

# SZEGEDI TUDOMÁNYEGYETEM

Természettudományi és Informatikai Kar

Bolyai Intézet

Matematika BSc

## SZAKDOLGOZAT

A szeptikus arthritis kortikoszteroidokkal  
kiegészített antibiotikumos kezelésének *in silico*  
vizsgálata egy hibrid matematikai modell  
segítségével

Készítette: Farkas Boróka

Témavezető: Dr. Juhász Nóra

2023

# Tartalomjegyzék

<b>1. A szeptikus arthritis</b>	<b>3</b>
<b>2. A szeptikus arthritis egy matematikai modellje</b>	<b>5</b>
2.1. Porcsejtek . . . . .	8
2.2. Baktériumok . . . . .	9
2.3. Immunreakció . . . . .	10
2.4. Alkalmazott gyógyszerek . . . . .	12
2.4.1. Antibiotikumok . . . . .	12
2.4.2. Kortikoszteroidok . . . . .	13
2.5. Technikai megjegyzések . . . . .	15
<b>3. Szimulációs eredmények</b>	<b>18</b>
<b>Nyilatkozat</b>	<b>25</b>
<b>4. Hivatkozások</b>	<b>27</b>

# Bevezetés

Dolgozatom témája a bakteriális eredetű ízületi gyulladás (*szeptikus arthritis*) és szövődményei, valamint azok klinikai kezelési lehetőségeinek matematikai modellezése és vizsgálata.

Bakteriális ízületi gyulladás esetén a baktériumok jellemzően egy sérülés vagy egy műtéti beavatkozás útján kerülnek közvetlenül az ízületbe [1]. Ezen ritka fertőzés súlyossága és gyors kialakulása miatt az orvosi diagnózis és terápia bármilyen késleltetése a fertőzött ízületben lévő porcszöveti sejtek maradandó károsodását okozhatja [2]. A betegség sajátossága, hogy ez esetben a porcszövet destrukcióját nem elsődlegesen és kizárólag a baktériumfertőzés okozza, hanem a szervezet fertőzésre adott immunválasza [3]. Mivel a fertőzött ízület műtéti átmosására nem minden esetben van lehetőség, és önmagában a standard antibiotikus kezelés csak a kórokozók ízületből való eltávolítására fókuszál, így felmerül a következő komplex és mai napig releváns kérdés: érdemes-e az antibiotikus gyógykezelést immunszuppresszáns kortikoszteroidokkal kiegészíteni, illetve a szervezet immunreakciójának csökkentésével mérsékelhető-e a porcsejtek károsodása?

A kitűzött probléma vizsgálatára egy nemdeterminisztikus multiskálás modellt hoztunk létre. A fertőzés során lezajló sejtszintű folyamatokat *in silico* módon, tehát számítógépes szimuláció segítségével vizsgáljuk, melyet Java nyelven implementáltunk. Megközelítésünk alappillére, hogy nem kizárólagosan diszkrét vagy folytonos matematikai eszköztárat alkalmazunk, hanem azok megfelelő kombinációját. A porcsejteket és az immunsejteket individuálisan reprezentáljuk egy diszkrét ágens-alapú modell segítségével, a lokális baktérium- és gyógyszerkoncentrációt pedig parciális differenciálegyenletekkel modellezzük.

A dolgozat keretében konstruált modell előnye az *in vivo*, vagyis az élő szervezetben való klinikai vizsgálatokkal szemben, hogy bár alapszinten, de lehetővé teszi a porcszövet állapotának valós időben való vizsgálatát.

# 1. A szeptikus arthritis

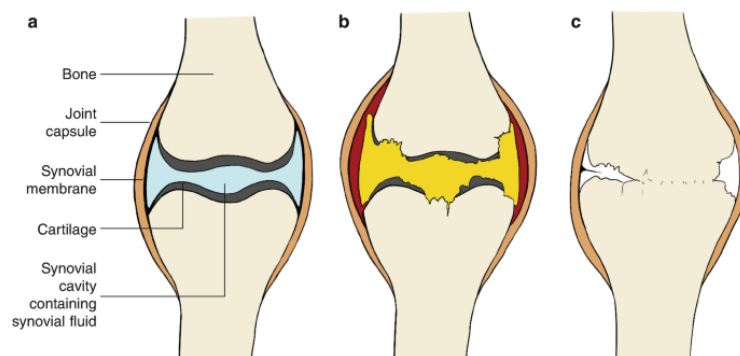
Dolgozatom célja a bakteriális ízületi gyulladás terápiai lehetőségeinek matematikai modellezése, a lejátszódó sejtszintű folyamatok számítógépes szimulációja. Modellünk részletes bemutatásához szükséges tisztázni a szeptikus arthritis általános jellemzőit, illetve a kórokozók és az immunsejtek porcszövetre való hatásmechanizmusát.

Egy egészséges ízületben a csontvégek felszínén porcszövet található, a közöttük lévő résben pedig az ízületi nedv biztosítja a súrlódásmentességet [4]. Ez esetben az ízület sematikus anatómiai felépítését az 1.1.a ábra illusztrálja.

Szeptikus arthritis esetén baktériumok jutnak az ízületbe, a gyulladást legnagyobb arányban a *Staphylococcus aureus* nevű kórokozó idézi elő [5]. A bakteriális ízületi gyulladás ugyan egy ritka betegség, de súlyos következményekkel járhat, illetve halálozási rátája is igen magas, körülbelül 11% [5].

A fertőzés kockázatát növelik a műtéti vagy baleseti úton szerzett mély ízületi sebek, a beültetett ízületi protézis, az ízületbe kapott injekció, illetve az egyéb ízületi gyulladáshoz vezető megbetegedések [5]. A bakteriális eredetű ízületi gyulladás standard kezelése antibiotikumokkal történik, elsősorban intravénás injekció formájában. További lehetséges kezelési módszer a fertőzött ízület műtéti úton történő átmosása, mely történhet arthroscoposan vagy nyitottan [5].

A betegség időben történő orvosi diagnózisa és azonnali ellátása hangsúlyos szerepet játszik a fertőzés utáni várható életminőség szempontjából. Akár már a fertőzést követő néhány napon súlyos szövődmények alakulhatnak ki: elkezdődhet a porcsejtek károsodása, majd ennek természetes lefolyásaként porcdestrukció jöhet létre az érintett ízületben [6]. Habár önmagában a porckárosodás nem jelent életveszélyes állapotot, az ezzel járó erős fájdalom gyakorlatilag mozgáskorlátozottságot okoz [5], [7]. Kulcsfontosságú, hogy a szövődmény kialakulásáért elsősorban nem a fertőzést okozó baktérium a felelős, hanem főként a szervezet bakteriális fertőzésre adott immunválasza [8], [9].



1.1. ábra: Az ábra az ízület különböző állapotait illusztrálja szeptikus arthritis esetén. Az egészséges ízületbe (a) jutnak be a gyulladást okozó baktériumok. A fertőzés lefolyása során porcdestrukció alakulhat ki az ízületben (b), melynek következménye az ízület rendellenes gyógyulása (c). Forrás: Atlas of Nuclear Medicine in Musculoskeletal System [10]

Az immunrendszer kettős hatása miatt felmerül a lehetőség a beteg standard kezelésének immunszuppresszánsokkal, jelen esetben kortikoszteroidokkal való kiegészítésére. A kortikoszteroidok alkalmazása ellentmondásosnak tűnhet, hiszen azok alapvetően csökkentik a szervezet természetes immunválaszát [5].

Az erre vonatkozóan végzett klinikai vizsgálatok azt mutatják, hogy ha a beteg megfelelő antibiotikus kezelésben részesül, akkor a kortikoszteroidokkal való kezelés klinikai alkalmazása esetén nem jelentek meg jelentős negatív mellékhatások. Továbbá, ezen terápia csökkentheti az ízületi gyulladást, a fájdalomérzetet, illetve a porckárosodás mértékét [3], [8], [11].

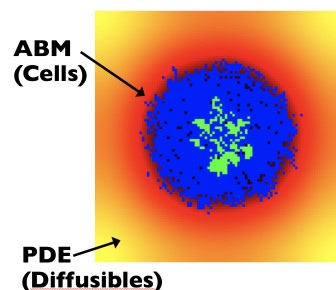
Célunk tehát a kortikoszteroidos kezelés eredményeinek vizsgálata, amely idős vagy kritikus állapotban lévő betegek esetén különös jelentőségű. Ebben a helyzetben nem feltétlenül alkalmazható a fertőzött ízület műtéti átmosása: altatásra a kritikus stádium miatt nem minden esetben van lehetőség, a szeptikus állapot miatt pedig kockázatos lenne a műtéthez szükséges gerincközeli érzéstelenítés. Ez esetben nincs mód sem a gyulladást okozó baktériumok, sem a porcdestrukcióért felelős immunsejtek kimosására. Műtéti beavatkozás hiányában a szövődmények kialakulásának kockázata még nagyobb, ezért célunk, hogy a standard kezelést kiegészítő terápiás lehetőségeket vizsgáljunk az immunválasz mérséklésére.

## 2. A szeptikus arthritis egy matematikai modellje

Célkitűzésünk az ízületben lezajló sejtszintű folyamatok matematikai leírása szeptikus arthritis esetén. A kezelési lehetőségek hatékonyságát *in silico* módon, tehát számítógépes szimuláció segítségével modellezzük. Ez a vizsgálati forma azért is előnyös, mert az *in vivo* módon, vagyis az élő szervezetben való kísérleti vizsgálatok elvégzése etikailag kifogásolható, illetve kockázatos a beteg egészségi állapota szempontjából.

Mikrobiológiai folyamatok modellezése során gyakori alapmegközelítés, hogy a sejtszintű folyamatokat differenciálegyenlet-rendszerrel írják le [12]. Esetünkben viszont egy összetettebb, számos új előnnyel járó hibrid modellt alkalmazunk.

A bakteriális ízületi gyulladás szövődményeinek, illetve terápiájának vizsgálata során parciális differenciálegyenletek és egy ágens-alapú modell (továbbiakban ABM) kombinációját használjuk. A hibrid modell kulcsfontosságú előnye a közönséges differenciálegyenlet-rendszerekhez képest, hogy a folyamatot nemcsak időben, hanem térben is képes modellezni.



2.1. ábra: Az ábrán egy általános *in silico* kísérlet kimenetele látható adott időpillanatban. A kísérletet matematikailag egy hibrid modell írja le, melyben egy diszkrét ágens-alapú modell és egy térbeli folytonos modell kombinációját alkalmazzák.

Forrás: A HAL (Hybrid Automata Library) hivatalos weboldala [13].

Hibrid megközelítésünket a [14] cikkben szereplő modell inspirálta, amelyben a szerzők SARS-CoV-2 vírus terjedését vizsgálták a tüdőben hasonló multiskálás módszerrel. Dolgozatom egyik fő feladata a vírusmodell átalakítása, adaptálása az

ízületi gyulladásra: különösképpen az általuk vizsgált vírusfertőzés és az általunk tekintett bakteriális ízületi gyulladás közti alapvető különbségek figyelembe vételével.

Az első fő különbség az immunsejtek szerepe a fertőzés lefolyása során. Az egyszerűsített vírusmodellben az immunválasz egyetlen jelentős szerepe a vírusok kivonása a szervezetből, így a modellben az immunsejtek konstans arányban csökkentik a víruskoncentrációt a tüdőben. Azonban a bakteriális fertőzés esetén modellünk szempontjából kiemelten fontos, hogy az immunreakciónak kettős hatása van a betegség lefolyására. Az immunsejtek a baktériumok elpusztításán túl porcsejtkárosodást is okoznak, ezért modellünkben egy összetettebb megközelítést alkalmazunk.

A második fontos különbség a fertőzést okozó organizmusok és a gyógyszerek koncentrációjának inhomogenitása. A tüdő vérellátása kiváló, így vírusfertőzés esetén a vírusok és a gyógyszer lokális koncentrációja közel homogén a magas kapilláriszám miatt. Ennek megfelelően a vírusmodellben koncentrációjukat közönséges differenciálegyenlet-rendszer írja le. Viszont a porcsejteknek nincs közvetlen vérellátása, így bakteriális fertőzés esetén a baktériumok, az immunsejtek, és a gyógyszerek egyaránt az ízületi tok felszínéről jutnak be az ízületbe. A véráramból az ízületbe való infiltrálódás, illetve a lassú, diffúzióval való lokális terjedés egy fontos térbeli aszimmetriát jelent a folyamatban.

Ezen különbségeket figyelembe véve alkottuk meg hibrid keretrendszerünket, melynek felépítését az alábbiakban ismertetjük. Az egyes építőelemek matematikai modelljét a következő alfejezetekben részletezzük. A rendszer testreszabása heurisztikus megközelítésen alapul a folyamat résztvevőinek mérete szerint: a kisebb átmérőjűeket folytonosan, míg a nagyobb átmérőjűeket individuálisan modellezzük.

A porcsejtek állapotát egy diszkrét ABM írja le, amelyben a sejtek állapota lehet egészséges, károsodott, vagy elpusztult. A modellben a sejtek állapotváltozásaira egy sztochasztikus megközelítést alkalmazunk.

Az immunsejtek mennyiségét és térbeli elhelyezkedését szintén egy diszkrét ABM határozza meg. Rendszerünkben az immunsejtek száma a lokális baktérium- és immunsejtkoncentrációtól függően is változik, a kortikoszteroidok viszont csökkentik

a fertőzésre adott immunválaszt.

A lokális baktériumkoncentrációt egy folytonos térbeli modell írja le, amelyben a baktériumok mennyiségét és térbeli helyzetét egy parciális differenciálegyenlet határozza meg.

Az alkalmazott gyógyszerek koncentrációját egy folytonos kétkompartmentes modell segítségével írjuk le, erre alapozzuk a térbeli megközelítést. A gyógyszer terjedésének térbeliségét csak antibiotikus kezelés esetén vesszük figyelembe, hiszen az antibiotikum koncentrációja az ízületben inhomogén. Ezzel szemben a kortikoszteroidok nem közvetlenül az ízületben fejtik ki hatásukat, hanem az immunrendszer egészére hatnak, ezért térbeli terjedésük megközelítésünk szempontjából irreleváns.

Keretrendszerünket az általunk ismert orvosi szakirodalom és legjobb tudásunk szerint alkottuk meg, azonban megközelítésünk elkerülhetetlenül tartalmaz drasztikus egyszerűsítéseket, amelyek szükségszerűen befolyásolják a kísérletek kimenetelét. Alapmodellünk tehát a kitűzött probléma kezdetleges vizsgálatára alkalmas, így további fejlesztésre szorul, jelenlegi formájában orvosi döntéshozatal támogatására még nem alkalmazható.

A modellkonstrukció során alkalmazott egyik egyszerűsítés például a terápia hatékonyságára vonatkozik: a betegség gyors diagnózisa és kezelése javítja a beteg felépülési esélyeit, tehát feltesszük, hogy az első orvosi kezelés késleltetésével nő az addig elszenvedett egészségkárosodás. Habár statisztikailag kimutatható, hogy minél előbb kezelnek egy bakteriális fertőzéssel küzdő ízületet, annál jobb a beteg kilátásai [6], ugyanakkor ez a megközelítés nem veszi figyelembe az egyéni immunrendszer rendkívül nagyfokú variabilitását. Elképzelhető, hogy egy beteg a fertőzést követő 5 nap eltelte után részesül először kezelésben, és nem alakul ki jelentős maradandó egészségkárosodás; más esetekben viszont akár 48 órán belül elkezdődhet a porcsejtek nagymértékű és visszavonhatatlan károsodása.

Keretrendszerünket Java nyelven implementáltuk. Kiemeljük, hogy forráskódunk a nyílt forráskódú és ingyenes *Hibrid Automata Library (HAL)* szoftvercsomagon alapszik [13].

## 2.1. Porcsejtek

A porcsejteket a modellben diszkrét egységeknek feleltetjük meg. A porcszöveti sejtek mérete nagyságrendileg tízszer nagyobb, mint a baktériumoké [15], [16], ezért minden sejtet külön ágensként kezelünk és egyenként követjük állapotváltozásukat.

Legyen az  $\Omega$  állapotter a porcszövet matematikai reprezentációja. Tekintsünk egy kétdimenziós  $k_1 \times k_2$ -es rácshálót, ahol  $k_1, k_2 \in \mathbb{N}$ . Ebben a hálóban minden ágens egy porcsejtnak feleltethető meg.

Formálisan a porcsejteket az  $(i, j)$  indexek határozzák meg, ahol

$$(i, j) \in J = \{(i, j) | 1 \leq i \leq k_1, 1 \leq j \leq k_2\}.$$

Jelölje  $\Omega_{i,j}$  azt a nyílt halmazt, amely az  $(i, j)$  indexű ágenszt tartalmazza, ekkor  $\bar{\Omega} = \bigcup_{(i,j) \in J} \bar{\Omega}_{i,j}$ .

Megközelítésünkben minden ágensnek három állapota lehet a rácshálóban: egészséges, károsodott, illetve elpusztult. Az állapotokat formálisan az  $s_{i,j}(t)$  állapotfüggvény írja le:

$$s_{i,j}(t) = \begin{cases} E, & \text{ha az } (i, j) \text{ sejt egészséges a } t \text{ időpillanatban.} \\ K, & \text{ha az } (i, j) \text{ sejt károsodott a } t \text{ időpillanatban.} \\ H, & \text{ha az } (i, j) \text{ sejt elpusztult a } t \text{ időpillanatban.} \end{cases}$$

Az állapotváltozások a modellben az alábbi szabályrendszernek megfelelően következnek be.

- (i) Minden porcsejt kerülhet egészséges állapotból károsodott állapotba.
- (ii) Egy porcsejt a lokális immunsejtkoncentrációtól függően kerülhet egészséges állapotból károsodott állapotba. A károsodás véletlenszerű, mely  $p_1$  valószínűséggel következik be.
- (iii) Egy károsodott sejt véletlenszerűen,  $p_2$  valószínűséggel pusztul el. A károsodáshoz hasonlóan a porcsejtek pusztulását is sztochasztikus módon közelítjük meg.

- (iv) A porcdestrukció során elpusztult sejtek állapota visszafordíthatatlan, nem válhatnak újra egészséges sejtekké.
- (v) Modellünkben a sejtek károsodásának és elpusztulásának egyetlen oka a bakteriális fertőzés szövődménye, más természetes okokat nem veszünk figyelembe.
- (vi) A sejtpopulációban a károsodást nem elsősorban és nem önmagában a baktériumfertőzés okozza, hanem az élő szervezet immunreakciója [17].

A porcszöveti sejtek állapotának számítógépes szimulációval való vizsgálata azért is különösen fontos, mert legjobb tudásunk szerint jelenleg nincs olyan orvosi képalkotó eszköz, amely képes lenne a beteg porcsejtjeinek állapotát valós időben vizsgálni. A szeptikus porcdestrukció tipikusan csak néhány hónap elteltével mutatható ki röntgen vagy MRI felvételen.

## 2.2. Baktériumok

A baktériumok terjedését az ízületben egy térbeli folytonos modell segítségével írjuk le. A baktériumok mérete hozzávetőlegesen tízszer kisebb, mint a porcszöveti sejteké [15], [16], így a kórokozók kis mérete és porckárosodásban való szerepe miatt rendszerünkben nem indokolt a baktériumok individuális vizsgálata, ezért koncentrációjukat folytonosan modellezzük. Mivel az ízületnek nincs belső vérellátása, a baktériumok diffúzió útján terjednek az ízületben. A lassú diffúziós folyamat és a kórokozók bejutásának térbelisége jellemzően egy inhomogén jelenséget eredményez, így ennek megfelelően egy térbeli megközelítést alkalmazunk.

A baktériumkoncentráció változása a modellünkben a következő szabályrendszernek megfelelően következik be.

- (i) Feltételezzük, hogy a baktériumok az ízület két ellentétes oldalán jutnak be elsőként az ízületbe. Orvosi beavatkozások vagy egyéb sérülések (például harapások) esetén gyakran keletkeznek sebek ilyen módon.
- (ii) A baktériumok osztódással szaporodnak, így az egységnyi idő alatt megjelenő új baktériumok mennyisége arányos az eredetileg jelen lévő lokális baktériumkoncentrációval.

- (iii) Az antibiotikum a baktériumokat egy dózisreakció-görbének megfelelő arányban vonja ki a rendszerből.
- (iv) A neutrofilok a baktériumkoncentrációt  $\frac{1}{1 + \frac{1}{N(t,x,y)^2}}$  hatékonysággal csökkentik, amely hatékonyság a neutrofilok  $N(t, x, y)$  számának növekedésével balról 1-hez tart.
- (v) A baktériumok a véráramból infiltrálódnak be a vizsgált területre az ízületi tokon keresztül, ahol diffúzió segítségével terjednek.

Jelölje a baktériumkoncentrációt a  $B(t, x, y)$  függvény, amely térben és időben folytonos. A koncentrációt formálisan az alábbi parciális differenciálegyenlet írja le:

$$\begin{aligned} \frac{B(t, x, y)}{dt} = & \alpha B(t, x, y) - \beta_N \frac{1}{1 + \frac{1}{N^2(t,x,y)}} B(t, x, y) \\ & - \beta_A \frac{1}{1 + \frac{EC_{50}^A}{A(t,x,y)}} B(t, x, y) + D_B \Delta B(t, x, y) \end{aligned} \quad (2.1)$$

ahol  $t > 0$ ,  $(x, y) \in \Omega$ ,  $\alpha$  a baktérium reprodukciós rátája,  $A(t, x, y)$  a lokális antibiotikumkoncentráció,  $\beta_A$  az antibiotikum hatékonyságát leíró együttható,  $EC_{50}^A$  az antibiotikum 50%-os hatékonysághoz szükséges mennyisége,  $N(t, x, y)$  az immunsejtek lokális mennyisége,  $\beta_N$  az immunrendszer hatékonyságát leíró együttható,  $D_B$  pedig a baktériumok diffúziós együtthatója.

### 2.3. Immunreakció

Modellünk konstrukciója szempontjából létfontosságú tényező, hogy az immunreakciónak kettős hatása van a bakteriális ízületi gyulladás lefolyása során. Egyrészt, az immunsejtek bekebelezik a gyulladást okozó baktériumokat, ezzel segítve a fertőzéssel szembeni küzdelmet. Másrészt viszont, a porcsejtek fertőzést követő károsodásáért főként az immunválasz felelős [3]. Megjegyezzük, hogy más megbetegedések (például tüdőgyulladás) esetén is előfordul, hogy a kórokozókkal szembeni küzdelem során a szervezet erős immunreakciója végül negatív hatással van a szervezetre.

Az immunsejtek közül a neutrofilok játszanak kiemelkedő szerepet a porcdestrukció kialakulásában [9], [18], így az egyszerűség kedvéért az immunrendszer fertőzésre

adott válaszában a neutrofilokra koncentrálunk. Jelenlegi tudásunk szerint nem áll rendelkezésre olyan egyenlet, amely képes lenne a neutrofilok számát megfelelő pontossággal modellezni [19], ezért egy intuitív megközelítést alkalmazunk.

Kiemeljük, hogy az immunsejtek számát rendszerünkben nem parciális differenciálegyenlet határozza meg: a neutrofilok helyzetét egy térbeli diszkrét modell segítségével írjuk le, összmennyiségüket jelölje az  $N(t, x, y)$  változó. A neutrofilok mérete, illetve a fertőzés lefolyása során játszott szerepük is indokolja, hogy a porcszövetre és a baktériumokra való hatásukat individuálisan vizsgáljuk.

Az immunrendszer reakciója a bakteriális fertőzésre percekben belül megtörténik [18], ezért keretrendszerünkben nem alkalmazunk késleltetést.

Modellünkben a baktériumok által kibocsátott vegyületekre érkeznek az első neutrofilok, a már jelen lévő neutrofilok pedig képesek újakat hívni.

Heurisztikus megközelítésünkben az ízületben található baktériumok hatására új neutrofilok érkeznek az ízületbe [9], mennyiségük formálisan

$$\mu_B \frac{1}{1 + \frac{1}{B^2(t,x,y)}}$$

arányban nő, ahol  $\mu_B$  alkalmas konstans.

A fertőzött szervben lévő neutrofilok kémiai jeleket bocsátanak ki  $\sigma_I$  intenzitással és  $\sigma_E$  hatékonysággal, ezáltal még több neutrofilot hívnak az ízületbe.

A neutrofilok természetes felszívódási arányát a  $\mu_N$  konstans jelöli. Egyszerűsített modellünkben kortikoszteroidos kezelés esetén megnövekszik ez a felszívódási arány a kortikoszteroidok immunszuppresszív hatása miatt, ez esetben a neutrofilok összmennyisége

$$\mu_K \frac{1}{1 + \frac{EC_{50}^K}{K(t,x,y)}}$$

arányban csökken, ahol  $\mu_K$  a kortikoszteroidok immunszuppresszív hatását leíró együttható,  $EC_{50}^K$  a kortikoszteroidok 50%-os hatékonysághoz szükséges mennyisége,  $K(t, x, y)$  pedig a lokális kortikoszteroidkoncentráció.

A modellben használt különböző paraméterek értékét a 2.5 alfejezetben részletezzük.

## 2.4. Alkalmazott gyógyszerek

A lokális gyógyszerkoncentráció hatásának vizsgálatához egy két kompartmentes megközelítést alkalmazunk, amely standard módszer a farmakokinetikai vizsgálatokban.

Modellünkben az alkalmazott gyógyszerek közvetlenül a centrális kompartmentbe érkeznek. Intravénásan adagolt antibiotikumok esetén ez azt jelenti, hogy a beteg keringési rendszerébe kerül a hatóanyag injekció formájában, a kortikoszteroidokat pedig szájon át juttatják a gyomorba.

A centrális kompartmentbe érkező hatóanyag annak természetes metabolizmusa során idővel átkerül a perifériális kompartmentbe, ahol kifejti a hatását. Az antibiotikumok az ízületben pusztítják el a fertőzést okozó baktériumokat, a kortikoszteroidok pedig az immunrendszer egészére vannak hatással.

Modellünk segítségével két esetet vizsgálunk meg: (1) a beteg a fertőzést követő 150 időegység elteltével 700 időegységenként standard antibiotikus kezelésben részesül, vagy (2) a beteg a fertőzést követő 150 időegység elteltével 700 időegységenként antibiotikus és kortikoszteroidos kezelésben is részesül.

### 2.4.1. Antibiotikumok

Szeptikus arthritis esetén az antibiotikus terápia a standard kezelési eljárás része, elsősorban intravénás injekció formájában alkalmazzák. Mivel a porcrétegnek az ízületben nincs belső vérellátása, az antibiotikum csak diffúzió segítségével infiltrálódhat be a fertőzött szervbe, tehát lokálisan nem feltételezhető homogén antibiotikumkoncentráció. Így a modellben az antibiotikum terjedésének vizsgálatára egy külön térbeli réteget hoztunk létre.

Jelölje  $c_A(t)$  a vénába kapott antibiotikumkoncentrációt, amely még nem tudja kifejteni lokálisan a hatását. Az ízületbe érkező antibiotikumkoncentrációt pedig jelölje az  $A_{in}(t)$  függvény. Ekkor a kétkompartmentes megközelítésnek megfelelően a  $c_A(t)$  és  $A_{in}(t)$  függvények változását a következő közönséges differenciálegyenlet-rendszer írja le:

$$\begin{cases} \frac{c_A(t)}{dt} = -\mu_{c_A} c_A(t) + S_A(t), \\ \frac{A_{in}(t)}{dt} = -\mu_{A_{in}} A_{in}(t) + \mu_{c_A} c_A(t), \end{cases} \quad (2.2)$$

ahol  $\mu_{c_A}$  és  $\mu_{A_{in}}$  rendre a vérben lévő és az ízülethez érkező antibiotikumkoncentráció felszívódási aránya. Az első egyenletben szereplő  $S_A(t)$  függvény a szervezetben található antibiotikum forrásfüggvénye, mely – figyelembe véve a 700 időegységenként kapott injekciót – formálisan az alábbi módon írható le:

$$S_A(t) = \begin{cases} L_A, & \text{ha } \text{mod}(t - 150, 700) = 1, \\ 0, & \text{különben.} \end{cases} \quad (2.3)$$

Az antibiotikum terjedésének térbeli aszimmetriája miatt a porcshövet minden pontjában definiáljuk az antibiotikumkoncentrációt leíró függvényt, ezt jelölje  $A(t, x, y)$ . Az ízületi tok peremének minden pontjában  $A_{in}(t)$  koncentrációjú antibiotikum jelenik meg, amely az ízület belsejébe infiltrálódik tovább diffúzió segítségével. A lokális koncentrációt formálisan az alábbi parciális differenciálegyenlet írja le:

$$\begin{cases} A(t, x, y) = A_{in}(t), & \text{ha } (x, y) \in \Omega_b, \quad \text{mod}(t - 150, 700) = 1, \\ \frac{A(t, x, y)}{dt} = D_A \cdot \Delta A(t, x, y) - \mu_A \cdot A(t, x, y) \end{cases} \quad (2.4)$$

ahol  $\Omega_b = \{(x, y) \in \Omega \mid x \in \{1, k_1\} \text{ vagy } y \in \{1, k_2\}\}$ ,  $D_A$  az antibiotikum diffúziós együtthatója,  $\mu_A$  pedig az antibiotikumok természetes felszívódási aránya.

#### 2.4.2. Kortikoszteroidok

A szepikus arthritis kezelési lehetőségeinek vizsgálata során kulcsfontosságú tényező, hogy ha a beteg megfelelő antibiotikumos kezelésben részesül, felmerülhet az elméleti lehetősége annak, hogy kortikoszteroidokat kaphasson. Mint azt korábban említettük, ez akkor válik különösen fontossá, ha az ízület műtéti úton történő átmosása bármilyen akadályba ütközik.

A kortikoszteroidok hatásmechanizmusa ellentmondásos a bakteriális eredetű fertőzés és szövődményei szempontjából: egyrészt gyengítik az immunrendszer fertőzésre adott reakcióját, ami önmagában kockázatos a szervezet kórokozók elleni küzdelmében, másrészt viszont a gyengített immunválasz miatt kevesebb neutrofil érkezik az ízületre, így csökkenhet az immunsejtek porckárosító hatása [20].

A kezelés alkalmazása alapvetően nem a standard terápia része, de az erre vonatkozó klinikai vizsgálatok alapján ígéretes lehetőség, ezért vizsgáljuk hatását *in silico* módon.

A modellben a kortikoszteroidok térbeliségét nem vesszük figyelembe, hiszen ez a kezelés az immunrendszerre, ezáltal a szervezet egészére van hatással, nem elsősorban lokálisan az ízületre.

A korábban leírtaknak megfelelően két speciális esetet különböztetünk meg: a beteg egyáltalán nem kap kortikoszteroidokat, vagy a fertőzés kezdetétől számított 150 időegység elteltével 700 időegységenként kezelésben részesül. Ezt a két esetet jelölje formálisan az alábbi bool-függvény:

$$k = \begin{cases} \text{igaz,} & \text{ha alkalmazzák a kortikoszteroidos kezelést,} \\ \text{hamis,} & \text{különben.} \end{cases} \quad (2.5)$$

Jelölje  $c_K(t)$  a beteg gyomrában található kortikoszteroidkoncentrációt,  $K(t)$  pedig a perifériális kompartmentben található koncentrációt. Ekkor a kétkompartmentes megközelítésnek megfelelően a  $c_K(t)$  és  $K(t)$  függvények változását a következő közönséges differenciálegyenlet-rendszer írja le:

$$\begin{cases} \frac{c_K(t)}{dt} = -\mu_{c_K} c_K(t) + S_K(t, k), \\ \frac{K(t)}{dt} = -\mu_K K(t) + \mu_{c_K} c_K(t). \end{cases} \quad (2.6)$$

ahol  $\mu_{c_K}$  és  $\mu_K$  a gyomorban és az ízületben lévő kortikoszteroid felszívódási aránya. Az első egyenletben szereplő  $S_K(t, k)$  függvény a szervezetben található kortikoszteroid forrásfüggvénye.

$$S_K(t, k) = \begin{cases} L_K(k), & \text{ha } \text{mod}(t - 150, 700) = 1, \\ 0, & \text{különben.} \end{cases} \quad (2.7)$$

## 2.5. Technikai megjegyzések

Keretrendszerünket Java nyelven implementáltuk a HAL szoftvercsomag segítségével, forráskódunk nyilvánosan elérhető [21]. Ebben az alfejezetben azokat a részleteket mutatjuk be, amelyeket a kód implementálása szempontjából fontosnak tartunk megemlíteni.

*In silico* kísérleteink futtatása során az egyik legsarkalatosabb kérdés a szimuláció lehető legjobb paraméterezése volt. A konstansok értéke számos esetben nem áll rendelkezésünkre, ezért azokat döntő többségében (értelemszerű keretek között) tetszőlegesen állítottuk be. A paraméterek értékei a 2.1 táblázatban találhatóak.

Keretrendszerünket úgy alkottuk meg, hogy az gátolja a "neutrofiltelítettséget" az ízületben. Ennek értelmében modellünk szabályait úgy konstruáltuk meg, hogy egy neutrofil csak akkor hívhat új neutrofilokat a fertőzött szervbe, ha annak fizikai helyén kevesebb, mint 5 neutrofil tartózkodik, ezáltal a folyamat dinamikája még összetettebbé válik. Magas neutrofilkoncentráció esetén ugyanis előfordulhat, hogy akár a kortikoszteroidos kezelés hatására, akár a baktériumkoncentráció csökkenésével drasztikusan visszaesik a neutrofilok száma. Ha viszont az ízület több pontjában 5 alá csökken a neutrofilok száma, és azok újra képesekké válnak új neutrofilokat hívni, akkor mérséklődik a neutrofilkoncentráció csökkenésének sebessége.

Végül pedig két technikai érdekességet említünk meg, amelyek hatására mind-egyik esetben bizonyos töredékmennyiségek jelentek meg, amit kezelniünk kellett:

- (i) Az egyik numerikus matematikai jellegű probléma a nulla koncentráció számítógépes leírásával kapcsolatos. A valóságban a baktériumkoncentráció exponenciális jellegű csökkenése esetén egy bizonyos időpontban megszűnik a fertőzés, kihálnak a kórokozók a szervezetből. A jelenség implementálása a kódban két okból sem volt triviális. Egyrészt, a baktériumkoncentrációt le-

Jelölés	Paraméter	Érték
$p_1$	egészséges porcsejtek károsodásának valószínűsége	0,001
$p_2$	károsodott sejtek elhalásának valószínűsége	0,0001
$\alpha$	baktériumok reprodukciós rátája	0,01
$D_B$	baktériumok diffúziós együtthatója	0,6
$\mu_B$	baktériumok neutrofilvonzó hatásának együtthatója	10
$\beta_N$	immunrendszer hatékonyságát leíró együttható	0,05
$\sigma_I$	neutrofilok kémiai jeleinek intenzitása	0,5
$\sigma_E$	neutrofilok kémiai jeleinek hatékonysága	0,02
$\mu_N$	neutrofilok természetes eliminációs aránya	0,0005
$\beta_A$	antibiotikum hatékonyságát leíró együttható	0,1
$EC_{50}^A$	antibiotikum 50%-os hatékonysághoz szükséges mennyisége	20
$\mu_{c_A}$	vérben lévő antibiotikumkoncentráció felszívódási aránya	0,01
$\mu_{A_{in}}$	ízületbe érkező antibiotikumkoncentráció felszívódási aránya	0,025
$\mu_A$	lokális antibiotikumkoncentráció felszívódási aránya	0,025
$L_A$	antibiotikum forrásfüggvénye	100
$D_A$	antibiotikum diffúziós együtthatója	20
$\mu_K$	kortikoszteroid immunszuppresszív hatását leíró együttható	0,05
$EC_{50}^K$	kortikoszteroid 50%-os hatékonysághoz szükséges mennyisége	20
$L_K(k)$	kortikoszteroid forrásfüggvénye	50, ha $k$ igaz 0, ha $k$ hamis

2.1. táblázat

író parciális differenciálegyenlet megoldása sosem válik nullává. Másrészt a koncentrációt leíró változó értékének manuális átállítása sem a megfelelő lépés: egy double típusú változó nem válhat olyan értelemben nullává, mint egy integer típusú változó, és tetszőlegesen alacsony pozitív koncentráció a baktériumok újraszaporodását eredményezheti. A probléma megoldására egy boolean típusú `staphyloExtinct` nevű változót hoztunk létre, melynek értékét igazra állítjuk, amennyiben a koncentráció értéke 0.05 alá csökken, ekkor véget ér a fertőzés.

- (ii) A második technikai érdekesség az immunsejtek érkezési folyamatához kapcsolódik, egy folytonosan változó érkezési faktort kellett valamilyen módon diszkrét mennyiséggé alakítanunk. Rendszerünkben a baktériumok hatására megjelenő neutrofilok érkezési faktora folytonosan függ a baktérium- és kortikoszteroidkoncentrációtól (az 2.3 alfejezetben tárgyalt módon), így a faktor értékét egy double típusú változóban tároltuk el. Megközelítésünkben azonban az immunsejtek mennyisége diszkrét, ezért az újonnan érkező neutrofilok számaként a segédváltozó értékének alsó egészrészét alkalmaztuk.

### 3. Szimulációs eredmények

Modellünk segítségével két szimulációt futtattunk le. Első esetben önmagában az antibiotikumos kezelés, második esetben a kortikoszteroiddal kiegészített antibiotikumos terápia hatását vizsgáljuk a fertőzés lefolyása során. Összesen 5150 időegység erejéig követjük a modell kölcsönható rétegeinek változását.

A következőkben bemutatjuk a modellünk segítségével kapott legfontosabb térbeli mintázatokat és eredménygörbéket. Térbeli eredményeinket szteroidmentes antibiotikumos kezelés esetén a 3.1 ábra, kortikoszteroid alkalmazása esetén a 3.2 ábra mutatja be. A porcsejtek és az immunsejtek számát, valamint a baktérium- és gyógyszerkoncentrációt leíró görbék a 3.3 ábrán láthatóak.

Az alkalmazott gyógyszerek koncentrációját a 3.3.A ábra írja le. Ahogy azt korábban említettük, a kísérletben az első kezelés 150 időegység után következik be, majd 700 időegységenként ismétlődik. Így ennek megfelelően a kortikoszteroid, illetve az antibiotikum koncentrációja mindkét esetben ciklikusan változik, a megfelelő mennyiségek a kezelések közti periódusokban közel azonosak.

Amint az a 3.3.B ábrán látható, az első kezelés előtt a baktériumkoncentráció gyors növekedése figyelhető meg, hiszen ekkor csupán az immunsejtek járulnak hozzá a baktériumok eltávolításához. Az orvosi ellátás kezdetével az antibiotikum hatására a baktériumkoncentráció drasztikusan csökken.

Kizárólag antibiotikum használata esetén a szervezetet nem éri immunszuppresszív hatás, így a gyengítetlen immunválasz és az antibiotikum együttes hatására alacsony is marad a baktériumkoncentráció a folyamat végéig.

Kortikoszteroid alkalmazása esetén egy érdekes, komplex folyamat figyelhető meg: 700 egység hosszú időintervallumokban újra és újra hasonló hullámzó dinamika alakul ki. Egy ilyen periódus kezdetén az antibiotikum hatására rendre csökkenni kezd a baktériumkoncentráció, majd az antibiotikumszint fokozatos csökkenésével a kórokozók exponenciális szaporodása tapasztalható. Ez egy számottevő és fontos különbség a standard terápiához képest. Itt az antibiotikum hatását csupán az immunrendszer gyengített reakciója egészíti ki, amellyel kezdetét veheti a baktéri-

umok újraszaporodása a kezelések közti intervallumokban. Viszont összességében elmondható, hogy a hullámzó dinamika ellenére a baktériumkoncentráció a periódusok végén egyre alacsonyabb az idő elteltével, és a fertőzés megszűnik a vizsgált időintervallum végére.

A 3.3.C ábra kezdeti szakaszán a neutrofilok számának exponenciális jellegű növekedése figyelhető meg, hiszen a neutrofilok a magas baktériumkoncentráció hatására érkeznek az ízületbe.

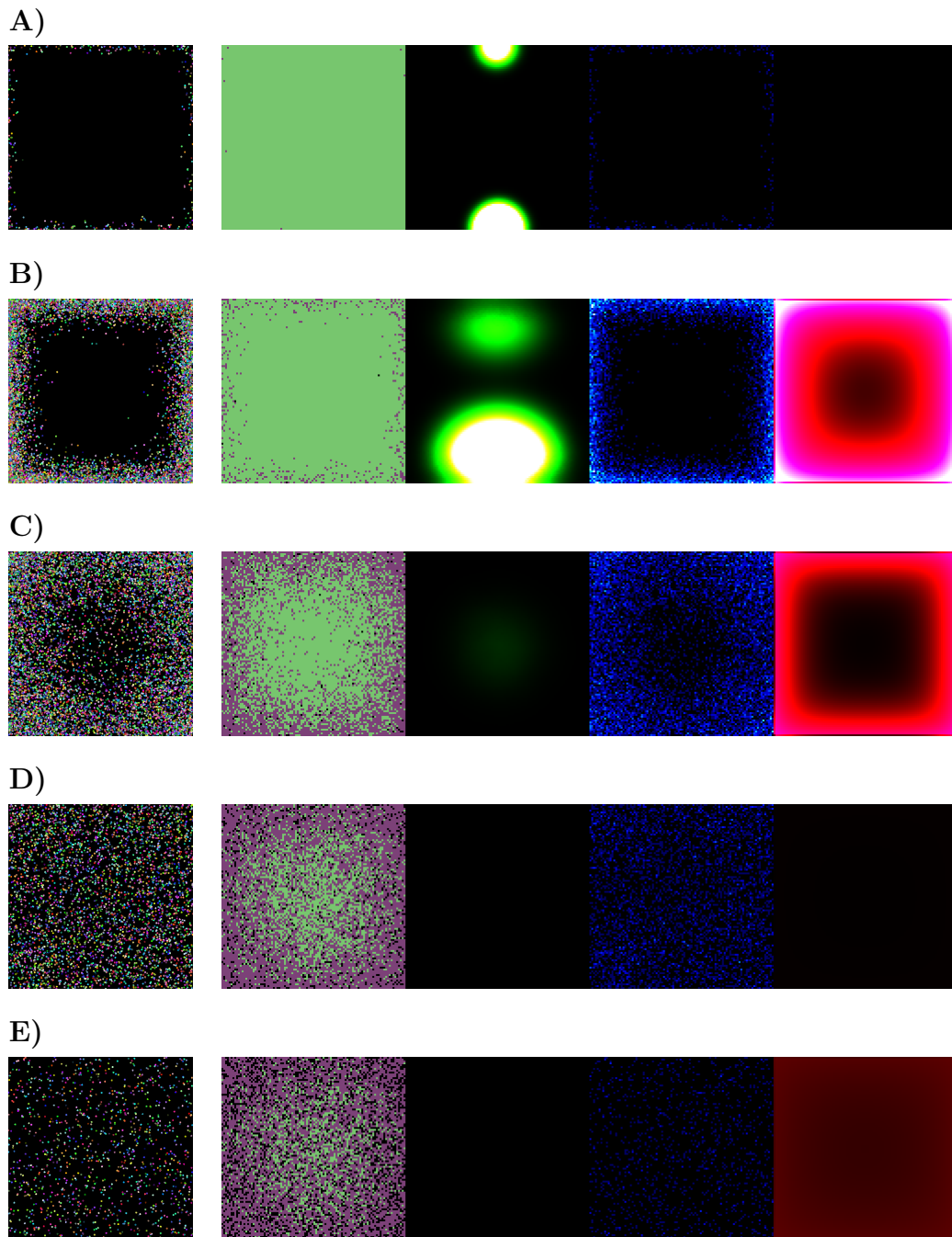
Antibiotikum önmagában való alkalmazása esetén az immunválaszt csak közvetten az antibiotikum korlátozza: a neutrofilok a kórokozók kihalása után lassan, természetes módon eliminálódnak az ízületből.

Kortikoszteroid használata esetén gyengül az immunreakció, ezért a baktériumokéhoz hasonlóan egy összetett dinamika alakul ki. A kezeléseket megelőző időszakban a magasabb baktériumkoncentráció hatására több neutrofil érkezik az ízületbe. A kezelések után az alacsonyabb baktériumkoncentráció és a kortikoszteroid hatására a neutrofilszám is csökken, majd a fertőzés kihalásával a neutrofilok is eliminálódnak az ízületből.

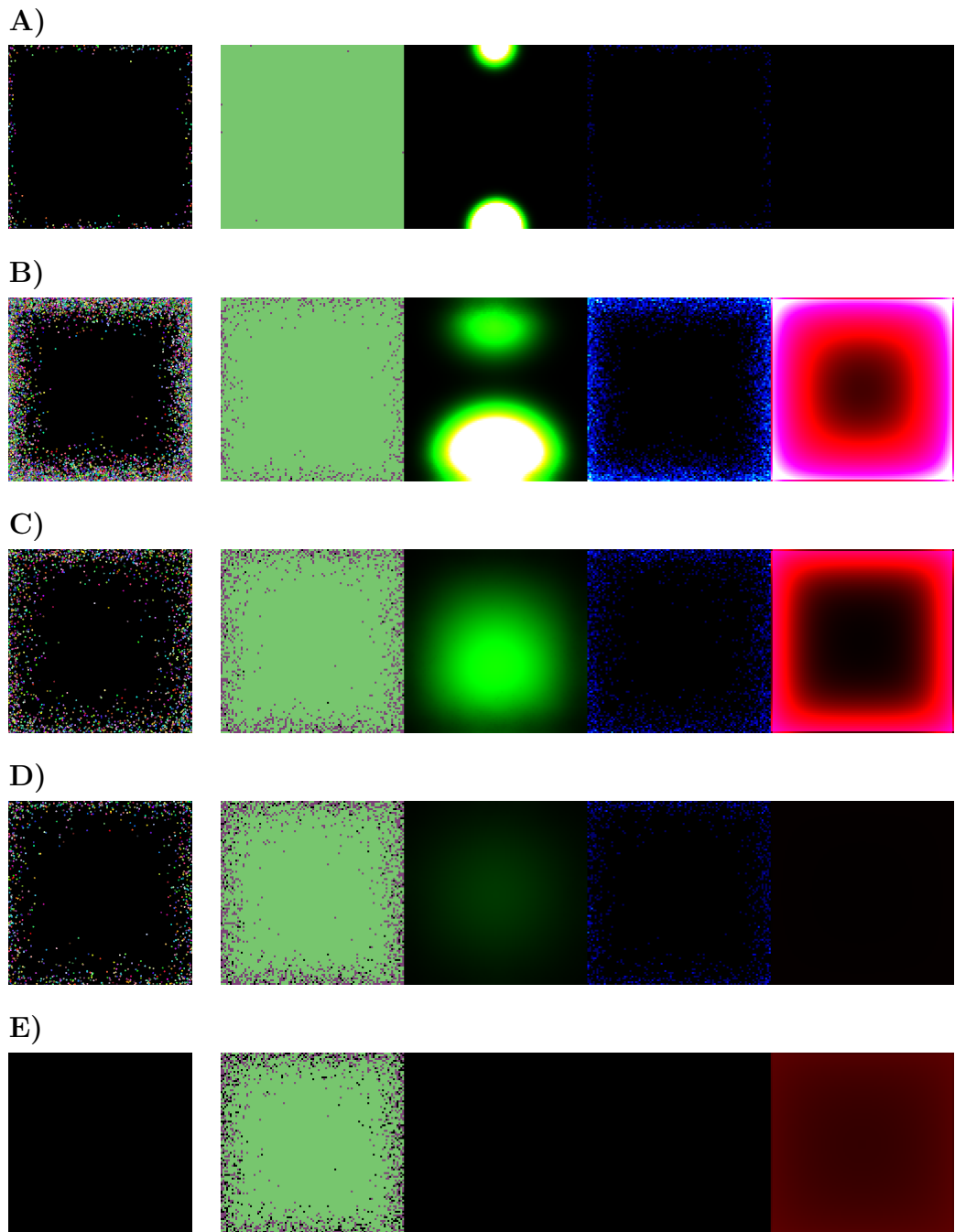
A 3.3.D ábrán az egészséges sejtek száma található, amely standard antibiotikumos kezelés esetén a folyamat végére drasztikusan lecsökken, ebben az esetben a szervezet fertőzésre adott gyengített immunreakciója nagymértékű porcsejtkárosodást eredményez. Kortikoszteroid alkalmazása esetén kevesebb neutrofil érkezik az ízületbe, így azok kevésbé károsítják a porcsejteket.

Szimulációs eredményeink jól mutatják a probléma összetettségét: mindkét vizsgált terápia pozitívumokkal és negatívumokkal is jár. Standard antibiotikumos kezelés esetén a baktériumok rövid idő alatt eltűnnek a fertőzött szervből, viszont jelentős hátrány, hogy a gyengített immunreakció súlyosabb porcsejtkárosodást okoz. Kortikoszteroidos kombinált terápia esetén a fertőzés valamivel hosszabb ideig tart a mérsékelt immunválasz hatására, valamint a neutrofil- és a baktériumkoncentráció hullámzása miatt a fertőzést nehezebb kontroll alatt tartani. Azonban hosszútávon kulcsfontosságú előny, hogy ebben az esetben a fertőzés kihalása mellett a folyamat végére több porcsejt marad egészséges.

Számítógépes kísérleteink kimenetele tehát általánosságban megerősíti a klinikai vizsgálatok eredményeit, melyek szerint az antibiotikumterápia kortikoszteroidokkal való kiegészítése előnyös lehet, összességében biztonságos, illetve potenciálisan csökkentheti a károsodott porcsejtek számát.

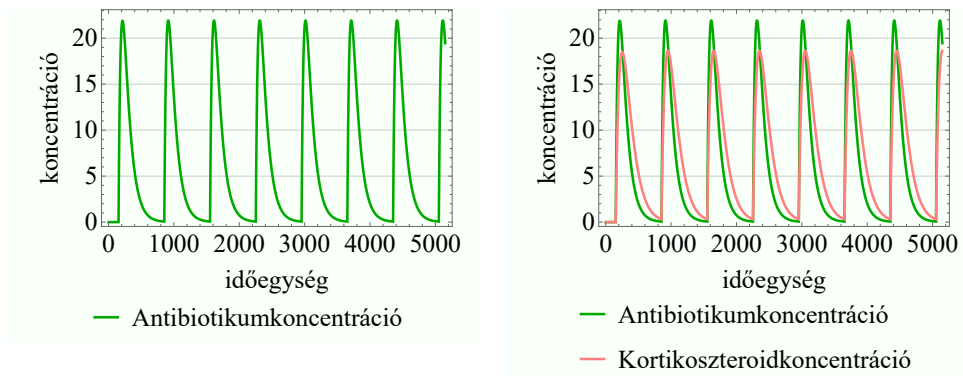


3.1. ábra: A fertőzés alakulása kortikoszteroidok nélküli antibiotikus kezelés esetén **A)** 21 időegység, **B)** 171 időegység, **C)** 861 időegység, **D)** 2241 időegység, illetve **E)** 4771 időegység után. Minden sorban a képek rendre a neutrofilokat, a porcsejteket, a baktériumokat, a neutrofilok mennyiségét, illetve az antibiotikumkoncentrációt ábrázolják.

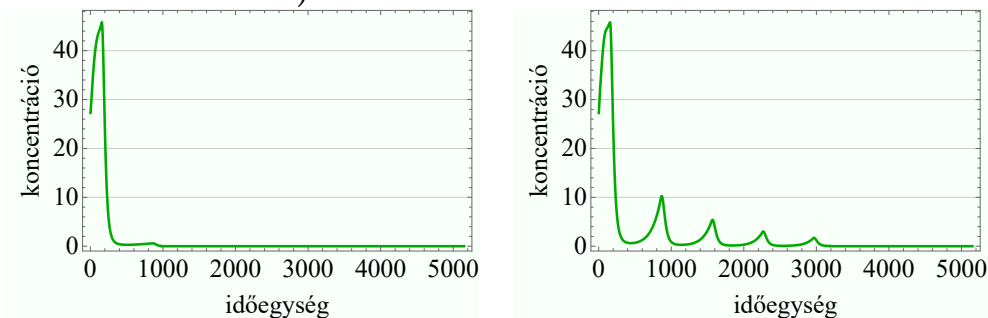


3.2. ábra: A fertőzés alakulása kortikoszteroidokkal kiegészített antibiotikus kezelés esetén **A)** 21 időegység, **B)** 171 időegység, **C)** 861 időegység, **D)** 2241 időegység, illetve **E)** 4771 időegység után. Minden sorban a képek rendre a neutrofilokat, a porcsejteket, a baktériumokat, a neutrofilok mennyiségét, illetve az antibiotikumkoncentrációt ábrázolják.

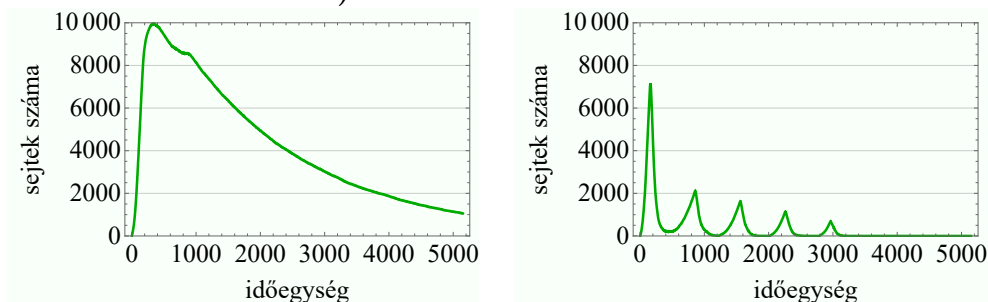
### A) A gyógyszerkoncentráció



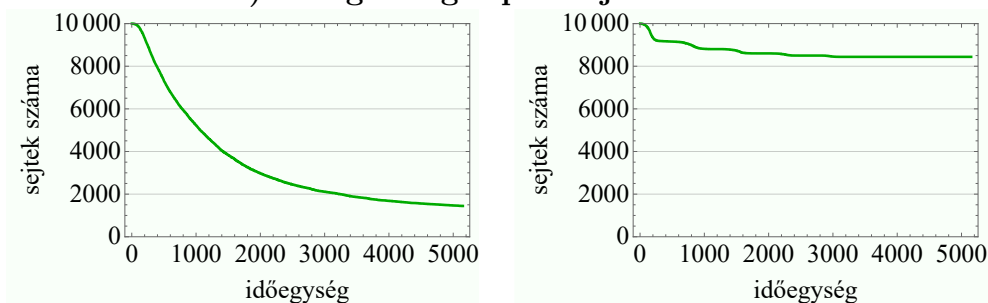
### B) A baktériumkoncentráció



### C) A neutrofilok száma



### D) Az egészséges porcsejtek száma



3.3. ábra: A diagramok rendre **A)** a gyógyszerkoncentrációt, **B)** a baktériumkoncentrációt, **C)** a neutrofilok számát, illetve **D)** az egészséges porcsejtek számát ábrázolják szimulációs eredményeink alapján. Az első oszlopban a kizárólag antibiotikumokkal való kezelés eredményei láthatóak, a második oszlopban pedig a kortikoszteroidokkal kiegészített terápia kimenetele figyelhető meg.

## Összefoglalás

A szeptikus arthritis standard kezelésének kortikoszteroidokkal való kiegészítése egy összetett kérdés. A bakteriális eredetű fertőzés során lezajló sejtszintű folyamatok elméleti hátterét az 1. fejezetben alapoztuk meg. A kitűzött probléma szempontjából kulcsfontosságú a neutrofilok porckárosító hatása, illetve a kortikoszteroid immunszuppresszív tulajdonsága.

A téma vizsgálatához egy multiskálás matematikai modellt hoztunk létre, melynek részleteit a 2. fejezetben tárgyaltuk. Keretrendszerünkben egy ágens-alapú modell és parciális differenciálegyenletek kombinációját alkalmaztuk. Így megközelítésünkben folytonos és diszkrét matematikai eszköztárat is alkalmaztunk, valamint a folyamat térbeliségét is figyelembe vettük.

Számítógépes szimulációnk eredményei a 3. fejezetben találhatóak, melyek szerint standard antibiotikumos kezelés esetén a fertőzés gyors lefolyása figyelhető meg. Azonban jelentős negatívum, hogy a folyamat végére nagymértékű porckárosodás következik be a neutrofilok lassú eliminációja miatt. A terápia kortikoszteroidokkal való kiegészítése esetén egy komplex dinamika alakul ki: a baktérium koncentrációjának és a neutrofilok számának csökkenő intenzitású hullámozása tapasztalható a kezelések közti periódusokban. Így a kórokozók ugyan hosszabb idő elteltével, de kihálnak a fertőzött szervből. Viszont a beteg fertőzés utáni életminőségét tekintve hangsúlyos előny, hogy több egészséges porcsejt marad a folyamat végére a mérsékelt immunreakció miatt.

Az *in silico* kísérleteink kimeneteléből való következtetéseink tehát általánosságban megegyeznek a klinikai kutatások eredményeivel, melyek szerint a kortikoszteroid kiegészítő alkalmazása egy ígéretes lehetőség bakteriális ízületi gyulladás esetén, illetve jótékony hatással lehet a beteg fertőzés utáni életminőségére.

Kezdetleges megközelítésünk orvosi döntéshozatal támogatására még nem alkalmas, ennek érdekében a modell fejlesztésére lenne szükség. Akár egy későbbi projekt témája lehet a használt paraméterek realizstikussá tétele, illetve az első kezelés időpontjára vonatkozó szenzitivitási analízis.

# Nyilatkozat

Alulírott Farkas Boróka, Matematika BSc szakos hallgató, kijelentem, hogy a szakdolgozatban foglaltak a saját munkám eredményei, és csak a hivatkozott forrásokat (szakirodalom, eszközök, stb.) használtam fel. Tudomásul veszem azt, hogy szakdolgozatomat a Szegedi Tudományegyetem könyvtárában, a kölcsönözhető könyvek között helyezik el, és az interneten is nyilvánosságra hozhatják.

2023. május 4.

  
Farkas Boróka

## Köszönetnyilvánítás

Hálásan köszönöm Dr. Juhász Nóra témavezetőmnek a nagyszerű témajavaslatot, illetve a közös munkába fektetett időt és energiát. Nagyra értékelem, hogy szakértelmével, hasznos tanácsaival és építő megjegyzéseivel hozzájárult szakdolgozatom elkészítéséhez.

Köszönetemet fejezem ki Dr. Szerényi Zsoltnak és Dr. Arany László Leventének a problémaszempontban nyújtott segítségükért, valamint az infiltrációval kapcsolatos kérdéseink megválaszolásáért. Köszönöm továbbá Dr. Van Leeuwen-Polner Mónika konstruktív tanácsait és értékes megjegyzéseit.

Végül, de nem utolsósorban szeretném megköszönni a szeretteimnek, hogy türelemmel és megértéssel támogattak a szakdolgozat megírása során.

## 4. Hivatkozások

- [1] Nemzeti Népegészségügyi Központ - Egészségvonat: Szeptikus arthritisz. Online elérhető: <https://egeszsegvonat.gov.hu/s-sz/2044-szeptikus-arthritisz.html>
- [2] Mauren NR, Singh K, Gumbiner B. Polyarticular septic arthritis in the foot and ankle: A unique case report. *Foot and Ankle Surgery: Techniques, Reports and Cases*. 2021 Jun 1;1(2):10020.
- [3] Donell S. Why do we not prescribe steroids in acute native septic arthritis? *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy*. 2020 May;28(5):1343-5.
- [4] Szerényi G. *Biológia 9-10. II. kötet*. Oktatási Hivatal. 2020.
- [5] Mathews CJ, Weston VC, Jones A, Field M, Coakley G. Bacterial septic arthritis in adults. *Lancet*. 2010 Mar 6;375(9717):846-55.
- [6] Weston VC, Jones AC, Bradbury N. Clinical features and outcome of septic arthritis in a single UK Health District 1982–1991 *Annals of the Rheumatic Diseases* 1999;58:214-219.
- [7] Kwon HK, Dussik CM, Kim SH, Kyriakides TR, Oh I, Lee FY. Treating ‘Septic’ With Enhanced Antibiotics and ‘Arthritis’ by Mitigation of Excessive Inflammation. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. Volume 12. 2022.
- [8] Delgado-Noguera MF, Delgadillo JM, Franco AA, Vazquez JC, Calvache JA. Corticosteroids for septic arthritis in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2018(11).
- [9] Wright HL, Moots RJ, Bucknall RC, Edwards SW. Neutrophil function in inflammation and inflammatory diseases. *Rheumatology*. 2010 Sep 1;49(9):1618-31.
- [10] Seung-Oh Y, So WO, Yun YC, Jin-Sook R. *Atlas of Nuclear Medicine in Musculoskeletal System*. Springer Singapore. 2022.

- [11] Farrow L. A systematic review and meta-analysis regarding the use of corticosteroids in septic arthritis. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2015 Dec;16(1):1-8.
- [12] Perelson AS, Ke R. Mechanistic modeling of SARS-CoV-2 and other infectious diseases and the effects of therapeutics. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2021 Apr;109(4):829-40.
- [13] Bravo RR et al. 2020 Hybrid automata library: a flexible platform for hybrid modeling with real time visualization. *PLoS Comput. Biol.* 16, e1007635. (doi:10.1371/journal.pcbi.1007635)
- [14] Bartha FA, Juhász N, Marzban S, Han R, Röst G. In Silico Evaluation of Paxlovid's Pharmacometrics for SARS-CoV-2: A Multiscale Approach. *Viruses*. 2022 May 20;14(5):1103. doi: 10.3390/v14051103. PMID: 35632843; PMCID: PMC9146265.
- [15] Harris LG, Foster SJ, Richards RG. An introduction to *Staphylococcus aureus*, and techniques for identifying and quantifying *S. aureus* adhesins in relation to adhesion to biomaterials: review. *Eur Cell Mater*. 2002 Dec 31;4:39-60.
- [16] Hunziker EB, Quinn TM, Häuselmann HJ. Quantitative structural organization of normal adult human articular cartilage. *Osteoarthritis Cartilage*. 2002 Jul;10(7):564-72.
- [17] Tarkowski A, Collins LV, Gjertsson I, Hultgren OH, Jonsson M, Sakiniene E, Verdrengh M. Model systems: modeling human staphylococcal arthritis and sepsis in the mouse. *Trends in microbiology*. 2001 Jul 1;9(7):321-6.
- [18] De Oliveira S, Rosowski EE, Huttenlocher A. Neutrophil migration in infection and wound repair: going forward in reverse. *Nature Reviews Immunology*. 2016 Jun;16(6):378-91.
- [19] Talaei K, Garan SA, Quintela BM, Olufsen MS, Cho J, Jahansooz JR, Bhullar PK, Suen EK, Piszker WJ, Martins NRB, Moreira de Paula MA, Dos Santos RW, Lobosco M. A Mathematical Model of the Dynamics of Cytokine Expression

and Human Immune Cell Activation in Response to the Pathogen *Staphylococcus aureus*. *Front Cell Infect Microbiol.* 2021 Nov 10;11:711153.

- [20] Sakiniene E, Bremell T, Tarkowski A. Addition of corticosteroids to antibiotic treatment ameliorates the course of experimental *Staphylococcus aureus* arthritis. *Arthritis and Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology.* 1996 Sep;39(9):1596-605.
- [21] Farkas B, Juhász N. Implementáció *A szeptikus arthritis kortikoszteroidokkal kiegészített antibiotikus kezelésének in silico vizsgálata egy hibrid matematikai modell segítségével* szakdolgozathoz. Github 2023. Elérhető online: <https://github.com/farkasboroka/szakdolgozat.git>