فصلنامه علمی و پژوهشی شریف
تابستان ۱۳۸۴، شماره سی‌ام، ص. ۳-۶

بررسی یک مدل انتقال بیماری در یک محیط باز

محمود حصارکی (استاد)
دانشکده‌ی علوم ریاضی، دانشگاه صنعتی شریف
سید مهرداد مقدس (دانشجوی دکتری)
دانشکده‌ی علوم -گروه ریاضی، دانشگاه صنعتی خواجه نصیرالدین طوسی

در این نوشتار یک مدل انتقال بیماری SIR نمایشگر جمعیت‌های حساس، آلوده و قرنطینه (بهبود یافته) در یک محیط باز مورد بررسی قرار می‌گیرد. با فرض براین که جمعیت جامعه متغیر است، تأثیر ارتباط بین افراد جمعیت میزبان و جمعیت‌های آلوده‌ی بیگانه تعیین، و مفهوم محیط باز نیز شرح داده می‌شود. همچنین شرایطی برای شیوع یا جلوگیری از شیوع بیماری مورد بررسی قرار می‌گیرند. نتایج به دست آمده نشان می‌دهند که در حالت کلی، افراد آلوده‌ی بیگانه نقش اساسی در شیوع بیماری خواهند داشت.

مقدمه

یکی از مهم‌ترین راه‌های شیوع بیماری ایدز (HIV)[1] تماس جنسی با افراد آلوده‌ی بیگانه است. بخش اعظم این افراد را مهاجرین و مسافرین تشکیل می‌دهند. کریستنسن و همکارانش چنین وضعیتی را برای ناحیه‌ی استکهلم در سوئد مورد بررسی قرار دادند.[1] آنها نشان دادند که بیشترین تعداد افراد آلوده‌ی بیگانه، مهاجرین هستند که متشکل از فعالان جنسی بین ۱۵ تا ۶۴ سال هستند. آلودگی اکثر این افراد در ناحیه‌ی استکهلم ایجاد نشده است، بلکه آنها قبل از ورود به سوئد به ویروس HIV آلوده بوده‌اند. همچنین نشان داده شده است که نرخ تماس جنسی یک فرد سوئدی آلوده به HIV با افرادی از کشورهای آفریقایی زیر صحرا حداقل ۳۰۰بار بیشتر از نرخ تماس این فرد با یک شخص سوئدی است. همچنین نرخ این تماس با افراد آلوده از کشورهای دیگر، ۳/۲بار بزرگ‌تر از نرخ تماس با یک فرد سوئدی است.

اندرسن و می نشان می‌دهند که درصد افرادی که به این طریق آلوده شده‌اند مرتباً در حال افزایش است (۱۹۸۷، ۱۹٪؛ ۱۹۸۹، ۲۷٪؛ ۱۹۹۱، ۴۳٪؛ ۱۹۹۴، ۵۰٪).[2] به‌نظر می‌رسد این افزایش در اثر تماس با افراد مهاجری بوده است که عمدتاً از کشورهایی نظیر کشورهای آفریقایی، که ویروس HIV در آنها بسیار شایع است، آمده‌اند. در سال ۱۹۹۳ اکثر مبتلایان به ایدز در سوئد دارای یک شریک جنسی بیگانه بوده‌اند.

در این نوشتار، برآنیم تا نقش افراد آلوده‌ی بیگانه را در شیوع یک بیماری در جمعیت میزبان (N) مورد بررسی قرار دهیم. این زیرجمعیت از بیگانه‌ها را به‌عنوان جمعیت دوم (M) در نظر می‌گیریم. بررسی‌های ما اساساً عبارت است از بحث بر روی وجود و پایداری نقاط ساکن یک دستگاه معادلات دیفرانسیل سه‌بعدی در $\mathbb{R}^3$. نتایج به‌دست آمده در این ارتباط نشان می‌دهند که جمعیت دوم (M)، در شیوع بیماری در جمعیت میزبان (N) نقش اساسی دارد.

در ادامه مدل مربوطه به چنین جمعیتی ارائه، و مفاهیم معادلات دیفرانسیل عادی مرتبط با آن نیز بیان می‌شود. سپس شرایطی برای وجود و پایداری نقاط ساکن چنین مدلی را بررسی می‌کنیم و در پایان با بحث روی نتایج به دست آمده، راهکارهایی برای جلوگیری از شیوع بیماری ارائه می‌کنیم.

مدل جمعیت

برای به دست آوردن مدل، جمعیت N را به سه گروه تقسیم می‌کنیم:

۱. افراد حساس (S): کسانی‌که آلوده نیستند، اما ممکن است آلوده شوند.
۲. افراد آلوده (بیمار) (I): کسانی‌که آلوده‌اند و همچنین قابلیت انتقال بیماری را نیز دارند.
۳. افراد قرنطینه (بهبود یافته) (R): کسانی‌که آلوده شده‌اند و می‌میرند، یا بهبود یافته و دائماً تحت مراقبت‌های ایمنی هستند، و یا به قرنطینه منتقل می‌شوند و تا زمان مرگ تحت مراقبت‌اند.

در این صورت $N = S+I+R$. پارامترهایی که در این مدل دخالت دارند به صورت زیر معرفی می‌شوند (تمام این پارامترها نامنفی‌اند).

b= نرخ تولد جامعه؛
d= نرخ طبیعی مرگ و میر جامعه؛

ε= نرخ اضافی مرگ و میر جامعه که در اثر آلودگی ایجاد می‌شود؛
α= نرخ قرنطینه‌سازی افراد آلوده (یا بهبودی)؛
λ= نرخ انتقال بیماری از یک فرد آلوده.

در این مدل فرض بر این است که در جمعیت دوم (M)، یک بیماری نوع HIV شیوع پیدا کرده و نرخ انتقال آن برابر β است. همچنین فرض می‌کنیم که افراد حساس جمعیت اول (N) که در اثر تماس با افراد جمعیت دوم (M) آلوده می‌شوند با نرخ‌های به‌ترتیب β_1 و β_2 به گروه‌های I و R منتقل شوند که در آن $\beta=\beta_1+\beta_2$. با توجه به مفروضات و نمادهای فوق دیده می‌شود که نرخ آلودگی یک فرد حساس در اثر تماس با آلوده‌هایی از داخل جمعیت N عبارتست از $\frac{\lambda SI}{N}$. در این نوشتار با فرض این که افراد آلوده یا قرنطینه شده (بهبود یافته) در تولید مثل جامعه دخالت ندارند، مدل این جمعیت را به صورت زیر ارائه می‌کنیم:

$$\dot{S}=(b-d-\beta)S-\frac{\lambda IS}{N}, \tag{۱}$$

$$\dot{I}=\beta_1 S-(d+\varepsilon+\alpha)I+\frac{\lambda IS}{N}, \tag{۲}$$

$$\dot{R}=\beta_2 S+\alpha I-(d+\varepsilon)R. \tag{۳}$$

دراین مدل «$\dot{S},\dot{R},\dot{I}$» نمایانگر مشتق نسبت به‌زمان است ($\frac{d}{dt}$). باجمع روابط ۱ تا ۳ معادله‌ی جمعیت N به صورت زیر مشخص می‌شود.

$$\dot{N}=(b+\varepsilon)S-(d+\varepsilon)N \tag{۴}$$

اگر $s=\frac{S}{N}$، $i=\frac{I}{N}$ و $r=\frac{R}{N}$، آنگاه دستگاه ۱ تا ۳ به دستگاه ۵ تا ۷ تبدیل می‌شود:

$$\dot{s}=s(b-\beta-bs+(\varepsilon-\lambda)i+\varepsilon r), \tag{۵}$$

$$\dot{i}=\beta_1 s-\alpha i+(\lambda-b-\varepsilon)is, \tag{۶}$$

$$\dot{r}=\beta_2 s+\alpha i-(b+\varepsilon)rs. \tag{۷}$$

مسئله ما در ارتباط با دستگاه اخیر عبارت است از پیدا کردن نقاط ساکن و بحث در مورد پایداری آنها. درانتهای این بخش، بعضی از مفاهیم معادلات دیفرانسیل عادی راکه در بررسی این دستگاه نیاز داریم، بیان می‌کنیم.

دستگاه خودکار معادلات دیفرانسیل عادی در $\mathbb{R}^n$ را در نظر بگیرید:

$$\frac{dx}{dt}=f(x). \tag{۸}$$

جوابی از این دستگاه در زمان t را به صورت $x.t$ نمایش می‌دهیم. از آنجا که f یک تابع هموار است، جواب $x.t$ روی هر بازه‌ی باز (شامل نقطه‌ی $t=0$)، به‌گونه‌یی منحصربه‌فرد مشخص می‌شود. برای هر دو مجموعه‌ی $S\subseteq\mathbb{R}^n$ و $J\subseteq\mathbb{R}$ چنین تعریف می‌کنیم:

$$S.J=\{x.t : x\in S, t\in J\}$$

مجموعه‌ی S را یک مجموعه‌ی پایا گویند هرگاه $S.\mathbb{R}=S$. همچنین S را پایای مثبت می‌نامند هرگاه $S.\mathbb{R}_+=S$. اگر $Y\subseteq\mathbb{R}^n$ باشد آنگاه مجموعه‌ی ωـ حدی Y به‌صورت بزرگ‌ترین مجموعه‌ی پایایی که در بستار $Y.(0, \infty)$ قرار دارد تعریف می‌شود. یک مدار از رابطه‌ی ۸ عبارت است از جوابی که روی یک بازه‌ی باز تعریف شده باشد. یک مدار کامل برای تمام $t\in\mathbb{R}$ تعریف می‌شود. هرگاه $f(x_0)=0$ می‌گوییم نقطه‌ی x_0 یک نقطه‌ی ساکن دستگاه است. مدار $\gamma(t)$ یک مدار هتروکلینیک از x_0 به x_1 نامیده می‌شود (x_0 و x_1 نقاط ساکن دستگاه‌اند) هرگاه

$$\lim_{t\to+\infty}\gamma(t)=x_1 \quad , \quad \lim_{t\to-\infty}\gamma(t)=x_0$$

اگر x_0 به x_1 برهم منطبق شوند آنگاه $\gamma(t)$ را هموکلنیک می‌نامند. اگر برای بعضی $T>0$، مدار $\gamma(t)$ از این ویژگی برخوردار باشد که $\gamma(t)=\gamma(t+T)$، آنگاه $\gamma(t)$ را یک مدار تناوبی می‌نامیم.

وجود و پایداری نقاط ساکن

چنان که پیشتر اشاره کردیم، در جست‌وجوی نقاط ساکن دستگاه ۵ تا ۷ هستیم و سپس پایداری آنها را بررسی خواهیم کرد. باید توجه داشت که (۰,۰,۱) تنها نقطه‌ی ساکن این دستگاه روی مرز ناحیه‌ی D به‌صورت زیر است:

$$D=\{(s,i,r)\in\mathbb{R}^3 : s\geq 0, i\geq 0, r\geq 0, s+i+r=1\}$$

با استفاده از رابطه‌ی $s+i+r=1$ دیده می‌شود که دستگاه ۵ـ۷ اساساً یک دستگاه دوبعدی است که با حذف متغیر r در آن خواهیم داشت:

$$\dot{s}=s(b+\varepsilon-\beta-(b+\varepsilon)s-\lambda i),$$
$$\dot{i}=\beta_1 s-\alpha i+(\lambda-b-\varepsilon)is. \tag{۹}$$

نقطه‌ی (۰,۰) یک نقطه‌ی ساکن این دستگاه است. ماتریس خطی شده‌ی آن در (۰,۰) عبارت است از:

$$\begin{bmatrix} b+\varepsilon-\beta & 0 \\ \beta_1 & -\alpha \end{bmatrix}$$

مقادیر ویژه‌ی این ماتریس عبارتند از $b+\varepsilon-\beta$ و $-\alpha$. بنابراین محک زیر برای پایداری نقطه‌ی ساکن (۰,۰,۱) به دست می‌آید.

گزاره ۱. اگر $b+\varepsilon-\beta<0$ آنگاه نقطه‌ی (۰,۰,۱) ناحیه‌ی D را جذب می‌کند.

اثبات: ابتدا نشان می‌دهیم که ناحیه‌ی D یک ناحیه‌ی پایای مثبت است. فرض کنیم که $\sum=s+i+r$. آنگاه $\sum'=(1-\sum)(bs-\varepsilon(i+r))$. بنابراین $\sum=1$ یک ناحیه‌ی پایاست. از طرف دیگر

$$\begin{cases} s=0 \Rightarrow \dot{s}=0, \\ i=0 \Rightarrow \dot{i}\geq 0, \\ r=0 \Rightarrow \dot{r}\geq 0. \end{cases}$$

در این‌صورت ناحیه‌ی D پایای مثبت است. علاوه بر این مجموعه‌ی $s=0$ نیز پایا است. اکنون با فرض این که $b+\varepsilon-\beta<0$ از رابطه‌ی ۵ خواهیم داشت:

$$\dot{s}=s(b+\varepsilon-\beta-(b+\varepsilon)s-\lambda i)\leq o.$$

از روابط $\dot{s}\leq 0$ و $i\geq 0$ و $r\geq 0$ چنین نتیجه می‌شود که $\lim_{t\to\infty}(s(t),i(t),r(t))$ موجود است و یک نقطه‌ی ساکن از دستگاه ۵ تا ۷ خواهد بود. این نقطه‌ی ساکن را با (s^*,i^*,r^*) نشان می‌دهیم. واضح است که $\dot{s}=s^*(b+\varepsilon-\beta-(b+\varepsilon)s^*-\lambda i^*)=0$ اگر $s^*=0$ آنگاه $(s^*,i^*,r^*)=(0,0,1)$. اگر $s^*\neq 0$ آنگاه $b+\varepsilon-\beta-(b+\varepsilon)s^*-\lambda i^*=0$ که با فرض $b+\varepsilon-\beta<0$ در تناقض است. بنابراین $(0,0,1)$ تنها نقطه‌ی ساکن دستگاه روی مرز D است که D را جذب می‌کند. □

اکنون مقادیر زیر را در نظر می‌گیریم.

$$R_0=\frac{\beta}{b+\varepsilon}, R_1=\frac{\lambda}{b+\varepsilon}$$

فرض می‌کنیم که دستگاه ۵ تا ۷ نقطه‌ی ساکن دیگری چون (s^*,i^*,r^*) در D داشته باشد. در این صورت $s^*>0$ و بنابراین مؤلفه‌های i^*,r^* نیز باید مثبت باشند. برای یافتن چنین رابطه‌یی، با جایگزین کردن $i^*=\frac{b+\varepsilon}{\lambda}(1-s^*)-\frac{\beta}{\lambda}$ در رابطه‌ی ۵ خواهیم داشت:

$$(\lambda-b-\varepsilon)(b+\varepsilon)(s^*)^2-(\beta_1\lambda+\alpha(b+\varepsilon)+(\lambda-b-\varepsilon)(b+\varepsilon-\beta))s^*+ \\ \alpha(b+\varepsilon-\beta)=0 \qquad (10)$$

برای معادله‌ی (۱۰) دو حالت قابل تمیز است:

حالت اول: $R_1>1$. در این حالت دو احتمال وجود دارد. اگر معادله‌ی ۱۰ دارای دو ریشه‌ی مختلط باشد، آنگاه (s^*,i^*,r^*) وجود ندارد. پس فرض می‌کنیم که معادله‌ی ۱۰ دارای دو ریشه‌ی حقیقی است بنام s_1 و s_2 که هر دو مثبت‌اند. با جمع روابط ۶ و ۷ خواهیم داشت: $s_1<\frac{b+\varepsilon-\beta}{b+\varepsilon}$ همچنین براساس رابطه‌ی ۶ مشاهده می‌شود که $s_2<\frac{\alpha}{\lambda-b-\varepsilon}$ در این صورت:

$$s_1s_2<\frac{\alpha(b+\varepsilon-\beta)}{(b+\varepsilon)(\lambda-b-\varepsilon)}.$$

رابطه‌ی اخیر یک تناقض است، زیرا حاصل‌ضرب ریشه‌های معادله‌ی ۱۰ یعنی s_1s_2 برابر است با $\frac{\alpha(b+\varepsilon-\beta)}{(b+\varepsilon)(\lambda-b-\varepsilon)}$.

حالت دوم: $R_1\leq 1$ در این حالت معادله‌ی ۱۰ دو ریشه‌ی حقیقی است که یکی از آنها مثبت و دیگری منفی است بنابراین به نتایج زیر می‌رسیم.

گزاره‌ی ۲. اگر $R_0\leq 1$ آنگاه دستگاه ۵ تا ۷ دارای حداکثر یک نقطه‌ی ساکن علاوه بر $(0,0,1)$ است.

در اینجا مطالعه بر روی دستگاه ۵ تا ۷ را با بررسی وجود نوع خاصی از جواب‌های دستگاه ادامه می‌دهیم. یادآوری می‌کنیم که یک مدار چند ضلعی عبارت است از جوابی بسته به‌صورت مدارهای هتروکلنیک متوالی بین نقاط ساکن.

گزاره‌ی ۳. دستگاه ۵ تا ۷ فاقد مدارهای تناوبی، هموکلنیک و چند ضلعی است.

اثبات: فرض کنید که $g=g_1+g_2+g_3$ که در آن

$$g_1(i,r)=\left[0,\frac{-f_3(i,r)}{ir},\frac{f_2(i,r)}{ir}\right],$$

$$g_2(s,r)=\left[\frac{f_3(s,r)}{sr},0,\frac{-f_1(s,r)}{sr}\right],$$

$$g_3(s,i)=\left[\frac{-f_2(s,i)}{si},\frac{f_1(s,i)}{si},0\right],$$

و f_1، f_2 و f_3 به‌ترتیب نمایش‌دهنده‌ی طرف راست معادلات ۵ تا ۷ هستند. برای به دست آوردن توابع $f_j(i,r)$، $f_k(s,i)$ و $f_l(s,i)$، $j=2,3$ و $k=1,3$ و $l=1,2$، از رابطه‌ی $s+i+r=1$ استفاده می‌کنیم. از طریق محاسبه دیده می‌شود که

$$Curl g(s,i,r).(1,1.1)=-(\frac{\alpha}{r^2s}+\frac{\beta_1}{i^2r}+\frac{\beta_2}{r^2i})<0.$$

در این‌صورت نتیجه از گزاره‌ی ۱ به دست می‌آید.[3] □

نتیجه: ω- حدی هر مدار از دستگاه ۵ تا ۷ یک نقطه‌ی ساکن از دستگاه است.

در اینجا اولین نتیجه‌ی اساسی این مقاله را چنین بیان می‌کنیم:

قضیه‌ی ۱.

الف) اگر $R_0\geq 1$، آنگاه نقطه‌ی $(0,0,1)$ ناحیه‌ی D را جذب می‌کند.

ب) اگر $R_0<1$، آنگاه نقطه‌ی ساکنی چون (s^*,i^*,r^*) موجود است که $D-\{(0,0,1)\}$ را جذب می‌کند.

اثبات: قسمت الف نتیجه‌ی فوری گزاره‌ی ۲ است.

برای اثبات قسمت ب کافی است توجه کنیم منیفلد پایدار نقطه‌ی $(0,0,1)$ ناحیه‌ی D را قطع نمی‌کند. بنابراین، چون ناحیه‌ی D یک ناحیه‌ی پایای مثبت است، طبق نتیجه‌ی فوق، ω- حدی مدارهای دستگاه بایستی نقطه‌ی ساکن (s^*,i^*,r^*) باشند.

نکته: کلیه‌ی نتایج فوق در حالت $\beta_2=0$ نیز برقرارند.

حال فرض می‌کنیم $\beta_1=0$. اگر $R_0<1$، آنگاه نقطه‌ی $(\frac{\beta_2}{b+\varepsilon}, 0, \frac{b+\varepsilon-\beta_2}{b+\varepsilon})$ یک نقطه‌ی ساکن دستگاه ۵ تا ۷ است. ماتریس خطی دستگاه در این نقطه‌ی ساکن عبارت است از:

$$\begin{bmatrix} \beta_2-b-\varepsilon & \frac{(\varepsilon-\lambda)(b+\varepsilon-\beta_2)}{b+\varepsilon} & \frac{\varepsilon(b+\varepsilon-\beta_2)}{b+\varepsilon} \\ 0 & \frac{(\lambda-b-\varepsilon)(b+\varepsilon-\beta_2)}{b+\varepsilon}-\alpha & 0 \\ 0 & \alpha & \beta_2-b-\varepsilon \end{bmatrix}$$

مقادیر ویژه‌ی این ماتریس عبارت‌اند از $\beta_2-b-\varepsilon$ (با مرتبه‌ی تکرار ۲) و $\frac{(\lambda-b-\varepsilon)(b+\varepsilon-\beta_2)}{b+\varepsilon}-\alpha$.

قضیه‌ی ۲. فرض کنید $\beta_1=0$:

الف) اگر $R_0\geq 1$، آنگاه نقطه‌ی $(1,0,0)$ ناحیه‌ی D را جذب می‌کند.

ب) اگر $R_0<1$ و $\frac{(\lambda-b-\varepsilon)(b+\varepsilon-\beta_2)}{b+\varepsilon}-\alpha\leq 0$، آنگاه نقطه‌ی $(\frac{\beta_2}{b+\varepsilon}, 0, \frac{b+\varepsilon-\beta_2}{b+\varepsilon})$ ناحیه‌ی $D-\{s=0\}$ را جذب می‌کند.

ج) اگر $R_0<1$ و $\frac{(\lambda-b-\varepsilon)(b+\varepsilon-\beta_2)}{b+\varepsilon}-\alpha>0$،

آنگاه نقطه‌ی ساکن سومی از دستگاه به‌صورت $(1-\frac{b+\varepsilon-\beta_2+\alpha}{\lambda}, \frac{\alpha}{\lambda-b-\varepsilon}, \frac{b+\varepsilon-\beta_2+\alpha}{\lambda}-\frac{\alpha}{\lambda-b-\varepsilon})$ موجود است که ناحیه‌ی $D-\{is=0\}$ را جذب می‌کند.

اثبات: قسمت‌های الف و ب نتیجه‌ی فوری قضیه‌ی ۱ هستند. برای اثبات قسمت ج باید توجه کرد که نقطه‌ی $(\frac{\beta_2}{b+\varepsilon}, 0, \frac{b+\varepsilon-\beta_2}{b+\varepsilon})$ یک نقطه‌ی ناپایدار دستگاه است و منیفلد ناپایدار این نقطه ناحیه‌ی D را روی یک منحنی قطع می‌کند. □

نتیجه‌گیری

نتیجه‌ی اساسیِ مدل مطرح شده در این مقاله عبارت است از یگانگی نقطه‌ی ساکن در وضعیت شیوع بیماری، چرا که در برخی از مدل‌ها وضعیت تعادل در شیوع بیماری یگانه نیست. به‌عنوان مثال نویسندگان در بررسی یک مدل جمعیت باز را مورد بررسی قرار داده‌اند.[4] در این مدل فرض بر این بوده است که افراد قرنطینه با یک نرخ γ بهبود یافته و به جمعیت حساس‌ها وارد می‌شوند. نتیجه‌ی اساسیِ این بررسی عبارت است از عدم یگانگی در وضعیت تعادل شیوع بیماری. انتقال بیماری در یک جامعه نه‌تنها به نرخ انتقال بیماری، بلکه به میزان شیوع آن در سطح جامعه و زیرجمعیت‌های آلوده‌ی از خارج نیز بستگی دارد. نتایج به دست آمده نشان می‌دهند که شیوع می‌تواند نتیجه‌ی مستقیم تأثیر افراد آلوده از خارج باشد.

بررسی‌ها نشان می‌دهد که شیوع به‌طور بحرانی به تأثیر زیرجمعیت‌های آلوده بستگی دارد. این نتیجه با کارهای نظری انجام شده روی بسیاری از بیماری‌های انتقالی جنسی تطبیق دارد. برای جلوگیری از انتقال بیماری کنترل مستقیم افراد لازم است. این کنترل باید روی افرادی انجام گیرد که از خارج به محیط وارد شده و آلوده‌اند. در این راستا تشکیل کمیته‌هایی که چنین کنترلی را بر عهده گیرند لازم به‌نظر می‌رسد. این کنترل به ابزار، تکنیک‌ها و فن‌آوری پیشرفته نیازمند است که امروزه در کشورهای توسعه یافته مورد استفاده قرار می‌گیرد.

پانوشت

1. Human Immunedeficiency Viruses

منابع

1. Christenson, B. and Stillstrom, J., "The epidemiology of human immunedeficiency virus and other sexually transmitted diseases in the Stockholm area", Sexually transmitted disease, **22**, (5) pp 281-285 (1995).
2. Anderson, R.M., May, R.M., Boily, M.C., Garnett, G.P. and Rowly, J.T., "The spread of HIV-1 in africa: sexual contact partners and the predicted demo-graphic impact of AIDS" Review article. Nature, **352,** pp 581-589 (1991).
3. Busenberg, S. and Vanden Driessche, P., "Analysis of a disease transmission model in a population with varying size", *J. Math. Biol.,* **28**, pp 257-270 (1990).
4. Hesaaraki, M., Razvan, M.R., "The dynamics of HIV/AIDS transmission in an open environment", *Proccedings of the 31st IMC*, University of Tehran. pp 84-107 (August 2000).