cells. Oral administration of TAM has side effects such as deep vein thrombosis, pulmonary embolism, hot flushes, ocular disturbances, endometrial cancer, and liver cancer. Liposomal drug delivery is a method to increase the permeation rate of drugs temporarily and deliver the desired target compound in a time regulated and locally restricted manner to the target site. Drug encapsulation in a liposomal or lipid drug delivery system results in the improvement of the pharmacokinetic and pharmacodynamic properties. Bhatia et. al showed that carrier-dependent strong inhibition of skin carcinogenesis with encapsulated drug. The encouraging findings from their work construe immense potential of the TAM-loaded liposomal systems in the management of skin cancer.

In this study, the molecular dynamics simulations were applied to study the preferred location and orientation of Tamoxifen in the model lipid bilayer (containing DPPC). To the best of our knowledge, no MD simulation study of such structural and dynamical properties of Tamoxifen molecules in a lipid bilayer has been previously published. Two charge forms (neutral and cationic) of the drugs were investigated to understand the effect of protonation or pH on drug partitioning. For this purpose, three MD simulations were done (pure DPPC and DPPC-TAM, in two ionization states).

MATERIAL AND METHODS

To study the preferred location and orientation of Tamoxifen in the model lipid bilayer (containing DPPC), three models for the membranes were created. They contained of (i) 128 DPPC molecules (as a reference system), (ii) 128 DPPCs and 1 protonated TAM molecules, and (iii) 128 DPPCs and 1 neutral TAM molecules. In each leaflet of the model membranes, the DPPC molecules were equally. Initial configurations of the model membranes were taken from pre-equilibrated systems obtainable at <http://moose.bio.ucalgary.ca/Downloads/>. To get a rational tradeoff among the system size, computational expense, and helpful information, systems of 128 lipid molecules are the most broadly used bilayers for MD studies in the literatures. Visual Molecular Dynamics (VMD) software [5] was utilized for the drug insertion to model lipid bilayer to build initial structures. Each simulation system had one TAM molecule. In all systems, the TAM molecule was placed inside and center of bilayer. The bilayer membranes were surrounded by 5648 (for DPPC), 4677 (for DPPC/protonated TAM) and 3347 (DPPC/neutral TAM) water molecules.

The united-atom approach (GROMOS 43A1-S3 force field [6]) was applied for the CH₂ and CH₃ groups of DPPC molecules. Because the united-atom force fields provide more than saving of the simulation time relative to the all-atom force fields due to a significantly lower number of atoms. Parameters of this force field (bonded and non-bonded parameters and partial charges) have previously been optimized by Chiu et al. [6]. Simple point charge (SPC) model was chosen to describe the water molecules with the full atomic details. The topology of the TAM molecule were obtained using the PRODRG server [7], (<http://davape1.bioch.dundee.ac.uk/programs/prodrg/>) which is based on the GROMOS force field. Partial atomic charges on the TAM were recalculated using the Gaussian 03 program [8] at the Density Functional Theory, DFT, method with 6-31++G** basis set.

The GROMACS package, version 5.1.3 [9] was applied to do all of energy minimizations and MD simulations using a leapfrog integrator with a 2-fs time step. All covalent bonds in the system were constrained to their equilibrium values with the LINCS algorithm for DPPC and TAM molecules and with the SETTLE algorithm for water molecules. Periodic boundary conditions (PBC) together with the usual minimum image convention were utilized in all three directions. To do analyses of the trajectories generated from the MD simulations, GROMACS tools were applied. The particle mesh Ewald (PME) algorithm was applied to treat long-rang electrostatic interactions. Cutoff radius of 12 Å was employed for van der Waals and electrostatics interactions. The center of mass motion of the system was removed every 500 fs. The update of the neighbor list for short range non-bonded interactions was done every 20 simulation steps. All three systems were simulated in the isobaric-isothermal (NPT) ensemble. DPPC, TAM and water molecules were coupled independently to a temperature bath at 300 K using the V-rescale thermostat, with a coupling constant of 0.5 ps. This temperature is above the main phase transition temperature for a DPPC. The



PDF Compressor Free Version



pressure was regulated semi-isotropically at 1 bar by the Berendsen barostat with a coupling constant of 2 ps.

To remove bad van der Waals contacts, the prepared models were energy minimized with the steepest descent algorithm. To relax the system, in the next step, 3 ns of equilibration were performed in the NPT ensemble during which the harmonic restraints with the force constants of $1500 \text{ kJ mol}^{-1} \text{ nm}^{-2}$ were applied on the coordinates of the TAM atoms. Lastly, production run phase was performed for 50 ns under an NPT ensemble. The atomic coordinates were saved every 10 ps for the analysis. Molecular graphics were created with the VMD program.

RESULTS AND DISCUSSION

MD simulation of the TAM molecule in DPPC lipid bilayer was done to study the preferred location and orientation of Tamoxifen in the model lipid bilayer. Two goals are pursued here: 1) obtaining the deep insight into the dynamic properties of the TAM and bilayer membrane (DPPC molecules) and 2) studying the effect of TAM on the structure of the lipid bilayer. To this aim, the simulated systems were analyzed both visually and by calculation of properties such as membrane thickness, area per lipid, diffusion coefficient, order parameters and mass density were examined.

The area per lipid is one of the most important parameters which describe the structure of the lipid bilayer membrane. It is generally used to ensure that appropriate force field and bilayer models are applied in the simulations. Moreover, the equilibration of the simulated systems is investigated using this parameter. In MD simulations, the area per lipid is defined as the average box length in the x -dimension multiplied by the average box length in the y -dimension divided by the number of the lipid molecules in one layer. The average area per lipid is given in Table 1. Area per lipid value for DPPC system has good consistency with the experimental data and other simulations [10]. The results show that the area per lipid was increased with addition of protonated and neutral TAM molecules. This increase can be attributed to the occupation of the space between lipids by the drug molecule. The bilayer thickness is another important structural property the bilayer membranes. Since there is not a unique definition for this structural parameter, in this study, the membrane thickness was defined as the distance between the center of mass of the phosphorus atoms in the two leaflets of the bilayer (P-P distance). The GridMAT-MD scripts [11] was applied to obtain the area per lipid and the bilayer thickness. The average thickness values for the bilayers studied here are given in the Table 1. We calculated the DPPC membrane thickness as 3.880 nm. The bilayer thickness was determined experimentally for the DPPC bilayer to be 3.830 nm [12], which is very close to our value. The results show that the addition of protonated and neutral TAM molecules resulted in slight increase in the membrane thickness, as expected.

The lateral diffusion coefficient, D (in the xy plane) was computed by means of the Einstein's relation. Here, the diffusion coefficient was calculated from a linear fit of the MSD vs. time plot. To calculate the lateral diffusion coefficient, the gmx msd tool of GROMACS version 5.1.3 was applied. The obtained results for lateral diffusion coefficients are shown in the Table 1.

Table 1. The average membrane parameters.

Bilayer property	DPPC	DPPC-Neutral TAM	DPPC-Protonated TAM
Area per DPPC (nm^2) ^a	0.641	0.655	0.647
Thickness (nm) ^b	3.880	3.913	3.941
Lateral diffusion coefficient of DPPC ($10^{-7} \text{ cm}^2/\text{s}$)	1.66	1.52	1.67



Network on Research and Postgraduate Education in Biophysics, Biotechnology and Environmental Health

PDF Compressor Free Version

^a Experimental value: 0.630 nm² [10]

^b Experimental value: 3.830 nm [12]

The deuterium order parameter, S_{CD} , is a common quantity to describe the order in the lipid bilayers. Order parameter can vary between 1 (full order along the bilayer normal) and -0.5 (full order perpendicular to the bilayer normal), with a value of zero in the case of full isotropic motion. To check the effect of TAM molecules on the properties of the DPPC bilayer, the deuterium order parameters were calculated for pure and TAM-loaded membrane using the gmx order tool of GROMACS version 5.1.3. Deuterium order parameter profiles for the hydrocarbon chains in pure DPPC and DPPC-TAM are illustrated in Fig. 1. The order parameters were plotted as a function of the carbon atom number of CH₂ groups for the two acyl chains (sn-1 and sn-2) of the DPPC molecules. Our results show that the protonated and neutral TAM molecules induce the ordering of both sn-1 and sn-2 hydrocarbon chains. With a glance at Fig. 1, it can be understood that the ordering effect of the neutral form is little more than that of the protonated form of TAM molecule. This indicates that protonated TAM adopts an orientation parallel to the bilayer normal.

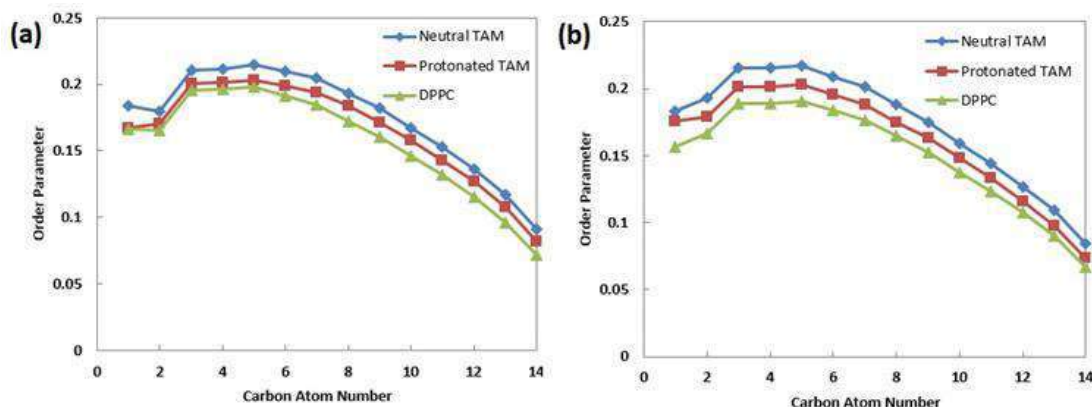


Fig. 1. Deuterium order parameter (S_{CD}) profiles calculated for the sn-1(a) and sn-2 (b) DPPC chains.

As mentioned before, TAM molecules were inserted in the center of the bilayer ($t = 0$ ns). Fig. 2 shows the location and orientation of the TAM molecules in the bilayer membrane at the final frame of trajectory ($t = 50$ ns). During the simulation, charged TAM migrated to the polar region close to between the carbonyl and phosphate groups. While, the displacement of neutral TAM is limited and it remains near the center of bilayer. The orientation of protonated TAM is such a way that it has the greatest contact with the lipid polar groups in the interfacial region of the membrane.

PDF Compressor Free Version

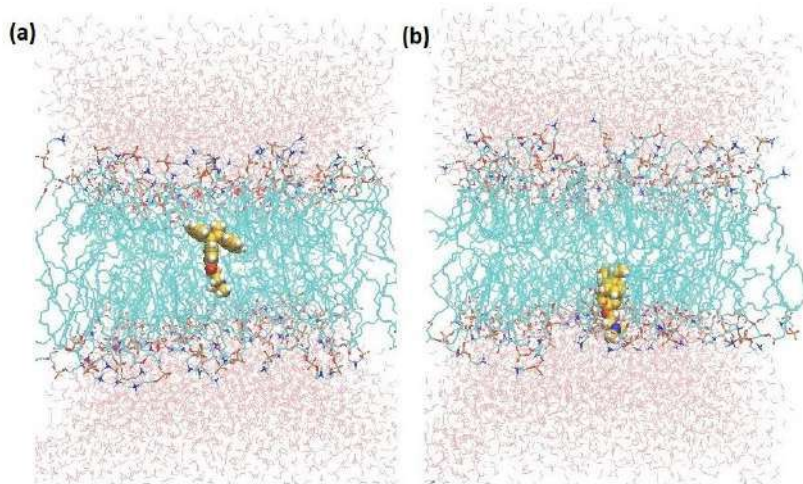


Fig. 2. Snap shots from molecular dynamics simulations in the end of 50 ns molecular dynamics simulations for neutral Tamoxifen (a) and protonated

Tamoxifen (b). Drugs are illustrated by large space-filling models, water and lipid molecules by pink and cyan line models, respectively.

We have investigated the time evolution of the TAM in the TAM-loaded DPPC bilayers, to achieve more insight into the movement of the TAM molecules inside the lipid bilayer. To this aim, the z coordinate (along the bilayer normal) of the center of mass of the TAM molecule as a function of the simulation time are represented in Fig. 3. From the results shown in this figure, it is evident that protonated TAM moves gradually away from the center of the bilayer and occupies region between phosphate and carbonyl groups (lipid-water interface). Unlike protonated TAM, neutral TAM mostly remain in an area close to the center of the bilayer (hydrophobic tail region). The hydrogen bond analysis during the simulation time shows that as protonated TAM approach the lipid-water interface, number of hydrogen bonds increases (data is not displayed). Because there are more HBs donor/acceptor in the lipid-water interface. The center of mass positions of the carbonyl and phosphate groups of DPPC lipid molecules are also shown in Fig. 3. Another important point that can be understood from this figure is the stability of the average location of the mentioned groups in the bilayer.

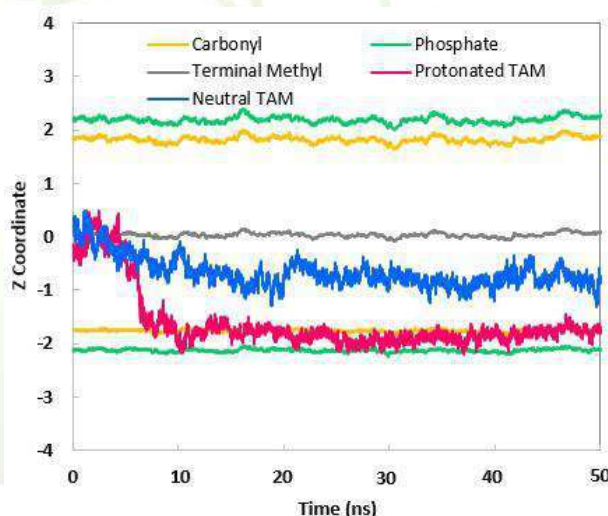


Fig. 3. The Z coordinate (along the bilayer normal) of the center of mass of the Tamoxifen molecule as a function of simulation time. The center of mass positions of the lipid components (carbonyl, phosphate groups and terminal methyl) are also shown.

PDF Compressor Free Version



Mass density profile of the protonated and neutral TAM as well as a number of different groups in the lipids bilayer presented in Fig. 4. The profiles for the investigated groups were averaged over the whole time of the simulations. since we used only one TAM molecule in each of the simulated systems, this molecule distributes on the one of bilayer leaflets (here, bottom leaflet). As can be seen from Fig. 4 (a-c), the distribution of various lipid components is symmetrical with respect to both of the leaflets in the bilayer and there is similarity in both pure and TAM-loaded DPPC bilayers. As is evident from Fig. 4d, the preferred location of the protonated TAM molecules is polar head groups of the bottom leaflet DPPC bilayers and for neutral TAM is near the center of DPPC bilayer.

CONCLUSION

In this study, the united-atom MD simulations were used to study the effect of ionization state of TAM on the DPPC lipid bilayer and obtain the preferred location and orientation of TAM in the model lipid bilayer (containing DPPC). To this aim, three MD simulations were carried out: (i) pure DPPC bilayer (as a reference system), (ii) protonated TAM-DPPC, and (iii) neutral TAM-DPPC. Two charge forms (neutral and cationic) of the drugs were investigated to understand the effect of protonation or pH on drug partitioning. The structural properties (area per lipid and bilayer thickness) calculated in the bilayer membranes using MD simulation are in good compliant with the experimental data. With the addition of the protonated and neutral TAM to the lipid bilayer membrane, these parameters increased slightly. The small change in these parameters can be attributed to the low concentration of TAM. Also, our MD results show that both of the protonated and neutral TAM molecules induce ordering of the hydrocarbon chains in DPPC bilayer. The results of all analysis of MD trajectories well show that protonated TAM moves gradually away from the center of the bilayer and occupies region between phosphate and carbonyl groups, while neutral TAM mostly remain in an area close to the center of the bilayer. Due to the high biological importance of these results, they can be used in the liposomal drug design and drug delivery in the breast cancer.

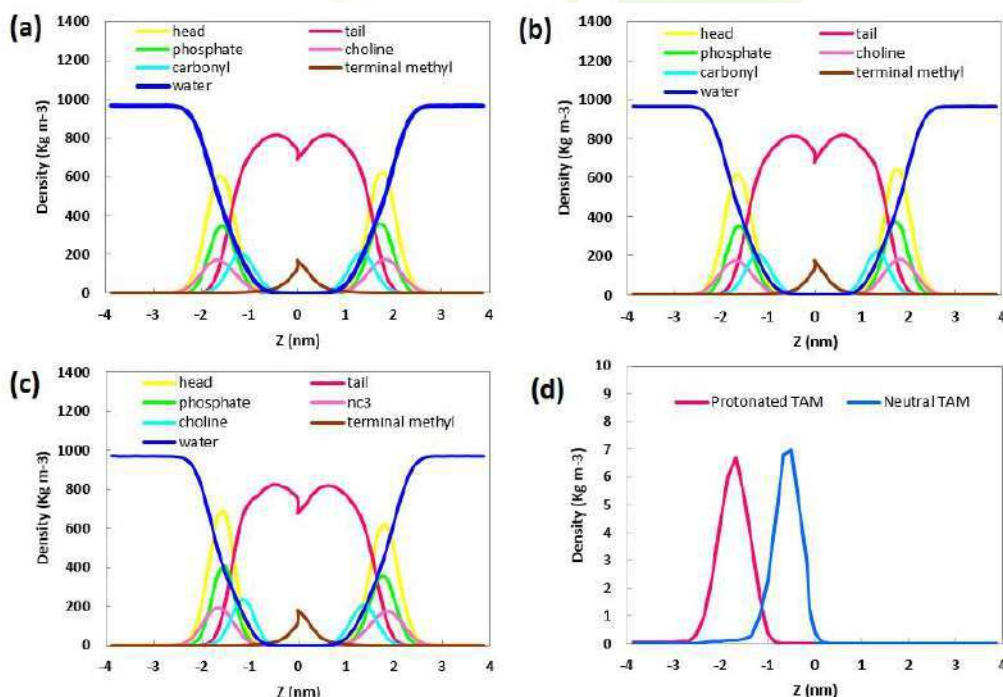


Fig. 4. Mass density profiles of the various groups along the bilayer normal (a: pure DPPC, b: neutral Tamoxifen -loaded DPPC and c: protonated Tamoxifen -loaded DPPC) and c) and Tamoxifen molecule.

PDF Compressor Free Version

REFERENCES

- [1] D. C. Drummond, O. Meyer, K. Hong, D. B. Kirpotin, and D. Papahadjopoulos, "Optimizing Liposomes for Delivery of Chemotherapeutic Agents to Solid Tumors," *Pharmacol. Rev.* vol. 51, pp. 691-744, December 1999.
- [2] C. Kirby, J. Clarke, and G. Gregoriadis, "Cholesterol content of small unilamellar liposomes controls phospholipid loss to high density lipoproteins in the presence of serum," *FEBS Lett.* vol. 111, pp. 324-328, March 1980.
- [3] M. B. Boggara, and R. Krishnamoorti, "Partitioning of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs in Lipid Membranes: A Molecular Dynamics Simulation Study," *Biophys. J.* vol. 98, pp. 586-595, February 2010.
- [4] Y. C. Shen, C. J. Chang, C. Hsu, C. C. Cheng, C. F. Chiu, and A. L. Cheng, "Significant difference in the trends of female breast cancer incidence between Tai-wanese and Caucasian Americans: implications from age-period-cohort analysis," *Cancer. Epidemiol. Biomarkers. Prev.* vol. 14, pp. 1986-1990, August 2005.
- [5] W. Humphrey, A. Dalke, and K. Schulten, "VMD: visual molecular dynamics," *J. Mol. Graph.* vol. 14, pp. 33-38, January 1996.
- [6] S. W. Chiu, S. A. Pandit, and E. Jakobsson, "An improved united atom force field for simulation of mixed lipid bilayers," *J. Phys. Chem. B.* vol. 113, pp. 2748-2763, February 2009.
- [7] W. Schuettelkopf, and D. M. F. van Aalten, "PRODRG—a tool for highthroughput crystallography of protein-ligand complexes," *Acta. Crystallogr. D. Biol. Crystallogr.* vol. 60, pp. 1355-1363, August 2004.
- [8] M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, and J. C. Burant, (2004). "Gaussian 03, revision C.02; Gaussian, Inc." Wallingford, CT.
- [9] B. Hess, C. Kutzner, and E. Lindahl, "GROMACS 4: algorithms for highly efficient, load-balanced, and scalable molecular simulation," *J. Chem. Theory. Comput.* vol. 4, pp. 435-447, March 2008.
- [10] N. Kučerka, J. F. Nagle, J. N. Sachs, S. E. Feller, J. Pencer, A. Jackson, and J. Katsaras, "Lipid Bilayer Structure Determined by the Simultaneous Analysis of Neutron and X-Ray Scattering Data," *Biophys. J.* vol. 95, pp. 2356-2367, May 2008.
- [11] W. J. Allen, J. A. Lemkul, and D. R. Bevan, "GridMAT-MD: a grid-based membrane analysis tool for use with molecular dynamics," *J. Comput. Chem.* vol. 30, pp. 1952-1958, September 2009.
- [12] J. F. Nagle, and S. T. Nagle, "Structure of lipid bilayers," *Biochim. Biophys. Acta.* vol. 1469, pp. 159-195, November 2000.

ارزیابی رفتار تاموکسیفن خنثی و پروتونه در دولایه لیپیدی DPPC با استفاده از

شبیه سازی دینامیک مولکولی

* لیلا کرمی

دانشکده علوم زیستی، دانشگاه خوارزمی، تهران، ایران

kuu.ac.ir@l_karami

چکیده: تاموکسیفن به عنوان یک آنتی استروژن برای درمان بالینی سرطان پستان زنان استفاده می شود. با توجه به عوارض جانبی تجویز خوراکی تاموکسیفن، دارورسانی لیپوزومی این دارو توصیه می شود. کپسوله کردن دارو در سیستم لیپوزومی یا لیپیدی باعث بهبود خواص فارماکوکینتیک و فارماکودینامیکی می شود. ما شبیه سازی دینامیک مولکولی ۵۰ نانوثانیه ای را برای سه سیستم (DPPC خالص و DPPC خنثی و پروتون دار تاموکسیفن) انجام دادیم. در اینجا، DPPC یک مدل دولایه لیپیدی است که شرایطی مانند سیستم های دارورسانی لیپوزومی را برای بررسی برهمکنش بین تاموکسیفن و دولایه لیپیدی DPPC و برآورد جایگاه ترجیحی مولکول دارو در داخل غشای دولایه ارائه می دهد. ویژگی هایی مانند مساحت در لیپید، ضخامت غشا، ضریب نفوذ جانبی، پارامترهای ترتیب و چگالی جرم، مورد بررسی قرار گرفت. با قرار دادن تاموکسیفن خنثی و پروتونه در دولایه لیپیدی DPPC، سطح هر چربی و ضخامت غشاء کمی افزایش یافت. همچنین، تاموکسیفن باعث افزایش ترتیب در زنجیره های هیدروکربنی دولایه DPPC می شود. آنالیز مسیرهای MD نشان می دهد که تاموکسیفن خنثی عمدتاً در ناحیه دم آبگریز یافت می شود، در حالی که تاموکسیفن پروتونه در حدفاصل آبی-لیپیدی (ناحیه قطبی دولایه لیپیدی DPPC) قرار می گیرد.

کلید واژگان: تاموکسیفن لیپوزومی، DPPC، دولایه لیپیدی، شبیه سازی دینامیک مولکولی، حالت یونیزاسیون.



PDF Compressor Free Version



Molecular Docking Study of Boswellic acid inhibitory effect on SARS-COV-2 RNA polymerase enzyme

Zohreh Moeini¹, *Mehdi Sadeghi², Shamssozoha Abolmaali², Shakiba darvish Alipour Astaneh¹

¹ Department of Biotechnology, Semnan University, Semnan, Iran

² Department of Cell & Molecular Biology, Semnan University, Semnan, Iran

*mehdisadeghi@semnan.ac.ir



Network on Research and Postgraduate Education in Biophysics, Biotechnology and Environmental Health

Nowadays, countries all over the world encounters a huge health crisis by the COVID-19 pandemic, while no specific effective treatment has been introduced for COVID-19 yet. Thus, there is an urgent need to find specific drugs that can selectively bind and inhibit SARS-CoV-2 enzymes. SARS-CoV-2 RNA polymerase is involved in viral replication and identified as a crucial target for drug discovery. RNA polymerase inhibitors gave many promising results in terms of their efficacy against different viral infections. Molecular docking is widely used in drug discovery, as well as in identifying protein interaction with small molecules. Here, boswellic acid, one of the bioactive molecule from boswellia (frankincense) was surveyed as a ligand for SARS-CoV-2 RNA polymerase using molecular docking method. Frankincense is an oleo gum-resin from *Boswellia serrata* (Olibanum tree). Anti-inflammatory, expectorant, antiseptic, and even anxiolytic and anti-neurotic effects are some of the pharmacological properties for frankincense. In this research, the interaction of SARS-CoV-2 RNA polymerase and boswellic acid as the enzyme inhibitor was studied. SARS-COV-2 RNA polymerase enzyme structure was obtained from protein data bank (PDB ID: 7D4F, Resolution: 2.57 Å). Molecular Docking simulations of boswellic acid were performed using Autodock Vina. The binding energy (ΔG) of boswellic acid interaction with SARS-CoV-2 RNA polymerase active site was obtained as -8.4 kcal/mol. It is promising that boswellic acid exhibited higher binding affinity than remdesivir, which considered as reference in this study (binding energy equal to -7.5 kcal/mol) for the SARS-CoV-2 RNA polymerase. Based on our results, boswellic acid can be potentially considered as a treatment for COVID-19. Advanced supporting researches should be carried out on this natural compound.



Bioinformatics study and design of a candidate for multi-epitope vaccine against SARS-CoV-2

1st Hossein Samiei Abianeh¹, 2nd *Shahram Nazarian²

¹ Faculty of science, Imam Hossein university, Tehran, Iran

² Faculty of science, Imam Hossein university, Tehran, Iran

Nazarian56@gmail.com



Network on Research and Postgraduate Education in Biophysics, Biotechnology and Environmental Health

Abstract

Background: COVID-19 is a global threat posed by the Acute Respiratory Syndrome 2 (SARS-CoV-2) virus [1]. The covid-19 disease is characterized by symptoms such as shortness of breath, fever, and muscle aches [2]. According to the official statistics of the World Health Organization, the number of patients, recovered and dead registered until 6 December 2021 was 265525077, 237,088,828, and 5,262,759, respectively. This statistic was in Iran, which ranks ninth in the world in the number of patients with 5,916,199, 656131, and 130,124 people [3].

Aim of the study: In the present study, a new multi-epitope vaccine was designed using in silico tools that potentially stimulated the immune responses of T cells (CD4 and CD8) against the new coronavirus.

Materials and Methods: The Spike protein sequence of the new strains of the Coronavirus (SARS-CoV-2) was received from the GeneBank server. The VaxiJen server screened for the most important immunogen of all proteins [4], and the IEDB server provided the prediction and analysis of B and T cell epitopes [5]. Finally, the epitopes were connected using a suitable linker. The results were confirmed under vaccine modeling and docking studies.

Results: A molecular docking study showed protein-protein binding interactions between vaccine structure and TLR-3 immune receptor. MD simulations confirmed the stability of the connection status. Immune simulation results showed a significant response for immune cells.

Conclusions: The results of this study confirmed that the final structure of the chimeric peptide vaccine could enhance the immune response against nCoV-19.

Keywords— COVID-19, SARS-CoV-2, vaccine, coronavirus, Bioinformatic study

References

- [1] Galante, O., Avni, Y. S., Fuchs, L., Ferster, O. A., & Almog, Y. (2016). Coronavirus NL63-induced adult respiratory distress syndrome. American journal of respiratory and critical care medicine, 193(1), 100-101.
- [2] Boopathi, S., Poma, A. B., & Kolandaivel, P. (2021). Novel 2019 coronavirus structure, mechanism of action, antiviral drug promises and rule out against its treatment. Journal of Biomolecular Structure and Dynamics, 39(9), 3409-3418.
- [3] World Health Organization. (1993). Chernobyl: The WHO helps (No. WHO-PEP--93.4). World Health Organization.
- [4] Doytchinova, I. A., & Flower, D. R. (2007). VaxiJen: a server for prediction of protective antigens, tumour antigens and subunit vaccines. BMC bioinformatics, 8(1), 1-7.
- [5] Vita, R., Mahajan, S., Overton, J. A., Dhanda, S. K., Martini, S., Cantrell, J. R., ... & Peters, B. (2019). The immune epitope database (IEDB): 2018 update. Nucleic acids research, 47(D1), D339-D343.

Molecular docking study of Flavonoids against SARS-CoV-2 main protease (Mpro, 3CLpro)

Nahal Tarhandeh¹, *Mehdi Sadeghi², Shamsozoha Abolmaali²

¹ Department of Biotechnology, Semnan University, Semnan, Iran

² Department of Cell & Molecular Biology, Semnan University, Semnan, Iran

*mehdisadeghi@semnan.ac.ir

The outbreak of COVID-19 has killed thousands of people worldwide due to rapid transmission and lack of specific antiviral drugs and vaccinations. There is an urgent need to develop potential candidates as antiviral drugs to inhibit COVID-19 infection. Molecular docking is an effective and competent tool for in-silico screening, which plays an important and ever-increasing role in rational drug design and or drug discovery. SARS-CoV-2 main protease (COVID-19 Mpro), an enzyme mainly involved in viral replication and transcription is identified as a crucial target for drug discovery. Natural compounds as the promising source for new drug were considered here to provide ligands against SARS-CoV-2 main protease. Flavonoids with antioxidant, anti-inflammatory, anticancer, antimicrobial and immunomodulatory functions have been already investigated as antivirals in general, might bear antiviral activities on SARS-CoV-2. Our Virtual molecular docking studies pointed out that flavonoid-based phytochemicals may be effective for inhibiting Mpro of SARS-CoV-2. Protein of COVID 19 virus was obtained from protein data bank (PDB ID: 6WNP, Resolution: 1.44 Å). The computation molecular docking screening was performed using Autodock Vina software. Flavonoids (rhoifolin, phloretin) show promising results in attaching to the SARS-CoV-2 Mpro, and acts via blocking the 3CLpro. The binding energy (ΔG) of rhoifolin and phloretin interaction with SARS-CoV-2 protease active site was respectively calculated -8.8 kcal/mol and -7.5 kcal/mol. It appears promising that flavonoids exhibited higher binding affinity than favipiravir which considered as reference in this study (binding energy equal to -5.3 kcal/mol) for the SARS-CoV-2 protease. Further research is required to investigate the possible applications of these flavonoid compounds in the treatment of Covid-19.

PDF Compressor Free Version



Multi-lead ECG heartbeat classification of heart disease based on HOG local feature descriptor

Amir Teymourpour*, Mohammad Ali Sheikh Beyg Goharrizi

amir.teimourpour@gmail.com

Introduction: ECG data play an important role in the diagnostics of various cardiovascular diseases. Classification of multi-lead ECG signals could be challenging even for well-trained physicians. In this study we propose a new approach for multi-lead ECG classification. **Method:** Five-types of 15-lead ECG data namely healthy control, bundle branch block, cardiomyopathy, Dysrhythmia, and myocardial infarction patients from two types of datasets, 5319 and 6647 heartbeats from Baqiyatallah and PTB Diagnostic ECG database, were used, respectively. One-dimensional total variation regularization was used to denoising ECG data. Heartbeats were extracted by one cardiologist and saved as images with jpg format. Histogram of oriented gradients method was used to extract feature of images. for classification task support vector machine and fully connected neural network were used. Five-fold cross validation was used for validating the models. **Result:** For 15-lead ECG PTB Diagnostic database, the best classification models are SVM model with cubic (accuracy: 99.9%, Range: 99.77% - 100%) and quadratic (accuracy: 99.88%, Range: 99.77%-100%) kernel function, for this dataset fully connected accuracy is 99.4% with range of 99.02%-99.70%. Regarding to the Baqiyatallah dataset SVM with cubic (accuracy: 99.83%, Range: 99.72%-100%) and quadratic (accuracy: 99.77%, Range: 99.62%-99.9%) were the best classification model and the accuracy for fully connected neural network was 99.1% with the range of 98.59%-99.62% based on HOG descriptors. Expected sigmodal kernel all classification method have accuracy more than 99%. **Discussion:** simultaneous use of HOG feature extraction method and appropriate classification algorithm such as SVM or fully connected neural network can classify 15-lead ECG heart-beat for different heart disease with high accuracy and adding other relevant patients' information can be easily done in order to increase the method performance.



Network on Research and Postgraduate Education in Biophysics, Biotechnology and Environmental Health

PDF Compressor Free Version



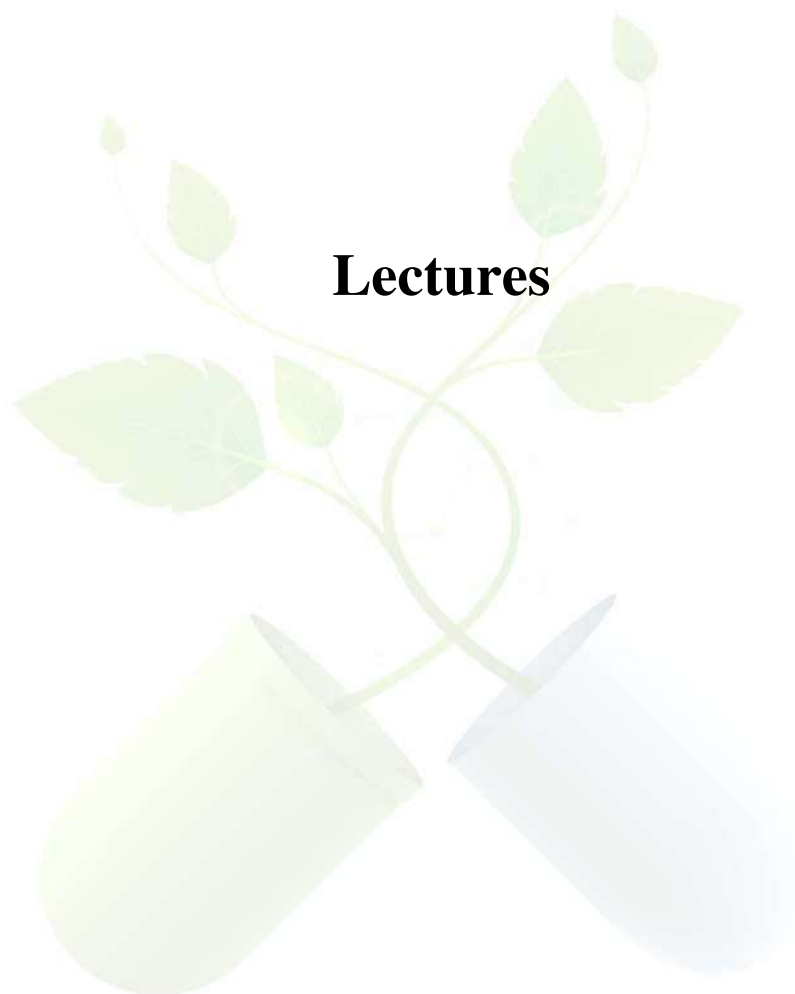
Optimization and Optimal Control in Life Sciences



PDF Compressor Free Version



Lectures



Association between biofactors, hematological factors and COVID-19 in MASHAD cohort: A machine learning technique

*Amin Mansoori¹, Nasrin Talkhi², Habibollah Esmaily², Somayeh Ghiasi Hafezi³, Majid Ghayour-Mobarhan¹

¹ International UNESCO Center for Health Related Basic Sciences and Human Nutrition, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

² Department of Epidemiology and Biostatistics, School of Health, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

³ Department of Applied Mathematics, Ferdowsi University of Mashhad, Mashhad, Iran

am.ma7676@yahoo.com

Abstract—The SARS-CoV-2 is a novel corona virus that was unknown before the outbreak's onset and was first observed in China in late December 2019. It is now a serious global health concern. Since January 8, Iran has reported 1,431,416 total cases and 58,110 deaths. The virus has a high mortality and disability rate, particularly in some individuals, such as the elderly, those with underlying disorders, and those with immune system deficiencies. Diabetes and Covid-19 have a bidirectional connection. Diabetes is associated with a greater risk of COVID-19 infection. Individuals with diabetes are more vulnerable to infections, and diabetes has been reported as a significant risk factor for mortality in H1N1 (patients infected with Pandemic disease Influenza A 2009), SARS (Severe Acute Respiratory Syndrome) corona-virus, and MERS-CoV (Middle East Respiratory Syndrome-related corona-virus). It is also notable that more cases of early-onset diabetes and diabetic ketoacidosis have been documented in patients with SARS corona-virus. More knowledge of the specific symptoms and risk determinants of COVID-19 in different clinical settings is needed to properly treat these patients and to avoid disease complications.

A total of 8,791 participants who met the inclusion criteria were recruited. The models were built on the training dataset (80%, randomly) and validated using test data (20%). Decision Tree (DT) and Logistic Regression (LR) techniques were fitted into training data. Two models were considered in this study, in model I, the biochemical features and in model II, the hematological features were studied.

In model I, the Total Bilirubin and Magnesium variables have been identified as the most important variable and in model II, Age, smoking status, RBC, and Hemoglobin were significant by the LR model. Our DT model identified Copper, HDL, hs.CRP, CPK, age, BUN, Calcium, ALP, SBP in model I and Age, MCV, BMI, RDW, PDW, and MCH in model II as important predictors. The sensitivity, specificity and accuracy of the DT model I (model II) in the testing were 70.73% (66%), 71.27 (72.88), 70.99% (68.80%), respectively.

Keywords—Corona virus; Biochemical factors; Hematological factors; Decision tree algorithm

References

- [1] M. M. Ghiasi and S. Zendeaboudi, "Application of decision tree-based ensemble learning in the classification of breast cancer," *Computers in Biology and Medicine*, vol. 128, 104089, 2021.
- [2] N. Al-Azzam, L. Elsalem, and F. Gombedza, "A cross-sectional study to determine factors affecting dental and medical students' preference for virtual learning during the COVID-19 outbreak," *Heliyon*, vol. 6(12), e05704, 2020.

PDF Compressor Free Version

- [3] M. Saberi-Karimian, H. Safarian-Bana, E. Mohammadzadeh, T. Kazemi, A. Mansoori, H. Ghazizadeh, S. Samadi, I. Nikbakht-Jam, M. Nosrati, G. A Ferns, H. Esmaily, M. Aghasizadeh, and M. Ghayour-Mobarhan, "A pilot study of the effects of crocin on high-density lipoprotein cholesterol uptake capacity in patients with metabolic syndrome: A randomized clinical trial," BioFactors, in press.
- [4] M. Saberi-Karimian, Z. Khorasanchi, H. Ghazizadeh, M. Tayefi, S. Saffar, G. A Ferns, M. Ghayour-Mobarhan, "Potential value and impact of data mining and machine learning in clinical diagnostics," Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences, vol. 58(4), pp. 275-296, 2021.



PDF Compressor Free Version



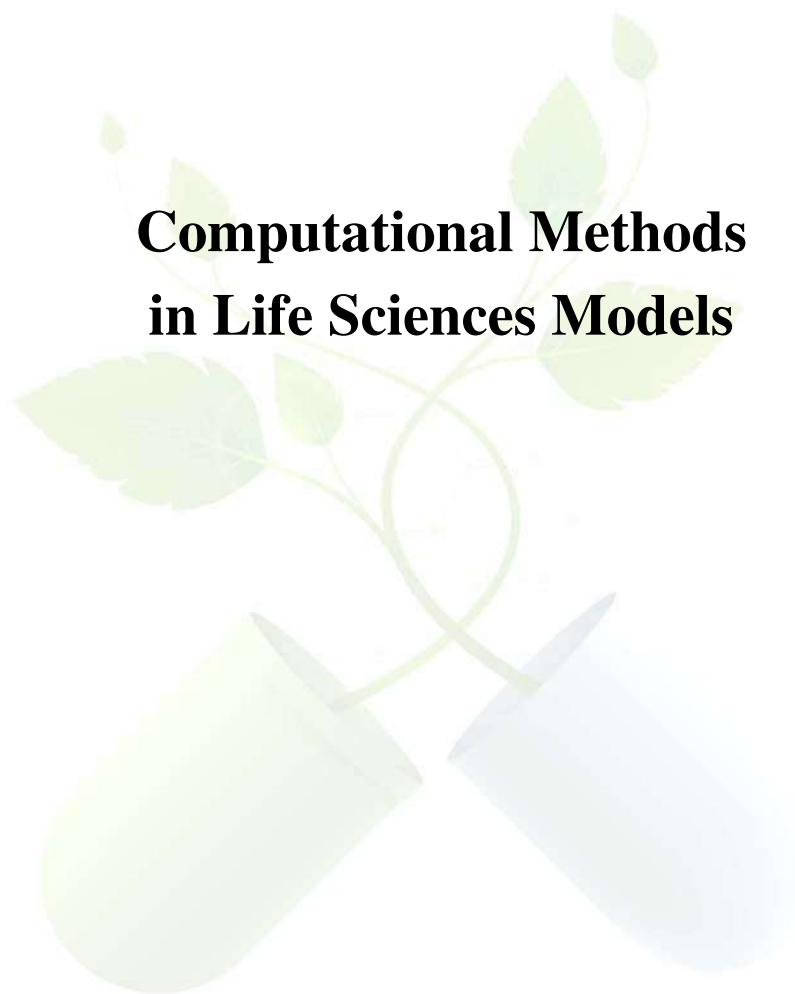
Posters



PDF Compressor Free Version



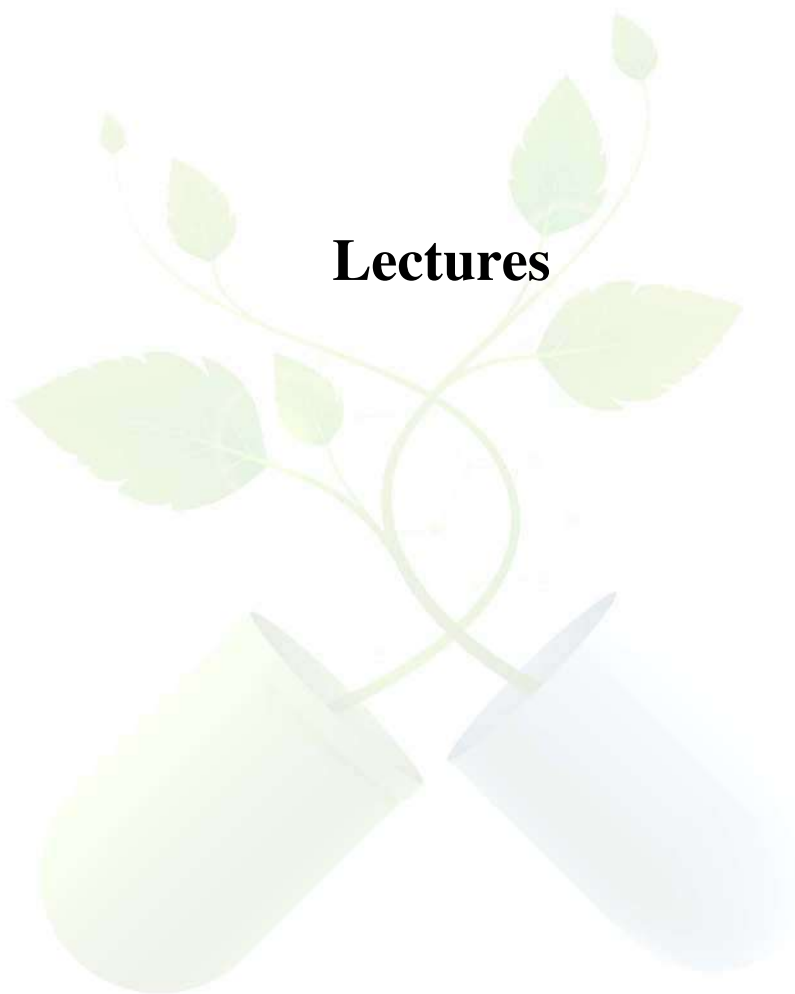
Computational Methods in Life Sciences Models



PDF Compressor Free Version



Lectures



An effective numerical technique to solve a stochastic delayed HIV infection model

Afshin Babaei*, Seddigheh Banihashemi

Department of Applied Mathematics, University of Mazandaran, Babolsar, Iran

babaei@umz.ac.ir

Abstract— In this paper, we employ a step-collocation method based on Jacobi polynomials (JPs) to solve a stochastic delayed HIV (SD-HIV) infection model. For this reason, first, we convert the SD-HIV system with a finite delay into a non-delay system by using a stepwise approach. Then, by applying a Jacobi-collocation scheme in each step, a non-delay nonlinear system is obtained. Finally, the numerical simulation is implemented to validate the robustness of the proposed scheme.

Keywords—Stochastic delay system, HIV infection model, Step-collocation scheme, Jacobi polynomials.

I. Introduction

Human immunodeficiency virus is a lentivirus that causes acquired immunodeficiency syndrome [1]. The disease of HIV infection has become one of the major public health problems in the world. Recently, dynamics models of HIV infection with time delay have received much attention and many results have been reported [2, 3, 4].

In this paper, we focus on the following SD-HIV infection model [5]

$$(1) \quad \begin{cases} \dot{T}(t) = s - dT(t) - \beta T(t)G(V(t)) + \sigma_1 T(t)\dot{B}_1(t), \\ \dot{I}(t) = \beta e^{-\gamma\tau} T(t-\tau)G(V(t-\tau)) - pI(t) + \sigma_2 I(t)\dot{B}_2(t), \\ \dot{V}(t) = \alpha I(t) - \mu V(t) + \sigma_3 V(t)\dot{B}_3(t), \end{cases}$$

where $T(t)$, $I(t)$ and $V(t)$ represent the concentration of uninfected target cells, infected cells that produce virus, and HIV virus particles at time t , respectively. Also, τ is delay parameter and G is the incidence function that includes some special incidence rates. Moreover, $\dot{B}_i(t)$, $i = 1, 2, 3$, are time white noises on probability space $(\Omega, \mathcal{F}, \mathbb{P})$ and $\sigma_i^2 > 0$, $i = 1, 2, 3$, denote the intensities of the white noises. The initial conditions of system (1) are

$$(2) \quad \begin{cases} T(t) = \eta_1(t), \quad I(t) = \eta_2(t), \quad V(t) = \eta_3(t), \\ \eta_i(t) \geq 0, \quad t \in [-\tau, 0], \quad i = 1, 2, 3, \\ (\eta_1, \eta_2, \eta_3) \in C([-\tau, 0]; \mathbb{R}_+^3). \end{cases}$$

Other parameters have the biological meanings and described in Table I.

II. Description of the Step-Collocation Approach

Definition 1. The shifted JPs $\theta_i^{(\alpha, \gamma)}(t; \mathbf{e}_1, \mathbf{e}_2)$ over $[\mathbf{e}_1, \mathbf{e}_2]$ are defined by [6]

$$(3) \quad \theta_i^{(\alpha, \gamma)}(t; \mathbf{e}_1, \mathbf{e}_2) = \sum_{k=0}^i \Pi_{k,i}^{(\alpha, \gamma)} \left(\frac{t - \mathbf{e}_1}{\mathbf{e}_2 - \mathbf{e}_1} \right)^k,$$

PDF Compressor Free Version

Table I. Description of the parameters in SD-HIV infection model.

Parameter	Description
Λ	Birth rate
s	New target cell production rate
d	The death rate of uninfected target cells
p	The death rate of infected cells
α	Free virus production rate from the infected cells
μ	The rate of removal of HIV virus particles from the immune system
β	The incidence rate of HIV infection
γ	The death rate for infected but not yet virus-producing cells

where

$$\Pi_{k,i}^{(\alpha,\gamma)} := \frac{(-1)^{i-k} \Gamma(i+\gamma+1) \Gamma(i+\alpha+\gamma+k+1)}{(i-k)! k! \Gamma(k+\gamma+1) \Gamma(i+\alpha+\gamma+1)}.$$

Now, we explain a stepwise Jacobi-collocation method to solve the problem (1)-(2) on the interval $[0, T]$.

Let $\mathbf{p} = [\frac{T}{\tau}]$ and $\Phi_1^0(t) = \eta_1(t)$, $\Phi_2^0(t) = \eta_2(t)$ and $\Phi_3^0(t) = \eta_3(t)$. We want to find an approximate solution of problem (1) in each subinterval $[(k-1)\tau, k\tau]$, $k = 1, \dots, \mathbf{p}$, by employing the Jacobi-collocation technique. To this aim, we need to solve the following problem

$$(4) \quad \begin{cases} \dot{T}_k(t) = s - dT_k(t) - \beta T_k(t)V_k(t) + \sigma_1 T_k(t)\dot{B}_1(t), \\ \dot{I}_k(t) = \beta e^{-\gamma\tau} T_{k-1}(t-\tau)V_{k-1}(t-\tau) - pI_k(t) + \sigma_2 I_k(t)\dot{B}_2(t), \\ \dot{V}_k(t) = \alpha I_k(t) - \mu V_k(t) + \sigma_3 V_k(t)\dot{B}_3(t), \end{cases}$$

where $T_k(t) := T(t)$, $I_k(t) := I(t)$ and $V_k(t) := V(t)$ on $t \in [(k-1)\tau, k\tau]$ and

$$(5) \quad \begin{cases} T_k((k-1)\tau) = T_{k-1}((k-1)\tau), \\ I_k((k-1)\tau) = I_{k-1}((k-1)\tau), \\ V_k((k-1)\tau) = V_{k-1}((k-1)\tau). \end{cases}$$

To find a numerical solution of (4)-(5), assume

$$(6) \quad \Phi_i^k(t) = \sum_{r=0}^n {}_i\mathbf{C}_r^k \theta_r^{(\alpha,\gamma)}(t; (k-1)\tau, k\tau) \triangleq {}_i\mathbf{C}_k^T \Theta_k^{(\alpha,\gamma)}(t), \quad i = 1, 2, 3,$$

where $T(t) \simeq \Phi_1^k(t)$, $I(t) \simeq \Phi_2^k(t)$ and $V(t) \simeq \Phi_3^k(t)$ for $t \in [(k-1)\tau, k\tau]$ and

$${}_i\mathbf{C}_k := [{}_i\mathbf{C}_0^k, {}_i\mathbf{C}_1^k, \dots, {}_i\mathbf{C}_n^k]^T, \quad \Theta_k^{(\alpha,\gamma)}(t) := [\theta_0^{(\alpha,\gamma)}(t; (k-1)\tau, k\tau), \dots, \theta_n^{(\alpha,\gamma)}(t; (k-1)\tau, k\tau)]^T.$$

According to (4) and (6), we have

$$(7) \quad \begin{cases} \mathbf{R}_1^k(t) = {}_1\mathbf{C}_k^T \Psi_k^{(\alpha,\gamma)} - \left(s - d\Phi_1^k(t) - \beta\Phi_1^k(t)\Phi_3^k(t) + \sigma_1\Phi_1^k(t)\dot{B}_1(t) \right) \simeq 0, \\ \mathbf{R}_2^k(t) = {}_2\mathbf{C}_k^T \Psi_k^{(\alpha,\gamma)} - \left(\beta e^{-\gamma\tau} \Phi_1^{k-1}(t-\tau)\Phi_3^{k-1}(t-\tau) - p\Phi_2^k(t) + \sigma_2\Phi_2^k(t)\dot{B}_2(t) \right) \simeq 0, \\ \mathbf{R}_3^k(t) = {}_3\mathbf{C}_k^T \Psi_k^{(\alpha,\gamma)} - \left(\alpha\Phi_2^k(t) - \mu\Phi_3^k(t) + \sigma_3\Phi_3^k(t)\dot{B}_3(t) \right) \simeq 0, \end{cases}$$

in which

$$\Psi_k^{(\alpha,\gamma)}(t) := \left[\partial_t \left(\theta_0^{(\alpha,\gamma)}(t; (k-1)\tau, k\tau) \right), \dots, \partial_t \left(\theta_n^{(\alpha,\gamma)}(t; (k-1)\tau, k\tau) \right) \right]^T.$$

Also, according to (5) and (6), we have

$$(8) \quad \begin{cases} \Delta_1^k = \Phi_1^k((k-1)\tau) - \Phi_1^{k-1}((k-1)\tau) \simeq 0, \\ \Delta_2^k = \Phi_2^k((k-1)\tau) - \Phi_2^{k-1}((k-1)\tau) \simeq 0, \\ \Delta_3^k = \Phi_3^k((k-1)\tau) - \Phi_3^{k-1}((k-1)\tau) \simeq 0. \end{cases}$$

PDF Compressor Free Version



Let ${}_k t_n^{(\alpha, \gamma)} := k\tau$ and $\{{}_k t_j^{(\alpha, \gamma)} : j = 1, \dots, n-1\}$ are the roots of $\theta_{n-1}^{(\alpha, \gamma)}(t; (k-1)\tau, k\tau)$. Then, from Eqs. (7)-(8), we have

$$(9) \quad \begin{cases} ({}_k t_j^{(\alpha, \gamma)} - {}_k t_{j-1}^{(\alpha, \gamma)}) R_i^k({}_k t_j^{(\alpha, \gamma)}) = 0, & j = 1, \dots, n, \quad i = 1, 2, 3, \\ \Delta_i^k = 0, & i = 1, 2, 3. \end{cases}$$

In each step $k = 1, \dots, p$, the system (9) can be solved by using the Newton's iterative scheme [7], for the unknown coefficients ${}_i c_r^k$, $r = 0, 1, \dots, n$, $i = 1, 2, 3$. After applying this described numerical approach, we obtain a numerical estimation on $[0, T]$ as follows:

$$(10) \quad \Phi_i(t) = \begin{cases} \Phi_i^1(t), & t \in [0, \tau], \\ \Phi_i^2(t), & t \in [\tau, 2\tau], \\ \vdots & \vdots \\ \Phi_i^p(t), & t \in [(p-1)\tau, T], \end{cases}$$

in which $T(t) \simeq \Phi_1(t)$, $I(t) \simeq \Phi_2(t)$ and $V(t) \simeq \Phi_3(t)$.

III. Numerical Simulations

In this section, we investigate our proposed approach to illustrate the obtained results of the SD-HIV infection model. The codes are written in Matlab software and the computations are performed on a machine using a 1.70 GHz processor. The parameter values used in the simulations are as given in Table II. Suppose the following initial conditions

$$T(t) = 0.1, \quad I(t) = 0.2, \quad V(t) = 0.3, \quad t \in [-\tau, 0].$$

Figure 1 shows the trajectories of solution for the stochastic model (1) with $\sigma_1^2 = 0.1$, $\sigma_2^2 = 0.2$, $\sigma_3^2 = 0.2$ and $n = 8$ in one sample path. Let $\sigma = \sigma_1 = \sigma_2 = \sigma_3$. Figures 2, 3, 4 display the trajectories of $T(t)$, $I(t)$ and $V(t)$ for the deterministic model $\sigma = 0$ and the stochastic model with $\sigma^2 = 0.3$ and $n = 7$.

Figures 5 and 6 display the behaviors of $I(t)$ and $V(t)$ for the stochastic model by $\sigma^2 = 0.1$ and $n = 6$, with different values of μ and β . Figure 5 shows that by increasing μ , infected cells producing virus, $I(t)$, and HIV particles at time t , $V(t)$, are decreased. Also, Figure 6 indicates that, increasing β will lead to increasing in the values of $I(t)$ and $V(t)$. This confirms the direct relationship between decreasing of the parameter β with the reduction of infected cells producing virus and HIV concentration.

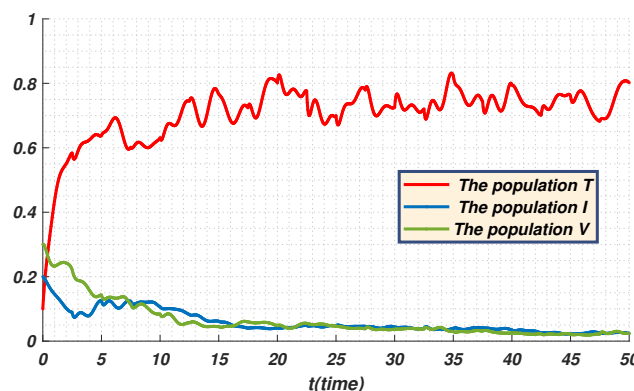


Fig. 1. The trajectories of $T(t)$, $I(t)$ and $V(t)$ with $\sigma_1^2 = 0.1$, $\sigma_2^2 = 0.2$, $\sigma_3^2 = 0.2$ and $n = 8$.

IV. Conclusion

In this paper, a stochastic delayed HIV (SD-HIV) infection model with nonlinear incidence was considered. In order to simulate the behavior of the model, a step-by-step collocation method based on the Jacobi polynomials was presented. Some numerical simulations are provided to better understanding the dynamical behaviors of deterministic and stochastic SD-HIV models.



Network on Research and Postgraduate Education in Biophysics, Biotechnology and Environmental Health

PDF Compressor Free Version

Table II. The parameter values in the SD-HIV infection model.

Parameter	Value	Parameter	Value
s	0.6	d	0.8
β	0.8	γ	0.2
p	0.4	α	0.4
μ	0.5	τ	2.5

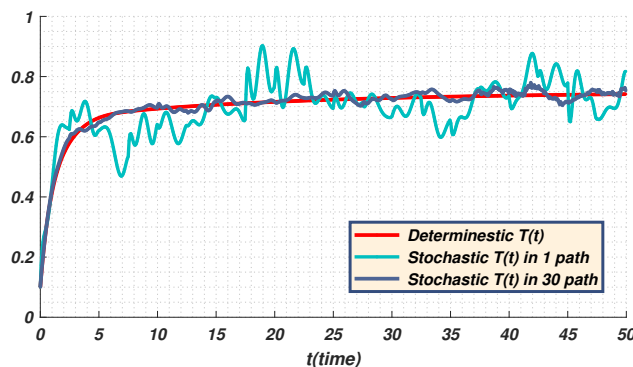


Fig. 2. The trajectories of $T(t)$ for the deterministic model ($\sigma = 0$) and the stochastic model with $\sigma^2 = 0.3$ and $n = 7$.

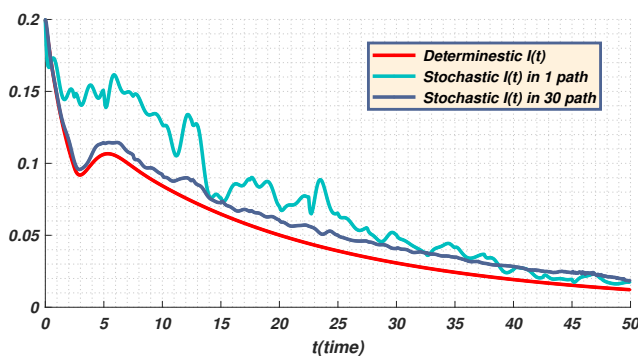


Fig. 3. The trajectories of $I(t)$ for the deterministic model ($\sigma = 0$) and the stochastic model with $\sigma^2 = 0.3$ and $n = 7$.

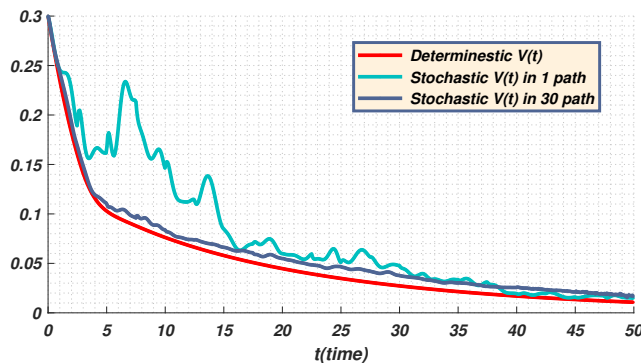


Fig. 4. The trajectories of $V(t)$ for the deterministic model ($\sigma = 0$) and the stochastic model with $\sigma^2 = 0.3$ and $n = 7$.

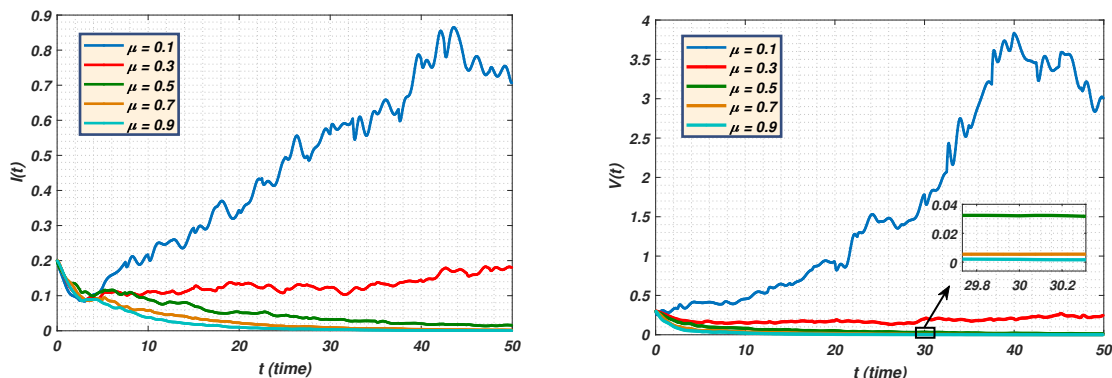


Fig. 5. The behaviors of $I(t)$ and $V(t)$ for the stochastic model by $\sigma^2 = 0.3$, with different values of μ .

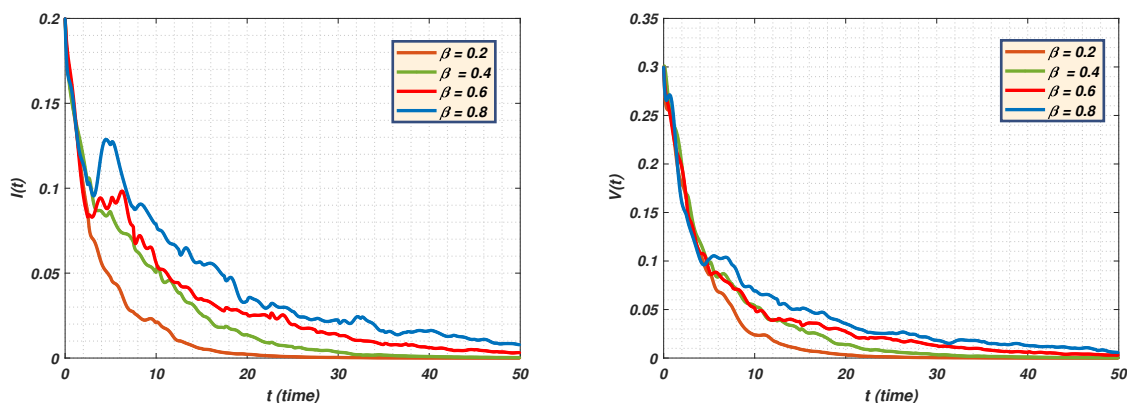


Fig. 6. The behaviors of $I(t)$ and $V(t)$ for the stochastic model by $\sigma^2 = 0.3$, with different values of β .

References

- [1] A. Babaei, H. Jafari, M. Ahmadi, "A fractional order HIV/AIDS model based on the effect of screening of unaware infectives", *Mathematical Methods in the Applied Sciences* 42(7), pp. 2334-2343, 2019.
- [2] Y. Wang, Y. Zhou, J. Wu, J. Heffernan, "Oscillatory viral dynamics in a delay HIV pathogenesis model," *Math. Biosci.*, vol. 219, pp. 104-112, 2009.
- [3] K.A. Pawelek, S. Liu, F. Pahlevani, L. Rong, "A model of HIV-1 infection with two time delays: mathematical analysis and comparison with patient data," *Math. Biosci.*, vol. 235, pp. 98-109, 2012.
- [4] X. Wang, Y. Tao, X. Song, "A delayed HIV-1 infection model with Beddington-DeAngelis functional response," *Nonlinear Dynam.* vol. 62, pp. 67-72, 2010.
- [5] Q. Liu, D. Jiang, T. Hayat, B. Ahmad, "Asymptotic behavior of a stochastic delayed HIV-1 infection model with nonlinear incidence," *Physica A*, vol. 486, pp. 867-882, 2017.
- [6] A. H. Bhrawy, E. H. Doha, D. Baleanu, S. S. Ezz-Eldien, "A spectral tau algorithm based on Jacobi operational matrix for numerical solution of time fractional diffusion-wave equations," *J. Comput. Phys.*, vol. 293, pp. 142-156, 2015.
- [7] P. Deuffhard, "Newton Methods for Nonlinear Problems: Affine Invariance and Adaptive Algorithms", Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2011.

Multi-Feasibility Variable Selection

Ali Fathi¹, Mohammad Rashid, Shayan Ranjbarzadeh, *Mojtaba Tefagh

Sharif Optimization and Applications Laboratory, Department of Mathematical Sciences, Sharif University of Technology, Tehran, Iran

mtefagh@sharif.edu



Network on Research and Postgraduate Education in Biophysics, Biotechnology and Environmental Health

Abstract— Background: In a large number of application areas, it is desirable to obtain sparse solutions. In the case of nonconvex problems, which appear in various circumstances, there is no certain tractable method to find an answer with the minimum number of nonzero elements, where it is usually approximated by a convex problem. In computational biology, one of the well-known problems is the *flux variability analysis*, FBA, in which we find a set of reaction fluxes in a cell consistent with constraint vectors with maximum cell growth. Aim of the study: In this paper, first, we address five variations of the FBA problem designed in the !Optimizer 2021 competition to solve a more general nonconvex variation of the FBA by having many constraints and using sparse methods. In the first two problems, we seek to find the sparsest vectors, and in the next three problems, our goal is to find the matrix V satisfying some constraints with jointly sparse columns. Then, we provide methods and algorithms to overcome these problems, released by the Panda team as the winner solution in this competition.

Materials and Methods: The main algorithm is weighted l_1 -norm minimization, in which we solve a weighted l_1 -norm problem in each iteration, but our weight updating method is different from conventional methods. Using randomness is a new technique in the process of updating weights. We also extend this idea to find jointly sparse matrices. All materials can be found in the Codes and data availability section.

Results: Although the data size for this competition is significantly huge, our linear algorithm spends only a short time finding the near-optimal solution. A benchmark of our main algorithms, which outperforms other methods in speed and accuracy, is provided in the Results section of this paper.

Conclusions: By providing this fast algorithm for the multi-column variations of the FBA, it is now possible to include many different constraint data to solve an FBA problem simultaneously, which helps researchers accurately reconstruct new organisms' metabolic networks in a polynomial time.

Keywords—Metabolic Networks Optimization, Flux Balance Analysis, Sparse Optimization, Linear Optimization, Separation Method.

I. Competition Motivations and Background

In inverse optimization models, one wants to learn the parameters of a family of optimization problems in a way that some desirable points would become optimal for their associated instances [14]. In this contest, we consider the following class of parameterized feasibility *linear programs*

PDF Compressor Free Version



(LP) extensively studied in the field of *constraint-based reconstruction and analysis* (COBRA)

$$(1) \quad \begin{aligned} &\text{find} && v \\ &\text{subject to} && S^I v = 0, \\ & && l^I \preceq v \preceq u^I, \\ & && I = \{i_1, i_2, \dots, i_k\} \subseteq \{1, 2, \dots, n\}. \end{aligned}$$

where $S = [S_1, S_2, \dots, S_n]$ is an $m \times n$ stoichiometric matrix whose columns S_i characterize the stoichiometry of the biochemical reactions happening inside a cell,

$$l = \begin{bmatrix} l_1 \\ l_2 \\ \vdots \\ l_n \end{bmatrix} \quad \text{and} \quad u = \begin{bmatrix} u_1 \\ u_2 \\ \vdots \\ u_n \end{bmatrix}$$

are lower and upper bound vectors of dimension n as determined by the growth media capacity and thermodynamic constraints, while the subvectors

$$l^I = \begin{bmatrix} l_{i_1} \\ l_{i_2} \\ \vdots \\ l_{i_k} \end{bmatrix} \quad \text{and} \quad u^I = \begin{bmatrix} u_{i_1} \\ u_{i_2} \\ \vdots \\ u_{i_k} \end{bmatrix}$$

as well as the submatrix $S^I = [S_{i_1}, S_{i_2}, \dots, S_{i_k}]$ contain the corresponding entries and columns, respectively.

A metabolic network comprises the collection of all chemical pathways of the metabolism of an organism, *e.g.*, a bacterium. In systems biology, it is observed that if we reconstruct a metabolic network by determining the set of indices I representing its reactions, whether the associated organism is viable or not under circumstances specified by l and u can, to some extent, be predicted by whether LP (1) is feasible or not [10]. Moreover, numerous experiments have demonstrated the consistency of cell viability predictions derived by the feasibility of LP (1) with wet lab measurements [8].

Turning this argument around, one may try to reconstruct a genome-scale metabolic network, given a list of viable and nonviable scenarios, by exploiting the fact that all the solutions to different instances of LP (1) have the same sparsity pattern because they belong to different strains of the same species [5, 6]. Therefore, one may select the candidate I by utilizing methods based on joint group sparsity. Other possible applications of this developed framework include, but are not limited to, signal processing [4], astrophysics [13], photoplethysmography [2, 3], and inverse scattering problem [12, 11].

II. Problem Formulation and Methods

The competition task was broken into five gradually complicating rounds, with the main sparse reconstruction problem at the last round. In this section, we present the problem formulations of each round and provide our methods and algorithms for them, from the first round to the fifth.

Round 1: Steady-state flux distributions

The s_{ij} entry of S represents the molar rate of either consumption (if $s_{ij} \leq 0$) or production (if $s_{ij} \geq 0$) of the metabolite i in the reaction j per unit of dry cell weight. If all the metabolites are in mass balance at specific concentrations, *i.e.*, $Sv = 0$, we say that the metabolic network is in the steady-state condition.

In this round, we were supposed to find the vector v of the rates of reactions subject to the constraints

$$(2) \quad Sv = 0, \quad l^1 \preceq v \preceq u^1,$$

as predicted by *flux balance analysis* (FBA) [7], *i.e.*,

$$(3) \quad \begin{aligned} &\text{find} && v \\ &\text{subject to} && Sv = 0, \\ & && l^1 \preceq v \preceq u^1. \end{aligned}$$



Network on Research and Postgraduate Education in Biophysics, Biotechnology and Environmental Health

PDF Compressor Free Version

To fulfill this task, we simply used a usual LP optimization code with objective function set to 0, i.e., maximize $0^T v$. Also, the code and the answer produced by the next round could be used here as a feasible vector. Our Julia code for this round, placed in a jupyter notebook file, could be found [here](#).

Round 2: Convex relaxation of cardinality optimization problems

In this round, we were required to find the most sparse flux vector satisfying the constraints

$$(4) \quad Sv = 0, \quad l^1 \preceq v \preceq u^1,$$

by minimizing $\|v\|_0$, i.e.,

$$(5) \quad \begin{aligned} &\text{minimize} \quad \|v\|_0 \\ &\text{subject to} \quad Sv = 0, \\ &\quad \quad \quad l^1 \preceq v \preceq u^1, \end{aligned}$$

and the biological intuition behind the theory is to minimize the total enzyme load imposed on the organism [9].

To do so, some different algorithms were tested in this round (such as the dual-density method [?] and five other algorithms), but the most successful one was a method called *weighted l_1 -norm minimization* [15], which we explain here in detail. The weighted algorithm optimizes the following problem:

$$(6) \quad \begin{aligned} &\text{minimize} \quad \sum_{i=1}^n w_i |v_i| \\ &\text{subject to} \quad Sv = 0, \\ &\quad \quad \quad l^1 \preceq v \preceq u^1. \end{aligned}$$

This objective function, the weighted sum of the absolute values of the elements of v , is a generalization of approximating l_0 -norm by l_1 -norm. Substituting w with $\vec{1}_n$, the weighted problem would be simply the l_1 -norm minimization. Also, defining a set of zero indices I_z and putting $w_i \approx \infty$ for each $i \in I_z$, and $w_i = 0$ otherwise, makes this problem to find some sparse solution in which $v_{I_z} = 0$, which implies that this formulation includes all sparse optimization problems of interest by having the appropriate weights.

To find the most proper weights, we use an iterative algorithm. The weights are iteratively updated according to the optimal solution v of the previous step, and the current problem with these weights would be solved to get a new optimal vector v and so it continues. There are many possible update rules for w ; for instance, a choice for converging to a sparse result could be like the following rule:

$$(7) \quad \begin{aligned} w^{(0)} &= \vec{1}_n \\ w_i^{(t+1)} &= \frac{1}{|v_i^{(t)}| + \epsilon} \end{aligned}$$

By this rule, after solving the problem on step t to get $v^{(t)}$, weights for the next iteration are defined inversely related to the magnitude of elements of $v^{(t)}$. If $v_i^{(t)}$ is small for some index i , its corresponding weight in the next iteration, $w_i^{(t+1)}$, is set to a large amount, to try to force it to zero (if possible). The intuition behind it is that if some elements of v are near to 0, reducing them by some ϵ and compensating this reduction by the elements of v with large magnitudes, has probably an insignificant effect on l_1 -norm (and the approximate objective function) but a significant effect on l_0 -norm, which is increased only when some elements of v are set to *absolute zero*. Note that ϵ prevents numerical issues (such as division by zero) and was set to 10^{-5} in our best practice result (we will discuss later that ϵ plays some other roles in the theoretical analysis).

A variation of rule (7) was used in our final solution, named NW4 [16], which is as follows

$$(8) \quad \begin{aligned} w^{(0)} &= \vec{1}_n, \\ w_i^{(t+1)} &= \frac{1 + (|v_i^{(t)}| + \epsilon)^p}{(|v_i^{(t)}| + \epsilon)^{p+1}}, \end{aligned}$$

in which p is some modifiable parameter and was empirically set to 0.8 to get the best result on the competition's data. By setting p to 0, this rule would be the same with rule (7) (up to a constant

PDF Compressor Free Version



2 which makes no change in the objective function).

However, NW4 was not the final update rule we used. As mentioned earlier, this converging-to-sparse rule is just a heuristic and could fall into some local optima. To prevent this issue, we added some randomness to the algorithm in the following way:

$$(9) \quad \begin{aligned} w^{(0)} &= \bar{1}_n \\ w_i^{(t+1)} &= \frac{1 + (|v_i^{(t)}| + \epsilon)^p}{(|v_i^{(t)}| + \epsilon)^{p+1}} \times r_i^3 \\ r_i &\sim \text{Unif}[0, 1] \end{aligned}$$

The distribution of randomness and the way it has appeared in w are set empirically to make the best results.

The mentioned updating rules (7) and (8) are not merely heuristics. The theory behind the weighted algorithm is using some convex (or concave) function to approximate l_0 -norm, called merit function, $\Phi_\epsilon(v)$ such that:

$$(10) \quad \lim_{\epsilon \rightarrow 0} \Phi_\epsilon(v) = \|v\|_0$$

In general, Φ_ϵ is a convex function to make the final problem a convex one. However, Φ_ϵ is sometimes chosen to be a non-convex function, but is then approximated by a linear function afterward (which transforms the original problem to LP):

$$(11) \quad \Phi_\epsilon(v) \approx \Phi_\epsilon(v^{(t)}) + \nabla \Phi_\epsilon(v^{(t)})^T \cdot (v - v^{(t)})$$

For instance, one famous choice for approximating l_0 -norm is by the logarithmic function

$$(12) \quad \Phi_\epsilon(v) = \sum_{i=1}^n \log(|v_i| + \epsilon),$$

which satisfies property (10). Approximating this Φ_ϵ with a linear function results in the following weights

$$(13) \quad w^{(t+1)} = \nabla \Phi_\epsilon(v^{(t)}) = \left(\frac{1}{|v_1^{(t)}| + \epsilon}, \dots, \frac{1}{|v_n^{(t)}| + \epsilon} \right)^T,$$

which is exactly rule (7). The merit function Φ_ϵ for NW4 rule has a few variations which could be found at [16], and we don't include the details here.

Round 3: Exact multi-feasibility variable selection

The goal of this round, is to find the unknown matrix V with jointly sparse columns which satisfies the following constraints

$$(14) \quad SV = 0, \quad L \preceq V \preceq U.$$

Joint sparsity for an arbitrary set of sparse vectors means that all members of the set share a common sparse support set, *i.e.*,

$$(15) \quad \begin{aligned} &\text{minimize} \quad \|V\|_{2,0} \\ &\text{subject to} \quad SV = 0, \\ &\quad \quad \quad L \preceq V \preceq U, \end{aligned}$$

where the mixed norm is defined as follows

$$(16) \quad \|X\|_{p,q} = \|(\|x'_1\|_p, \|x'_2\|_p, \dots, \|x'_m\|_p)\|_q.$$

To the end of this paper, we assume that $x_1^T, x_2^T, \dots, x_m^T$ are the rows of X in this definition, but some authors use another convention of considering the columns instead of rows. Apart from the difference in notation, the two definitions become clearly equivalent to one another if applied to the transpose matrix.



Network on Research and Postgraduate Education in Biophysics, Biotechnology and Environmental Health

PDF Compressor Free Version

To solve this problem, we approximated $l_{2,0}$ -norm with $l_{1,1}$ -norm

$$(17) \quad \begin{aligned} & \text{minimize} \quad \|V\|_{1,1} = \sum_{j=1}^c \|v_j\|_1 \\ & \text{subject to} \quad Sv_j = 0 \quad \forall j, \\ & \quad \quad \quad l_j \preceq v_j \preceq u_j \quad \forall j, \end{aligned}$$

in which c is the number of columns in V and v_j denotes the j -th column of V .

To justify this approximation, first, we see that in $\|V\|_{p,0}$, the p -norm of rows together with the l_0 -norm, determines whether a row is all-zero or not. Both $p = 1$ and $p = 2$ (and other values for p) fulfill this job. In fact, we have exact equality, i.e., $\|V\|_{1,0} = \|V\|_{2,0}$. Afterward, l_0 -norm in $\|V\|_{1,0}$ is replaced with l_1 -norm to get $\|V\|_{1,1}$. To emphasize, it could be mentioned that the structure of rows and columns in $l_{2,0}$ -norm is not maintained well, but as discussed, this approximation could be better understood when viewed as the combination of two steps, i.e., relaxing l_2 -norm by l_1 -norm and then l_0 -norm by l_1 -norm. Besides, we will replace l_1 -norm approximation by a similar weighted sum as in (6) to maintain the l_0 -norm structure more precisely. Also, the successes of these approximations are demonstrated in practice.

Problem (17) is LP and can be consequently solved efficiently. However, there are some other advantages to this form. Namely, this problem could be separated into c independent problems

$$(18) \quad \begin{aligned} & \text{minimize} \quad \|v_j\|_1 \\ & \text{subject to} \quad Sv_j = 0, \\ & \quad \quad \quad l_j \preceq v_j \preceq u_j, \end{aligned}$$

for $1 \leq j \leq c$. Separation helps in the case that if the solver is super-linear (e.g., $O(n^{1+\delta})$ for an arbitrary δ), having c distinct problems of size n would be solved faster than a problem of size $c \times n$.

As mentioned before, we need to make some changes to (17) to keep the l_0 -norm structure in the $l_{2,0}$ -norm. It could be done by applying the weighted algorithm, exactly like (6). The modified problem would be as the following

$$(19) \quad \begin{aligned} & \text{minimize} \quad \sum_{i=1}^n w_i \|v'_i\|_1 \\ & \quad \quad \quad = \sum_{j=1}^c (\sum_{i=1}^n w_i |(v_j)_i|) \\ & \text{subject to} \quad Sv_j = 0 \quad \forall j, \\ & \quad \quad \quad l_j \preceq v_j \preceq u_j \quad \forall j, \end{aligned}$$

in which v'_i denotes the i -th row of V . As the problem has remained linear, it could be separated again as in the following:

$$(20) \quad \begin{aligned} & \text{minimize} \quad \sum_{i=1}^n w_i |(v_j)_i| \\ & \text{subject to} \quad Sv_j = 0, \\ & \quad \quad \quad l_j \preceq v_j \preceq u_j, \end{aligned}$$

The weights are updated just the same as in the algorithm for round 2, but by substituting $\|v_i^{(t)}\|_2$ or $\|v_i^{(t)}\|_1$ instead of $|v_i^{(t)}|$. For example, for rule (7):

$$(21) \quad \begin{aligned} w^{(0)} &= \mathbf{1}_n \\ w_i^{(t+1)} &= \frac{1}{\|v_i^{(t)}\|_2 + \epsilon} \end{aligned}$$

The code for this round is available [here](#).

Round 4: Multi-feasibility variable selection in the presence of error

In this round, it is requested to find the unknown matrix V with jointly sparse columns when the matrix SV is constrained to have jointly sparse rows and $L \preceq V \preceq U$, i.e.,

$$(22) \quad \begin{aligned} & \text{minimize} \quad (\|V\|_{2,0}, \|(SV)^T\|_{2,0}) \\ & \text{subject to} \quad L \preceq V \preceq U. \end{aligned}$$



PDF Compressor Free Version

Here in fact, this multi-criterion objective is meant to be interpreted as follows [1]:

$$(23) \quad \begin{aligned} & \text{minimize} \quad \|V\|_{2,1} + \lambda \|(SV)^T\|_{2,1} \\ & \text{subject to} \quad L \preceq V \preceq U. \end{aligned}$$

In other words, it indicates that freeing every $Sv_j = 0$ equation would make a λ penalty. Similar to the previous round, weighted algorithm and separation are utilized to solve this multi-columns problem, but this time some $Sv_j = 0$ equations are freed:

$$(24) \quad \begin{aligned} & \text{minimize} \quad \sum_{i=1}^n w_i \|v'_i\|_1 \\ & \text{subject to} \quad Sv_j = 0 \quad \forall j \in J, \\ & \quad \quad \quad L \preceq V \preceq U, \end{aligned}$$

First, we calculate c variables $d_1, \dots, d_c$ to determine a proper set J , which is meant to represent the constraints to be satisfied:

$$(25) \quad \begin{aligned} d_j = & (\min \|v_j\|_1 \text{ s.t. } Sv_j = 0 \text{ and } l_j \preceq v_j \preceq u_j) \\ & - (\min \|v_j\|_1 \text{ s.t. } l_j \preceq v_j \preceq u_j) \end{aligned}$$

Here d_j is a heuristic of the advantage gained by freeing column j , measured by the fall in l_1 -norm. Then, if this proxy of benefit suggests an improvement more than λ , we would free its corresponding constraint, *i.e.*,

$$(26) \quad J = \{j \mid d_j < \lambda\}.$$

Every other detail is exactly similar to the previous round. The code for this round is available [here](#).

Round 5: Multi-feasibility/infeasibility variable selection

Making some small changes in the previous task, in this round we are going to solve (15) with the additional constraint that at most K columns of SV may have nonzero entries, *i.e.*,

$$(27) \quad \begin{aligned} & \text{minimize} \quad \|V\|_{2,0} \\ & \text{subject to} \quad \|(SV)^T\|_{2,0} \leq K, \\ & \quad \quad \quad L \preceq V \preceq U. \end{aligned}$$

To address the importance and the biological intuition of this formulation, suppose that $\tilde{L}$ and $\tilde{U}$ have t columns denoted by $\tilde{l}_1, \tilde{l}_2, \dots, \tilde{l}_t$ and $\tilde{u}_1, \tilde{u}_2, \dots, \tilde{u}_t$, respectively. Consider the following feasibility problems for $1 \leq k \leq t$

$$(28) \quad \begin{aligned} & \text{find} \quad v \\ & \text{subject to} \quad S^I v = 0, \\ & \quad \quad \quad \tilde{l}_k^I \preceq v \preceq \tilde{u}_k^I, \end{aligned}$$

where I is defined as follows

$$(29) \quad I = \{i \mid \max_j |V_{ij}| > 0\}.$$

According to the biological model, we know that these feasibility problems should be infeasible for the ground truth I , which represents the underlying metabolic network, and the lower and upper bounds $\tilde{L}$ and $\tilde{U}$, which represent the different growth environments or other conditions.

Therefore, we will validate each solution V by the percentage of the infeasible instances of (28) for the corresponding I . Note that, solving (27) helps to get a better score since we know *a priori* that the smaller the set of indices I , the higher the probability of infeasibility for each LP of the form (28).

Our proposed method to solve (27) is similar to the one in round 4. The problem that we solve is as follows:

$$(30) \quad \begin{aligned} & \text{minimize} \quad \sum_{i=1}^n w_i \|v'_i\|_1 \\ & \text{subject to} \quad Sv_j = 0 \quad \forall j \in J, \\ & \quad \quad \quad L \preceq V \preceq U. \end{aligned}$$

PDF Compressor Free Version

Again, the heuristic coefficients are defined similarly:

$$(31) \quad \begin{aligned} d_j = & (\min \|v_j\|_1 \text{ s.t. } Sv_j = 0 \text{ and } l_j \preceq v_j \preceq u_j) \\ & - (\min \|v_j\|_1 \text{ s.t. } l_j \preceq v_j \preceq u_j) \end{aligned}$$

This time, we free the K most advantageous columns, *i.e.*,

$$(32) \quad J = \{j \mid d_j < K\text{-th maximum coefficient in } d_1, \dots, d_c\}$$

The code for this round is available [here](#).

III. Preprocessing and Data manipulations

To make our codes more efficient and faster, some data modifications have been used. We review the most important ones of them:

Ignoring non-zero elements:: In round 2, if for some elements of v like v_i we have $0 < l_i (\leq v_i)$ or $0 > u_i (\geq v_i)$, then it is intrinsically impossible to have $v_i = 0$. Therefore, it is mishandling to try to make it zero (as the effort of increasing sparsity). Thus, v_i could be taken out from the sparsity objective function to give the model more freedom over these elements. The same matter exists in rounds 3, 4, and 5, where we have $L \preceq V \preceq U$ and if there is any element $L_{i,j} > 0$ or $U_{i,j} < 0$, as it forces $V_{i,j} \neq 0$, it would be impossible for that row i to play a role in joint-sparsity and therefore, this row could be taken out from the joint-sparsity objective function. In a more formal way:

$$(33) \quad \forall i [\exists j [(L_{i,j} > 0) \vee (U_{i,j} < 0)] \Rightarrow w_i = 0]$$

Setting definite elements:: If for some elements we have $l_i = u_i$ ($L_{i,j} = U_{i,j}$ in the last rounds), v_i ($V_{i,j}$) would be set to that definite value too, and there is no need to contain that variable in our optimization problem. In the case of the data for this competition, this equaled value has always been 0 (*i.e.*, $l_i = 0 = u_i$ or $L_{i,j} = 0 = U_{i,j}$), and setting v_i ($V_{i,j}$) to zero, is like deleting those variables from the problem without any further effort. These deletions have made the size of the problems in this competition significantly smaller and have caused the running time to drop considerably.

Sparsity lower-bound analysis:: As mentioned, those rows in which $L_{i,j} > 0$ or $U_{i,j} < 0$ induce $V_{i,j} \neq 0$ and therefore define a lower bound for $\|V\|_{2,0}$. This lower bound could be modified. Let the algorithm result be $\bar{v}$, and I_{nz} be the set of indices of all non-zero elements of $\bar{v}$. Roughly speaking, it is expected that for most of those $i \in I_{nz}$, forcing v_i to zero would cause the problem to get infeasible. As $|I_{nz}|$ is comparatively small, we can test it by checking $|I_{nz}|$ feasibility problems. If knocking-out $i \in I_{nz}$ made the problem infeasible, we can take $w_i = 0$ and increase our lower bound. Doing so in the competition has ensured us that our final results are adequately close to optimal, as the distance between our $\|V\|_{2,0}$'s and the calculated lower bounds have been satisfactorily small.

IV. Results

In this [link](#) created by the organizer committee, you can find 7 datasets for each round of the competition. These datasets consist of the metabolic models of the organisms Escherichia Coli, Salmonella, Cricetulus Griseus, Phaeodactylum Tricornutum, Mus Musculus, Homo Sapiens, and the BiGG Universal Model, increasing by size respectively. In the actual competition, 3 of these datasets for each round were requested to be worked on. The performance of our codes on this comprehensive 7×5 datasets are summarized in the table (I).

In this table, m is the number of the metabolites (*i.e.*, the number of rows in the S), n is the number of the reactions (*i.e.*, the number of columns in the S or the number of rows in the V), and c is the number of columns in the V , L or U (which is 1 for the case that v is a vector in first two rounds). The sparsity score, *s.c.*, is equal to $\|v\|_1$ for round 2 and is equal to $\|V\|_{2,0}$ for rounds 3, 4, and 5. The gained score of each round in the competition has had a strong relationship with this parameter. Note that as round 1 is a feasibility problem, sparsity means nothing there.

In the datasets for round 4, the parameters λ are 7.125, 251.775, 133.68, 333.15, 392.82, 203.145, 212.2575, respectively, which force a huge penalty for releasing $Sv_j = 0$ constraints and, therefore,



Network on Research and Postgraduate Education in Biophysics, Biotechnology and Environmental Health

PDF Compressor Free Version

Table I. The data and the benchmarks for our algorithms

Round	Dataset	m	n	c	s.c.	Running Time
1	E. Coli	72	95	1	-	0.119 ± 0.270 ms
	Salmonella	2436	3357	1	-	7.563 ± 3.607 ms
	P. Tricornutum	2172	4456	1	-	10.16 ± 3.57 ms
	C. Griseus	4456	6663	1	-	25.44 ± 9.85 ms
	Mus Musculus	8404	13094	1	-	72.02 ± 33.97 ms
	Homo Sapiens	8399	13543	1	-	71.92 ± 32.04 ms
	Universal Model	15638	28301	1	-	0.161 ± 0.003 s
2	E. Coli	72	95	1	8	3.221 ± 0.505 ms
	Salmonella	2436	3357	1	5	47.15 ± 4.25 ms
	P. Tricornutum	2172	4456	1	93	0.125 ± 0.007 s
	C. Griseus	4456	6663	1	95	0.193 ± 0.012 s
	Mus Musculus	8404	13094	1	101	0.428 ± 0.027 s
	Homo Sapiens	8399	13543	1	106	0.482 ± 0.040 s
	Universal Model	15638	28301	1	514	1.055 ± 0.042 s
3	E. Coli	72	95	20	9	0.249 ± 0.005 s
	Salmonella	2436	3357	20	53	14.96 ± 0.15 s
	P. Tricornutum	2172	4456	50	592	70.33 ± 39.00 s
	C. Griseus	4456	6663	30	329	89.41 ± 3.47 s
	Mus Musculus	8404	13094	50	422	294 ± 3 s
	Homo Sapiens	8399	13543	100	564	640^* s
	Universal Model	15638	28301	200	2820	2380^* s
4	E. Coli	72	95	20	9	0.283 ± 0.008 s
	Salmonella	2436	3357	20	53	17.28 ± 0.16 s
	P. Tricornutum	2172	4456	50	592	78.66 ± 39.01 s
	C. Griseus	4456	6663	30	329	97.46 ± 3.47 s
	Mus Musculus	8404	13094	50	422	336 ± 4 s
	Homo Sapiens	8399	13543	100	564	741^* s
	Universal Model	15638	28301	200	2820	3032^* s
5	E. Coli	72	95	20	9	0.234 ± 0.023 s
	Salmonella	2436	3357	20	47	14.00 ± 0.26 s
	P. Tricornutum	2172	4456	50	544	60.95 ± 21.36 s
	C. Griseus	4456	6663	30	306	61.95 ± 1.01 s
	Mus Musculus	8404	13094	50	383	378 ± 121 s
	Homo Sapiens	8399	13543	100	528	584^* s
	Universal Model	15638	28301	200	2653	3124^* s

have resulted in the same result with round 3 according to our heuristic (25), which have made the set J in (26) to contain all the columns for all datasets. In the datasets for round 5, the K parameters have been 4, 4, 10, 6, 10, 20, 40, respectively.

In our performance testing, the number of the iterations in the weighted algorithm has been set to 20 for the round 2, 10 for the first six datasets in the rounds 3, 4, and 5, and 5 for the BiGG universal model in the latter three rounds. Benchmarking has been done by the Julia library **BenchmarkTools**, using 10000 samples or any less number of samples during 300 seconds limit of running (containing at least one sample). The aggregated results in the table are included in the $mean \pm std$ s/ms format, or the $time^*$ s format for the huge datasets on which only one sample has been taken.

All codes have been run on a home MacBook Pro PC with a 2.2 GHz Quad-Core Intel Core i7 processor, 16 GB 1600 MHz DDR3 memory, and Intel Iris Pro 1536 MB graphics.

Additionally, a benchmarking for the preprocessing ideas, run on the round 1 datasets, is reported in the table (II):

which shows a significant improvement to the running time.

PDF Compressor Free Version

Table II. The benchmarking for our preprocessing ideas

Dataset	Running Time - No Process	Running Time - Processed
E. Coli	0.37 ± 0.65 ms	0.119 ± 0.270 ms
Salmonella	0.354 ± 0.009 s	7.563 ± 3.607 ms
P. Tricornutum	0.410 ± 0.013 s	10.16 ± 3.57 ms
C. Griseus	1.273 ± 0.012 s	25.44 ± 9.85 ms
Mus Musculus	4.758 ± 0.160 s	72.02 ± 33.97 ms
Homo Sapiens	4.811 ± 0.043 s	71.92 ± 32.04 ms
Universal Model	22.21 ± 0.17 s	0.161 ± 0.003 s

V. Codes and date availability

Each round has contained three turns, which are three datasets to be judged. The Julia codes, written in Jupyter-notebook for each round (.ipynb file) and the data for all turns (folders T1, T2, and T3) for each round are provided in these URLs:

- Round 1: https://github.com/Optimizer-Competition-Pandas/Round_1
- Round 2: https://github.com/Optimizer-Competition-Pandas/Round_2
- Round 3: https://github.com/Optimizer-Competition-Pandas/Round_3
- Round 4: https://github.com/Optimizer-Competition-Pandas/Round_4
- Round 5: https://github.com/Optimizer-Competition-Pandas/Round_5

Note that the **MathOptInterface** package is used for parsing the optimization problems, and the **GLPK** is used as the linear programming solver.

Acknowledgment

The authors gratefully acknowledge **SOAL** lab for organizing this competition. Mojtaba Tefagh would like to thank Amir Daneshgar and Mohammad Hadi Foroughmand-Araabi for their insightful suggestions and constructive feedbacks.

References

- [1] Stephen P Boyd and Lieven Vandenberghe. *Convex Optimization*. Cambridge University Press, 2004.
- [2] S. H. Fouladi and I. Balasingham. Recovery of linearly mixed sparse sources from multiple measurement vectors using L1-minimization. In *26th European Signal Processing Conference (EUSIPCO)*, pages 563–567, 2018.
- [3] S. H. Fouladi and I. Balasingham. On improving recovery performance in multiple measurement vector having dependency. *IEEE Access*, 7:3287–3297, 2019.
- [4] R. W. Heckel and H. Bölcskei. *Sparse Signal Processing: Subspace Clustering and System Identification*. Series in communication theory. Hartung-Gorre, 2014.
- [5] Markus J Herrgård, Stephen S Fong, and Bernhard Ø Palsson. Identification of genome-scale metabolic network models using experimentally measured flux profiles. *PLOS Computational Biology*, 2(7):1–11, 07 2006.
- [6] Vinay Satish Kumar and Costas D. Maranas. Growmatch: An automated method for reconciling in silico/in vivo growth predictions. *PLOS Computational Biology*, 5(3):1–13, 03 2009.
- [7] Jong Min Lee, Erwin P. Gianchandani, and Jason A. Papin. Flux balance analysis in the era of metabolomics. *Briefings in Bioinformatics*, 7(2):140–150, 04 2006.
- [8] Nathan E Lewis, Harish Nagarajan, and Bernhard Ø Palsson. Constraining the metabolic genotype–phenotype relationship using a phylogeny of in silico methods. *Nature Reviews Microbiology*, 10(4):291–305, 2012.
- [9] Costas D Maranas and Ali R Zomorodi. *Optimization methods in metabolic networks*. John Wiley & Sons, 2016.
- [10] Jeffrey D Orth, Ines Thiele, and Bernhard Ø Palsson. What is flux balance analysis? *Nature Biotechnology*, 28(3):245–248, 2010.
- [11] S. Sun, D. Dai, and Z. Xu. Application of a GMMV-based multi-frequency inversion method to 3-d half-space inverse scattering problems. In *XXXIIIrd General Assembly and Scientific Symposium of the International Union of Radio Science*, pages 1–4, 2020.
- [12] S. Sun, B. J. Kooij, and A. G. Yarovsky. Extension of the GMMV-based linear method to quantitative inverse scattering. *IEEE Antennas and Wireless Propagation Letters*, 17(1):94–97, 2018.
- [13] Jean-Luc Starck. Sparsity and inverse problems in astrophysics. *Journal of Physics: Conference Series*, 699:012010, mar 2016.
- [14] C. Yang and J. Zhang. Two general methods for inverse optimization problems. *Applied Mathematics Letters*, 12(2):69 – 72, 1999.
- [15] Yun-Bin Zhao. *Sparse Optimization Theory and Methods*. CRC Press, 2018.

PDF Compressor Free Version

- [16] Jialiang Xu and Yun-Bin Zhao Dual-density-based reweighted l_1 -algorithms for a class of l_0 -minimization problems. *J Glob Optim*, 2021.



Simulation of a local prostate tumor growth model in two-dimensional tissues

1st *Vahid Mohammadi¹, 2nd Mehdi Dehghan²

¹ Faculty of Mathematics and Computer Sciences, Amirkabir University of Technology, Tehran, Iran

² Faculty of Mathematics and Computer Sciences, Amirkabir University of Technology, Tehran, Iran
v.mohammadi@aut.ac.ir, v.mohammadi.aut@gmail.com, mdehghan@aut.ac.ir, mdehghan.aut@gmail.com

Abstract— In this article, a diffuse-interface model describing the local prostate tumor growth in two-dimensional tissues is numerically investigated. First, we derive a scaled version of the original model. Then, an RBF-FD scheme in space with a semi-implicit time integration is employed to deal with a new fully discrete problem without using any adaptive algorithm to capture the features in the interface. Besides, we use a Krylov subspace solver with a zero-fill incomplete lower-upper preconditioner to solve the obtained fully discrete scheme. The simulation result is presented for the experimental data available in the literature.

Keywords— *The local prostate cancer, A diffuse-interface model, An RBF-FD technique, A semi-implicit backward differentiation formula, Experimental data.*

I. Introduction

It is known that cancer is the result of the abnormal proliferation of any of the different kinds of cells in the body. Accordingly, there are diverse types of cancer, which act differently in responding to treatments and in behaviors [2]. Among all types of cancer disease, aging men may come across genitourinary diseases, i.e., Prostate Cancer (PCa) or the Benign Prostatic Hyperplasia (BPH). Approximately 95 percentage of PCa cases is an adenocarcinoma meaning that a type of cancer (originated in epithelial tissue) that starts in the glands that line the inside of one of the organs [6]. The prostate tumor grows slowly such that it is initially confined to the prostate gland. Some types of PCa may not need any treatment or minimal treatment, while aggressive types can quickly grow, and thus more treatments are necessary. All steps of growing PCa are given as follows [6]:

- (1) Firstly, it grows locally within the prostate.
- (2) Secondly, the tumor tends to invade the surrounding tissues.
- (3) Thirdly, it migrates to distant tissues by leaving some malignant cells from the original tumor and getting into the bloodstream (metastasis).

The main reasons for studying PCa in tissue-scale are argued in [5], which are

- (1) the prostate is a small organ (as large as a walnut).
- (2) the tumor growth can be estimated by measuring a PCa biomarker in blood, called serum Prostate-Specific Antigen (PSA), and it may enable in vivo model validation.
- (3) The medical imaging is insufficient confidence in diagnosing PCa.

An applicable tool for anticipating the clinical outcomes and designing the optimal therapies for a patient is to construct and develop mathematical models with the simulations of diseases and their treatments [5]. Overall, to develop a mathematical model describing the process of the tumor growth is carried out in two main stages, namely avascular and vascular, for example, see [1]. For describing the local prostate tumor growth in tissue scale, the authors of [5] have introduced a

Identify applicable funding agency here. If none, delete this text box.

PDF Compressor Free Version



non-linear time dependent partial differential equation (PDE) showing the growth of PCa depends only on a nutrient mainly composed of glucose and also the concentration PSA depending on both cancerous and noncancerous cells. The exact solution of the model describing the local prostate tumor growth given in [5] is not available, and indeed it is impossible. Hence, finding a stable and accurate numerical method plays an important role for evaluation the process. Until now, a few numerical techniques have been developed for solving numerically the studied mathematical model. As far as we are aware, an isogeometric analysis (IGA) based on using nonuniform rational B-splines (NURBS) is utilized in [5], where the dynamic mesh adaptivity techniques are also applied. Besides, the method based on hierarchically refined and coarsened splines is employed for space discretization and generalized- α method for time discretization in [6]. The disadvantage of these schemes is to use an adaptive algorithm to capture the features on the interface such that the interfacial between the regions of cancerous and noncancerous cells is approximated correctly. Among all available numerical methods applied for the problems appearing in different branches of sciences, a meshless technique can be a good candidate to find a new numerical scheme for the studied PDEs problem. The reason is clear. As many observed [3, 8], a meshless technique does not need to generate the underlying mesh (or triangulation) for approximation. Hence, its implementation is carried out easily for finding the numerical solution of high-dimensional PDEs with arbitrary domain geometry. Two well-known examples of the meshless methods are the radial basis functions (RBFs) interpolant and moving least squares (MLS) approximation, for example, see [3, 7, 8]. In this investigation, we use a local meshless approximation, i.e., an RBF-FD scheme [4]. The main idea behind of this technique is to replace polynomial test functions by d dimensional RBFs in the finite difference (FD) concept. Hence, this type of meshless approach is known as a generalization of the classical FD method, and it certainly is more flexible than the FD scheme because it works well on different geometries with unstructured node layouts. The method improves the stability and computational cost of the traditional global RBF interpolant. Here, an RBF-FD scheme [4] is applied to deal with the spatial discretization of a mathematical model describing the local prostate tumor growth in two-dimensional spaces [5], which gives a semi-discrete equation. Besides, a semi-implicit backward differentiation formula of first-order (SBDF1) has been employed to derive a new fully discrete scheme. To solve the obtained discrete equation efficiently, the biconjugate gradient stabilized (BiCGSTAB) algorithm with a zero-fill incomplete lower-upper (ILU(0)) preconditioner is employed.

The rest of the paper is organized as follows. In Section II, the proposed mathematical model is reviewed. Section III, we present the applied RBF-FD scheme. In the next section, we apply the proposed meshless method for constructing the semi-discrete scheme of the local prostate tumor growth mathematical model. The full-discrete problem is also obtained in this section. Section IV contains a numerical simulation using the experimental data, and it demonstrates the process of the local prostate tumor growth in a two-dimensional tissue. Some concluding remarks are given in the last section.

II. The mathematical model

Here is a brief review of a mathematical model describing the local prostate tumor growth [5]. The reader can refer to [5, 6] for more details. As can be seen below, the model developed in [5] is a system of time-dependent PDEs such that a phase-field equation is coupled with two linear reaction-diffusion equations. To be more precise, the authors of [5] have assumed that the growth of PCa depends on nutrients, hormones, and proteins. They only have considered cancerous and noncancerous cells, and it follows as a phase-field equation. The concentration of the nutrients mostly composed of glucose is given by a linear reaction-diffusion equation. Besides, the value of PSA produced by the healthy and tumoral cells changes due to the linear reaction-diffusion equation. Accordingly, all unknown space- and time-dependent variables of the mathematical model are given in the following. $\varphi(\mathbf{x}, t)$ is a phase-field variable measuring the cell microstructure, $\sigma(\mathbf{x}, t)$ is the concentration of the nutrient, and $p(\mathbf{x}, t)$ is the concentration of PSA. where $\mathbf{x} \in \Omega \subset \mathbb{R}^2$, $t \in [0, T]$ and T is the final time. Considering the unit of time, i.e., t^* is to be one year, and using a proper characteristic length scale $\mathbf{x}^* := 0.1\text{cm}$ that is the maximum invasion distance at



Network on Research and Postgraduate Education in Biophysics, Biotechnology and Environmental Health

PDF Compressor Free Version

the early stage of tumor yields a scaled form of the mathematical model [5] as follows:

$$\begin{aligned} \frac{\partial \varphi}{\partial t} &= \tilde{\lambda} \Delta \varphi - \frac{1}{\tilde{\tau}} F'(\varphi) + \tilde{\chi} \tilde{\sigma} - \tilde{A} \varphi, \\ \frac{\partial \tilde{\sigma}}{\partial t} &= \tilde{\epsilon} \Delta \tilde{\sigma} + \tilde{s} - \tilde{\delta} \varphi - \tilde{\gamma} \tilde{\sigma}, \\ \frac{\partial \tilde{p}}{\partial t} &= \tilde{\eta} \Delta \tilde{p} + \tilde{\alpha}_h (1 - \varphi) + \tilde{\alpha}_c \varphi - \tilde{\gamma}_p \tilde{p}, \end{aligned} \quad (1)$$

in which $\phi =: \phi(\mathbf{x}, t)$, $\tilde{\sigma} =: \tilde{\sigma}(\mathbf{x}, t)$ and $\tilde{p} =: \tilde{p}(\mathbf{x}, t)$ are unknown variables. Besides, all constant parameters are dimensionless form, which are denoted by tilde. Moreover, the boundary conditions for model (1) are given by

$$\varphi(\mathbf{x}, t) = 0, \quad \tilde{\sigma}(\mathbf{x}, t) = 0, \quad \tilde{p}(\mathbf{x}, t) = 0, \quad \mathbf{x} \in \partial\Omega, \quad t \geq 0. \quad (2)$$

III. An RBF-FD scheme

In this section, a brief discussion of an RBF-FD method is presented. To find out the detailed information, the reader can refer to [4] and all related references therein. To start, assume that N scattered points such as $X = \{\mathbf{x}_1, \dots, \mathbf{x}_N\} \subset \Omega \subset \mathbb{R}^2$ are given. Here, we find an RBF approximation of $\Delta u(\mathbf{x})$ at the sample point $\mathbf{x}_1$, where $u: \Omega \rightarrow \mathbb{R}$ the unknown function, solution of a differential problem. Now, suppose that $n \ll N$ nodes such as the set $P_1 = \{\mathbf{x}_j\}_{j=1}^n$ (called the stencil) are in a neighborhood of $\mathbf{x}_1 \in X$ located at the center of P_1 . Hence, an approximation to $\Delta u(\mathbf{x}_1)$ is represented by

$$\Delta u(\mathbf{x}_1) \approx \sum_{j=1}^n w_j^L(\mathbf{x}_1) u_j = (\mathbf{w}^L(\mathbf{x}_1))^T \mathbf{u}|_{P_1}, \quad (3)$$

in which $\mathbf{w}^L =: \mathbf{w}^L(\mathbf{x}_1) = [w_1(\mathbf{x}_1), w_2(\mathbf{x}_1), \dots, w_n(\mathbf{x}_1)]^T$ is the stencil weights vector. $\mathbf{u}|_{P_1}$ is the vector of nodal values at P_1 . For computing the vector $\mathbf{w}^L$, it requires that the stencil reproduces all functions spanned by the translates $\{\phi(\|\cdot - \mathbf{x}_j\|_2) : \mathbf{x}_j \in P_1\}$ [4], where ϕ is radial kernel [3, 8]. With this, we have

$$\sum_{j=1}^n w_j^L(\mathbf{x}_1) \phi(\|\mathbf{x}_i - \mathbf{x}_j\|_2) = \Delta \phi(\|\mathbf{x}_i - \mathbf{x}_1\|_2), \quad i = 1, 2, \dots, n. \quad (4)$$

The relation (4) can be written in the following matrix form

$$A_{\phi, P_1} \mathbf{w}^L = \mathbf{b}, \quad (5)$$

where

$$A_{\phi, P_1} = [\phi(\|\mathbf{x}_i - \mathbf{x}_j\|_2)]_{1 \leq i, j \leq n}, \quad \mathbf{w}^L = [w_j^L(\mathbf{x}_1)]_{1 \leq j \leq n}^T, \quad \mathbf{b} = [\Delta \phi(\|\mathbf{x}_i - \mathbf{x}_1\|_2)]_{1 \leq i \leq n}^T.$$

The above procedure can be repeated for the other nodes, i.e., $\mathbf{x}_2, \dots, \mathbf{x}_N$. Finally, a sparse differentiation matrix called W_X^L with size $N \times N$ can be constructed by re-arranging the computed weights for each node in the columns of W_X^L .

IV. The fully discrete scheme

We now derive the fully discrete scheme for the mathematical model (1) with boundary conditions (2). To do so, we first utilize an RBF-FD scheme presented in the previous section to discretize the spatial variables. A set of scattered nodes $X = \{\mathbf{x}_1, \mathbf{x}_2, \dots, \mathbf{x}_N\} = \{\mathbf{x}_1, \mathbf{x}_2, \dots, \mathbf{x}_{N_I}\} \cup \{\mathbf{x}_{N_I+1}, \mathbf{x}_{N_I+2}, \dots, \mathbf{x}_{N_I+N_B}\}$ as trial points distributed in $\Omega \subset \mathbb{R}^2$, where $N := N_I + N_B$, N_I and N_B are the number of interior and boundary nodes, respectively. By considering the approximate solutions for $\varphi(\mathbf{x}, t)$, $\tilde{\sigma}(\mathbf{x}, t)$ and $\tilde{p}(\mathbf{x}, t)$ by the trial functions (here are $w_j(\mathbf{x})$, $j \in I(\mathbf{x})$), replacing them into (1), and imposing the boundary conditions (2), we finally get the following semi-discrete equation:

$$\begin{aligned} \frac{d\varphi_I}{dt} &= \tilde{\lambda} W_{X_I}^{L, I} \varphi_I - \frac{1}{\tilde{\tau}} F'(\varphi_I) + \tilde{\chi} \tilde{\sigma}_I - \tilde{A} \varphi_I, \\ \frac{d\tilde{\sigma}_I}{dt} &= \tilde{\epsilon} W_{X_I}^{L, I} \tilde{\sigma}_I + \tilde{s} - \tilde{\delta} \varphi_I - \tilde{\gamma} \tilde{\sigma}_I, \\ \frac{d\tilde{p}_I}{dt} &= \tilde{\eta} W_{X_I}^{L, I} \tilde{p}_I + \tilde{\alpha}_h (1 - \varphi_I) + \tilde{\alpha}_c \varphi_I - \tilde{\gamma}_p \tilde{p}_I, \end{aligned} \quad (6)$$



Network on Research and Postgraduate Education in Biophysics, Biotechnology and Environmental Health

PDF Compressor Free Version

in which $W_{X_I}^{L,I} = [w_j^L(\mathbf{x}_i)]_{1 \leq i, j \leq N_I}$, $\varphi_I =: \varphi(X_I, t)$, $\tilde{\sigma}_I =: \tilde{\sigma}(X_I, t)$ and $\tilde{p}_I =: \tilde{p}(X_I, t)$. Now, assume that the time interval $[0, T]$ is divided uniformly into $[t_{k-1}, t_k]$, $k = 1, \dots, M$, where M is the number of sub-intervals, $t_0 = 0$, $t_k = k\Delta t$ for $k = 1, \dots, M$ and $\Delta t = T/M$ is the time step. Employing a semi-implicit time discretization for (6) gives

$$(7) \quad (I - \Delta t B) \mathbf{U}_I^{n+1} = \mathbf{U}_I^n + \Delta t F(X_I, t^n, \mathbf{U}_I^n), \quad n = 0, 1, \dots, M-1,$$

in which the identity matrix, i.e., I is of order $3N_I$, $\mathbf{U}_I^{n+1}$ is the vector of approximate values of the unknowns at $t = t_{n+1} := (n+1)\Delta t$ and at interior points X_I . Besides, $F(X_I, t^n, \mathbf{U}_I^n)$ with size $3N_I \times 1$ contains the nonlinear term appeared in the model. The BiCGSTAB algorithm with an ILU(0) preconditioner is applied to solve the linear system (7) per time step. Here, the required tolerance and the maximum number of iterations are considered to be $\text{tol} = 1e-6$ and $\text{maxit} = 100$, respectively. However, the results (not reported here for brevity) demonstrate that the proposed algorithm converges with iterations ≤ 2 for all chosen N .

V. Numerical experiment

Here is a simulation result showing the local prostate tumor growth in a square domain $\Omega = (0, 2)^2$. The coefficient of diffusion related to the phase field, i.e., λ and the nutrient diffusivity ϵ , were measured $5 \times 10^{-11} \text{ cm}^2/\text{s}$ and $2 \times 10^{-9} \text{ cm}^2/\text{s}$, respectively, in [5] and the other constant parameters are used as given in [6]. Of course, to support the experimental results, the nutrient supply, i.e., s is considered to be $(2.75 + c) \text{ g}/(L \cdot \text{day})$, in which c is a mild heterogeneity due to vasculature, and the value of s changes between $2.55 \text{ g}/(L \cdot \text{day})$ (far from the blood vessels) and $2.95 \text{ g}/(L \cdot \text{day})$ (near the blood vessels). Also, the initial condition for φ is chosen to be a small ellipsoid shape located at the center of Ω [6], and for variables $\tilde{\sigma}$ and $\tilde{p}$ are considered as follows

$$(8) \quad \tilde{\sigma}(x, y, 0) = c_{\tilde{\sigma}}^0 + c_{\tilde{\sigma}}^1 \varphi(x, y, 0),$$

$$(9) \quad \tilde{p}(x, y, 0) = c_p^0 + c_p^1 \varphi(x, y, 0),$$

where $c_{\tilde{\sigma}}^0 = 1$, $c_{\tilde{\sigma}}^1 = -0.8$, $c_p^0 = 6.2500 \times 10^{-8}$, $c_p^1 = 7.9750 \times 10^{-7}$ are chosen in non-dimensional form. Fig. 1 illustrates the numerical solutions of the prostate tumor growth, the nutrient and PSA using $N = 25961$ uniform points. In this figure, we can see the fingered tumor growth pattern

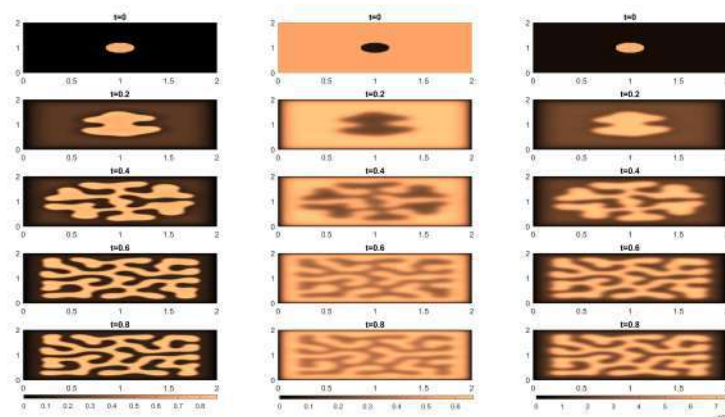


Fig. 1. The numerical solution of tumor phase field φ , nutrient $\tilde{\sigma}$ and PSA $\tilde{p}$ at different time levels using $N = 25921$ uniform nodes for $s = (2.75 + c) \text{ g}/(L \cdot \text{day})$ with a mild heterogeneity c .

as was observed in vitro 3D Matrigel culture of RWPE-1 cells [5]. As a note, the authors have previously examined some simulations to show the accuracy of the developed numerical scheme, and the rate of convergence of the method is numerically about $\mathcal{O}(\Delta t + h^3)$, where Δt and h are the time step and the fill distance of points X , respectively. But, we do not report our observations here for brevity.

PDF Compressor Free Version

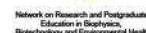


VI. Conclusion

In this article, a scaled version of the mathematical model describing a local prostate tumor growth at a tissue scale is studied numerically. Here, we have successfully applied an RBF-FD scheme in space and a semi-implicit backward differentiation formula in time to solve the proposed problem in a two-dimensional space. The main advantages of the developed numerical method are as follows. The first is not to need any adaptive algorithm to approximate the interface correctly. The second is an easy implementation of the applied meshless method in comparison with the mesh-dependent techniques, for example, the finite element method. The reason is that an RBF-FD scheme only depends on the nodes and their locations scattered in the region of the problem. Also, an iterative method, namely the BiCGSTAB algorithm with an ILU(0)-preconditioner is utilized to solve efficiently the obtained discrete scheme that is a linear system of algebraic equations with a large sparse coefficient matrix per time step.

References

- [1] A. R. Anderson, M. A. J. Chaplain, Continuous and discrete mathematical models of tumor-induced angiogenesis, *Bulletin of Mathematical Biology*, 60 (5), 1998, pp. 857-899.
- [2] G. M. Cooper, R. E. Hausman, The development and causes of cancer, *The cell: A molecular approach*, 2000, pp. 725-766.
- [3] M. Dehghan, A. Shokri, A numerical method for solution of the two-dimensional sine-Gordon equation using the radial basis functions, *Math. Comput. Simul.* 79, (3), 2008, pp. 700-715.
- [4] E. Larsson, E. Lehto, A. R. H. Heryudono, B. Fornberg, Stable computation of differentiation matrices and scattered node stencils based on Gaussian radial basis functions, *SIAM Journal of Scientific Computing*, 35 (4), 2013, pp. A2096-A2119.
- [5] G. Lorenzo, M. A. Scott, K. Tew, T. J. Hughes, Y. J. Zhang, L. Liu, G. Vilanova, H. Gomez, Tissue-scale, personalized modeling and simulation of prostate cancer growth, *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 113 (48), 2016, pp. E7663-E7671.
- [6] G. Lorenzo, M. Scott, K. Tew, T. Hughes, H. Gomez, Hierarchically refined and coarsened splines for moving interface problems, with particular application to phase-field models of prostate tumor growth, *Computer Methods in Applied Mechanics and Engineering*, 319, 2017, pp. 515-548.
- [7] A. Taleei, M. Dehghan, An efficient meshfree point collocation moving least squares method to solve the interface problems with nonhomogeneous jump conditions, *Numer. Methods Partial Differ. Equ.* 31, 2015, pp. 1031-1053.
- [8] H. Wendland, *Scattered Data Approximation*, Cambridge University Press, 2004.



Predicting the tumor-induced angiogenesis process via a weak form meshless technique

1st *Niussha Narimani¹, 2nd Mehdi Dehghan²

¹ Faculty of Mathematics and Computer Sciences, Amirkabir University of Technology, Tehran, Iran

² Faculty of Mathematics and Computer Sciences, Amirkabir University of Technology, Tehran, Iran
niussha_narimani@aut.ac.ir, n.narimani.aut@gmail.com, mdehghan@aut.ac.ir, mdehghan.aut@gmail.com

Abstract— The main aim of this paper is to numerically study a mathematical model in oncology describing the tumor-induced angiogenesis process in a two-dimensional space. The proposed model is a time-dependent system of reaction-diffusion-taxis equations showing the interactions between endothelial cell, tumor angiogenesis factor and fibronectin. Here, we have combined a semi-implicit backward formula of first-order in time and an element-free Galerkin technique in space to derive a new fully discrete problem. The capability of the developed numerical scheme is investigated by a simulation result of the endothelial cell migration in response to the tumor angiogenesis factors during angiogenesis process.

Keywords— Tumor angiogenesis process, Reaction-diffusion-taxis equations, An Element-free Galerkin method, Mathematical oncology.

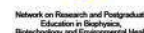
I. Introduction

The development of new blood vessels from pre-existing capillaries is called angiogenesis, which occurs in either health or disease [3]. All tissues receive nutrients from the nearest capillary to survive and grow. Fetal growth and wound healing are examples of normal angiogenesis. While the growth of cancer is an example of abnormal angiogenesis. The tumor-induced angiogenesis process begins with releasing molecules from tumor cells to send signals to surrounding normal host tissue for stimulating the growth of new blood vessels. Tumor cells for growing more need to form a new vascular network. The generated vessels penetrate the tumor tissue and deliver oxygen and nutrients for hypoxic cancer cells. Angiogenesis is an important factor in the progression and metastasis of cancer. The tumor-induced angiogenesis process can be explained briefly as given in the following steps [3]:

- (1) Producing angiogenic factors such as vascular endothelial growth factor (VEGF) by hypoxic cancer cells.
- (2) binding chemical factors to specific receptors of the endothelial cells to activate them.
- (3) invading, proliferating, and migrating of endothelial cells.
- (4) degrading of extracellular matrix and basement membrane of vessels by extracellular proteinases such as matrix metalloproteinases (MMPs).
- (5) stimulating pericyte attachment and resulting in tumor growth further.

Several mathematical models based on partial differential equations (PDEs) have been presented to explain various characteristics of tumor-induced angiogenesis. The obtained numerical results from these models give a deep insight to design cancer treatment strategies. For example, Anderson and his co-worker [1] introduced a mathematical model of tumor-induced angiogenesis based on a system of time-dependent PDEs demonstrating the interactions between endothelial-cell, tumor angiogenesis factor (TAF) and fibronectin. So far, the mentioned problem was solved numerically via

PDF Compressor Free Version



the mesh-dependent techniques such as the finite difference (FD) schemes, finite element methods (FEMs) and its adaptive form.

Among all the numerical techniques, in this article, we employ a meshless method based on combination of the moving least squares (MLS) approximation [5] and the global weak form, called an element-free Galerkin (EFG) method that was introduced by Belytschko and his co-workers [2]. This technique has the main advantage that is, it can be utilized easily to arbitrary domains via only nodal data located on the domain of the problem. This is because of using the shape functions of the MLS approximation to construct the trial and test functions. Of course, it requires a background cell for numerically computing the integral terms appearing in the weak form. However, the EFG technique can be developed to solve such a PDEs problem in a high-dimensional space easier than a mesh-dependent method, which is known as one the main advantages of meshless procedures when they are employing for solving high-dimensional problems.

Besides, a semi-implicit time stepping scheme based on backward Euler is employed to deal with the time variable. The resulting fully discrete scheme is a linear system of algebraic equations that is solved via an iterative method, i.e, the biconjugate gradient stabilized (BiCGSTAB) with a zero-fill incomplete lower-upper (ILU) preconditioner.

The organization of the paper is given as follows. In Section II, a brief discussion of the proposed model is given. In the next section, the MLS approximation is presented briefly. In Section IV, the full-discrete problem is derived. Section V illustrates a simulation result showing the process of tumor-induced angiogenesis in a two-dimensional space. Finally, we complete the paper with a conclusion.

II. A tumor-induced angiogenesis model

Here, we study the mathematical model introduced by Anderson and his co-worker [1] to understand how the angiogenesis process will happen in cancer disease. The investigated model shows the interactions between endothelial-cell, tumor angiogenesis factor (TAF) and fibronectin. Therefore, three unknown variables considered for this mathematical model are given by:

- (1) $n(\mathbf{x}, t)$: the density endothelial-cell,
- (2) $c(\mathbf{x}, t)$: the concentration of TAF,
- (3) $f(\mathbf{x}, t)$: the concentration of fibronectin,

where $(\mathbf{x}, t) \in \Omega \times [0, T]$ such that $\Omega \subset \mathbb{R}^2$ is the computational domain, and T is the final time. A reaction-diffusion-taxi model of biological process mentioned here is given by [1]

$$(1) \quad \begin{cases} \frac{\partial n}{\partial t} = \overbrace{D \nabla^2 n}^{\text{random motility}} - \nabla \cdot \left(\overbrace{\left(\frac{\chi}{1 + \alpha c} n \nabla c \right)}^{\text{chemotaxis}} - \overbrace{(\rho n \nabla f)}^{\text{haptotaxis}} \right), \\ \frac{\partial f}{\partial t} = \overbrace{\beta n}^{\text{production}} - \overbrace{\gamma n f}^{\text{uptake}}, \\ \frac{\partial c}{\partial t} = - \overbrace{\eta n c}^{\text{uptake}}, \end{cases}$$

with zero-flux boundary conditions for the endothelial cells as follows

$$(2) \quad -\mathbf{n} \cdot \left(-D \nabla n + \left(\frac{\chi}{1 + \alpha c} \nabla c + \rho \nabla f \right) \right) = 0,$$

in which $\partial\Omega$ denotes the boundary of Ω . $\mathbf{n}$ is the outward unit normal vector on $\partial\Omega$. Besides, the initial conditions for n and f are considered to be

$$(3) \quad \begin{cases} n(x, y, 0) = \exp\left(\frac{-x^2}{\varepsilon_3}\right) \sin^2(3\pi y), \\ f(x, y, 0) = k \exp\left(\frac{-x^2}{\varepsilon_2}\right), \quad (x, y) \in \Omega, \end{cases}$$

PDF Compressor Free Version

where ε_2 and ε_3 are positive constants. Moreover, the initial condition for c is as follows

$$(4) \quad c(x, y, 0) = \begin{cases} 1, & 0 \leq r \leq 0.1, \\ \frac{(v-r)^2}{(v-0.1)^2}, & 0.1 \leq r \leq 1, \end{cases}$$

where $r = ((x-1)^2 + (y-\frac{1}{2})^2)^{1/2}$.

III. The MLS approximation

In this section, the MLS approximation is briefly reviewed [5]. Let $X = \{\mathbf{x}_1, \mathbf{x}_2, \dots, \mathbf{x}_N\}$ be a set of N quasi-uniform points on a nonempty and bounded set, i.e., $\Omega \subset \mathbb{R}^d$. Also, u is a continuous real function on Ω . The MLS approximation of u can be written as follows:

$$(5) \quad u(\mathbf{x}) \approx \sum_{j \in I(\mathbf{x})} a_j(\mathbf{x}) u(\mathbf{x}_j), \quad \mathbf{x} \in \Omega,$$

in which $a_j(\mathbf{x})$ with $1 \leq j \leq |I(\mathbf{x})|$ are the shape functions of the MLS approximation obtained from minimizing the weighted discrete- ℓ_2 norm [5]. The set $I(\mathbf{x})$ is the family of indices of points in support $\mathbf{x}$ defined by

$$I(\mathbf{x}) = \{j = \{1, 2, \dots, N\} : \|\mathbf{x} - \mathbf{x}_j\|_2 \leq \delta\},$$

where δ is the radius of support domain. The MLS approximation (5) can be written in the vector form as follows

$$(6) \quad u(\mathbf{x}) \approx \mathbf{a}^T(\mathbf{x}) \mathbf{u}_X, \quad \mathbf{x} \in \Omega,$$

where

$$(7) \quad \mathbf{a}^T(\mathbf{x}) := [a_1(\mathbf{x}), a_2(\mathbf{x}), \dots, a_{|I(\mathbf{x})|}(\mathbf{x})] = \mathbf{p}^T(\mathbf{x}) (P^T W P)^{-1} P^T W,$$

and

$$\mathbf{p}^T(\mathbf{x}) = [p_1, p_2, \dots, p_Q],$$

$$P = P(\mathbf{x}) = (P_k(\mathbf{x}_j)) \in \mathbb{R}^{|I(\mathbf{x})| \times Q},$$

$$W = W(\mathbf{x}) = \text{diag}\{w(\mathbf{x}, \mathbf{x}_j)\} \in \mathbb{R}^{|I(\mathbf{x})| \times |I(\mathbf{x})|},$$

$$A(\mathbf{x}) := P^T W P,$$

$Q = \binom{m+d}{d}$. Here, the weight function, i.e., $w : \Omega \times \Omega \rightarrow \mathbb{R}$ is considered to be the Gaussian form defined by:

$$w(x, x_j) = \begin{cases} \frac{\exp(-\varepsilon^2 r^2) - \exp(-\varepsilon^2)}{1 - \exp(-\varepsilon^2)}, & 0 \leq r \leq 1, \\ 0, & r > 1, \end{cases}$$

in which $r := \|\mathbf{x} - \mathbf{x}_j\|_2 / \delta$ and ε is a positive constant (shape) parameter. As a note, the shape functions of MLS approximation have an important property that is called a stable local polynomial reproduction. Besides, at each point $\mathbf{x} \in \Omega$, $A(\mathbf{x})$ is invertible if and only if the set $I(\mathbf{x})$ is $\mathbb{P}_m(\mathbb{R}^d)$ -unisolvant [5].

IV. The numerical scheme

Here is a new fully discrete scheme of the studied mathematical model (1) with boundary condition (2). To do so, we first derive the global weak form of the problem. Then, a semi-implicit scheme based on the backward differentiation formula of first-order is used to deal with the time

PDF Compressor Free Version

variable. Hence, by dividing the time interval $[0, T]$ into M sub-intervals such that the time step is $\Delta t = T/M$, we have

$$(8) \quad \begin{cases} \int_{\Omega} n^{k+1} v d\Omega + D \Delta t \int_{\Omega} \nabla n^{k+1} \cdot \nabla v d\Omega = \int_{\Omega} n^k v d\Omega + \Delta t \int_{\Omega} \frac{\chi}{1 + \alpha c^k} n^k \nabla c^k \cdot \nabla v d\Omega, \\ \int_{\Omega} f^{k+1} v d\Omega - \beta \Delta t \int_{\Omega} n^{k+1} v d\Omega = \int_{\Omega} f^k v d\Omega - \gamma \Delta t \int_{\Omega} n^k f^k v d\Omega, \\ \int_{\Omega} c^{k+1} v d\Omega = \int_{\Omega} c^k v d\Omega - \Delta t \eta \int_{\Omega} n^k c^k v d\Omega, \end{cases}$$

for every $v \in H^1(\Omega) := \{u \in L^2(\Omega) : \frac{\partial u}{\partial x} \in L^2(\Omega)\}$ and $k = 0, 1, \dots, M-1$. Also, n^{k+1} , f^{k+1} and c^{k+1} are the approximate solutions of $n(., t^{k+1})$, $f(., t^{k+1})$ and $c(., t^{k+1})$, respectively. Now, considering the shape functions of MLS approximation as the space of trial and test functions, i.e., $V_N = \text{span}\{a_1(\mathbf{x}), a_2(\mathbf{x}), \dots, a_N(\mathbf{x})\} \subset H^1(\Omega)$, and choosing $v = a_i(\mathbf{x})$ for $i = 1, 2, \dots, N$, we then obtain the following fully discrete scheme

$$(9) \quad \begin{cases} \sum_{j \in I(\mathbf{x})} \left(\int_{\Omega} a_j(\mathbf{x}) a_i(\mathbf{x}) d\Omega + D \Delta t \int_{\Omega} \nabla a_j(\mathbf{x}) \cdot \nabla a_i(\mathbf{x}) d\Omega \right) n_j^{k+1} = \sum_{j \in I(\mathbf{x})} \left(\int_{\Omega} a_j(\mathbf{x}) a_i(\mathbf{x}) d\Omega \right) n_j^k \\ + \Delta t \left(\sum_{j \in I(\mathbf{x})} \left(\int_{\Omega} a_j(\mathbf{x}) \frac{\partial a_i(\mathbf{x})}{\partial x} d\Omega \right) \frac{\chi}{1 + \alpha c_j^k} n_j^k \frac{\partial c_j^k}{\partial x} + \sum_{j \in I(\mathbf{x})} \left(\int_{\Omega} a_j(\mathbf{x}) \frac{\partial a_i(\mathbf{x})}{\partial y} d\Omega \right) \frac{\chi}{1 + \alpha c_j^k} n_j^k \frac{\partial c_j^k}{\partial y} \right) + \\ \rho \Delta t \left(\sum_{j \in I(\mathbf{x})} \left(\int_{\Omega} a_j(\mathbf{x}) \frac{\partial a_i(\mathbf{x})}{\partial x} d\Omega \right) n_j^k \frac{\partial f_j^k}{\partial x} + \sum_{j \in I(\mathbf{x})} \left(\int_{\Omega} a_j(\mathbf{x}) \frac{\partial a_i(\mathbf{x})}{\partial y} d\Omega \right) n_j^k \frac{\partial f_j^k}{\partial y} \right), \\ \sum_{j \in I(\mathbf{x})} \left(\int_{\Omega} a_j(\mathbf{x}) a_i(\mathbf{x}) d\Omega \right) f_j^{k+1} - \beta \Delta t \sum_{j \in I(\mathbf{x})} \left(\int_{\Omega} a_j(\mathbf{x}) a_i(\mathbf{x}) d\Omega \right) n_j^{k+1} = \sum_{j \in I(\mathbf{x})} \left(\int_{\Omega} a_j(\mathbf{x}) a_i(\mathbf{x}) d\Omega \right) f_j^k \\ - \gamma \Delta t \left(\sum_{j \in I(\mathbf{x})} \left(\int_{\Omega} a_j(\mathbf{x}) a_i(\mathbf{x}) d\Omega \right) n_j^k f_j^k \right), \\ \sum_{j \in I(\mathbf{x})} \left(\int_{\Omega} a_j(\mathbf{x}) a_i(\mathbf{x}) d\Omega \right) c_j^{k+1} = \sum_{j \in I(\mathbf{x})} \left(\int_{\Omega} a_j(\mathbf{x}) a_i(\mathbf{x}) d\Omega \right) c_j^k - \Delta t \eta \left(\sum_{j \in I(\mathbf{x})} \left(\int_{\Omega} a_j(\mathbf{x}) a_i(\mathbf{x}) d\Omega \right) n_j^k c_j^k \right). \end{cases}$$

This yields the following linear system of algebraic equations

$$(10) \quad A \mathbf{U}^{k+1} = B \mathbf{U}^k + \mathbf{b}^k, \quad k = 0, 1, \dots, M-1,$$

where A , B are the coefficient matrices with size $3N \times 3N$ due to (9). Besides

$$(11) \quad \mathbf{U}^{k+1} = [n_1^{k+1}, \dots, n_N^{k+1}, f_1^{k+1}, \dots, f_N^{k+1}, c_1^{k+1}, \dots, c_N^{k+1}]^T, \quad \mathbf{U}^k = [n_1^k, \dots, n_N^k, f_1^k, \dots, f_N^k, c_1^k, \dots, c_N^k]^T,$$

and $\mathbf{b}^k$ is a vector containing nonlinear terms with size $3N \times 1$. For computing the integral terms, Ω is divided into cells Ω_i , $i = 1, 2, \dots, N_G^2$, in which the Gauss-Legendre quadrature method with $N_G \times N_G$ Gaussian points in each Ω_i is utilized in this investigation.

V. Simulation result

In this section, the process of the tumor-induced angiogenesis in a two-dimensional space is predicted by simulation result. Here, we have chosen all required constant parameters related



Network on Research and Postgraduate Education in Biophysics, Biotechnology and Environmental Health

PDF Compressor Free Version

to the proposed numerical method to be $\varepsilon = 4$, $\delta = 4h$, $h = 1/\sqrt{N}$, $N_C = 20$, $N_G = 32$ and $\Delta t = 1e - 3$. The constant parameters in the studied model are considered to be $D = 0.00035$, $\chi = 0.38$, $\rho = 0.34$, $\eta = 0.1$, $\alpha = 0.6$, $\beta = 0.05$ and $\gamma = 0.1$. In Fig. 1, the migration of endothelial cell density with both chemotaxis and haptotaxis toward circular tumor cells using Halton points is illustrated at different time levels $t = 1$ (1.5 days), $t = 2$ (3 days), $t = 15$ (22.5 days) and $t = 20$ (30 days).

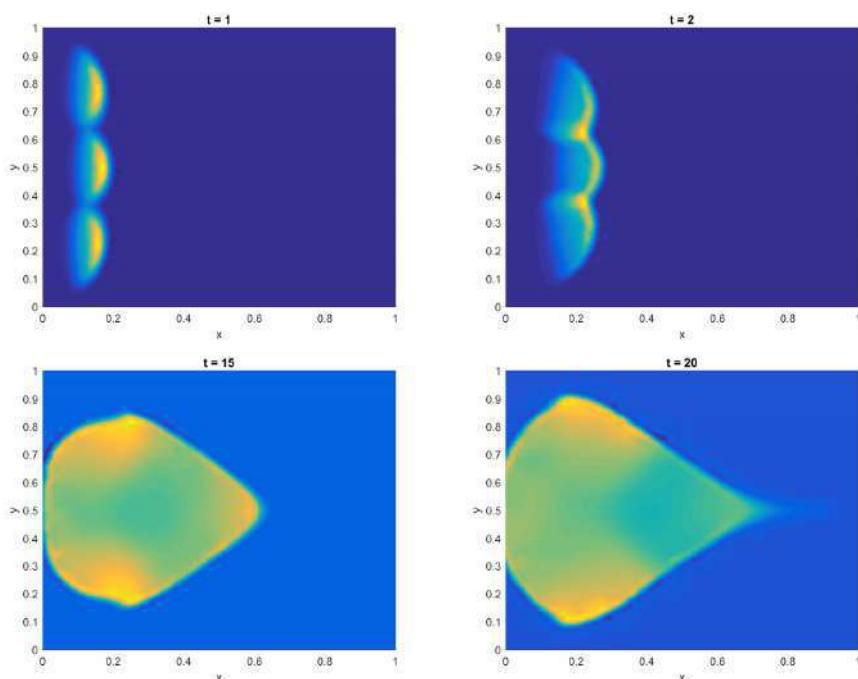


Fig. 1. Spatio-temporal evolution of endothelial cell density at $t = 1, 2, 15$ and $t = 20$.

VI. Conclusion

Deep understanding of the tumor-induced angiogenesis process has important role in curing cancer disease. Hence, in this paper, we numerically study a mathematical model based upon a reaction-diffusion-taxis equations for evaluating this biological event. A meshless method based on the global weak form in combination with a semi-implicit backward differentiation formula is used to solve the mathematical model proposed here. The new fully discrete scheme is the linear systems of algebraic equations with a large sparse coefficient matrix at each time step that is solved using an iterative method, namely the biconjugate gradient stabilized with a zero-fill incomplete lower-upper preconditioner. A numerical example is also investigated to show the migration of endothelial cell to tumor cells.

References

- [1] A. R. A. Anderson, M. A. J. Chaplain, Continuous and discrete mathematical models of tumor-induced angiogenesis, Bull. Math. Biol. 60, 1998, pp. 857-900.
- [2] T. Belytschko, Y. Y. Lu, L. Gu, Element free Galerkin methods, Int. J. Numer. Methods Eng. 37, 1994, pp. 229-256.
- [3] P. Carmeliet, R. K. Jain, Review article angiogenesis in cancer and other diseases, Nature, 407, 2000, pp. 249-257.
- [4] M. Abbaszadeh, M. Dehghan, Investigation of heat transport equation at the microscale via interpolating element-free Galerkin method, Eng. Comput. 2021, <https://doi.org/10.1007/s00366-021-01425-4>.
- [5] H. Wendland, Scattered Data Approximation, Cambridge university press, USA, 2005.

A meshless computational technique to deal with a generalized anomalous electrodiffusion of ions in spiny dendrites

1st Sayyed Mahmood Zabetzadeh¹

¹ Department of Mathematics, Payame Noor University, PO Box 19395-3697 Tehran, Iran
zabetzadeh@yahoo.com

Abstract— The purpose of the current work is to develop an efficient computational technique for solving two dimensional time fractional distributed order nonlinear cable equation in sense of Riemann–Liouville fractional derivatives. The proposed method is based on space-time radial basis functions collocation approach. In our implementation, two simple and efficient numerical integral quadratures are employed to approximate the integrals appearing in the model and fractional derivatives of RBFs. Some numerical experiments have been performed to verify the accuracy and performance of the proposed method. The results demonstrate the high performance of the approach to deal with the proposed complicated mathematical model of neuronal dynamics.

Keywords— *Anomalous electrodiffusion of ions, Time fractional distributed order nonlinear cable equation, space-time meshfree method, radial basis functions, Gauss-Jacobi quadrature.*

I. Introduction

Fractional calculus has been widely used in various applications in science and engineering. It can describe successfully many phenomena, especially anomalous processes, in engineering, physics, chemistry, biology and even economics. Fractional differential equations are more appropriate for the description of memorial and hereditary properties of various materials and processes than the previously used integer order models.

No long ago, the theory of fractional calculus is used to extend the modeling capabilities of many mathematical models in bioengineering. The cable equation is one of the most fundamental mathematical models in the neuroscience. Indeed the cable equation is derived from the Nernst–Planck equation which has been used in modeling the electrodiffusion of ions in smooth homogeneous cylinders. Nevertheless, the standard Nernst–Planck equation and its simplification, the classical cable equation, cannot exactly describe the anomalous diffusion processes in biological systems (e.g., anomalous electrodiffusion of ions in spiny dendrites). Recently, the fractional forms of the Nernst–Planck and cable equations for describing anomalous electrodiffusion of ions in spiny dendrites have been introduced, and it has been shown that the new fractional models are better than their traditional forms. Very recently, some generalized versions of fractional cable equations in both linear and nonlinear cases have been introduced [1, 2, 3].

In the current work, we will consider a new form of two-dimensional time fractional distributed order nonlinear cable equation as follows [4]:

$$(1) \quad \frac{\partial v(\mathbf{x}, t)}{\partial t} = \int_0^1 \omega_1(\alpha) {}^R D_t^{1-\alpha} \Delta v(\mathbf{x}, t) d\alpha - \int_0^1 \omega_2(\beta) {}^R D_t^{1-\beta} v(\mathbf{x}, t) d\beta + g(v) + F(\mathbf{x}, t), \mathbf{x} \in \Omega, 0 < t \leq T,$$

PDF Compressor Free Version

with Dirichlet boundary and initial conditions:

$$(2) \quad \begin{aligned} v(\mathbf{x}, t) &= h(\mathbf{x}, t), \quad \mathbf{x} \in \partial\Omega, \quad t \in [0, T], \\ v(\mathbf{x}, 0) &= 0, \quad \mathbf{x} \in \Omega, \end{aligned}$$

where Ω is a convex spatial domain on $\mathbb{R}^2$, $\omega_1(\alpha)$ and $\omega_2(\beta)$ are two positive functions in terms of α , β , respectively. Furthermore, $F(\mathbf{x}, t)$ and $h(\mathbf{x}, t)$ are given sufficiently smooth functions, $g(v)$ is a nonlinear source function with respect to v and ${}_0^R D_t^{1-\beta} v(\mathbf{x}, t)$ denotes the Riemann–Liouville fractional derivative of order $1 - \beta$ with respect to t which is defined as follows:

$${}_0^R D_t^{1-\beta} v(\mathbf{x}, t) = \frac{1}{\Gamma(\beta)} \frac{\partial}{\partial t} \int_0^t \frac{v(\mathbf{x}, \tau)}{(t - \tau)^{1-\beta}} d\tau, \quad 0 < \beta < 1.$$

Since finding an analytical solution for this problem is a very difficult or often impossible task, finding the approximate solution is seems necessary. So, in the current work, an efficient numerical technique based on global meshless RBFs collocation method, without time discretization, would be discussed and formulated to approximate the solution of (1).

At the first step, the following Gauss quadrature rule is employed to approximate two integrals which are appearing in (1):

$$(3) \quad \int_a^b f(z) dz = \int_{-1}^1 \psi(u) du \approx \sum_{k=1}^m w_k \psi(u_k),$$

where $\psi(u) = \frac{b-a}{2} f\left(\frac{(b-a)u}{2} + \frac{b+a}{2}\right)$, $z = \frac{1}{2}[(b-a)u + (b+a)]$ and u_k and w_k are Gauss quadrature points and weights, respectively. By using the relation (3), the governing problem (1) can be approximated as:

$$(4) \quad \frac{\partial v(\mathbf{x}, t)}{\partial t} = \frac{1}{2} \sum_{k=1}^m w_k \mathbb{F}_k(\mathbf{x}, t) - \frac{1}{2} \sum_{k=1}^m w_k \mathbb{G}_k(\mathbf{x}, t) + g(v) + F(\mathbf{x}, t), \quad \mathbf{x} \in \Omega, t \in (0, T],$$

where $\mathbb{F}_k(\mathbf{x}, t) = \omega_1\left(\frac{u_k+1}{2}\right) {}_0^R D_t^{1-\frac{u_k+1}{2}} \Delta v(\mathbf{x}, t)$ and $\mathbb{G}_k(\mathbf{x}, t) = \omega_2\left(\frac{u_k+1}{2}\right) {}_0^R D_t^{1-\frac{u_k+1}{2}} v(\mathbf{x}, t)$.

II. spase-time meshfree RBFs collocation method

As observed in recent years, various meshless modeling techniques based on the radial basis functions(RBFs), especially meshfree RBFs collocation method, have been introduced and developed to numerically investigate and simulate the behavior of many complicated physical models. These methods can be applied for irregular and high dimensional spatial domains, because these processes don't require to mesh the domain such as mesh-based methods and instead of them, a set of scattered data points on the domain is considered. In addition, there are an interesting and significant extension of the RBFs concept under the heading spase-time RBF collocation method. The main idea in this method is introduced by Myers et.al. in [5]. They define the interpolation function on generalized domain $\Omega \times [0, T]$. After that, this idea is developed as spase-time RBF collocation method for solving some partial differential equations. The main aim of this paper is to develop this approach to discretize the multi-term time fractional model (4). So, the three-dimensional domain $\Omega_{new} = \Omega \times [0, T]$ is considered as the new spase-time domain. We start the meshless method with selecting the primary spatial-time domain by a set of regularly or irregularly distributed field nodes $\{\mathbf{x}_j\}_{j=1}^N = \{(x_j, y_j, t_j)\}_{j=1}^N$ as the center points. Now, the unknown function $v(\mathbf{x})$ is approximated through:

$$(5) \quad v(\mathbf{x}) \approx \hat{v}(\mathbf{x}) = \sum_{j=1}^N c_j \varphi_j(\mathbf{x}),$$

where the coefficients c_j are unknown should be determined and $\varphi_j(\mathbf{x})$ denotes a RBF centered at the $\mathbf{x}_j$. Now, for computing the unknown coefficients, the given data set $\{\mathbf{x}_j\}_{j=1}^N$ is separated into three different sets, $\chi_I = \{\mathbf{x}_i\}_{i=1}^{N_I}$ a set of interior nodes in the 3D domain, $\chi_N = \{\mathbf{x}_i\}_{i=1}^{N_B}$ a set of boundary nodes on the 3D domain except for the level $t = 0$ and $\chi_{t_0} = \{\mathbf{x}_i\}_{i=1}^{N_{t_0}} =$

PDF Compressor Free Version

$\{(x_i, y_i, 0) | (x_i, y_i) \in \Omega\}$ such that $N_I + N_B + N_{t_0} = N$. Now by substituting the representation (5) into (4), for all of the interior points $\mathbf{x}_j, j = 1, \dots, N_I$ yield:

$$(6) \quad \sum_{j=1}^N \left[\frac{\partial \varphi_j(\mathbf{x}_i)}{\partial t} - \frac{1}{2} \sum_{k=1}^m w_k \mathbb{H}_k(\mathbf{x}_i) \right] c_j + g \left(\sum_{j=1}^N c_j \varphi_j(\mathbf{x}_i) \right) = F(\mathbf{x}_i) \quad , i = 1, \dots, N_I,$$

where $\mathbb{H}_k(\mathbf{x}_i) = \omega_1 \left(\frac{u_k+1}{2} \right) {}^R D_t^{1-\frac{u_k+1}{2}} \Delta \varphi_j(\mathbf{x}_i) - \omega_2 \left(\frac{u_k+1}{2} \right) {}^R D_t^{1-\frac{u_k+1}{2}} \varphi_j(\mathbf{x}_i)$. In order to approximate the fractional derivative of RBFs in (6), the Gauss-jacobi quadrature rule is employed.

A. Fractional derivative of RBFs

Remark I: Another well known type of fractional derivative, so called Caputo derivative, is defined as follows:

$${}_0^C D_t^\gamma v(\mathbf{x}, t) = \frac{1}{\Gamma(1-\gamma)} \int_0^t \frac{\partial v(\mathbf{x}, \tau)}{\partial \tau} \frac{d\tau}{(t-\tau)^\gamma}, \quad 0 < \gamma < 1.$$

According to the relation between the Riemann–Liouville fractional derivative and the Caputo fractional derivative, for $0 < \gamma < 1$, we have:

$$(7) \quad {}^R D_t^\gamma v(\mathbf{x}, t) = {}_0^C D_t^\gamma v(\mathbf{x}, t) + \frac{v(\mathbf{x}, 0)t^{-\gamma}}{\Gamma(1-\gamma)}.$$

It should be noted that by replacing (7) in (6), the multi-term fractional cable equation is transformed in terms of Caputo fractional derivatives.

Remark II: Gauss–Jacobi quadrature can be used to approximate integrals of the form $\int_{-1}^1 (1-z)^\alpha (1+z)^\beta f(z) dz$, where f is a smooth function on $[-1, 1]$ and $\alpha, \beta > -1$. The Gauss–Jacobi quadrature rule on n points has the form:

$$(8) \quad \int_{-1}^1 (1-z)^\alpha (1+z)^\beta f(z) dz \approx \sum_{k=1}^n w_k \cdot f(z_k),$$

where z_k and w_k are Gauss–Jacobi quadrature points and weights, respectively. Indeed, z_k are the roots of the $P_n^{(\alpha, \beta)}$ Jacobi polynomial of degree n and:

$$w_k = 2^{\alpha+\beta+1} \frac{\Gamma(\alpha+n+1)\Gamma(\beta+n+1)}{n! \Gamma(\alpha+\beta+n+1) (1-z_k^2) [P_n^{(\alpha, \beta)'}(z_k)]^2}.$$

Moreover, the rule is exact for polynomials of degree up to $2n-1$.

Now, According to definition of Caputo fractional derivative, for radial basis function φ in $\mathbb{R}^3$, we have ($0 < \gamma < 1$):

$$\begin{aligned} ({}_0^C D_t^\gamma \varphi)(x, y, t) &= \frac{1}{\Gamma(1-\gamma)} \int_0^t \frac{\varphi'(\tau)}{(t-\tau)^\gamma} d\tau \\ &= \frac{1}{\Gamma(1-\gamma)} \int_0^t \eta^{-\gamma} \frac{\partial \varphi(\sqrt{(x-x_j)^2 + (y-y_j)^2 + (\tau-t_j)^2})}{\partial \tau} \Big|_{\tau=t-\eta} d\eta, \end{aligned}$$

where $\eta = t - \tau$. Using the change of variable $\eta = \frac{t}{2}(1 + \xi)$, last relation is converted to:

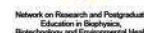
$$({}_0^C D_t^\gamma \varphi)(x, y, t) = \frac{(\frac{t}{2})^{1-\gamma}}{\Gamma(1-\gamma)} \int_{-1}^1 (1+\xi)^{-\gamma} \frac{\partial \varphi(\sqrt{(x-x_j)^2 + (y-y_j)^2 + (\tau-t_j)^2})}{\partial \tau} \Big|_{\tau=t-\frac{t}{2}(1+\xi)} d\xi.$$

Appearing integral in the final relation has a structure similar to (8) with $\alpha = 0$ and $\beta = -\gamma$. So, it can be approximated through the Gauss–Jacobi quadrature rule:

$$(9) \quad ({}_0^C D_t^\gamma \varphi)(x, y, t) \approx \frac{(\frac{t}{2})^{1-\gamma}}{\Gamma(1-\gamma)} \sum_{k=1}^n w_k f(x, y, \xi_k),$$

in which:

$$f(x, y, \xi) = \frac{\partial \varphi(\sqrt{(x-x_j)^2 + (y-y_j)^2 + (\tau-t_j)^2})}{\partial \tau} \Big|_{\tau=t-\frac{t}{2}(1+\xi)}.$$



PDF Compressor Free Version

Moreover, the Dirichlet boundary and initial conditions should be imposed separately. So, by substituting (5) in (2) for any boundary nodes $\{\mathbf{x}_i\}_{i=1}^{N_B}$ and initial nodes $\{\mathbf{x}_i\}_{i=1}^{N_{t_0}}$, we have:

$$(10) \quad \begin{aligned} \sum_{j=1}^N c_j \varphi_j(\mathbf{x}_i) &= h(\mathbf{x}_i), \quad i = 1, \dots, N_B, \\ \sum_{j=1}^N c_j \varphi_j(x_i, y_i, 0) &= 0, \quad i = 1, \dots, N_{t_0}. \end{aligned}$$

By appending equations in (6) and (10), a nonlinear square system of algebraic equations is obtained. From solving only one system, the solutions in all field nodes are computed simultaneously. In our numerical implementation to deal with the resulting nonlinear system, an efficient predictor-corrector algorithm is performed [6].

III. Numerical results

In this section, the performance and accuracy of the proposed computational technique to solve the problem(1) are verified. In the numerical implementation, Gaussian (G) and generalized multiquadric (GMQ) RBFs are used as the shape functions. These functions are defined as follows:

$$\mathcal{R}_1(r) = e^{-c^2 r^2}, \quad \mathcal{R}_2(r) = (r^2 + c^2)^{2.5}.$$

These functions depend on $\mathbf{x}$ through the radial variable $r = \sqrt{(x - x_j)^2 + (y - y_j)^2 + (t - t_j)^2}$ which denotes the Euclidean distance between the point of interest $\mathbf{x} = (x, y, t)$ and a field node $\mathbf{x}_j = (x_j, y_j, t_j)$ in three dimensional space. The real number c is so called shape parameter. This free parameter has important and influential role to improve the accuracy and stability of the computational methods.

In our process, the 9-point Gauss quadrature rule and Gauss-Jacobi quadrature rule are employed to approximate the integrals and fractional derivatives numerically. In our computational process, both regularly and irregularly distributed field nodes in the computational domain are used as the field and collocation nodes. Furthermore, two kinds of error measures, absolute error (ϵ_∞) and root mean square error ($RMSE$):

$$\epsilon_\infty = \|v(\mathbf{x}) - \hat{v}(\mathbf{x})\|_\infty, \quad RMSE = \frac{1}{\sqrt{N}} \|v(\mathbf{x}) - \hat{v}(\mathbf{x})\|_2,$$

are considered for the assessment of the accuracy of the proposed numerical technique, where $v(\mathbf{x})$ and $\hat{v}(\mathbf{x})$ present the exact and approximate solutions, respectively.

A. example1

As the first example, we consider the following two dimensional time fractional distributed order cable equation[4]:

$$\begin{cases} \frac{\partial v(\mathbf{x}, t)}{\partial t} = \int_0^1 \Gamma(3 + \alpha) {}^R D_t^{1-\alpha} \Delta v(\mathbf{x}, t) d\alpha - \int_0^1 \Gamma(3 + \beta) {}^R D_t^{1-\beta} v(\mathbf{x}, t) d\beta \\ \quad + (3t^2 + 6(1 + 8\pi^2) \frac{t^3 - t^2}{\ln t}) \sin(2\pi x) \sin(2\pi y), \quad \mathbf{x} \in \Omega, \quad t \in (0, 1], \\ v(\mathbf{x}, t) = t^3 \sin(2\pi x) \sin(2\pi y), \quad \mathbf{x} \in \partial\Omega, \quad t \in [0, 1], \\ v(\mathbf{x}, 0) = 0, \quad \mathbf{x} \in \Omega, \end{cases}$$

where the spatial domain is the given polygonal domain as shown in Figure (1). The analytical solution of the problem is $v(x, y, t) = t^3 \sin(2\pi x) \sin(2\pi y)$. Now, the presented numerical method is implemented to solve the model. The numerical results are reported in Table(I). The results are obtained by letting $N = 4029$ and $N = 7879$ evaluation nodes in the cases of regular and irregular distributed nodes, respectively.

A.1. example2. In this example, we consider the following nonlinear model on the square domain $\Omega = [0, 1]^2$ [4]:

$$\frac{\partial v(\mathbf{x}, t)}{\partial t} = \int_0^1 \Gamma(3 + \alpha) {}^R D_t^{1-\alpha} \Delta v(\mathbf{x}, t) d\alpha - \int_0^1 \Gamma(3 + \beta) {}^R D_t^{1-\beta} v(\mathbf{x}, t) d\beta + g(v) + F(\mathbf{x}, t), \quad \mathbf{x} \in \Omega, \quad 0 < t \leq 1,$$

where $v(x, t)$ and $F(\mathbf{x}, t)$ are the same as example1 and the nonlinear term is taken as $g(u) = u - u^3$. The suggested numerical technique is employed for solving the current model. Computational errors

PDF Compressor Free Version

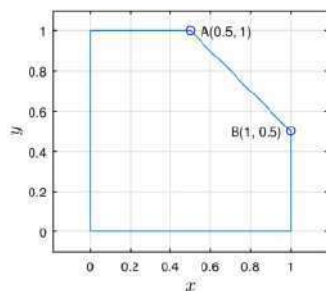


Fig. 1. Considered spatial domain in example1.

Table I. Errors estimate for various RBFs with regular and irregular distributed nodes for example1.

	G		GMQ	
	ϵ_{∞}	$RMSE$	ϵ_{∞}	$RMSE$
Regular distributed nodes	5.5828×10^{-4}	8.4630×10^{-5}	6.8041×10^{-4}	9.9616×10^{-5}
Irregular distributed nodes	2.9275×10^{-4}	2.0069×10^{-5}	6.3640×10^{-4}	4.9478×10^{-5}

are presented in Table(II). The computed results are obtained using $N = 4096$ and $N = 4998$ field nodes in the cases of regular and irregular distributed nodes, respectively.

The tables indicate that the presented method is successful for solving the two-dimensional time

Table II. Errors estimate for various RBFs with regular and irregular distributed nodes for example2.

	G		GMQ	
	ϵ_{∞}	$RMSE$	ϵ_{∞}	$RMSE$
Regular distributed nodes	2.0304×10^{-4}	4.2286×10^{-5}	4.2112×10^{-4}	8.6650×10^{-5}
Irregular distributed nodes	6.4497×10^{-5}	1.0385×10^{-5}	2.2435×10^{-4}	1.6552×10^{-5}

fractional distributed order cable equations.

References

- [1] S. M. Zabetzadeh and H. R. Ghehsareh, "A numerical simulation of anomalous electro-diffusion of ions in spiny dendrites using a local Petrov - Galerkin method," *Mathematical Researches* 7(2). 2021, pp. 325-346.
- [2] H. R. Ghehsareh, M. S. Seidzadeh and S. K. Etesami, "Numerical simulation of a generalized anomalous electro-diffusion process in nerve cells by a localized meshless approach in Pseudospectral mode," *Electronic Networks, Devices and Fields* 33, no. 6. 2020.
- [3] N. H. Sweilam and S. M. AL-Mekhlafi, "A novel numerical method for solving the 2-D time fractional cable equation," *Eur. Phys. J. Plus* .2019. 134: 323.
- [4] X. Gao a, F. Liu, H. Li, Y. Liu, I. Turner and B. Yin, "A novel finite element method for the distributed-order time fractional Cable equation in two dimensions," *Computers and Mathematics with Applications* 80. 2020 ,pp. 923-939.
- [5] B. E. Myers, S. De. Iaco, D. Posa and L. De. Cesare, "Space-Time Radial Basis functions," *Computers and Mathematics with Applications* 43. 2002, pp. 539-549.
- [6] M. Ilati and M. Dehghan, "Application of direct meshless local Petrov-Galerkin (DMLPG) method for some Turing-type models," *Eng. Comput.* 33(1).2017, pp 107-124.

PDF Compressor Free Version



Posters



A stochastic model for spread of Covid-19 based on the impact of different safety protocols

Afshin Babaei*, Seddigheh Banihashemi

Department of Applied Mathematics, University of Mazandaran, Babolsar, Iran

babaei@umz.ac.ir

Abstract— In this work, a stochastic mathematical model for the transmission of Coronavirus disease is investigated to study the effect of different safety protocols, for instance, social-distancing, mask use and quarantine on the spread of this virus. For this purpose, the details of the proposed deterministic COVID-19 model and its stochastic version are described. Finally, numerical solutions are determined by using a collocation approach to illustrate the impact of different parameters on the dynamics of the disease.

Keywords—Stochastic model, COVID-19, Reproduction number, Numerical simulation, Collocation method

I. Introduction

In recent two years, a group of viruses, called Coronavirus, has caused many issues for human beings all over the world. Hence, many mathematical and biological studies are presented to investigate the dynamics of COVID-19 and the results have been published as scientific papers. For examples [1, 2, 3, 4] are some works in the field of mathematical modeling and numerical simulations for this disease.

In this paper, we focus on the following stochastic COVID-19 model

$$(1) \quad \begin{cases} dS = \left(\Lambda - (\lambda + \mu)S \right) dt - \frac{\sigma_1}{\beta} \lambda S dB_1(t), \\ dE = \left(\lambda S - (c + \mu)E \right) dt + \frac{\sigma_1}{\beta} \lambda S dB_1(t), \\ dI = \left(c\rho(1-q)E + \varphi\bar{\rho}Q + \alpha_I A - (\gamma_I + \delta_I + \mu_I + \mu)I \right) dt + \sigma_2 A dB_2(t), \\ dA = \left(c(1-\rho)(1-q)E + \alpha_A Q - (\alpha_I + \gamma_A + \mu)A \right) dt - \sigma_2 A dB_2(t), \\ dQ = \left(cqE - (\alpha_A + \varphi\bar{\rho} + \mu)Q \right) dt, \\ dH = \left(\delta_I I - (\gamma_H + \mu_I + \mu)H \right) dt - \sigma_3 H dB_3(t), \\ dR = \left(\gamma_I I + \gamma_A A + \gamma_H H - \mu R \right) dt + \sigma_3 H dB_3(t). \end{cases}$$

In this model, S, E, I, A, Q and H represent the following categories, individuals susceptible or exposed to the virus and never infected before, the individuals that have been newly-infected but that are still not sick and cannot transmit infection, the infectious individuals with symptoms, the infectious individuals, that are not yet symptomatic, the infectious individuals that are with slight symptoms and hence at home quarantine, the infectious individuals that are hospitalized and the recovered individuals from the disease, respectively. It is necessary to mention that we have

$$N(t) = S(t) + E(t) + I(t) + A(t) + Q(t) + H(t) + R(t).$$

PDF Compressor Free Version

The force of infection, λ , is defined by

$$\lambda = \beta(1 - \varepsilon_m c_m) \frac{I + \theta A}{N - \theta_q(Q + H)},$$

where β is the effective contact rate, c_m is the proportion of people who use masks, ε_m represents the effect of using mask to prevent catching the infection by susceptible individuals, θ shows the transmission rate and $0 \leq \theta_q \leq 1$ is the efficacy of quarantine and hospitalization admission in preventing virus transmission. Moreover, c shows the contact rate, q represents the rate of quarantine for exposed persons. Λ is the birth rate. δ_I displays the transition rate from the symptomatic infected category to the quarantined infected category. γ_I and γ_A are the recovery rates of symptomatic infected persons and asymptomatic infected persons, respectively. γ_H is the recovery rate of individuals in the class H. Also, α_A and α_I show the movement rate from the class Q to the class A and the transition rate from A to the class I. ρ and μ_I represent the symptoms rate among infected individuals and the mortality rate due to Coronavirus. φ , $\bar{\rho}$ and μ represent the proportion of infected individuals with symptoms in quarantine, the movement rate from the category Q to I and the natural death rate, respectively.

In this stochastic model $B_i(t)$, $i = 1, 2, 3$ are standard Brownian motions [5] and σ_i , $i = 1, 2, 3$ are the intensities of environmental oscillations that $\sigma_i^2 > 0$.

II. Analysis of the model

In the model (1), when $\sigma_i = 0$, $i = 1, 2, 3$, then the deterministic COVID-19 model is obtained. In this case, the disease free equilibrium point can be determined as

$$E^0 = \left(\frac{\Lambda}{\mu}, 0, 0, 0, 0, 0, 0\right)^T.$$

To survey the transmissibility of the disease, we need to get the basic reproduction number R_0 . For the deterministic COVID-19 model, this number can be specified as

$$(2) \quad R_0 = \frac{\varpi c}{\gamma \eta \xi (c + \mu)} \left(\xi \bar{\rho} + \eta \theta \tilde{\beta} + q \bar{\delta} \right),$$

where $\tilde{\theta} = (1 - \rho)(1 - q)$ and

$$\begin{aligned} \gamma &= \alpha_I + \gamma_A + \mu, & \eta &= \delta_I + \gamma_I + \mu_I + \mu, & \xi &= \varphi \bar{\rho} + \alpha_A + \mu, \\ \bar{\rho} &= \gamma \rho (1 - q) + \tilde{\theta} \alpha_I, & \tilde{\beta} &= \xi \tilde{\theta} + q \alpha_A, & \bar{\delta} &= \alpha_A \alpha_I + \gamma \varphi \bar{\rho}. \end{aligned}$$

Also, the endemic equilibrium $E_* = (S^*, E^*, I^*, A^*, Q^*, H^*, R^*)^T$ is determined by

$$\begin{aligned} S^* &= \Psi_S E^*, & I^* &= \Psi_I E^*, \\ Q^* &= \Psi_Q E^*, & H^* &= \Psi_H E^*, \\ A^* &= \Psi_A E^*, & R^* &= \Psi_R E^*, \end{aligned}$$

where

$$E^* = \frac{\Lambda(\Lambda R_0 - \mu)}{(c + \mu)(\Lambda R_0 - \mu) + (1 - \theta_q)(\Psi_Q + \Psi_H) + \Psi_I + \Psi_R + \mu^2 + 1},$$

and

$$\begin{aligned} \Psi_S &= \frac{c + \mu}{\lambda}, & \Psi_Q &= \frac{cq}{\xi}, \\ \Psi_A &= \frac{c}{\xi \gamma} (\dot{\alpha} \xi + \alpha_A q), & \Psi_I &= \frac{c}{\eta \xi \gamma} \left(\dot{\theta} \xi \gamma + \varphi \bar{\rho} q \gamma + \alpha_I \xi \dot{\alpha} + \alpha_A \alpha_I q \right), \\ \Psi_H &= \frac{\delta_I}{\omega} \Psi_I, & \Psi_R &= \frac{1}{\mu} \left(\gamma_A \Psi_A + \left(\gamma_I + \frac{\gamma_H \delta_I}{\zeta} \right) \Psi_I \right). \end{aligned}$$

PDF Compressor Free Version

Table I. The parameter values in the stochastic COVID-19 model (1).

Parameter	Value	Parameter	Value	Parameter	Value
Λ	$\mu \times N(0)$	γ_H	0.11624	α_I	0.078
β	0.8648	α_A	0.059	ρ	0.86834
c	14.781	c_m	0.0546	μ_I	0.01
θ	0.5944	ε_m	0.5	θ_q	1
q	1.8887×10^{-7}	φ	0.05	$\bar{\rho}$	0.1259
δ_I	0.13266	γ_I	0.33029	μ	$\frac{1}{69.5}$
γ_A	0.13978				

III. Numerical Simulations

In this section, some numerical results are provided to show the behaviors of different disease classes in the proposed COVID-19 model. The numerical solution of this system is obtained using a stepwise collocation approach based on the Legendre polynomials [6].

All the employed values of the parameters are described in Table I. Also, the initial conditions are considered as:

$$S(0) = 11081739, \quad E(0) = 106.2642, \quad I(0) = 27.676, \quad A(0) = 53.839, \\ Q(0) = 1.1642, \quad H(0) = 1, \quad R(0) = 2.$$

Figures 1 shows the endemic equilibrium E_* and the trajectories of the solution for the cases $R_0 = 0.7730 < 1$ with $\beta = 0.36$ and for the cases $R_0 = 1.8569 > 1$ with $\beta = 0.8648$, when $\sigma_1 = \sigma_2 = \sigma_3 = 0$. Figure 2 displays the reproduction number R_0 for several values of $\beta \in [0, 1]$ (up) and $c_m \in [0, 1]$ (down) with $\sigma_1 = \sigma_2 = \sigma_3 = 0$. Figures 3 shows the trajectories of $I(t)$, $Q(t)$ for the stochastic model with $\sigma_1 = 0.2$, $\sigma_2 = 0.15$, $\sigma_3 = 0.22$ and different values of q . Also, Figure 4 shows the trajectories of $I(t)$, $Q(t)$ for the stochastic model (left) with $\sigma_1 = 0.15$, $\sigma_2 = 0.24$, $\sigma_3 = 0.36$ with different values of c_m . Figure 5 displays the trajectories of $I(t)$, $A(t)$, $Q(t)$ and $H(t)$ for the stochastic model with $\sigma_1 = 0.3$, $\sigma_2 = 0.2$, $\sigma_3 = 0.15$ and different values of β .

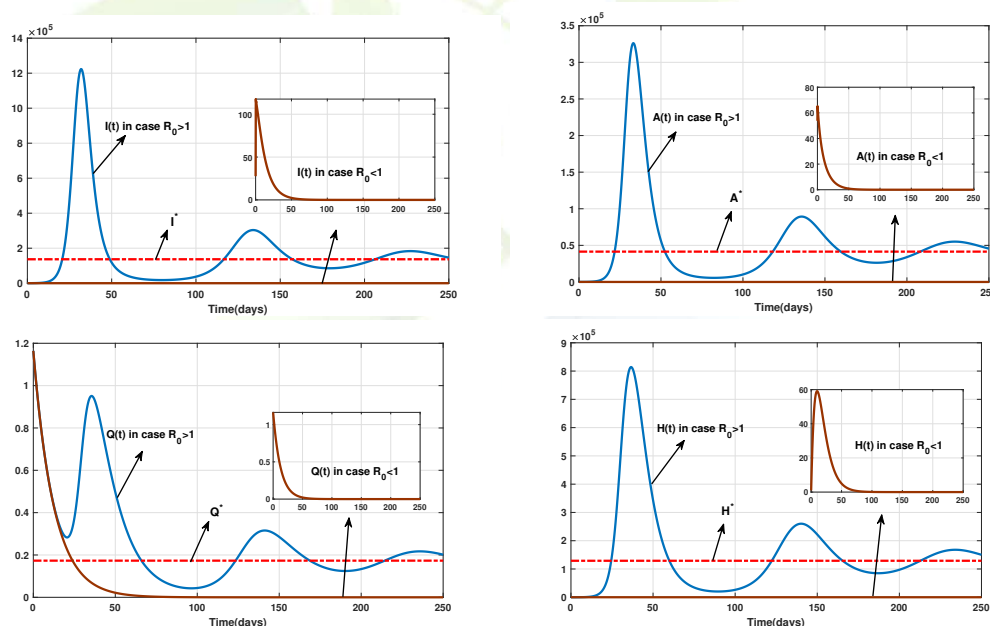


Fig. 1. The trajectories of the solution for the cases $R_0 < 1$ and $R_0 > 1$, when $\sigma_1 = \sigma_2 = \sigma_3 = 0$.

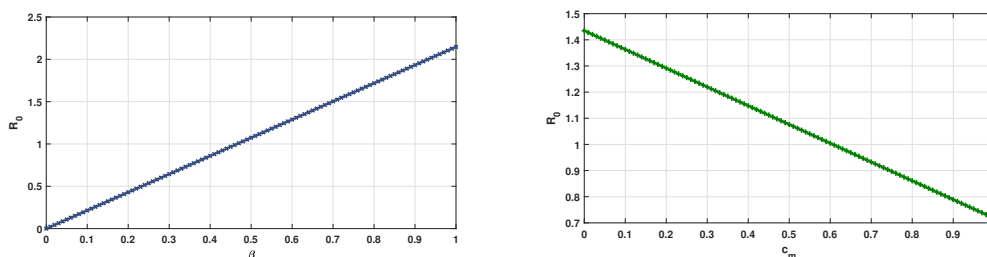


Fig. 2. Reproduction number R_0 for several values of $\beta \in [0, 1]$ (up) and $c_m \in [0, 1]$ (down).

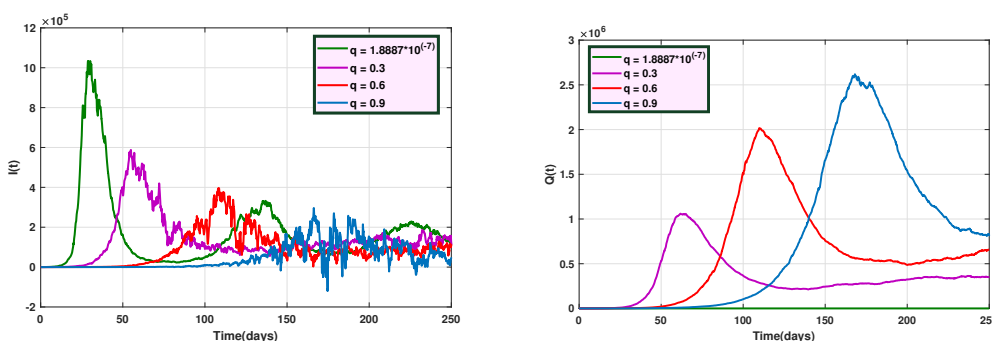


Fig. 3. Graphs of trajectories of $I(t)$ and $Q(t)$ for the stochastic model with different values of q .

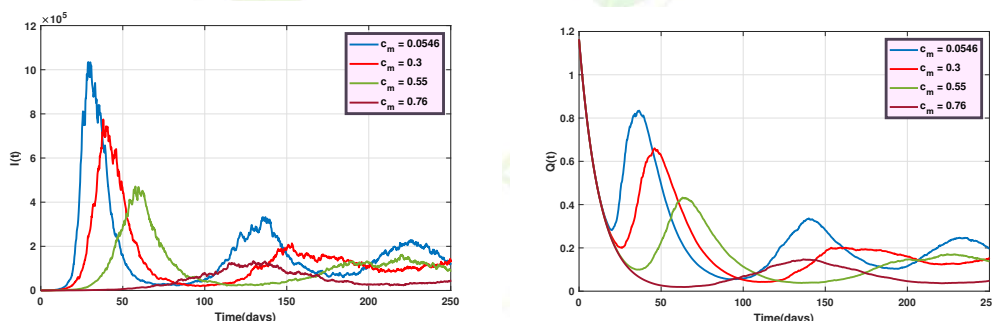


Fig. 4. The trajectories of $I(t)$, $Q(t)$ for the stochastic model with different values of c_m .

References

- [1] M. Ali, S.T.H. Shah, M. Imran, A. Khan, "The role of asymptomatic class, quarantine and isolation in the transmission of COVID-19," Journal of Biological Dynamics, vol. 14, pp. 389–408, 2020.
- [2] A. Babaei, M. Ahmadi, H. Jafari, A. Liya, , "A mathematical model to examine the effect of quarantine on the spread of coronavirus," Chaos, Solitons and Fractals, vol. 142, 110418, 2021.
- [3] S.E. Eikenberry, M. Mancuso, E. Iboi, T. Phan, K. Eikenberry, Y. Kuang, E. Kostelich, A.B. Gumel, "To mask or not to mask: Modeling the potential for face mask use by the general public to curtail the COVID-19 pandemic", Infectious Disease Modelling, vol. 5, pp. 293–308, 2020.
- [4] F. Ndairou, I. Area, J.J. Nieto, D.F.M. Torres, "Mathematical modeling of COVID-19 transmission dynamics with a case study of Wuhan", Chaos, Solitons, and Fractals, vol. 135, 109846, 2020.
- [5] O. Ovidiu, An Informal Introduction to Stochastic Calculus with Applications, World Scientific, Singapore, 2015.
- [6] L. He, S. Banihashemi, H. Jafari, A. Babaei, "Numerical treatment of a fractional order system of nonlinear stochastic delay differential equations using a computational scheme", Chaos, Solitons and Fractals, vol. 149, 111018, 2021.

PDF Compressor Free Version



Network on Research and Postgraduate Education in Biophysics, Biotechnology and Environmental Health

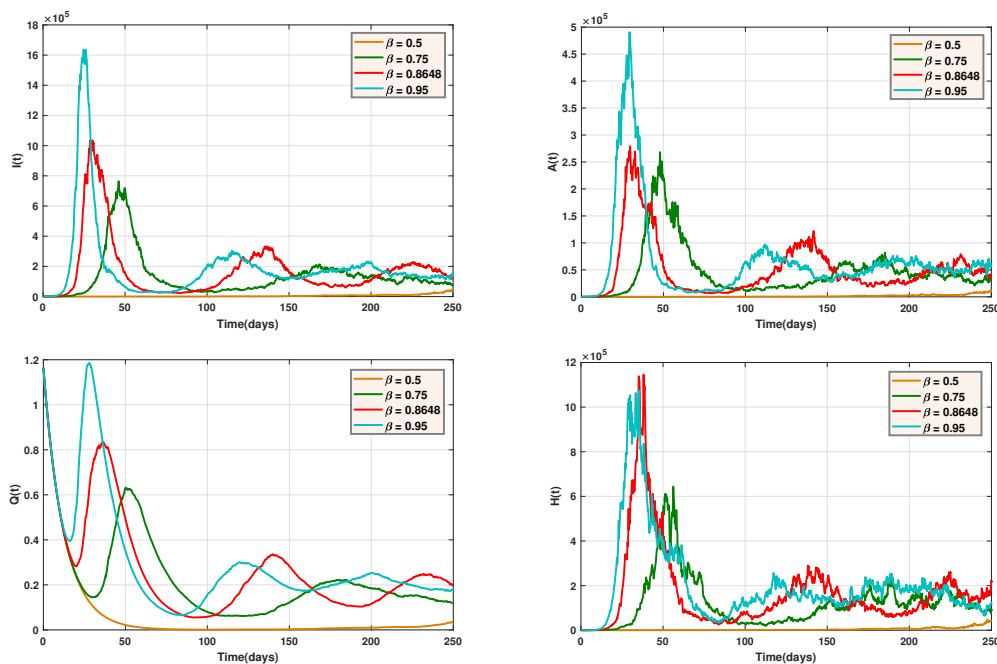


Fig. 5. The trajectories of $I(t)$, $A(t)$, $Q(t)$ and $H(t)$ for the stochastic model with different values of β .

PDF Compressor Free Version



Evaluation and design of anticancer drugs from the tinib family using docking and QSAR studies

Zohreh Ghiasi*, Davood Ajloo

z.ghiasi@std.du.ac.ir

Cancer is the most important cause of death. Tinib drugs interfere with the growth and spread of cancer cells in the body. Using computer-aided drug design, we can study and predict the binding of different compounds to the target, and we can study new compounds by connecting different parts or growing a primary molecule. Drug design is the design of a molecule that can purposefully activate or inactivate a protein or any metabolic pathway. A drug is any foreign compound that, when ingested, can alter metabolic pathways and can also improve or even harm human health. The drug is designed in the first stage by specialized software and the effectiveness of the drug and its amount, side effects, drug toxicity are measured during this stage. Among the recently used cancers of the Tinib family, 22 drugs were selected to study and select the best drug in terms of lower toxicity and better energy. These drugs are tyrosine kinase inhibitors. New drug targets have been discovered, and personal therapies can be used to identify each individual.



Network on Research and Postgraduate Education in Biophysics, Biotechnology and Environmental Health



A modified model-based algorithm for computing dose of kV x-ray beams

Nematollah Heidarloo ^{1,*}, Seyed Mahmoud Reza Aghamiri ^{1,*}, Parham Alaei ², Somayeh Saghamanesh ³, Zohreh Azma ⁴

¹ Department of Medical Radiation Engineering, Shahid Beheshti University, Tehran, Iran

² Department of Radiation Oncology, University of Minnesota, Minneapolis, MN, USA

³ Center for X-ray Analytics, Empa, Swiss Federal Laboratories for Materials Science and Technology, Dübendorf, Switzerland

⁴ Erfan Radiation Oncology Center, Erfan-Niyayesh hospital, Iran University of Medical Science, Tehran, Iran.

* Corresponding author.

Tel./fax: +98 21 2243 1596

n_heidarloo@sbu.ac.ir smr-aghamiri@sbu.ac.ir

Abstract — a modified model-based algorithm algorithm is proposed to compute dose from the kilovoltage beams used in IGRT. The EGSnrc MC code was used to model the Elekta XVI unit and determine dose deposition characteristics of its kilovoltage beams. The dosimetric results were compared with experimental measurements. The dose from the kilovoltage beams was then computed using model-based algorithm along with material-specific energy deposition kernels and compared with MC simulation and measurements. The simulated PDD and beam profiles agreed well with practical measurements. The comparisons of the model-based algorithm with measurements in a homogenous solid water slab phantom, and that with Monte Carlo in a head and neck CT dataset produced acceptable results. The calculated point dose were within 3% of measurements in the homogeneous phantom. Gamma analysis of the calculated vs. Monte Carlo simulations in the head and neck phantom resulted in 95% of points passing with a 3%/3mm criteria. The proposed method offers sufficient accuracy in kilovoltage beams dose calculations and has the potential to supplement the conventional megavoltage convolution/superposition algorithms for dose calculations in low energy range.

Keywords — Model-based dose calculation algorithm, material-specific energy deposition kernels, Monte Carlo simulation, kV dosimetry

Modeling molecular phylogenetic inferences using distance methods

^{1st} *Negar Karimi Ghahfarokhi¹, ^{2nd} Hojjatollah Saeidi²

¹ Department of Plant and Animal Biology, Faculty of Biological Science and Technology, University of Isfahan, Isfahan, Iran.

² Department of Plant and Animal Biology, Faculty of Biological Science and Technology, University of Isfahan, Isfahan, Iran.

*negar.karimi.gh@gmail.comdamghan@du.ac.ir

Abstract— Background; The principle of distance methods is that when we know the evolutionary distances between each pair of taxa, the average number of substitutions per site in a DNA sequence, then these distances will lead to a phylogenetic tree. To do so we need to calculate the proportion of traits that differ between two taxa and measure their pairwise distance. There are several methods for estimating these numbers. Aim of study; for evolutionary purposes, pairwise distance is usually measured by the number of nucleotide or amino acid substitutions between two taxa. Here we discussed different distance methods to reveal their advantages and disadvantages and to understand their usability. Material and methods; Most of the well-known pairwise distance methods were studied. The methods were divided into three categories of nucleotide substitutions, amino acid substitutions and synonymous and nonsynonymous substitutions. The methods were further discussed using these quantities to compute the proportion of synonymous and nonsynonymous nucleotide differences per synonymous and nonsynonymous DNA and amino acid sites. Results; the methods used to estimate the number of amino acid substitutions are generally similar to those used for estimation of nucleotide substitutions except that there are 20 different states for amino acid substitutions and there are only 4 different states for nucleotide substitutions. All mentioned and discussed distance measures can be computed for both amino acid and nucleotide sequences as well as synonymous and nonsynonymous substitutions. The overall method is based on the calculation of number of substitutions occurred between each pair of comparing sequences. Conclusion; the results suggest that evolutionary distances are useful methods for studying molecular evolution and are useful for phylogenetic reconstruction and estimation of divergence times between different taxa. However; choosing the best distance method depends on the purpose of phylogenetic inference, the number of data used, amount of nucleotide substitutions per site, amount of transition/transversion ratio, frequencies of nucleotides or amino acids. Finally, to avoid large standard errors it is suggested to use genes that evolve more slowly or to use amino acid sequences rather than nucleotide sequences when a coding region of DNA is examined.

Keywords— Pairwise distances, numerical phylogenetic, Tamura distance, Gamma distances, Tamura-Nei distance, Jukes-Cantor distance

References

- [1] B. David, A. Stacey, D. Smith, S. Donovan, The tree-thinking challenge. Science: 310.5750, 2005, pp. 980.
- [2] F. Joseph, Distance methods for inferring phylogenies: a justification. Evolution, pp.16-24, 1984.
- [3] Z. Richter, O. Eva, M. Bäcker, S. Vogt, Review of distance education research (2000 to 2008): Analysis of research areas, methods, and authorship patterns. International Review of Research in Open and Distributed Learning, vol. 10.6, pp. 21-50, 2009.



Network on Research and Postgraduate Education in Biophysics, Biotechnology and Environmental Health

PDF Compressor Free Version



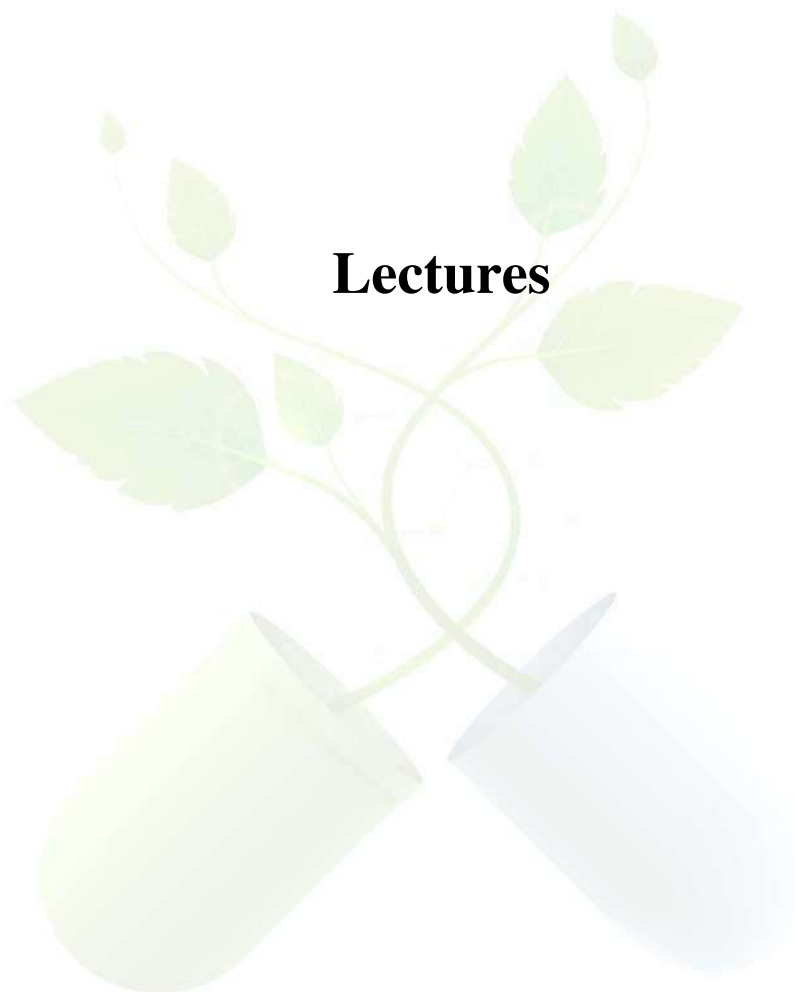
Environment



PDF Compressor Free Version



Lectures



Multivariate statistic for surface water quality assessment: case study of Zohreh river, Hendijan, Iran

Jalal Valiollahi^{1*}, Saideh Khaffaf Roudy²

¹ Associate professor of Environmental Science Department, Shahid Rajae Teacher Training University, Lavizan, Tehran, Iran. Postal code: 1678815811

Dean of Scientific Association of Environmental Education and Sustainable Development, (EESD)
iraneesd@yahoo.com

² Shahid Rajae Teacher Training University Faculty, University, Lavizan Tehran

2. Corresponding author Email: jvaliollahi@yahoo.com

Abstract—Evaluation of spatial variations and interpretation of Zohrehh River water quality data were made by using multivariate analytical techniques including factor analysis and cluster analysis also the Arc GIS® software. The research method was formulated to achieve objectives herein, including field observation, numerical modeling, and laboratory analyses. The results showed that dataset consisted of 11,250 observations of seven-year monitoring program (measurement of 15 variables at 3 main stations from April 2010 to March 2017). Factor analysis with principal component analysis extraction of the dataset yielded seven varactors contributing to 82% of total variance and evaluated the incidence of each varactor on the total variance. The results of cluster analysis became complete with t-test and made water quality comparison between two clusters possible. Results of factor analysis were employed to facilitate t-test analysis. The t-test revealed the significant difference in a confidence interval of 95% between the mean of calculated varactors 1, 2, 6 and 7 between two clusters, but there was no significant difference in the mean of other varactors 3, 4 and 5 between two groups. The result shows the effect of agricultural fertilizers on stations located at downstream of the ASK dam.

Keywords— Surface water quality · Multivariate statistical techniques · Factor analysis · Cluster analysis · Zohreh river

I. Introduction

Freshwater resources are vulnerable and have the potential to be strongly impacted by climate change, with wide-ranging consequences for human societies and ecosystems (Bates et al. 2008). The Zohreh river basin is one of the important arias that nowadays is affected by anthropogenic and climate change.

"Classification, modeling, and interpretation of monitored data are the most important steps in the assessment of water quality" (Iscen et al. 2008). "Water quality monitoring has one of the highest priorities in surface water protection policy. Multivariate statistical methods have been used successfully in hydrochemistry for many years. Using multivariate statistical methods help to better understand water quality in the interpretation of complex datasets (Zhang et al. 2009). "Multivariate statistical methods are widely used in various environmental measurements.

They have been presented as appropriate tools in water quality assessment, identification of pollution sources/factors and understanding temporal/spatial variations in water quality for effective river water quality management" (Singh et al. 2005). They may be particularly useful when there is a large volume of experimental results and sometimes they provide insight into the multidimensional patterns in the data that would be overlooked with uni variety analyses" (Shtangeeva et al. 2009). The multivariate methods applied in water quality analyses are cluster analysis (CA), discriminant analysis (DA), factor analysis (FA), principal component analysis (PCA), and exploratory factor analysis (EFA).

PDF Compressor Free Version

"Factor analysis was particularly useful for considering several related random environmental variables simultaneously, and so identification of a new, smaller set of uncorrelated variables that accounted for a large proportion of the total variance in the original variables" (Wang et al. 2007). Varimax factor rotation method rotates the axis such that the two vertices remain 90 degrees (perpendicular) to each other and assumes uncorrelated factors (also referred to as orthogonal rotation). "Cluster analysis (first used by Tryon 1939) classifies objects so that each object can be similar to the others in the cluster with respect to a predetermined selection criterion. The clusters of objects must be homogeneous (within the cluster) and not very solid (between clusters)" (Varol and Sen 2008).



The goal is to compare the data of a similar (or related) group to one another and different from (or unrelated) data in other groups, the greater the similarity (or homogeneity) within a group, and the greater the difference between groups, the better or more distinct the clustering. The component analysis and exploratory factor analysis are a multivariate statistical technique used to identify the important components or factors that explain more of the variance of the system. To reduce the number of variables to a small number of indicators (that is, the main components or factors are designed to reduce the relationships existing in the original data" (Ouyang 2005). PCA is a declining variable technique and is used when the variables overlap strongly. This method reduces the number of observed variables to a number of major components, which is more than the variance of observed variables. The total value of the variance in the PCA is equal to the number of variables examined. In PCA, the observed variables are standardized, for example, the mean = 0, standard deviation = 1, the matrix diameter is 1. The value of the described variance is equal to the matrix trace (sum of the matrices decomposed correlation diameters). The number of extracted components is equal to the number of variables observed in the analysis. The first major component identified is the most variance between data. The second component is identified for the second level of variance in the data and does not match the first major component, and so on. The accounting components are kept for the maximum variance, while other accounting components are not kept for the importance of the variance value. "Specific values represent the amount of variance explained by each component. The special features of the weights are used to calculate the components of the components." (Diana 1999).

"Surface water is influenced by natural processes (precipitation, erosion, weathering of crustal materials) and anthropogenic effects (urban, industrial, and agricultural activities and increasing consumption of water

PDF Compressor Free Version



resources)" (Zhang et al. 2008). "Anthropogenic effects have the vast affinity to hasten natural phenomes that affect water quality" (Yidanaa et al. 2008). "Water quality denotes to the physical, biological and chemical aspects of water" (Wanga et al. 2005).

"Discharges from municipals and industries are considered as a point and constant polluting source, while surface runoff is a seasonal phenomenon and non-point source due to its characteristics that are highly influenced by climate and seasonal changes" (Han et al. 2009; Shrestha and Kazama 2007).

Vol.:(0123456789)1 3

High temperatures and extreme rainfall, including floods and droughts, affect the quality of water and change many forms of water pollution, including sediment, nutrients, and organic soluble carbon in water (Bates et al.

2008).

II. Materials and methods

The purpose of this study is to accurately assess water quality status in the Zohreh river (Figs. 1, 2). To archiving this purpose, a multivariate statistical technique, PCA and hierarchical cluster analysis, factor analysis (FA) have been used to assess the spatial variability of water quality parameters.

In order to obtain the information required about Zohreh river, three main sampling stations were selected. Selected stations are Chambostan, Dehmolla, Shiri, respectively.

The data for water quality of these stations from 2010 to 2017 for the various parameters of water quality dataset were obtained from Khuzestan Province Regional Water Agency. This agency collects surface and groundwater samples monthly and analyzes them using standard methods for electrical conductivity (EC), total dissolved solids (TDS), pH, total hardness (TH), major cations as calcium (Ca^{2+}), magnesium (Mg^{2+}), sodium (Na^{+}) and potassium (K^{+}) and major anions as chloride (Cl^{-}) and sulphate (SO_4^{2-}), bicarbonate (HCO_3^{-}) temperature (T) in addition to sampling locations latitude and longitude. The data were extracted from the monitoring program conducted by Khuzestan water and wastewater company and include samplings along the Zohreh river during a seven years' period (from April 2010 to March 2017); this program provided a dataset of 3 main stations (Figs. 1, 2) in which the samplings were carried out monthly.

Dataset consisted of 11,250 observations of seven-year monitoring program (measurement of 15 variables at 3 main stations from April 2010 to March 2017). Among these data, descriptive statistics analyzing carried out on 6 water quality parameter TDS, EC, pH, HCO_3 , Ca and Mg, among a total number of 729 selected sample from three main stations in Zohreh river.

Data from laboratory results were interred to the statistical software SPSS version 23 and also were transferred to Arc GIS ver. 10. Information provided including lab results and statistical calculation was transferred to the map layer.



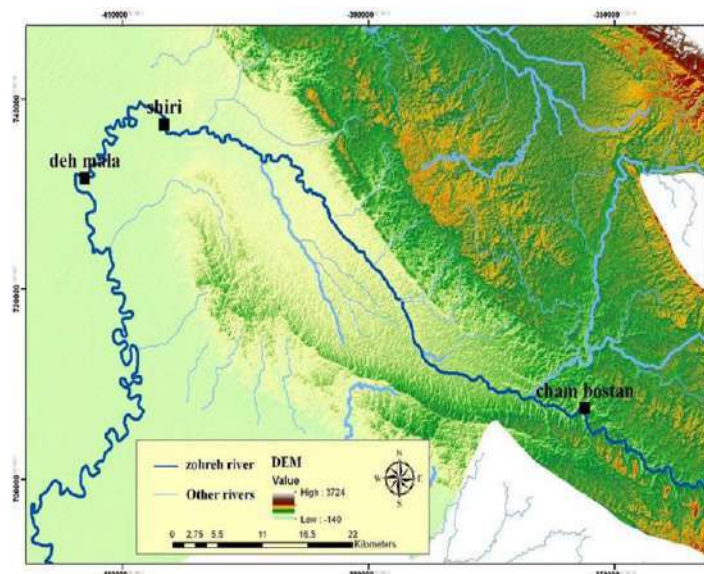


Fig. 2 Dem of Hendijan city and three main stations, from right to left, Cham Bostan, Shiri and Dehmola along the Zohreh river

III. Tables and graphs

The present study was conducted over a relatively long range of Zohreh river about 275 km over a seven-year long period of time and using qualitative parameters values at 3 stations.

IV. Factor analysis

The results of Table 1. indicate the highest value of EC (2570) and lowest values (101.80) also descriptive statistics analyzing of 6 water quality parameter TDS, EC, pH, Hco₃, Ca and Mg, from a total number of 729 sample at three main stations in Zohreh river (Tables 2, 3).

For involving PCA method, a combination matrix was offered (Table 4). Components that covered a small part of the changes in dataset were excluded. Finally, 2 main factors, the main variables in each component were extracted. Also, share obtained was presented in the Table 5.

At the next step, the correlation coefficients between the factors specified in Table 1 were applied to all data in all station. Correlation matrix variables were examined and showed a strong correlation between the variables. In this

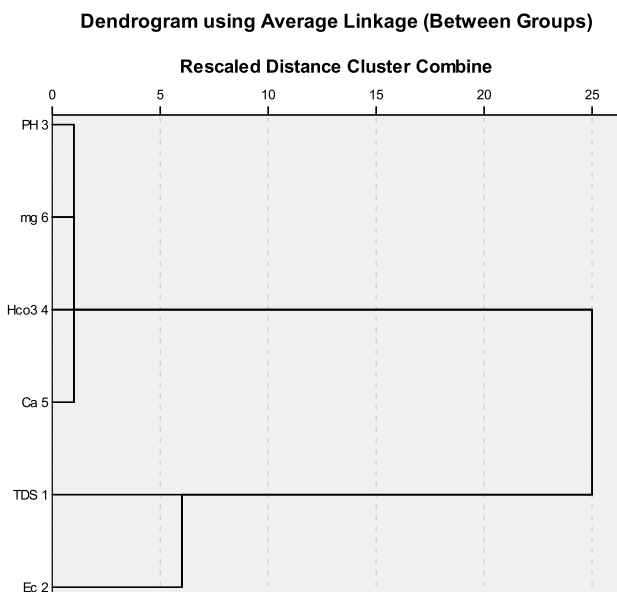


FIGURE 3 – Dendrogram using average linkage between group.

Table 1. Descriptive Statistics of total number of 729 water sample analyzing of 6 water quality parameter TDS, EC, pH, Hco3, Ca and Mg, in Zohreh river.

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
TDS	729	2.09	1670.50	215.1837	92.90130
EC	729	101.80	2570.00	337.3466	143.75352
PH	729	5.51	8.60	7.8391	.31378
Hco3	729	.50	5.77	2.4611	.52871
Ca	729	3.06	30.00	8.2146	3.13451
Mg	729	.80	43.24	3.6202	2.41219
Valid N (listwise)	729				

Table 2. Correlation matrix between 6 main water quality parameter in Zohreh river, high relationships between factors are shown by two stars.

Correlations		TDS	Ec	PH	Hco3	Ca	mg
TDS	Pearson Correlation	1					
	Sig. (2-tailed)						
	N	729					
EC	Pearson Correlation	.979**	1				
	Sig. (2-tailed)	.000					
	N	729	729				
pH	Pearson Correlation	-.149**	-.134**	1			
	Sig. (2-tailed)	.000	.000				
	N	729	729	729			
Hco3	Pearson Correlation	.268**	.261**	-.249**	1		
	Sig. (2-tailed)	.000	.000	.000			
	N	729	729	729	729		
Ca	Pearson Correlation	.469**	.418**	-.284**	.226**	1	
	Sig. (2-tailed)	.000	.000	.000	.000		
	N	729	729	729	729	729	
Mg	Pearson Correlation	.777**	.783**	-.138**	.274**	.433**	1
	Sig. (2-tailed)	.000	.000	.000	.000	.000	

PDF Compressor Free Version

	N	729	729	729	729	729	729
**. Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).							

Table 3 KMO test result.

Kaiser-Meyer-Olkin Measure of Sampling Adequacy.		.724
Bartlett's Test of Sphericity	Approx. Chi-Square	3412.427
	df	15
	Sig.	.000

Table 4. Component Matrix ^a Extraction Method: Principal Component Analysis. a two component extracted

	Component	
	1	2
TDS	.937	.238
EC	.926	.265
pH	-.309	.792
Hco3	.437	-.521
Ca	.637	-.262
Mg	.868	.197

Table 5. Extraction Method: Principal Component Analysis

	Communalities	
	Initial	Extraction
TDS	1.000	.934
Ec	1.000	.928
pH	1.000	.723
Hco3	1.000	.462
Ca	1.000	.474
mg	1.000	.791

Table 6 Rotated Component Matrix ^a

	Component	
	1	2
TDS	.956	.144
EC	.956	.114
pH	.022	-.850
Hco3	.201	.650
Ca	.486	.488
Mg	.876	.154

Table 7. Proximity Matrix

Case	Squared Euclidean Distance					
	1: TDS	2: EC	3: pH	4: Hco3	5: Ca	6: Mg
1: TDS	.000	279880.240	773868.980	799599.543	756388.214	782119.235
2: EC	279880.240	.000	1981669.860	2022720.617	1953738.782	1994818.333
3: pH	773868.980	1981669.860	.000	223.059	157.552	42.811
4: Hco3	799599.543	2022720.617	223.059	.000	641.462	120.667
5: Ca	756388.214	1953738.782	157.552	641.462	.000	271.445
6: Mg	782119.235	1994818.333	42.811	120.667	271.445	.000

This is a dissimilarity matrix

Table 8 - The parameters in the two clusters Membership.

Case	2 clusters
1: TDS	1
2: EC	1
3: pH	2
4: HCO3	2
5: Ca	2
6: Mg	2

PDF Compressor Free Version



way, Table 2 was generated. The correlation that results are summarized in Table 2 (mathematical and statistical computations). As showed in Table 2, high relationships between factors are indicated by two stars, so we can say that correlation between these parameters has correlated at 99% confidence.

In the third step, rotated component matrix was applied, and the results are shown in Table 6. To extract these components from within the main parameters of water quality, from time to time varimax rotated factor was used. Accordingly, each component parameter which the highest load factor (positive or negative) that was the best representative of that component is described. Based on PCA, the data were classified into 2 groups.

The result of Table 6 shows all the variables fall into two groups and variables TDS, EC and mg in one group of variables pH, Hco₃ and Ca are other groups.

V. Cluster analysis

The hierarchical cluster was used to implement this method. Initially, a proximity matrix was obtained according to Table 7.

The parameters in the two clusters are shown in Table 8.

According to this table and graph 4, TDS and EC at the bottom are in the first cluster parameters and parameters of PH, Hco₃, Ca and Mg were placed in the second cluster.

And finally, dendrogram charts presented in Fig. 3.

VI. Results

Factor analysis with principal component analysis extraction (PCA) method was investigated. PCA of the dataset resulted in seven principal components (PCs) with eigenvalues > 1 accounting for almost 82% of total variance; the higher the eigenvalue, the more significant the corresponding component (Tables 2, 3).

Based on the results, all measured values for the Zohreh river indicate that the river's water at upstream can be used for drinking only by applying advanced refining.

In fact, over the course of this seven-year period, the decline in water quality, especially at the Shiri Station, has been highlighted.

In general, by evaluating of water quality trends in time series at the measuring stations, we find that river water and its pollutants are somehow balanced. In other words, the volume of input pollutants has been proportional to river self-purification capacity.

Meanwhile, the water quality of the river varies in the various watery and various seasons.

The EC has gradually reached its maximum levels in different years at all three stations.

Which is higher at Shiri station compared to other stations. The reason for the high rate of this variable at this station can be attributed to the ASC dam construction, which is due to trapping of water during summer and autumn and entering of wastewater into Zohreh river.

The reason for the increase in pollution at the Shiri Station during all studied periods was the increase in consumption of pesticides and fertilizers in the area and accordingly increasing in releasing of a combination of agricultural and industrial wastewater and urban sewage, as a consequence the nutrients, carrying from surface runoff and depositing materials downstream will be increased. Due to frequent



PDF Compressor Free Version



droughts and reducing of water flow from water resources, at downstream of this station volume of pollution will be increased and overflow into the station, so the rate of pollution in this area is more intense.

In addition, due to the high temperature at this station in all years and due to the inverse relationship between dissolved oxygen and temperature, the Shiri Station has the lowest amount of dissolved oxygen in all studied years in this research. Obviously, this increase in temperature and the reduction of oxygen will trigger changes in natural and living organisms, start changes in the color of the water, reduce reproduction in animal groups and reduce the ecosystem balance in this area. In addition, the reference to this issue is necessary, unfortunately, the construction of two dam (ASC and Kowsar) will damage the health of the aquatic environment in threat.

According to the results obtained during the 7 years and at most stations, winter season water has better quality due to more precipitation, thus reducing pollutants vice versa at summer season water quality is poorer due to reducing of rainfall.

VII. Discussion

In this case study, multivariate techniques factor analysis, cluster analysis, and t-test were investigated to determine sources of pollution, the correlation between variables, and the effect of Zohreh dam (Ask Dam) on the water quality.

Major contamination of the Zohreh river is related to agricultural wastes entering the Zohreh river. The river is also of great importance to agriculture, which encounters a variety of natural and artificial sources of pollution along its pathway.

Other sources of water pollution of the Zohreh river can be noted urban wastewater near the sampling sources. Increasing urbanization and industrial and technological development have not only increased urban water consumption, but also increased environmental pollution. In particular, the problem of water pollution has become more complex during the forthcoming time and the increasing use of various chemicals such as detergents, insecticides, herbicides, various chemical fertilizers, etc., and the drainage of wastewater from local factories mixing with irrigation water.

The health, local welfare and social issues associated with the passageway of this important waterway, for example, the air and water health in the city of Hendijan significantly depends on the clarity and health of Zohreh river.

In the past, because the extension and density of incoming waste were not exceeded from the self-restorative and self-purifying processes of water; these issues were not problematic, but nowadays, due to decrease in water flow, the river self-restoring has fewer effects on water quality so river is become contaminated for about at last 6 month of year. The droughts and dehydration have plunged the banks of the Zohreh river. The waters of the Zohreh river have already collapsed sharply so that in some places it has been inhabited by coarse fish and insects (Valiollahi Jalal, Khaffaf Roudy Saideh, 2021).

VIII. Conclusion

This conclusion showed that many of the water quality parameters at the studied stations in the summer are due to evaporation, rainfall shortage, and the total decrease in discharge the river has a worse condition. Also showed that seasons and weather conditions have a great impact on water quality.

We concluded that damming and climate changes have drastic effects on vegetation cover, the forests located on the margins of the main rivers including Zohreh river and extreme effects on waterway system and wetlands.



PDF Compressor Free Version

It turns out that rising water crisis is due to climate change in the Zohreh river is more than twice as high as water consumption. In years when runoff is reduced, there is a significant reduction in the quality of water resources. It seems that changes in quantity and quality of water due to climate change will reduce food security and increase the vulnerability of poor rural farmers, especially in the arid areas of the Zohreh River Basin.

Iranians have a brilliant history in water systems management, no doubt, they will pay more attention to the environment and will find numerous solution for this problem with help of adjacent country and all of the authorities and scientist in water planning sector. Water can be managed with changes in our attitude with water, and living style, our cultivation procedures, such as reforming the crop pattern, farmland quota, and supplying water to the industry and agriculture from recycling and reusing of water and genuine in retention of water from precipitation.

IX. Financial Disclosure statement

This paper is part of Saideh khaffaf Roudy theses for revising M.Sc. in Environmental Science, in Environmental Science Department at Shahied Rajae Teacher Training University, and is part of plan entitled "Water crises in Iran" is carrying out by first author: Jalal Valiallahi in this University and the authors received no specific funding for above mentioned theses.

X. Compliance with ethical standards

Conflict of interest For this article, there is no conflict of ethical standards.

XI. References

- [1] Bates BC, Kundzewicz ZW, Wu S, Palutikof JP (eds) (2008) Climate change and water. Technical paper of the intergovernmental panel on climate change, IPCC secretariat, Geneva, 210 pp. 2008, Intergovernmental panel on climate change, ISBN: 978-92-9169-123-4.
- [2] Diana S (1999) Principal component analysis vs. exploratory factor analysis. University of Northern Colorado, SUGI 30, Paper 203. <http://www2.sas.com/proceedings/sugi30/203-30.pdf>
- [3] Han S, Kim E, Kim S (2009) The water quality management in the Nakdong river watershed using multivariate statistical techniques. KSCE J Civ Eng 13(2):97-105. <https://doi.org/10.1007/s12205-009-0097-5>
- [4] Iscen CF, Emiroglu Ö, İlhan S et al (2008) Application of multivariate statistical techniques in the assessment of surface water quality in Ulubat Lake, Turkey. Environ Monit Assess 144:269-276
- [5] Manshoury M, Ahmadisharaf E, Alamdari N (2011) Qualitative study of Zohreh river water using QUAL2K model. Conference paper · August 2011, Doi: <https://doi.org/10.13140/RG.2.1.2032.3043>, <https://www.researchgate.net/publication/237098981>
- [6] Ouyang Y (2005) Evaluation of river water quality monitoring stations by principal component analysis. Water Res 39(12):2621-2635
- [7] Shrestha S, Kazama F (2007) Assessment of surface water quality using multivariate statistical techniques: a case study of the Fuji river basin. Japan. Environ Model Softw 22(4):464-75.
- [8] Shtangeeva I, Alber D, Bukalis G et al (2009) Multivariate statistical analysis of nutrients and trace elements in plants and soil from northwestern Russia. Plant Soil 322:219-228
- [9] Singh K, Malika A, Sinha S (2005) Water quality assessment and apportionment of pollution sources of Gomti river (India) using multivariate statistical techniques—a case study. Anal Chim Acta 538:355-374
- [10] Varol M, Sen B (2009) Assessment of surface water quality using multivariate statistical techniques: a case study of Behrimaz Stream. Turkey. Environ Monit Assess 159(1-4):543-53. <https://doi.org/10.1007/s10661-008-0650-6>
- [11] Wang X, Lu Y, He G et al (2007) Multivariate analysis of interactions between phytoplankton biomass and environmental variables in Taihu Lake, China. Environ Monit Assess 133:243-253
- [12] Wanga X, Homerb M, Dyerb SD et al (2005) A river water quality model integrated with a web-based geographic information system. J Environ Manag 75(3):219-228
- [13] Valiallahi Jalal · Khaffaf Roudy Saideh, 2021, Application of multivariate statistical techniques for investigating climate change and anthropogenic effects on surface water quality assessment: case study of Zohreh river, Hendijan, Iran. Applied Water Science (2021) 11:99 <https://doi.org/10.1007/s13201-021-01399-0>
- [14] Yidanaa SM, Ophoria D, Banoeng-Yakubo B (2008) A multivariate statistical analysis of surface water chemistry data—the Ankobra Basin, Ghana. J Environ Manag 86(1):80-87
- [15] Zhang Q, Li Z, Zeng G et al (2009) Assessment of surface water quality using multivariate statistical techniques in red soil hilly region: a case study of Xiangjiang watershed. China. Environ Monit Assess. 152:123. <https://doi.org/10.1007/s10661-008-0301-y>
- [16] Zhang Y, Guo F, Meng W et al (2009) Water quality assessment and source identification of Daliao river basin using multivariate statistical methods. Environ Monit Assess 152:105-121

آمار چند متغیره برای ارزیابی کیفیت آب

مطالعه موردی: رودخانه زهره هندیجان خوزستان

جلال ولی الهی^{۱*}، سعیده خفاف رودی^۲

^۱ دانشیار گروه علوم محیط زیست دانشگاه تربیت دبیر شهید رجایی، پست الکترونیکی:

رئیس انجمن علمی آموزش محیط زیست و توسعه پایدار ایران

^۲ فارغ التحصیل رشته علوم محیط زیست دانشگاه تربیت دبیر شهید رجایی لوزان تهران saideh_khaffaf@yhoo.com

iraneesd@yahoo.com

jvaliallahi@srttu.edu

*نویسنده مسئول:

چکیده:

ارزیابی تغییرات مکانی و تفسیر داده‌های کیفی آب رودخانه زهره با استفاده از تکنیک‌های تحلیلی چند متغیره شامل تحلیل عاملی و تحلیل خوشه‌ای و همچنین نرم‌افزار Arc GIS® انجام شد. روش تحقیق برای دستیابی به اهدافی از جمله مشاهده میدانی، مدلسازی عددی و تجزیه و تحلیل آزمایشگاهی فرموله شده است. نتایج نشان داد که مجموعه داده شامل ۱۱۲۵۰ مشاهده برنامه پایش هفت ساله (اندازه گیری ۱۵ متغیر در ۳ ایستگاه اصلی از آوریل ۲۰۱۰ تا مارس ۲۰۱۷) است. تجزیه و تحلیل عاملی با استخراج تجزیه و تحلیل مؤلفه‌های اصلی مجموعه داده، هفت وارکتور را به دست آورد که در ۸۲ درصد از واریانس کل مشارکت داشتند و میزان بروز هر وارکتور را بر واریانس کل ارزیابی کرد. نتایج تجزیه خوشه‌ای با آزمون t کامل شد و مقایسه کیفیت آب بین دو خوشه را امکان پذیر کرد. از نتایج تحلیل عاملی برای تسهیل تحلیل t-test استفاده شد. آزمون t تفاوت معنی داری را در فاصله اطمینان ۹۵ درصدی بین میانگین وارکتورهای ۱، ۲، ۶ و ۷ محاسبه شده بین دو خوشه نشان داد، اما در میانگین سایر وارکتورهای ۳، ۴ و ۵ تفاوت معنی داری وجود نداشت. دو گروه نتیجه نشان دهنده تأثیر کودهای کشاورزی بر ایستگاه‌های واقع در پایین دست سد ASK است.

کلمات کلیدی— کیفیت آب سطحی • تکنیک‌های آماری چند متغیره • تحلیل عاملی • تحلیل خوشه‌ای • رودخانه زهره

PDF Compressor Free Version



Posters



Bioinformatics Analysis of *Bacillus thuringiensis* biopesticide effect as an alternative of chemicals

Leila Darzian Rostami¹, Behnam Rasekh^{*2}, Fahimeh Nemati Mansour¹, Alireza Nazaralizadeh Zidesarayi³

¹ Department of Biotechnology, Faculty of Advanced Science and Technology, Tehran Medical Sciences, Islamic Azad University, Tehran, Iran.

² Environment and Biotechnology Research Division, Research Institute of Petroleum Industry (RIPI), Tehran, Iran.

³ Department of Biology, Faculty of Science, University of Guilan, Rasht, Iran.

* rasekhb@ripi.ir

Abstract

Pests are an essential factor in disrupting the production of agricultural products on farms, which leads to the loss of about 20 to 30 percent of agricultural products. Humans use chemical pesticides to increase agricultural production. It is important to note that these toxins enter the human food chain through animals and plants themselves and have many effects on human and animal health and thus environmental degradation. Biological control aimed at pest management can significantly affect biodiversity conservation, ecosystem stability, and food health. *Bacillus thuringiensis* (Bt) is the most well-known environmental pesticide.

In this study, 60 soil samples were collected from southern Iran and by four different methods: 1- dry heat pretreatment method, 2- heat shock method, 3- sodium acetate selection method, and Bt separation using M9 medium with L-serine, Bt bacteria were isolated and identified. The DNA extraction and PCR products were analyzed by Chromas Pro v2.1.9 software and identified from the NCBI database using the BLAST tool. Collection, pest transfer, preparation of bacterial suspension with different concentrations, and finally, bioassay was performed.

This study aimed to investigate the bioinformatics of 6 strains of *Bacillus thuringiensis* isolated from the soil as a pesticide on termite insects and compare their pesticide properties using R programming software.

Statistical analysis of termite mortality relative to the bacterial concentration draw LC50 diagrams using Rv4.5 and SPSS Statistics 27.0.1.0 and Microsoft Office Excel 2010 x86. The pesticide properties of each bacterium were investigated separately on the insect. In order to interpret the bioassay results on the pest, LC50 was calculated for six strains of bacteria. Statistical analysis of termite mortality relative to bacterial concentrations over different periods was analyzed using SPSS Statistics 27.0.1.0 and Microsoft Office Excel 2010 x86 software, drawn using Rv4.5 software.

According to the analysis performed using R software, the results showed that the toxicity of strains against termite pest was reported in the following order: strain 3 < strain 2 < strain 1 < strain 6 < strain 4 < strain 5

Keywords— *Bacillus thuringiensis*, Bioinformatics, Termite, Biological Control

References

- [1] Bonner MR, Alavanja MCR. Pesticides, human health, and food security. Food Energy Secur. 2017;6(3):89–93.
- [2] Pelosi C, Barot S, Capowiez Y, Hedde M, Vandenbulcke F. Pesticides and earthworms. A review. Agron Sustain Dev. 2014;34(1):199–228.
- [3] Nicolopoulou-Stamati P, Maipas S, Kotampasi C, Stamatis P, Hens L. Chemical Pesticides and Human Health: The Urgent Need for a New Concept in Agriculture. Front Public Heal. 2016;4(July):1–8.
- [4] Simberloff D, Stiling P. How risky is biological control? Reply. Ecology. 1998;79(5):1834–6.

Green Synthesis of gold nanoparticles using the hydroalcoholic extract of *Eryngium caeruleum*

Fatemeh Nategh*, Mostafa Shourian

mobinanategh1374@gmail.com

Chemical methods for the synthesis of nanoparticles produce pure and homogeneous particles, they are still expensive and environmentally hazardous. The use of plants is considered as a suitable and environmentally friendly alternative for the synthesis of nanoparticles. In this study, the hydroalcoholic extract of *Eryngium caeruleum* plant was used for synthesis of gold nanoparticles as a high-efficiency, low-cost and non-toxic method. The prepared nanoparticles were formed after treatment with HAuCl₄ solution at concentrations of 100-500 µg / ml of hydroalcoholic extract of the plant as a reducing and stabilizing agent at 70 ° C. Reaction progress was assessed by UV-Vis assay and characterization of synthesized nanoparticles by DLS and Zeta potential methods. The color of HAuCl₄ solution changed from yellow to wine in combination with the plant extract. This color change indicated the synthesis of gold nanoparticles. The absorption peak of the solution containing gold nanoparticles at a concentration of 100 mg / ml at 530 nm was obtained. Also, the size of nanoparticles was determined by DLS device between 10-90 nm and zeta potential equal to -50. The results indicate that environmentally friendly gold nanoparticles can be produced by the extract of *Eryngium caeruleum* plant.