



How to Optimize Resource Allocation for Infectious Diseases Control

Ahmad Mohammadi & Mehdi Najafi*

Ahmad Mohammadi, Department of Industrial Engineering - Sharif University of Technology

Mehdi Najafi, Department of Industrial Engineering - Sharif University of Technology

Keywords

Epidemic Models;
Medical Resource
allocation;
Healthcare systems;
Cost-Effectiveness
analysis;
Resource Allocation
Strategies

ABSTRACT

Nowadays, infectious diseases are a threat to humanity, and it is the greatest cause of death of children and young people. Although these diseases are still a serious threat to public health, there are no sufficient resources and budgets to control these types of diseases. In this study, we firstly model the outbreak of infectious disease by SEIR differential equations. Afterward, the obtained results generalized for an uncertain condition in which different regions of population interact with each other. In order to find the efficient intervention strategy, we first define all possible interventions and their impacts on epidemic. Finally, these impacts are analyzed by a mathematical model to discover the best strategy of interventions for different population regions.

© 2017 IUST Publication, IJIEPM Vol. 28, No. 4, All Rights Reserved



رویکردی جهت بهینه‌سازی استراتژی‌های مداخله و تخصیص منابع در کنترل بیماری‌های عفونی

احمد محمدی و مهدی نجفی*

چکیده:

بیماری‌های عفونی امروزی همواره تهدیدی برای بشریت بوده و از بزرگ‌ترین عوامل مرگ‌ومیر کودکان و جوانان هستند. اگرچه این بیماری‌های تهدیدی جدی برای سلامت عموم هستند، منابع برای کنترل این بیماری‌ها محدود است. به همین دلیل استفاده کارا از منابع موجود در جهت کنترل این نوع بیماری‌های از اهمیت زیادی برخوردار است. در این راستا، تحقیقات زیادی در جهت استفاده از مدل‌های ریاضی جهت انتخاب استراتژی کارا در کنترل این نوع بیماری‌ها انجام شده است که در اغلب آن‌ها از مدل‌های اپیدمی استفاده شده است. بطور کلی این مدل‌ها ابزار سودمندی برای مطالعه روند رشد بیماری‌ها هستند. محققان از این ابزار برای بررسی نحوه تخصیص منابع در همه‌گیری‌ها استفاده می‌کنند. این مدل‌ها انواع گوناگونی دارند که اغلب با عنوان مدل‌های کرماک-مک‌کندریک شناخته می‌شوند و بیماری‌ها را بر اساس حالت افراد به حالت‌های مختلف دسته‌بندی می‌کنند. تمرکز ما در این مقاله بر مدل اپیدمی SEIR تصادفی با نواحی جغرافیایی مختلف و تعامل بین آن‌ها است. اثر مداخلات مختلف سیستم سلامت بر مدل اپیدمی بررسی می‌شود. پس از آن مدل برنامه‌ریزی ریاضی برای تخصیص منابع در مداخلات مختلف سیستم سلامت ارائه می‌شود و از تحلیل هزینه-اثربخشی برای یافتن مقرون‌به‌صرفه‌ترین استراتژی استفاده می‌شود. بودجه‌ای به عنوان محدودیت هزینه در نظر گرفته می‌شود و بهترین استراتژی بر اساس آن ارائه می‌شود. در انتها با مثال عددی نتایج حاصل از مدل مورد بررسی قرار می‌گیرد.

کلمات کلیدی

مدل‌های اپیدمی،
تخصیص منابع پزشکی،
سیستم سلامت،
تحلیل هزینه-اثربخشی

۱. مقدمه

بیماری‌های عفونی امروزی همواره تهدیدی برای بشریت بوده و یکی از بزرگ‌ترین عوامل مرگ‌ومیر برای انسان‌ها مخصوصاً کودکان به شمار می‌روند (سازمان بهداشت جهانی، WHO). چالش‌های بیماری‌های عفونی امروزی نسبت به دهه‌های قبل بسیار پیچیده‌تر و وسیع‌تر است (U.S. GAO). با وجود اینکه بیماری‌های عفونی یک تهدید جدی برای سلامت عمومی هستند، منابع مالی و غیرمالی برای کنترل این بیماری‌ها بسیار محدود است.

تاریخ وصول: ۹۴/۱۰/۲۱

تاریخ تصویب: ۹۶/۴/۴

احمد محمدی، کارشناس ارشد، دانشکده مهندسی صنایع، دانشگاه صنعتی شریف،

mohammadigoltape@ie.sharif.edu

*نویسنده مسئول مقاله: مهدی نجفی، عضو هیئت علمی دانشکده مهندسی

صنایع، دانشگاه صنعتی شریف، najafi.mehdi@sharif.edu

لذا تصمیم‌گیرندگان و دست‌اندرکاران این حوزه باید مشخص کنند که چگونه بودجه محدود کنترل بیماری‌ها را بین مداخلات مختلف سلامت تخصیص دهند تا ارزش به‌دست‌آمده برای سلامتی افراد جامعه را بهینه نمایند. لازم به ذکر است مداخلات سلامت می‌تواند شامل واکسیناسیون، پیشگیری و برنامه‌های درمانی باشد و پارامترهای اپیدمی را در یک کلاس بیماری خاص یا در تمام جمعیت مورد هدف قرار دهد [۱]. مداخلات رایج برای کنترل یک اپیدمی واکسیناسیون، داروها و جداسازی می‌باشند. داروها به دودسته داروهای پیشگیری‌کننده ضدویروسی و داروهای درمان‌کننده تقسیم می‌شوند. هرکدام از این مداخلات به‌طور متفاوتی روی اپیدمی تأثیر می‌گذارند. برخی روی افراد سالم جامعه که مستعد پذیرش بیماری هستند تمرکز دارند. از طرف دیگر برخی مداخلات، افراد بیمار و ناقل بیماری را مورد هدف قرار می‌دهند. از آنجایی که هر یک از سیاست‌های مداخله هزینه‌ای را به همراه دارد، مسئله این است که کدام مورد مؤثرتر و با هزینه کمتر است؟

در نتیجه احتمال شیوع بیشتر آلودگی افزایش می‌یابد. اما ارتباط جوامع ممکن است باعث افزایش این پارامتر شود یا نشود. او نشان می‌دهد زمانی که جنبش و تحرک میزبان‌ها در میان جوامع مختلف بیشتر می‌شود عدد تکثیر پایه‌ای به یک مقدار مشخصی میل می‌کند. سپس مدل‌های تصادفی SIS و SIR را با استفاده از معادلات دیفرانسیل تصادفی مدل می‌کند. آن و همکاران [۱۷] برخی از مدل‌های معروف و کلاسیک قطعی و تصادفی را در نظر گرفته و حد آستانه‌ای برای شیوع اپیدمی ارائه می‌دهند. همچنین آن‌ها روابطی را که نشان‌دهنده احتمال گسترش یا از بین رفتن اپیدمی است ارائه می‌دهند. ژونگ و همکاران [۱۸] یک مدل اپیدمی SEIR چند گروهی تصادفی را در نظر می‌گیرند و عدد تکثیر پایه‌ای را برای آن تعریف می‌کنند و نشان می‌دهند که این پارامتر یک حد آستانه قوی برای پویایی مدل معادلات دیفرانسیل تصادفی است.

مدل کرماک-مک کندریک [۲] یکی از اولین مدل‌های توسعه‌یافته برای شبیه‌سازی تعداد افراد بیمار در یک اپیدمی بیماری‌های عفونی مثل طاعون (بمبئی ۱۹۰۶ - لندن ۶۶-۱۶۶۵) و وبا (لندن ۱۸۶۵) است. انواع گوناگونی از مدل اصلی KM ارائه شده است که از اسامی مخفف حالت‌های همه‌گیرشناسی موجود استفاده شده است. این مدل‌ها به‌عنوان یک سیستم معادلات دیفرانسیل ارائه شده‌اند که پویایی شیوع بیماری را در یک جمعیت با تقسیم جامعه به حالت‌های مختلف همه‌گیرشناسی توصیف می‌کند. هتکوت [۱۹] انواع مدل‌های KM از جمله انواع مدل‌های SI, SIR, و SIS را مورد پژوهش قرار داد.

بطور کلی محققان زیادی از مدل‌های KM برای مدل‌سازی اپیدمی استفاده نموده‌اند. در ادبیات مدل‌سازی اپیدمی استفاده از مدل‌های مبتنی بر شبیه‌سازی برای بررسی اثر استراتژی‌های مداخله مختلف از جمله واکسیناسیون، داروهای ضد عفونی‌کننده، جداسازی و درمان بسیار مورد توجه بوده است [۲۰-۴۳]. به عنوان نمونه، یارمند [۴۱-۴۳] از مدل شبیه‌سازی حالت بندی شده برای تجزیه و تحلیل اثر سیاست‌های مختلف واکسیناسیون و خود جداسازی روی شیوع اپیدمی آنفولانزای H1N1 و پیدا کردن مقرون به صرفه ترین استراتژی کنترل و کاهش بیماری استفاده کرده است. براندوا و همکاران [۴۴] مسئله تخصیص منابع در مدل SI بر جوامع مستقل مختلف برای کاهش میانگین نرخ تماس برای کنترل یک اپیدمی را ارائه کرد. در این تحقیق، هدف مدل حداقل کردن تعداد کل بیماران در طول افق زمانی مشخص یا بیشینه کردن سال‌های زندگی با کیفیت تعدیل شده (QALYs) پس از درمان بوده است. آن‌ها یک رابطه کلی بین سطح و هزینه کنترل در نظر گرفتند و نتایج نظری مربوط به ساختار سیاست‌های تخصیص منابع بهینه ارائه کردند. آن‌ها نشان دادند که توابع هدف در متغیرهای تخصیص لزوماً مقعر یا محدب نیستند و ویژگی‌های تحدب و تقعر مشابهی به‌عنوان نرخ تماس دارند.

بیشتر تحقیقات در مدل‌سازی اپیدمی تعداد کمی از استراتژی‌های مداخله را در نظر می‌گیرند. مخصوصاً یک معیار کنترل مهم که اغلب در

به‌عبارت‌دیگر کدام‌یک از این مداخلات هزینه-اثربخشی بالاتری دارد؟ یا اگر ترکیب بهینه‌ای از این سیاست‌های مداخله وجود دارد آن ترکیب چیست؟ لذا در این مقاله از رویکرد مدل‌سازی جهت پاسخ به این پرسش‌ها استفاده خواهد شد.

به منظور پرداختن به مدل‌های اپیدمی ابتدا باید به دو مفهوم بسیار مهم، عدد تکثیر پایه‌ای و اندازه نهایی اپیدمی اشاره داشت. عدد تکثیر پایه‌ای نشان‌دهنده متوسط تعداد آلودگی‌های ثانویه‌ای است که توسط یک فرد ناقل بیماری ایجاد می‌شود. اگر این عدد کمتر از یک باشد، بیماری موجب یک همه‌گیری نمی‌شود در غیر این صورت شیوع بیماری ادامه خواهد داشت. اندازه نهایی اپیدمی مشخص می‌کند از آغاز شیوع بیماری تا پایان اپیدمی چه تعداد از افراد جامعه بیمار می‌شوند.

بررسی‌های انجام شده نشان می‌دهد مدل‌سازی ریاضی یکی از مؤثرترین ابزارها برای تجزیه و تحلیل استراتژی‌های مداخله مختلف قبل از پیاده‌سازی عملی آن‌ها است. به همین دلیل محققان زیادی به استفاده از این ابزار جهت مدیریت مقابله با اپیدمی بیماری‌های عفونی پرداخته‌اند. از اولین تحقیقاتی که در حوزه کاربرد ابزارهای ریاضی جهت مقابله با بیماری‌های واگیردار انجام شده است می‌توان به کار تحقیقاتی کرماک و مک کندریک [۲] که در سال ۱۹۲۷ انجام شده است، اشاره داشت. در تحقیق انجام شده توسط این محققان نتیجه گرفته شد که حجم افراد سالم و مستعد پذیرش بیماری باید از یک مقدار حیاتی که حد آستانه اپیدمی نامیده می‌شود فراتر رود تا اینکه منجر به یک اپیدمی شود. پس از این تحقیق و از اواسط قرن بیستم، همه‌گیرشناسی ریاضیاتی و مدل‌سازی اپیدمی با استفاده از مفاهیم ریاضی و مخصوصاً معادلات دیفرانسیل یک رشد نمایی از خود نشان داده است. مروری بر ادبیات این رشد سریع را نشان می‌دهد [۱۰-۳]. کتاب‌هایی نیز در زمینه مدل‌سازی ریاضیاتی اپیدمی وجود دارد که انواع مدل‌های قطعی، تصادفی، کاربرد شبکه‌ها در اپیدمی و همچنین تحلیل هرکدام از این مدل‌ها را مورد مطالعه قرار می‌دهند [۱۱-۱۳]. دسته خاصی از مدل‌های همه‌گیرشناسی شامل مدل‌های حالت بندی شده است. استفاده از مدل‌های حالت بندی شده اپیدمی برای نمایش شیوع یک بیماری عفونی بسیار متداول است. اساس رویکرد چنین مدل‌هایی توسط متخصصانی مثل راس، همر، مک کندریک و دیگر محققان مثل کرماک ایجاد شده است که از سال ۱۹۰۰ تا ۱۹۳۵ بوده‌اند [۱۴]. یک مدل حالت بندی شده مدلی است که در آن اعضای یک جامعه میزبان بر اساس حالت بیماری‌شان یا ویژگی‌ها و صفات دیگر دسته‌بندی می‌شوند و تغییر اندازه هر دسته به‌عنوان یک سیستم دینامیکی توصیف می‌شود [۱۵]. مک کورمک [۱۶] مدل‌های ریاضی را تحت بررسی قرار می‌دهد که بر اساس آن‌ها بیماری در بین جوامع مختلف و میزبان‌های مختلف ظهور می‌یابد. او مدل SIS و SIR را برای این بررسی انتخاب می‌کند. او ابتدا مدل‌های قطعی از این دو مدل را در جوامع مختلف با میزبان‌های مختلف بررسی نموده و عدد تکثیر پایه‌ای را برای هر میزبان پیدا می‌کند و نشان می‌دهد که این عدد با افزایش تعداد میزبان‌ها زیاد شده و

می‌گذارد. هدف مدل ارائه شده در این تحقیق بیشینه کردن QALY های به دست آمده یا تعداد بیماری‌های جدیدی که از وقوع آن‌ها در طول یک افق زمانی ثابت جلوگیری شده است می‌باشد. علاوه بر این همین محقق و همکاران [۵۰] یک مدل تخصیص منابع پویا را توسعه داده‌اند که در آن یک بودجه محدود برای کنترل بیماری در طول دوره‌های زمانی متعدد برای مداخلاتی که بر جمعیت‌های متعدد اثر می‌گذارند تخصیص یافته است. آن‌ها نشان دادند که جواب بهینه شامل سرمایه‌گذاری در هر دوره تا حد ممکن در برخی از جمعیت‌ها است و تخصیص متعدد منابع در طول افق زمانی و در ابتدای هر دوره می‌تواند منجر به رشد قابل توجه منافع سلامتی شود. ضمناً آن‌ها نشان دادند که تخصیص چندمرحله‌ای بودجه ممکن است منافع و مزایای سلامتی بیشتری نسبت به استفاده از مدل‌های پیچیده برای تخصیص یکباره منابع داشته باشد. اگرچه توجه به مدل‌های ریاضی و استفاده از آن‌ها جهت بهبود در حوزه سلامت در جهان دارای قدمتی چند ده ساله است اما متناسفانه مطالعات مربوط به سیستم سلامت در ایران بسیار جدید و محدود به زمینه‌های اندکی است. از جمله مواردی که به آنها پرداخته شده است می‌توان به استفاده از روش‌های کنترل کیفیت آماری در بخش بهداشت و درمان اشاره کرد که با استفاده از مفهوم پایش بیماری که کاربردی از پایش آماری پروفایل‌ها می‌باشد و ارائه مطالعه موردی بیماران ریوی به بررسی این موضوع پرداخته است [۵۱]. از مطالعات دیگری که می‌توان به آن اشاره کرد ارائه نقشه راهی برای پیاده‌سازی برنامه ریزی منابع سازمانی (ERP) در مراکز خدمات درمانی [۵۲] می‌باشد. علاوه بر مطالعات فوق، پژوهش‌هایی در زمینه مکانیابی آمبولانس‌ها صورت گرفته است که از جمله آن‌ها می‌توان به مکان‌یابی آمبولانس‌های در دسترس، با توجه به الگوی تقاضا و به دنبال آن استقرار مجدد آمبولانس‌های مکان‌یافته اشاره کرد [۵۳]. در ادبیات موجود بیماری‌های همه‌گیر مورد توجه نبوده است و این نیاز وجود داشت تا این بیماری‌ها به طور خاص مورد مطالعه قرار گیرند.

بررسی مطالعات انجام شده در این حوزه موید وجود محدودیت‌ها و ضعف‌های قابل توجه در این حوزه است. به عنوان نمونه مدل SEIR تصادفی با نواحی جغرافیایی مختلف و امکان تعامل بین این نواحی جغرافیایی کمتر مورد توجه واقع شده است. ضمناً تخصیص منابع معمولاً منحصر به مداخلات محدودی بوده است و جداسازی به عنوان یک سیاست مکمل اغلب در نظر گرفته نشده است. علاوه بر موارد یاد شده، عدد تکثیر پایه‌ای که یکی از شاخص‌های مهم در شیوع بیماری است در تحقیقات پیشین به عنوان هدف در نظر گرفته نشده یا مدل‌سازی بر اساس آن صورت نگرفته است. همچنین در اغلب مدل‌های توسعه یافته پیشین، روابط بین جوامع و تعاملاتی که ممکن است افراد ناقل بیماری با جوامع دیگر داشته باشند و منجر به انتقال بیماری شوند نادیده گرفته شده است. ضمناً اغلب مدل‌های توسعه داده شده پیشین به دلیل پیچیدگی محاسباتی قادر به بررسی جوامع با افراد زیاد نیستند.

مدل‌سازی اپیدمی نادیده گرفته شده است فاصله اجتماعی (جداسازی افراد بیمار) و اثرات آن روی شیوع یک بیماری عفونی است. البته فاصله اجتماعی و اثرات آن روی انتقال بیماری به صورت جداگانه [۲۸-۳۰] مورد مطالعه بوده است اما به عنوان یک سیاست کنترلی مکمل نادیده گرفته شده است. علاوه، تحقیقاتی که یک رویکرد تحلیلی را برای بهینه‌سازی استراتژی‌های مداخله دنبال کرده‌اند اغلب یک یا حداکثر دو نوع مداخله مانند واکسیناسیون یا جداسازی یا هر دو در نظر گرفته‌اند. البته تحقیقاتی نظیر آباکوکس [۴۵-۴۷] از رویکرد دیگری استفاده نموده‌اند و تلاش نموده‌اند تا با متراکم ساختن اثرات تمام سیاست‌های مداخله در یک شکل کارکردی برای هزینه مداخله، مانند کاهش نرخ تماس در براندوا و همکاران [۴۴] عمل نمایند.

از دیگر تحقیقات انجام شده در زمینه استراتژی مداخلات، پژوهش انجام شده توسط یارمند [۴۸] است. این تحقیق مدل همه‌گیرشناسی SI را در نظر گرفته و نرخ تماس را تابعی از تعداد افراد ناقل بیماری، که شاخصی از گسترش بیماری در طول دوره بیماری است، قرار می‌دهد. او مدل حاصل را به عنوان یک زنجیره مارکوف زمان پیوسته در نظر می‌گیرد. این مدل برای پیدا کردن جواب تحلیلی مدل SI و نیز توزیع استمرار و مدت بیماری استفاده می‌شود. همچنین سیاست مداخله مختلف را با توجه به دربرگیری کلی و جزئی مداخلات میان افراد، وارد مدل نموده و در گام دوم استراتژی‌های بهینه مداخلات را در مورد یک بیماری همه‌گیر و واگیردار شناسایی می‌کند. با توجه به اینکه استراتژی مداخله ترکیبی از حالات مختلف مداخله بوده و پیاده‌سازی هر نوع مداخله برای یک جکین خاص هزینه مرتبط با خود دارد، در این تحقیق تلاش شده است تا استراتژی مناسب مداخله برای دست‌یابی به بیشترین ارزش در جامعه بدست آید. به همین منظور، در این تحقیق اثر استراتژی‌های پیاده شده به عنوان مجموع ارزش‌های به دست آمده توسط تمام افراد در طول افق زمانی تعریف شده و با استفاده از این شاخص مقرون به صرفه‌ترین استراتژی‌های مداخله شناسایی می‌شود. ضمناً، در این تحقیق تصمیم‌گیری پیرامون مداخلات در دو فاز صورت می‌پذیرد بطوریکه در فاز اول تعداد محدودی از واکسن‌ها برای هر عضو از یک مجموعه از نواحی جغرافیایی تخصیص داده شده و در فاز دوم دوزهای اضافی باقی‌مانده ممکن است به نواحی‌ای تخصیص یابد که در آن با بیماری مقابله نشده است. همانطور که اشاره شد یکی از اهدافی که در این نوع برنامه‌ریزی‌ها مورد توجه واقع می‌شود کیفیت سطح زندگی افراد جامعه است. به عنوان نمونه زاریک و همکاران [۴۹] یک مدل برای تخصیص بهینه منابع جهت کنترل بیماری‌های واگیردار در میان یک مجموعه از مداخلات ارائه می‌کنند. آن‌ها فرض می‌کنند که بیماری همه‌گیر به وسیله یک مدل بیماری حالت بندی شده کلی مدل شده است و این مداخلات به وسیله یک یا چند پارامتر توصیف‌کننده بیماری تبیین می‌شوند. ضمناً، برای هر یک از انواع مداخلات یک تابع تولید وجود دارد که با توجه به میزان سرمایه‌گذاری انجام شده در یک نوع مداخله بر مقادیر پارامترهای مرتبط با شیوع بیماری اثر

جغرافیایی (شهرهای) مختلف با در نظر گرفتن ارتباط بین نواحی مختلف ارائه می‌شود. سپس مداخلات مختلف را معرفی کرده و اثرات آن‌ها روی اپیدمی بررسی نموده و مدل تخصیص منابع برای کنترل بیماری را ارائه خواهیم کرد. در انتها نیز پس از تعیین مدل تخصیص، مقرون‌به‌صرفه‌ترین استراتژی تخصیص مشخص می‌شود.

۲-۱. مدل اپیدمی SEIR تصادفی با نواحی

جغرافیایی مختلف و تعامل بین نواحی مختلف

همانطور که پیشتر نیز اشاره شد، تمرکز این پژوهش شناسایی استراتژی‌های بهینه مداخلات در زمان یک اپیدمی است که توسط یک بیماری عفونی ایجاد می‌شود. مدل اپیدمی مورد استفاده در این پژوهش مدل SEIR است که یکی از انواع مدل‌های کلاسیک کرماک و مک‌کندریک برگرفته شده است.

۲-۲. بیان مسئله

ساخت مدل SEIR تصادفی با نواحی جغرافیایی مختلف با فرض وجود تعامل میان نواحی نیازمند معادلات دیفرانسیل معمولی این مدل در حالت قطعی است تا با استفاده از آن بتوان کلیه حالات انتقال را شناسایی کرد. پارامترهای مورد استفاده در این مدل عبارتند از:

n : تعداد نواحی جغرافیایی مورد مطالعه؛

N_j : جمعیت هر ناحیه، $j \in \{1, \dots, n\}$ ؛

N : مجموع افراد ساکن در تمامی نواحی؛

$S_j(t)$: تعداد افراد سالم ناحیه j ام در دوره زمانی t ؛

$E_j(t)$: تعداد افراد در دوره نهفتگی بیماری در ناحیه j ام در دوره

زمانی t ؛

$I_j(t)$: تعداد افراد بیمار ناحیه j ام در دوره زمانی t ؛

$R_j(t)$: تعداد افراد بهبودیافته (یا افرادی که جان خود را بر اثر

بیماری از دست می‌دهند) در ناحیه j ام در دوره زمانی t ؛

p_j : نرخ خروج افراد ناحیه j ام از این ناحیه؛

m_{ij} : تعداد افرادی از ناحیه j ام که تحت سیاست مداخله‌ای i ام قرار

گرفته‌اند؛

β_j : نرخ انتقال بیماری بر اثر تماس مستقیم بین یک فرد سالم و

یک فرد ناقل بیماری در ناحیه j ام؛

δ_j : نرخ انتقال غیرمستقیم بیماری در ناحیه j ام؛

ϵ_j : نرخ ورود افراد از حالت نهفتگی به حالت بیماری در ناحیه j ام؛

γ_j : نرخ ورود افراد از حالت بیماری به حالت بهبودی در ناحیه j ام؛

α_j : نرخ ورود افراد از حالت بیماری به مرگ بر اثر بیماری در ناحیه

j ام (نرخ مرگ و میر ناشی از بیماری در ناحیه j ام).

با توجه به پارامترهای تعریف شده جمعیت حاضر در هر شهر برابر با جمع تعداد افراد موجود در حالات مختلف بیماری در آن شهر است. همچنین کل جمعیت جامعه مورد مطالعه از جمع جمعیت حاضر در نواحی مختلف به دست می‌آید. داریم:

$$N_j = S_j + E_j + I_j + R_j, \quad j = 1, \dots, n \quad (1)$$

در حالیکه می‌توان با حل عددی معادلات دیفرانسیل تصادفی متناظر با مدل SEIR تصادفی با نواحی جغرافیایی مختلف، تعامل بین نواحی مختلف و تعداد افراد بیمار در هر لحظه از دوره زمانی مورد مطالعه را مورد بررسی قرار داد و مدت زمانی که طول می‌کشد تا اپیدمی به اوج خود برسد را محاسبه نمود. با توجه به موارد مطرح شده و به منظور تشریح مدل توسعه داده شده در این تحقیق و نتایج حاصل شده، ادامه مقاله به این صورت سازماندهی شده است: ابتدا مسئله بهینه‌سازی مداخلات در سه مرحله بررسی می‌شود. در مرحله اول، مدل همه‌گیرشناسی SEIR تصادفی که نوعی از مدل‌های اپیدمی کرماک و مک‌کندریک است در یک جامعه متشکل از چند ناحیه جغرافیایی (چند شهر) که امکان تعامل بین نواحی مختلف وجود دارد تشریح می‌شود. سپس با استفاده از معادلات دیفرانسیل تصادفی ایتو، معادلات دیفرانسیل تصادفی متناظر با این مدل اپیدمی که نشان دهنده پویایی سیستم است ارائه می‌شود. در گام بعد با حل عددی این معادلات دیفرانسیل تصادفی به روش تقریب اولیور و با استفاده از نرم‌افزار متلب وضعیت سیستم در هر لحظه مشخص می‌شود. سپس هشت سیاست مداخله مختلف برای واکنش‌شناسی، داروهای پیشگیری‌کننده ضدویروسی، جداسازی و داروهای درمان‌کننده که افراد جامعه و تعداد افراد حاضر در هر حالت از بیماری را تحت تأثیر قرار می‌دهد، وارد مدل اپیدمی می‌شوند و اثر آن‌ها بررسی می‌شود. در انتها مدل‌سازی ریاضی برای تخصیص منابع ارائه می‌شود و استراتژی‌های مداخله بهینه در مورد یک اپیدمی شناسایی می‌شود. لازم به ذکر است منظور از استراتژی مداخله ترکیبی از سیاست‌های مداخله در نواحی مختلف است که به واسطه اختلاف در هزینه‌های مرتبط با پیاده‌سازی هر یک از سیاست‌ها در هر یک از جوامع، هزینه مختلفی را با سیستم تحمیل می‌نماید. ضمناً مدل ارائه شده به دنبال حداکثر کردن ارزش ایجاد شده در جوامع مورد بررسی است که برای افراد سالم و بیمار بصورت جداگانه و متفاوت تعریف می‌شود. بطوریکه ارزش تعریف شده برای افراد سالم جامعه، معادل تعداد افرادی است که تا انتهای دوره هرگز بیمار نمی‌شوند و برای افراد بیمار جامعه بصورت مجموع روزهایی است که افراد بیمار در حالت سلامت به سر می‌برند. از اینرو، اثر استراتژی اجرا شده به‌عنوان مجموع ارزش به‌دست‌آمده توسط افراد جامعه در طول افق زمانی تعریف می‌شود. پس‌از آن با تجزیه و تحلیل هزینه-اثربخشی استراتژی‌ها ارزیابی شده، مقرون‌به‌صرفه‌ترین استراتژی شناسایی می‌شود. ضمناً در مدل ارائه شده تلاش شده است تا با ملحوظ نظر قرار دادن محدودیت بودجه، مرز کارایی مجموع ارزش به‌دست آمده بر حسب محدودیت‌های بودجه‌ای تخصیص‌یافته به مداخلات ارائه می‌شود. در انتها نیز به‌منظور تشریح نحوه عملکرد مدل، مثالی عددی ارائه شده است.

۲. ارائه مدل اپیدمی و مدل برنامه‌ریزی ریاضی و

تخصیص منابع

در این قسمت ابتدا مدل اپیدمی SEIR تصادفی با نواحی

حداکثر یک تغییر در متغیرهای تصادفی می‌تواند رخ دهد. تغییرات در هریک از متغیرهای تصادفی خارج از موارد زیر نمی‌باشد.

$$\Delta S_j(t) = S_j(t + \Delta t) - S_j(t); \quad (۸)$$

$$\Delta E_j(t) = E_j(t + \Delta t) - E_j(t); \quad (۹)$$

$$\Delta I_j(t) = I_j(t + \Delta t) - I_j(t); \quad (۱۰)$$

$$\Delta R_j(t) = R_j(t + \Delta t) - R_j(t); \quad (۱۱)$$

ضمناً، تغییرات مرتبط با کلیه حالات بصورت زیر قابل نمایش است.

$$\Delta \chi(t) = \{\Delta S_1, \dots, \Delta S_n, \Delta E_1, \dots, \Delta E_n, \Delta I_1, \dots, \Delta I_n, \Delta R_1, \dots, \Delta R_n\} \quad (۱۲)$$

بنابراین، تغییرات فرایند برای به دست آوردن معادلات دیفرانسیل تصادفی بصورت زیر قابل نمایش است.

$$\Delta \chi(t) = E(\Delta \chi(t))\Delta t + \sqrt{\sum (\Delta \chi(t))\Delta t} + O(t), \quad (۱۳)$$

در رابطه (۱۳) $E(\Delta \chi(t))$ امید ریاضی تغییر حالت فرایند و $\sum (\Delta \chi(t))$ واریانس تصادفی مربوط به تغییرات فرایند است. این رابطه که نشان دهنده تغییرات فرایند است با فرض استقلال بین حالات به صورت رابطه (۱۴) نیز قابل نمایش است.

$$\Delta \chi(t) = E(\Delta \chi(t))\Delta t + \sqrt{Var(\Delta \chi(t))\Delta t} + O(\Delta t) \quad (۱۴)$$

که در این رابطه $Var(\Delta \chi(t))$ واریانس تصادفی یا ماتریس کواریانس می‌باشد. حد این رابطه را زمانی که $\Delta t \rightarrow 0$ به صورت زیر قابل محاسبه است.

$$\frac{d\chi(t)}{dt} = E(\chi(t)) + \sqrt{Var(\Delta \chi(t))} \frac{dW(t)}{dt} \quad (۱۵)$$

که در این رابطه $W(t)$ یک فرایند وینر است. این رابطه با عنوان معادلات دیفرانسیل تصادفی ایتو شناخته می‌شود و با حل آن به صورت عددی مقدار فرایند را در هر لحظه می‌توانیم به دست آوریم. با استفاده از روش تقریب اویلر و با استفاده از نرم‌افزار متلب به صورت عددی این سیستم از معادلات دیفرانسیل را حل کرده و تعداد افراد در هر حالت از بیماری در هر لحظه دلخواه محاسبه می‌شود. قسمت اول از سمت راست معادله (۱۵) برای مدل کردن روند قطعی مدل اپیدمی به کار می‌رود، درحالی‌که قسمت آخر آن برای مدل کردن رویدادهای غیرقابل پیش‌بینی و تصادفی که در طول این حرکت روی می‌دهند استفاده می‌شود. از روند معرفی شده برای رسیدن به رابطه (۱۵)، برای به دست آوردن معادلات دیفرانسیل تصادفی مدل اپیدمی موردنظر در این تحقیق استفاده می‌شود.

$$N = \sum_{j=1}^n N_j = \sum_{j=1}^n (S_j + E_j + I_j + R_j) \quad (۲)$$

حال می‌توان با توجه به پارامترهای تعریف شده معادلات دیفرانسیل برای مدل اپیدمی SEIR قطعی با نواحی جغرافیایی مختلف و تعامل بین آن‌ها را به صورت زیر بیان کرد:

$$\frac{dS_j}{dt} = -S_j(I_j\beta(I_j) + \delta_j) + \sum_{\substack{k=1 \\ k \neq j}}^n (m_{kj}p_k S_k - m_{jk}p_j S_j), \quad (۳)$$

رابطه (۳) انتقال افراد به حالت S از سایر حالت‌ها یا شهرها و انتقال از حالت S به سایر حالت‌ها یا شهرها را نشان می‌دهد. به همین ترتیب، رابطه (۴)

$$\frac{dE_j}{dt} = S_j(I_j\beta(I_j) + \delta_j) - \varepsilon_j E_j + \sum_{\substack{k=1 \\ k \neq j}}^n (m_{kj}p_k E_k - m_{jk}p_j E_j) \quad (۴)$$

انتقال افراد به حالت E از سایر حالت‌ها یا شهرها و انتقال از حالت E به سایر حالت‌ها یا شهرها را نشان می‌دهد. ضمناً روابط (۵) و (۶) به ترتیب همین جایجایی‌ها را برای حالات I و R نشان می‌دهد.

$$\frac{dI_j}{dt} = \varepsilon_j E_j - (\alpha_j + \gamma_j) + \sum_{\substack{k=1 \\ k \neq j}}^n (m_{kj}p_k I_k - m_{jk}p_j I_j) \quad (۵)$$

$$\frac{dR_j}{dt} = (\alpha_j + \gamma_j) + \sum_{\substack{k=1 \\ k \neq j}}^n (m_{kj}p_k R_k - m_{jk}p_j R_j) \quad (۶)$$

لازم به ذکر است که پویایی یک اپیدمی اغلب سریع‌تر از پویایی‌های مربوط به تولد و مرگ طبیعی است، به همین دلیل معمولاً تولد و مرگ طبیعی در بسیاری از مدل‌های اپیدمی در نظر گرفته نمی‌شود.

حال فرض می‌کنیم که S_i, E_i, I_i, R_i متغیرهای تصادفی در زمان t باشند. تغییرپذیری این فرایند تصادفی بر اساس مرگ مربوط به بیماری، انتقال بیماری، بهبود و فرایندهای حرکت (مسافرت) و مبتنی بر مدل‌های قطعی مدل می‌شود. از اینرو برای به دست آوردن مدل تصادفی SEIR تصادفی با نواحی جغرافیایی مختلف و تعامل بین آن‌ها، معادلات دیفرانسیل تصادفی با فرض اینکه زمان و متغیرهای تصادفی بصورت پیوسته هستند بصورت زیر می‌باشد.

$$S_j, E_j, I_j, R_j, t \in [0, \infty), \quad j \in \{1, 2, \dots, n\}$$

وضعیت فرایند تصادفی وابسته به این مدل اپیدمی در لحظه t بر اساس بردار تصادفی زیر مشخص می‌شود:

$$\chi(t) = (S_1, \dots, S_n, E_1, \dots, E_n, I_1, \dots, I_n, R_1, \dots, R_n) \quad (۷)$$

از آنجاییکه معادلات دیفرانسیل تصادفی بر اساس مدل زنجیره مارکوف هستند، گام زمانی Δt به اندازه کافی کوچک بوده و

۳-۲. معرفی سیاست‌های مداخله مختلف و بررسی

اثر آن در مدل

مداخلات رایج برای بیماری‌های عفونی عبارتند از: واکسیناسیون، داروهای پیشگیری‌کننده ضدویروسی، جداسازی و درمان که هر کدام از آن‌ها انواع مختلفی به شرح زیر دارد.

۳-۲-۱. واکسیناسیون

واکسیناسیون مهم‌ترین عامل پیشگیری از وقوع اپیدمی است که انواع گوناگونی دارد. معمولاً دو سیاست در واکسیناسیون اعمال می‌شود که عبارتند از، سیاست واکسیناسیون جمعی (سیاست P_1) و سیاست واکسیناسیون هدفمند (سیاست P_2). در سیاست P_1 اثر واکسیناسیون با کاهش اثرپذیری افراد سالم در مقابل بیماری و نیز کاهش نرخ انتقال بیماری نمود پیدا می‌کند که این کاهش به اثربخشی واکسیناسیون مرتبط است. اگر اثربخشی واکسن α_j ($\alpha_j \in (0,1)$) باشد β_j که نرخ انتقال بیماری در شهر j است بصورت زیر تغییر خواهد کرد.

$$\beta'_j = (1 - \alpha_j)\beta_j \quad (16)$$

تحت سیاست P_2 تنها برخی از افراد سالم جامعه واکسینه می‌شوند. در این حالت فرض می‌شود که واکسیناسیون انجام شده بصورت سیاست ایده آل صورت پذیرفته و کسانی که واکسن دریافت می‌کنند از جمعیتی مستعد برای بیماری حذف می‌شوند. از اینرو اگر تعداد افراد سالم و مستعد برای بیماری در حالت جدید در شهر j در زمان $t = 0$ را با S'_j و تعداد افرادی که در شهر j تحت این سیاست واکسن دریافت می‌کنند را با r_j نمایش دهیم داریم:

$$S'_j(0) = S_j(0) - r_j \quad (17)$$

۳-۲-۲. داروهای پیشگیری ضدویروسی

اثر این داروها بر پویایی انتقال بسیار مشابه اثر واکسیناسیون است با این تفاوت که مدت اثربخشی واکسیناسیون معمولاً طولانی‌تر از طول مدت اپیدمی است. به همین دلیل معمولاً برای واکسیناسیون می‌توان اثربخشی یکنواخت در نظر گرفت و به همین دلیل برای واکسیناسیون جمعی نرخ انتقال بیماری در نرخ اثربخشی ضرب می‌شود. اما برای داروهای پیشگیری ضدویروسی لزوماً اینگونه نیست. برای این نوع داروها سه سیاست قابل ارائه است که عبارتند از: داروهای پیشگیری‌کننده جمعی با طول دوره اثربخشی فراتر از طول مدت اپیدمی (سیاست P_3)، داروهای پیشگیری‌کننده هدفمند با طول دوره اثربخشی فراتر از طول مدت اپیدمی (سیاست P_4)، داروهای پیشگیری‌کننده هدفمند با طول دوره اثربخشی کمتر از طول مدت اپیدمی (سیاست P_5). طبیعی است که اثربخشی سیاست P_3 همانند رویکرد واکسیناسیون جمعی با

یک عامل اثربخشی $\alpha_j \in (0,1)$ که در آن $\alpha_j \in \{1, \dots, N\}$ است. اثربخشی حاصل از سیاست P_4 همانند رویکرد واکسیناسیون هدفمند است و در آن فرض می‌شود که داروهای استفاده شده ایده آل بوده و مصرف‌کنندگان از دریافت ویروس بیماری مصون هستند. اما برای سیاست P_5 اثربخشی داروهای پیشگیری‌کننده نمی‌تواند در طول زمان ثابت در نظر گرفته شود، لذا فرض می‌شود اثربخشی با توجه به سطح شیوع بیماری و تعداد افراد بیمار در جامعه متفاوت است. از اینرو عامل اثربخشی بصورت $\alpha_j(I(t))$ در نظر گرفته می‌شود. لازم به ذکر است که $\alpha_j(I(t))$ نسبت به $I(t)$ نزولی است. زیرا اثربخشی داروها به‌مرور زمان و با افزایش تعداد بیماران کاهش می‌یابد. برای این منظور نرخ آلودگی را در هر بار تغییر دوره زمانی و با افزایش تعداد بیماران در مقدار اصلاح‌شده این عامل اثربخشی ضرب می‌کنیم.

۳-۲-۳. جداسازی

روش‌های مختلفی برای مدل کردن جداسازی وجود دارد که به تعریف جداسازی و شیوه‌ای که افراد سالم با افراد جداساز شده تعامل دارند وابسته است. حال اگر فرض کنیم که افراد جداساز شده تا انتهای افق زمانی مورد مطالعه به‌صورت جدا از جامعه باقی بمانند، سیاست جداسازی با عنوان جداسازی کامل (سیاست P_6) به صورت زیر تعریف می‌شود. افراد آلوده و ناقل بیماری در شهر j به‌محض رسیدن به تعداد مشخصی مثل k_j بصورت کامل ایزوله شده و از جامعه جدا می‌شوند و در این صورت تعداد بیماران تأثیرگذار شهر j برابر با $k_j - I_j(t)$ خواهد بود. لازم به ذکر است این امر ممکن است بارها در مدت طول رشد اپیدمی تکرار شود.

۳-۲-۴. درمان

برای درمان نیز می‌توان دو سیاست، درمان جمعی (سیاست P_7) و درمان کامل (سیاست P_8) را متصور بود. تحت سیاست P_7 تمام افراد بیمار به‌محض بیمار شدن تحت درمان قرار می‌گیرند. بنابراین ضریب آلودگی آن‌ها و اثرگذاری آن‌ها بر افراد سالم جامعه بر اساس یک عامل اثربخشی α کاهش می‌یابد. در این مورد مشابه با واکسیناسیون جمعی نرخ تماس و انتقال بیماری باید در $1 - \alpha$ ضرب شود. در سیاست P_8 فرض می‌شود که افرادی که درمان می‌شود بصورت کامل درمان شده و دیگر آلوده نخواهند بود و از جمع افراد بیمار حذف می‌شوند. بدیهی است چنین شرایطی معادل با حذف افراد بیمار از جامعه بیماران بوده و اثری مشابه با ایزوله کردن و جداسازی خواهد داشت. بنابراین سیاست درمان در حالت درمان کامل، بصورت درمان تمام افراد بیمار به‌محض رسیدن تعداد آن‌ها در شهر j به k_j تعریف می‌شود.

۳-۲-۴. ارائه مدل تخصیص منابع برای تشخیص

استراتژی بهینه

همانطور که در قسمت پیشین اشاره شد، سیاست‌های مداخله را می‌توان به هشت نوع تقسیم‌بندی نمود که عبارتند از P_1, \dots, P_8 . حال فرض کنید $m_{ij}, i = 1, \dots, 8, j = 1, \dots, n$ تعداد افرادی است که

است با:

$$C(M, D) = \sum_{j=1}^n \sum_{i=1}^8 d_{ij} \cdot m_{ij} = M^T D \quad (۱۹)$$

هر استراتژی ترکیبی از سیاست‌های مداخلات مختلف می‌باشد که با π نمایش داده می‌شود، مجموعه‌ای از بردار مشارکت افراد M است که فضای استراتژی‌های آن به‌صورت زیر تعریف می‌شود.

$$\Pi = \{\pi = (M) \in Z_+^{8n}\} \quad (۲۰)$$

$$m_{1j} \cdot m_{3j} = S_j(0), \text{ or } m_{1j} \cdot m_{3j} = 0, j = 1, \dots, n \quad (۲۱)$$

$$\sum_{j=1}^n m_{2j} \leq N, \sum_{j=1}^n m_{4j} \leq N, \sum_{j=1}^n m_{6j} \leq N, \sum_{j=1}^n m_{7j} \leq N, \sum_{j=1}^n m_{8j} \leq N, \quad (۲۲)$$

$$m_{2j} \leq S_j(0), m_{4j} \leq S_j(0), j = 1, \dots, n \quad (۲۳)$$

$$m_{6j} \leq N_j - S_j(0), m_{7j} \leq N_j - S_j(0), m_{8j} \leq N_j - S_j(0), j = 1, \dots, n \quad (۲۴)$$

$$\sum_{j=1}^n m_{2j} + \sum_{j=1}^n m_{4j} \leq \sum_{j=1}^n S_j(0) \quad (۲۵)$$

$$\sum_{j=1}^n m_{6j} + \sum_{j=1}^n m_{7j} + \sum_{j=1}^n m_{8j} \leq N - \sum_{j=1}^n S_j(0) \quad (۲۶)$$

$$m_{2j} + m_{4j} \leq S_j(0), j = 1, \dots, n \quad (۲۷)$$

$$m_{6j} + m_{7j} + m_{8j} \leq N_j - S_j(0), j = 1, \dots, n \quad (۲۸)$$

$$m_{1j} + m_{2j} \leq N_j, j = 1, \dots, n \quad (۲۹)$$

$$\sum_{j=1}^n m_{1j} + \sum_{j=1}^n m_{2j} \leq N \quad (۳۰)$$

$$m_{3j} + m_{4j} + m_{5j} < N_j, j = 1, \dots, n \quad (۳۱)$$

$$\sum_{j=1}^n m_{3j} + \sum_{j=1}^n m_{4j} + \sum_{j=1}^n m_{5j} < N \quad (۳۲)$$

$$m_{7j} = 0 \text{ or } m_{7j} = \begin{cases} N_j - m_{2j} - m_{4j} - 1, & \text{if } \max\{m_{6j}, m_{8j}\} = 0 \\ \min\{N_j - m_{2j} - m_{4j}, \max\{m_{6j}, m_{8j}\}\} - 1, & \text{if } \max\{m_{6j}, m_{8j}\} > 0 \end{cases} \quad (۳۳)$$

$$m_{ij} \cdot m_{kj} = 0, \forall i, k = 6, 8, \forall j = 1, \dots, n \quad (۳۴)$$

سیاست مداخله A را در شهر Z دریافت کرده‌اند. ضمناً فرض کنید هزینه پیاده‌سازی سیاست نام برای هر فرد در شهر Z برابر $d_{ij}, i = 1, \dots, 8, j = 1, \dots, n$ باشد و $c_{ij}, i = 1, \dots, 8, j = 1, \dots, n$ مجموع هزینه مربوط به سیاست مداخله نام در شهر Z باشد بنابراین داریم:

$$c_{ij} = d_{ij} \cdot m_{ij}, i = 1, \dots, 8, j = 1, \dots, n \quad (۱۸)$$

حال بردارهای ستونی M و D تعریف می‌شوند که درایه‌های آن‌ها به ترتیب m_{ij} و d_{ij} برای $i = 1, \dots, 8, j = 1, \dots, n$ می‌باشند که M بردار حضور و مشارکت افراد و D بردار هزینه می‌باشند. مجموع هزینه‌های یک سیاست کنترل با $C(M, D)$ نمایش داده می‌شود برابر ضمناً محدودیت‌های مسئله به‌صورت زیر است:

نمی‌رود. همچنین اطمینان حاصل می‌کند زمانی که تمام جامعه آلوده شدند مداخلات ۱ و ۳ قطع می‌شوند. محدودیت (۲۳) نیز تضمین می‌کند تعداد افراد درگیر در هرکدام از مداخلات واکسیناسیون و داروهای پیشگیری ایده آل از تعداد افراد سالم هر شهر بیشتر نشود. محدودیت (۲۴) تضمین می‌کند افرادی که در هر شهر از مداخلات واکسیناسیون و داروهای پیشگیری ایده آل استفاده کرده‌اند از سایر سیاست‌ها استفاده نکنند. همچنین تعداد

به‌طوری‌که محدودیت (۲۱) اطمینان حاصل می‌کند که تعداد افرادی که در سیاست‌های واکسیناسیون جمعی یا مداخلات داروهای پیشگیری‌کننده جمعی در هر شهر شرکت می‌کنند که بر افراد سالم و مستعد پذیرش تمرکز دارد برابر صفر یا $S_j(0)$ است. محدودیت (۲۲) تضمین می‌کند که مجموع کل افرادی که در هرکدام از مداخلات ۴، ۶، ۷ و ۸ شرکت می‌کنند، از مجموع افراد جامعه فراتر

ماندن شخص بستگی دارد. این عامل را با عنوان «نرخ ارزش روزانه» نمایش می‌دهیم. همچنین این عامل به تعداد افراد ناقل بیماری بستگی دارد. زیرا با افزایش تعداد بیماران ممکن است سطح فعالیت‌های طبیعی روزانه فرد سالم کاهش یابد. ما این نرخ ارزش روزانه را با $q_{I_j}(t) > 0$ نمایش می‌دهیم که $I_j(t)$ فرد بیمار در شهر J حضور دارند. این نرخ با افزایش تعداد افراد بیمار کاهش می‌یابد. بنابراین $q_{I_j}(t)$ نسبت به $I_j(t)$ غیر صعودی است. دومین نوع ارزش مربوط به‌سختی‌های ناشی از بیمار شدن است. برای افرادی که تا انتهای اپیدمی آلوده نمی‌شوند و سختی‌های آن را تحمل نمی‌کنند ارزش $q_0 > 0$ را در نظر می‌گیریم. همچنین داریم: $q_0 \geq q_{I_j}(t) > 0$. معمولاً این ارزش معادل با مقدار عددی یک در نظر گرفته می‌شود. ارزش‌های $q_0 \geq q_{I_j}(t) > 0$ معمولاً مقادیری در بازه $[0, 1]$ اختیار می‌کنند. مجموع ارزش مورد انتظار برای جامعه در بازه زمانی $[0, \tau]$ که با Q نمایش داده می‌شود، برابر است با:

$$Q(\pi) = q_0 \sum_{j=1}^n S_j(\tau) + \sum_{j=1}^n \int_0^{\tau} S(t) q_{I_j(t)}(t) dt \quad (37)$$

این مقدار ارزش در ادبیات با عنوان سال‌های زندگی باکیفیت تعدیل‌یافته شناخته می‌شود. همچنین این مقدار معمولاً معادل با تعداد افرادی که از بیمار شدن آن‌ها در طول مدت اپیدمی جلوگیری شده، در نظر گرفته می‌شود. این مقدار بیانگر تعداد روزهایی است که افراد جامعه با یا بدون اجرای هرکدام از مداخلات، سالم باقی می‌مانند. برای اجرای تجزیه و تحلیل هزینه-اثربخشی، اثر یک استراتژی، مداخله π را به‌عنوان مجموع ارزش به‌دست‌آمده در بازه زمانی $[0, \tau]$ در نتیجه اجرای استراتژی π تعریف می‌کنیم. مجموع ارزش حاصل از استراتژی π را با $Q(\pi)$ نشان می‌دهیم و آن را با استفاده از رابطه (۳۷) محاسبه می‌کنیم. برای هر استراتژی $\pi \in \Pi \setminus \{\pi_0\}$ نسبت افزایشی هزینه-اثربخشی (ICER) را نسبت به استراتژی انجام ندادن هیچ کاری (π_0) محاسبه می‌کنیم.

$$ICER(\pi) = [C_D(\pi) - C_D(\pi_0)] / [Q(\pi) - Q(\pi_0)]. \quad (38)$$

برای تمام استراتژی‌های $\pi \in \Pi \setminus \{\pi_0\}$ باید ICER را حداقل کنیم تا مقرون‌به‌صرفه‌ترین استراتژی را شناسایی کنیم. پس از مشخص کردن نسبت هزینه-اثربخشی افزایشی برای استراتژی‌های مختلف باید بر اساس بودجه موجود تصمیم‌گیری کنیم. پس ما استراتژی $\pi \in \Pi \setminus \{\pi_0\}$ را می‌یابیم که مجموع ارزش‌ها تحت این محدودیت را با حل مدل برنامه‌ریزی زیر حداکثر می‌کنیم. یعنی هزینه استراتژی بهینه نباید از محدودیت بودجه فراتر رود.

افراد درگیر در سیاست‌ها نباید از جمعیت جامعه بیشتر شود. محدودیت (۲۵) تضمین می‌کند مجموع افراد درگیر در دو سیاست مداخلات واکسیناسیون و داروهای پیشگیری ایده آل از افراد سالم جامعه فراتر نرود و هر فرد سالم تنها یکی از این سیاست‌ها را دریافت کند. محدودیت (۲۶) تضمین می‌کند مجموع افرادی که از سیاست‌های ۶، ۷ و ۸ استفاده می‌کنند نباید از تفاضل جمعیت جامعه و تعداد افرادی که سیاست‌های ایده آل واکسیناسیون و داروهای پیشگیری‌کننده بیشتر شود. محدودیت (۲۷) و (۲۸) مشابه محدودیت (۲۵) و (۲۶) هستند اما این شرایط را در هر شهر برقرار می‌کنند. محدودیت (۲۹) و (۳۰) تضمین می‌کند که فرد سالم در یک شهر و نیز در کل جامعه پس از مسافرت از شهری به شهر دیگر هر دو سیاست واکسیناسیون را دریافت نمی‌کند. محدودیت (۳۱) و (۳۲) تضمین می‌کند که فرد سالم در یک شهر و در کل جامعه پس از مسافرت هر سه سیاست داروهای پیشگیری‌کننده را دریافت نکند. به این معنی که فرد در یک شهر سیاست داروهای پیشگیری ایده آل و در شهر دیگر نوع دیگری از این سیاست را دریافت نکند. محدودیت (۳۳) بیان می‌کند تعداد افرادی که در سیاست R_1 شرکت می‌کنند به تعداد افراد ایزوله شده، و افرادی که واکسیناسیون ایده آل و داروی پیشگیری‌کننده ایده آل دریافت می‌کنند، بستگی دارد. محدودیت (۳۴) تضمین می‌کند که از بین سیاست‌های L_1 و R_2 تنها یکی قابل‌اجراست که بر اساس اینکه کدام یک بر اساس پارامترهای مربوط به خود زودتر اجرا شود بستگی دارد.

توجه داشته باشید که استراتژی مخصوصی که با عنوان انجام ندادن هیچ کاری مطرح می‌شود و با نماد π_0 نمایش داده می‌شود و دارای بردار مشارکت افراد $M_0 = 0$ است یک استراتژی شدنی است.

با توجه به فضای استراتژی تعریف‌شده، هزینه استراتژی (M) با بردار هزینه D که با $C_D(\pi)$ نمایش داده می‌شود برابر خواهد بود با:

$$C_D(\pi) = C(M, D) = M^T D \quad (35)$$

که برای استراتژی انجام ندادن هیچ کاری که هیچ هزینه‌ای در پی ندارد داریم:

$$C_D(\pi_0) = C(M_0, D) = M_0^T D = 0 \quad (36)$$

برای اپیدمی ناشی از بیماری‌های عفونی و برای افرادی که در طول مدت اپیدمی و در بازه زمانی $[0, \tau]$ سالم باقی‌مانده‌اند یا تعداد روزهایی که افراد بیمار پیش از قرار گرفتن در معرض بیماری سالم بوده‌اند دو نوع ارزش در نظر گرفته می‌شود:

اولین نوع ارزش ادامه دادن فعالیت‌های طبیعی روزانه برای افراد سالم و مستعد پذیرش بیماری است که به مدت‌زمان سالم باقی

منابع، سایت سازمان بهداشت جهانی و مرکز کنترل و پیشگیری بیماری‌ها به دست آمده است. ضمناً، معادلات دیفرانسیل تصادفی ایتو از طریق روش تقریب اویلر و با استفاده از نرم‌افزار متلب حل شده‌است. به منظور اطمینان از صحت عملکرد مدل SEIR تصادفی با نواحی جغرافیایی مختلف و امکان تعامل میان آن‌ها، فرض می‌شود تنها یک شهر با مشخصات جدول (۱) موجود است. برخی از مقادیر موجود در جدول (۱) مستخرج از منبع [۱۶] بوده و برخی مقادیر به علت در دسترس نبودن اطلاعات کافی به صورت مفروض وارد مدل شده است.

$$\pi^* = \arg \max_{\pi \in \Pi} \{Q(\pi) \mid C_D(\pi) \leq U\} \quad (39)$$

U حد بالایی برای مجموع هزینه‌های مداخلات به عنوان محدودیت بودجه و مدل ارائه شده یک مدل برنامه‌ریزی غیرخطی است.

۳. نتایج مدل با بکارگیری مثال عددی

در این قسمت ابتدا مثالی برای مدل اپیدمی SEIR تصادفی با نواحی جغرافیایی مختلف و تعامل میان آن‌ها ارائه شده و اثر مداخلات مختلف بر روی آن مورد بررسی قرار می‌گیرد. سپس مثالی برای تخصیص منابع بر مبنای تحلیل هزینه-اثربخشی ارائه خواهد شد. داده‌های استفاده شده در این قسمت معمولاً از سایر

جدول ۱. نرخ‌ها و پارامترها و شرایط اولیه مدل اپیدمی

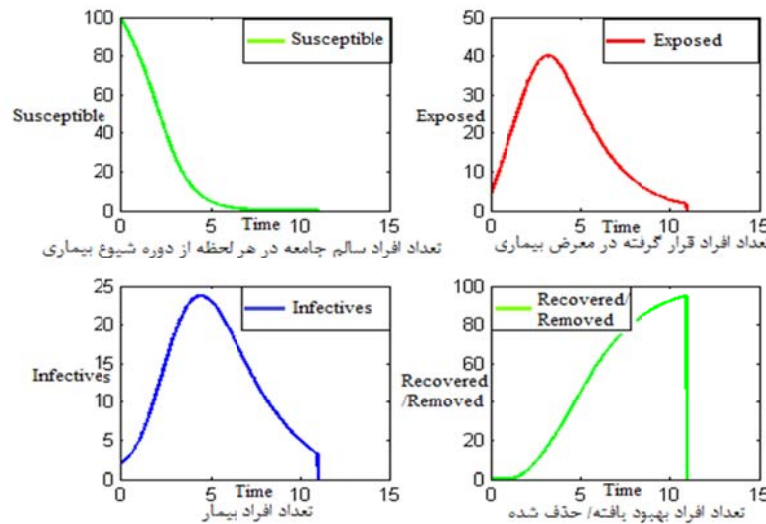
شرح	مقدار
نرخ انتقال مستقیم بیماری	$\beta = 0.45$
نرخ انتقال غیرمستقیم بیماری	$\delta = 0.07$
نرخ ظاهر شدن علائم بیماری (انتقال از E به I)	$\epsilon = 0.5$
نرخ بهبود افراد بیمار با علائم ظاهری	$\gamma = 0.7$
نرخ مرگ افراد بیمار	$\alpha = 12 \times 10^{-4}$

جدول ۲. نرخ‌ها و پارامترها و شرایط اولیه مدل اپیدمی (ادامه)

شرح	مقدار
تعداد دوره‌های زمانی مورد مطالعه	$T = 12$
گام زمانی مورد بررسی برای تقریب اویلر	$dt = 0.01$
تعداد افراد سالم شهر	$S(0) = 100$
تعداد افراد قرار گرفته در معرض بیماری و بدون علائم ظاهری	$E(0) = 4$
تعداد افراد بیمار شهر	$I(0) = 2$
تعداد افراد بهبود یافته/حذف شده از شهر	$R(0) = 0$

بپردازیم روند رشد و پویایی اپیدمی را می‌توانیم مشاهده کنیم که حل آن به وسیله روش تقریب اویلر و نرم‌افزار متلب بوده است. بر این اساس به شکل زیر می‌رسیم.

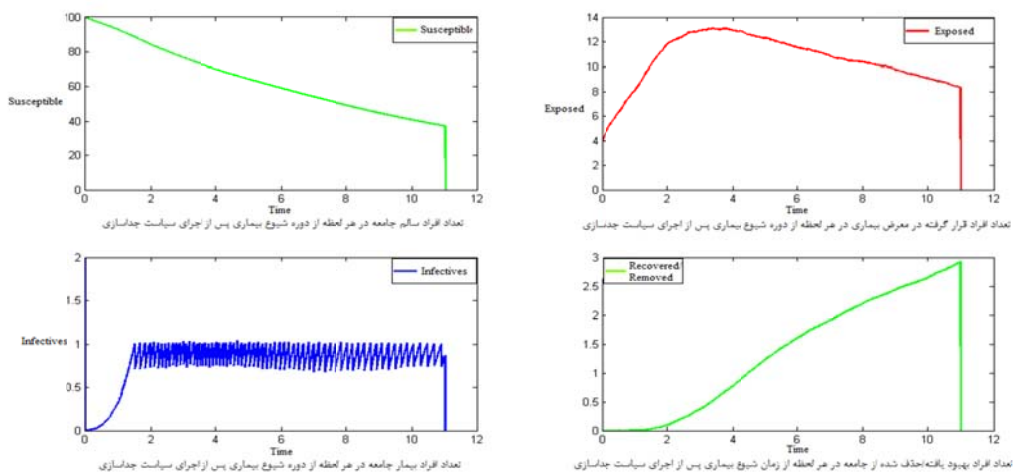
در صورتی که با استفاده از این پارامترها و شرایط اولیه به حل معادلات دیفرانسیل تصادفی ایتو معادل با مدل اپیدمی ارائه شده



شکل ۱. روند تغییر تعداد افراد جامعه در کلاس‌های مختلف: ۱- نمودار بالا-چپ: تعداد افراد سالم، ۲- نمودار بالا-راست: تعداد افراد قرار گرفته در معرض بیماری، ۳- نمودار پایین-چپ: تعداد افراد بیمار، ۴- نمودار پایین-راست: تعداد افراد بهبود یافته/حذف شده

واکسیناسیون جمعی، داروهای پیشگیری کننده جمعی، جداسازی و درمان جمعی P_1, P_{31}, P_6 و P_7 قابل تعریف است. در این بخش اثر این مداخلات و هر ترکیبی از آن‌ها بررسی می‌شود. سپس تجزیه و تحلیل هزینه-اثر بخشی را انجام داده و بهترین استراتژی شناسایی می‌شود. بر اساس اطلاعات مرکز پیشگیری و کنترل بیماری آمریکا اطلاعات مربوط به هزینه مداخلات مورد استفاده در بیماری‌های مشابه آنفولانزا در جدول زیر آمده است. قابل ذکر است که این هزینه‌ها مجموع هزینه‌های اجرای مداخله، اثرات جانبی آن و ویزیت پزشک برای هر فرد است.

در ارتباط با سیاست جداسازی افراد بیمار باید عنوان شود که هرچه افراد بیمار مدت بیشتری در جامعه باقی بمانند تعداد تماس‌های آلوده کننده بیشتری می‌توانند برقرار کنند. بنابراین به سادگی می‌توان متوجه شد که اگر هر فرد به محض آلوده شدن از جامعه جدا شود برای این سیاست بهترین حالت خواهد بود که روند رشد اپیدمی با اجرای این سیاست به صورت شکل ۲- است. حال صحت مدل ارائه شده برای تخصیص منابع را با ارائه یک مثال بررسی نموده و نتایج را مشاهده می‌کنیم. برای مثال بیماری آنفولانزا را در نظر می‌گیریم. برای این بیماری فقط سیاست‌های



شکل ۲. روند تغییر تعداد افراد جامعه در کلاس‌های مختلف پس از اجرای سیاست جداسازی: ۱- نمودار بالا-چپ: تعداد افراد سالم، ۲- نمودار بالا-راست: تعداد افراد قرار گرفته در معرض بیماری، ۳- نمودار پایین-چپ: تعداد افراد بیمار، ۴- نمودار پایین-راست: تعداد افراد بهبود یافته/حذف شده

جدول ۳. هزینه و ضریب اثربخشی مداخلات مختلف برای مقابله با اپیدمی

عنوان	هزینه (واحد پولی)	ضریب اثربخشی
واکسیناسیون	^۱ ۲۵/۴۲	^۴ ۰/۱۶
داروهای پیشگیری کننده	^۲ ۶۴/۲۱	^۴ ۰/۱۸
جداسازی	^۳ ۳۱۳/۶۵	-
درمان	^۲ ۷۹/۲۱	^۵ ۰/۶۸

۱. داده مربوطه از منبع [۵۴] استخراج شده است. ۲. داده مربوطه از منبع [۵۵] استخراج شده است. ۳. داده مربوطه از منبع [۵۶] استخراج شده است. ۴. داده مربوطه از منبع [۵۷] استخراج شده است. ۵. داده مربوطه از منبع [۵۸] استخراج شده است.

کیفیت زندگی افراد دارد، تنها برای ادامه مثال، فرض می‌شود این پارامتر با افزایش تعداد بیماران به‌صورت نمایی کاهش می‌یابد. لذا این پارامتر کیفی بصورت یک متغیر تصادفی با توزیع نمایی و پارامتری معادل با نرخ انتقال بیماری در نظر گرفته می‌شود. از اینرو با تجزیه و تحلیل هزینه-اثربخشی داریم.

در محاسبه تابع اثربخشی یک پارامتر کیفی $Q_{II}(t)$ وجود دارد که مقداری بین صفر و یک است. این پارامتر کیفیت زندگی افراد جامعه را در هر لحظه از شیوع اپیدمی مشخص می‌کند. محاسبه این پارامتر نیاز به دانش کافی در حوزه نحوه تغییر کیفیت زندگی افراد با تغییر تعداد بیماران جامعه و میزان اثربخشی مداخلات بر

جدول ۴. نتایج تحلیل هزینه-اثربخشی حاصل از استراتژی‌های مختلف (تعداد استراتژی‌ها، $3^4=16$)

ردیف	مداخله	اثربخشی	هزینه	ICER	رتبه
۱	انجام ندادن کاری	۱۷۲,۴۶۷۲	.	-	
۲	واکسیناسیون جمعی (فراگیر)	۳۱۶,۵۷۵۹	۲۵۴۲	۱۷,۶۳۹	۲
۳	داروهای پیشگیری ضدویروسی جمعی (فراگیر)	۴۴۳,۲۰۲۲	۶۴۲۱	۲۳,۷۱۶	۴
۴	جداسازی	۷۷۳,۱۱۹۲	۲۱۰۱۴,۵۵	۳۴,۹۸۶	۱۴
۵	درمان	۳۲۰,۷۶۵۵	۸۳۹۶,۲۶	۵۶,۶۱۷	۱۵
۶	ترکیب واکسیناسیون با درمان	۳۲۰,۷۶۵۵	۱۰۹۳۸,۲۶	۳۲,۷۸۲	۱۱
۷	ترکیب واکسیناسیون با داروهای پیشگیری کننده	۶۸۲,۰۸۶۵	۸۹۶۳	۱۷,۵۸۷	۱
۸	ترکیب واکسیناسیون و جداسازی	۸۸۶,۴۴۰۴	۱۸۸۵۱,۸	۲۶,۴۰	۷

جدول ۵. نتایج تحلیل هزینه-اثربخشی حاصل از استراتژی‌های مختلف (تعداد استراتژی‌ها، $3^4=16$) (ادامه)

ردیف	مداخله	اثربخشی	هزینه	ICER	رتبه
۹	ترکیب پیشگیری کننده و جداسازی	۹۸۷,۸۹۳۸	۲۱۴۷۶,۲	۲۶,۳۳	۶
۱۰	ترکیب پیشگیری کننده و درمان	۷۱۱,۳۹۰۹	۱۴۸۱۷,۲۶	۲۷,۴۹۴	۸
۱۱	ترکیب درمان و جداسازی	۹۰۶,۱۸۲۲	۲۴۷۰۶,۰۶	۳۳,۶۷۲	۱۳
۱۲	ترکیب پیشگیری کننده، درمان و جداسازی	۱۰۷۵,۵	۲۸۳۰۴,۲۱	۳۱,۳۴	۱۰
۱۳	ترکیب واکسیناسیون، پیشگیری کننده و جداسازی	۱۰۹۶,۶	۲۳۰۷۷,۲۵	۲۵,۷۲۳	۵
۱۴	ترکیب واکسیناسیون، پیشگیری کننده و درمان	۹۴۵,۸۵۲۶	۱۷۳۵۹,۲۶	۲۲,۴۴۵	۳
۱۵	ترکیب واکسیناسیون، جداسازی و درمان	۱۰۲۰,۲	۲۵۳۶۶,۱۶	۲۹,۸۸	۹
۱۶	ترکیب واکسیناسیون، درمان، پیشگیری کننده و جداسازی	۱۱۰۱,۸	۳۰۸۴۶,۲۱	۳۳,۱۹۱	۱۲

با مشاهده نتایج جدول فوق می‌توان گفت اجرای استراتژی ترکیب واکسیناسیون و داروهای پیشگیری کننده اثربخش‌ترین استراتژی است. همچنین استراتژی درمان بدترین استراتژی است. حال اگر محدودیتی برای حد بالایی بودجه U در نظر بگیریم به جدول (۴) می‌رسیم.

جدول ۶. انتخاب استراتژی بر مبنای محدودیت هزینه

محدوده بودجه	استراتژی انتخابی بر اساس رتبه در جدول ۳
$0 \leq U \leq 2542$	۲
$2542 < U \leq 6421$	۳
$6421 < U \leq 8396/26$	۵
$8396/26 < U$	۷

محدودیت هزینه در شرایط مختلف بهترین استراتژی شناسایی شد.

البته لازم به ذکر است این پژوهش محدودیت‌هایی نیز دارد. ثابت فرض کردن جمعیت کل جامعه مورد مطالعه در مدل اپیدمی از محدودیت‌های آن است. تغییر نرخ‌های انتقال بیماری بر اساس تعداد بیماران از مواردی است که می‌تواند در پژوهش‌های آینده مورد بررسی قرار گیرد. مدلی که در این مقاله ارائه شد، معمولاً برای بیماری‌هایی مثل آنفولانزا که مدت زمان مربوط به شیوع بیماری کوتاه است مناسب است. برای بیماری‌هایی مانند ایدز لازم است که دوره نهفتگی به‌دقت مورد بررسی قرار گیرد. همچنین عواملی مثل تولد و مرگ طبیعی، انتقال عمودی بیماری (انتقال بیماری از مادر به نوزاد)، تأثیر سن افراد بر شیوع بیماری در این مدل چندان مورد توجه نبوده است. در این پژوهش توزیع بیماری در هر ناحیه جغرافیایی به صورت همگن فرض شده است در حالی که در واقعیت ممکن است در برخی از مناطق مانند بیمارستان‌ها نرخ انتقال بیماری نسبت به مناطق دیگر تفاوت داشته باشد. ضمناً در این تحقیق فرض شده است که تصمیمات مرتبط با نواحی مختلف بصورت متمرکز صورت می‌پذیرد در حالیکه ممکن است تصمیم‌گیرندگان نواحی مختلف متفاوت باشند. بدیهی است که در چنین شرایطی هر تصمیم‌گیرنده به دنبال افزایش مطلوبیت در ناحیه خود است و این امر منجر به ورود آن به یک بازی می‌شود.

مراجع

- [1] Brandeau ML, Sainfort F, Pierskalla WP. Operations Research and Health Care: A Handbook of Methods and Applications, Springer US, 2004.
- [2] Kermack WO, McKendrick AG. A contribution to the mathematical theory of epidemics, in Proceedings of the Royal Society of London A: mathematical, physical and engineering sciences, 1927, Vol. 115, No. 772, pp. 700-721: The Royal Society.
- [3] Becker N. The uses of epidemic models, Biometrics, pp. 295-305, 1979.

۴. جمع‌بندی و تحقیقات آتی

همانطور که اشاره شد تمرکز این پژوهش روی مدل اپیدمی SEIR تصادفی با نواحی جغرافیایی مختلف و تعامل بین نواحی مختلف بوده است. برای این منظور، ابتدا حالت قطعی این مدل مورد بررسی واقع شد که پویایی اپیدمی را با استفاده از سیستم معادلات دیفرانسیل معمولی نشان می‌داد. با توجه به اینکه پویایی اپیدمی اغلب سریع‌تر از آن است که تولد و مرگ طبیعی در آن تأثیرگذار باشد تلاش شده است تا با استفاده از پویایی مدل قطعی و با فرض اینکه حالت‌های اپیدمی و زمان متغیرهای تصادفی پیوسته‌ای هستند سیستم معادلات دیفرانسیل تصادفی ایتو معادل با مدل قطعی و بدون در نظر گرفتن اثرات تولد و مرگ در جامعه ارائه شد. برای حل این معادلات دیفرانسیل تصادفی و مشخص کردن روند تغییر در حالات بیماری در جوامع مختلف از الگوریتم تقریب اولیبر استفاده شد. سپس به منظور تعیین سیاست مداخله برای جلوگیری از شیوع بیماری هشت سیاست مداخله معرفی و نحوه اثرگذاری آن‌ها را روی اپیدمی مشخص شد. روند تغییرات بیماری در جامعه بر اساس نرخ‌ها و شرایط اولیه ای که در جدول (۱) آماده است در شکل (۱) نشان داده شد. سپس برای نشان دادن اثرگذاری مداخلات، نحوه تأثیر گذاری یکی از مداخلات مورد بررسی قرار گرفت و در شکل (۲) ارائه شد. در بخش بعدی بر اساس این هشت سیاست یک مدل برنامه‌ریزی ریاضی ارائه شد. مدل برنامه‌ریزی ارائه شده به دنبال بهینه‌سازی میزان اثربخشی مداخلات بر اساس تعداد افراد بیمار و سطح کیفیت زندگی افراد سالم می‌باشد. برای این منظور، یک استراتژی پایه با عنوان انجام ندادن هیچ کاری تعریف و ارزش (اثربخشی) به دست آمده و هزینه صورت گرفته بر اساس آن محاسبه و مبنایی برای مقایسه با سایر استراتژی‌های مختلف قرار گرفته شد. برای این منظور شاخصی با عنوان ICER تعریف شد که برابر با اختلاف هزینه هر استراتژی با استراتژی پایه تقسیم بر اختلاف اثربخشی هر استراتژی با استراتژی پایه است. بدیهی است که کمتر بودن این شاخص بدان معنی است که هر واحد هزینه در یک استراتژی اثربخشی بیشتری را به همراه خواهد داشت. از اینرو با توجه به اطلاعات مرتبط با جداول (۱) و (۲) نسبت هزینه-اثربخشی برای ترکیبات مختلف از مداخلات و استراتژی‌ها در جدول (۳) نشان داده شد. سپس با توجه به

- emergence with applications to hantavirus in wild rodents, Texas Tech University, 2006.
- [17] Allen LJ, Lahodny Jr GE. Extinction thresholds in deterministic and stochastic epidemic models, *Journal of biological dynamics*, Vol. 6, No. 2, pp. 590-611, 2012.
- [18] Zhong X, Deng F. Dynamics of a stochastic multigroup SEIR epidemic model, *Journal of Applied Mathematics*, Vol. 2014, 2014.
- [19] Hethcote HW. Qualitative analyses of communicable disease models, *Mathematical Biosciences*, Vol. 28, Nos. 3-4, pp. 335-356, 1976.
- [20] Barrett CL, Bisset KR, Leidig J, Marathe A, Marathe MV. Estimating the Impact of Public and Private Strategies for Controlling an Epidemic: A Multi-Agent Approach,"in IAAI, 2009.
- [21] Chowell G, Hengartner NW, Castillo-Chavez C, Fenimore PW, Hyman J. The basic reproductive number of Ebola and the effects of public health measures: the cases of Congo and Uganda, *Journal of theoretical biology*, Vol. 229, No. 1, pp. 119-126, 2004.
- [22] Das TK, Savachkin AA, Zhu Y. A large-scale simulation model of pandemic influenza outbreaks for development of dynamic mitigation strategies, *Iie Transactions*, Vol. 40, No. 9, pp. 893-905, 2008.
- [23] Ferguson NM. Strategies for containing an emerging influenza pandemic in Southeast Asia, *Nature*, Vol. 437, No. 7056, pp. 209-214, 2005.
- [24] Ferguson NM, Cummings DA, Fraser C, Cajka JC, Cooley PC, Burke DS. Strategies for mitigating an influenza pandemic, *Nature*, Vol. 442, No. 7101, pp. 448-452, 2006.
- [25] Flahault A, Vergu E, Coudeville L, Grais RF. Strategies for containing a global influenza pandemic, *Vaccine*, Vol. 24, No. 44, pp. 6751-6755, 2006.
- [26] Germann TC, Kadau K, Longini IM, Macken CA. Mitigation strategies for
- [4] Castillo-Chávez C. *Mathematical and Statistical Approaches to AIDS Epidemiology*, Springer-Verlag, 1989.
- [5] Dietz K. Epidemics and rumours: A survey, *Journal of the Royal Statistical Society, Series A (General)*, pp. 505-528, 1967.
- [6] Dietz K. Density-dependence in parasite transmission dynamics, *Parasitology today*, Vol. 4, No. 4, pp. 91-97, 1988.
- [7] Dietz K. The first epidemic model: a historical note on PD En'ko, *Australian & New Zealand Journal of Statistics*, Vol. 30, No. 1, pp. 56-65, 1988.
- [8] Hethcote HW. Three basic epidemiological models, in *Applied mathematical ecology: Springer*, pp. 119-144, 1989.
- [9] Hethcote HW, A thousand and one epidemic models, in *Frontiers in mathematical biology: Springer*, pp. 504-515, 1994.
- [10] Wickwire K. Mathematical models for the control of pests and infectious diseases: a survey, *Theoretical population biology*, Vol. 11, No. 2, pp. 182-238, 1977.
- [11] Daley DJ, Gani J. *Epidemic modelling: an introduction*, Cambridge University Press, 2001.
- [12] Andersson H, Britton T. *Stochastic epidemic models and their statistical analysis*, Springer Science & Business Media, 2012.
- [13] Allen L, Brauer F, Van den Driessche P, Wu J. *Mathematical epidemiology, Lecture Notes in Mathematics*, Vol. 1945, pp. 81-130, 2008.
- [13] Brauer F. *Compartmental Models in Epidemiology, in Mathematical Epidemiology*, Brauer F, van den Driessche P, Wu J, Eds. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, pp. 19-79, 2008.
- [15] Roberts M, Heesterbeek J. *Mathematical models in epidemiology*, ed, 2004.
- [16] McCormack RK. Multi-host and multi-patch mathematical epidemic models for disease

- [36] Patel R, Longini IM, Halloran ME. Finding optimal vaccination strategies for pandemic influenza using genetic algorithms, *Journal of theoretical biology*, Vol. 234, No. 2, pp. 201-212, 2005.
- [37] Sander B, Nizam A, Garrison LP, Postma MJ, Halloran ME, Longini IM. Economic evaluation of influenza pandemic mitigation strategies in the United States using a stochastic microsimulation transmission model, *Value in Health*, Vol. 12, No. 2, pp. 226-233, 2009.
- [38] Savachkin A, Uribe A. Dynamic redistribution of mitigation resources during influenza pandemics, *Socio-Economic Planning Sciences*, Vol. 46, No. 1, pp. 33-45, 2012.
- [39] Wallinga J, van Boven M, Lipsitch M. Optimizing infectious disease interventions during an emerging epidemic, *Proceedings of the National Academy of Sciences*, Vol. 10, No. 2, pp. 923-928, 2010.
- [40] Wu JT, Riley S, Fraser C, Leung GM. Reducing the impact of the next influenza pandemic using household-based public health interventions, *PLoS Med*, Vol. 3, No. 9, p. e361, 2006.
- [41] Yarmand H, Ivy JS, Roberts SD, Bengtson MW, Bengtson NM. Cost-effectiveness analysis of vaccination and self-isolation in case of H1N1, in *Proceedings of the Winter Simulation Conference*, 2010, pp. 2199-2210: Winter Simulation Conference.
- [42] Yarmand H. Cost-effectiveness analysis of different interventions for H1N1: What is the optimal level of vaccination and self-isolation in case of an H1N1 outbreak, LAP LAMBERT Academic Publishing, Saarbrücken, Germany, 2010.
- [43] Yarmand H, Ivy JS, Roberts S. A simulation-based analysis of different control policies for H1N1, in *IIE Annual Conference. Proceedings*, 2010, p. 1: Institute of Industrial Engineers-Publisher.
- [44] Brandeau MK, Zaric GS, Richter A. Resource allocation for control of infectious diseases in multiple independent pandemic influenza in the United States, *Proceedings of the National Academy of Sciences*, Vol. 103, No. 15, pp. 5935-5940, 2006.
- [27] Glass RJ, Glass LM, Beyeler WE, Min HJ. Targeted social distancing design for pandemic influenza, *Emerg Infect Dis*, Vol. 12, No. 11, pp. 1671-1681, 2006.
- [28] Haber MJ. Effectiveness of interventions to reduce contact rates during a simulated influenza pandemic, *Emerging infectious diseases*, Vol. 13, No. 4, p. 581, 2007.
- [29] Halloran ME, Longini IM, Cowart DM, Nizam A. Community interventions and the epidemic prevention potential, *Vaccine*, Vol. 20, No. 27, pp. 3254-3262, 2002.
- [30] Kelso JK, Milne GJ, Kelly H. Simulation suggests that rapid activation of social distancing can arrest epidemic development due to a novel strain of influenza, *BMC public health*, Vol. 9, No. 1, p. 117, 2009.
- [31] Khazeni N, Hutton DW, Garber AM, Hupert N, Owens DK. Effectiveness and cost-effectiveness of vaccination against pandemic influenza (H1N1) 2009, *Annals of internal medicine*, Vol. 151, No. 12, pp. 829-839, 2009.
- [32] Lee BY et al. A computer simulation of vaccine prioritization, allocation, and rationing during the 2009 H1N1 influenza pandemic, *Vaccine*, Vol. 28, No. 31, pp. 4875-4879, 2010.
- [33] Lin F, Muthuraman K, Lawley M. An optimal control theory approach to non-pharmaceutical interventions, *BMC infectious diseases*, Vol. 10, No. 1, p. 32, 2010.
- [34] Longini IM, Halloran ME, Nizam A, Yang Y. Containing pandemic influenza with antiviral agents, *American journal of epidemiology*, Vol. 159, No. 7, pp. 623-633, 2004.
- [35] Medlock J, Galvani AP. Optimizing influenza vaccine distribution, *Science*, Vol. 325, No. 5948, pp. 1705-1708, 2009.

- the United States: priorities for intervention, *Emerging infectious diseases*, Vol. 5, pp. 659-671, 1999.
- [55] Lee PY, Matchar DB, Clements DA, Huber J, Hamilton JD, Peterson ED, Economic analysis of influenza vaccination and antiviral treatment for healthy working adults, *Annals of Internal Medicine*, Vol. 137, No. 4, pp. 225-231, 2002.
- [56] US Census Bureau, Available at <http://factfinder2.census.gov> 2015.
- [57] Centers for Disease Control and Prevention (CDC), Available at <https://www.cdc.gov/> 2015.
- [58] Hayden FG et al. Management of influenza in households: a prospective, randomized comparison of oseltamivir treatment with or without postexposure prophylaxis, *Journal of Infectious Diseases*, Vol. 189, No. 3, pp. 440-449, 2004.
- populations: beyond cost-effectiveness analysis, *Journal of health economics*, Vol. 22, No. 4, pp. 575-598, 2003.
- [45] Abakuks A. Optimal immunisation policies for epidemics, *Advances in Applied Probability*, Vol. 6, No. 03, pp. 494-511, 1974.
- [46] Abakuks A. An optimal isolation policy for an epidemic, *Journal of Applied Probability*, Vol. 10, No. 02, pp. 247-262, 1973.
- [47] Abakuks A. Some optimal isolation and immunisation policies for epidemics, University of Sussex, 1972.
- [48] Yarmand H, *Optimizing Intervention Strategies and Resource Allocation for Infectious Diseases*. North Carolina State University, 2012.
- [49] Zaric GS, Brandeau ML. Resource allocation for epidemic control over short time horizons, *Mathematical Biosciences*, Vol. 171, No. 1, pp. 33-58, 2001.
- [50] Zaric GS, Brandeau ML. Dynamic resource allocation for epidemic control in multiple populations, *Mathematical Medicine and Biology*, Vol. 19, No. 4, pp. 235-255, 2002.
- [51] Saghaei A. Monitoring Disease, New Application of Profiles Monitoring – Case Study: Pulmonary Disease, *International Journal of Industrial Engineering & Production Management*, Applicable Vol. 22, No. 1, pp. 53-63, 2011.
- [52] Hatami Lankarani F, Tarokh MJ, Akbari Jokar MR, ERP Implementation Roadmap in Health Care Centers, *International Journal of Industrial Engineering & Production Management*, Research Vol. 22, No. 2, pp. 205-213, 2011.
- [53] Sepehri MM, Maleki M, Majlesi Nasab N. Designing a Redeployment Model for Located Ambulances, *International Journal of Industrial Engineering & Production Management*, Research Vol. 24, No. 2, pp. 171-182, 2013.
- [54] Meltzer MI, Cox NJ, Fukuda K. The economic impact of pandemic influenza in