



Çoklu Antibiyotik Tedavisiyle Bakteriyel Rekabetin Matematiksel Modeli ve Kararlılık Analizi

Mathematical Modelling of Bacterial Competition with Multiple Antibiotics and It's Stability Analysis

Bahatdin Daşbaşı^{1*}, İlhan Öztürk², Fatma Özköse³

¹Cumhuriyet Üniversitesi, Bilgisayar Teknolojileri Bölümü, Sivas, Türkiye

²Erciyes Üniversitesi, Matematik Bölümü, Kayseri, Türkiye

³Erciyes Üniversitesi, Matematik Bölümü, Kayseri, Türkiye

Öz

Doğada buldukları konakçıları farklı şekillerde etkileyen bakteriler, daha fazla besin veya boşluk elde etmek için genellikle bakteri komşularıyla mücadele etme gibi karakteristik özelliklere sahip olarak bulunurlar. *Acinetobacter baumannii*, *Escherichia coli*, *Helicobacter pylori* ve *Mycobacterium tuberculosis* gibi bakterilerin neden oldukları zatürre, dolaşım yolu enfeksiyonu, menenjit ve boşaltım yolu enfeksiyonları gibi birçok ölümcül enfeksiyonlarla mücadele etmek için değişik tedavi stratejileri geliştirmeye ihtiyaç vardır. Bu tedavi stratejileri arasında enfeksiyona neden olan bakteriye karşı özel çoklu antibiyotik tedavisi dünyada en yaygın olanıdır. Genellikle bakteriyel enfeksiyonlar sadece bakteri için değil aynı zamanda konakçı içinde karmaşık bir süreçtir. Deneysel çalışmalardaki bu süreç enfeksiyona yol açan bakteriler arasındaki etkileşim yüzünden çok karmaşıktır. Böylece matematiksel modelleme, verilerin istatistiksel analizi gibi metotlar vasıtasıyla sürecin yorumlanmasına ihtiyaç duyulur. Dolayısıyla, eş zamanlı bir şekilde çoklu antibiyotik maruz kalan ve birbirleriyle rekabet eden iki bakteri türündeki popülasyon dinamiklerini tanımlayan bir matematiksel model üretildi. Modelin kalitatif analizi; en az bir bakteri türünün varolduğu ve bakteri türlerinin varolmadığı denge noktalarını ortaya çıkardı. Ayrıca deneysel çalışmalardan elde edilen verilerle tutarlı olan analizin sonuçları nümerik simülasyonlar vasıtasıyla desteklendiler.

Anahtar Kelimeler: Adi diferansiyel denklem sistemi, Denge noktası, Kalitatif analiz

Abstract

Bacteria affecting their hosts in different ways in nature present to have many different characteristics such as compete with neighboring bacteria for obtain more nutrients or space. There is always the need to develop various therapeutic strategies to combat many fatal diseases such as pneumonia, bloodstream infections, meningitis, urinary tract infection and tuberculosis caused by bacteria such as *Acinetobacter baumannii*, *Escherichia coli*, *Helicobacter pylori* and *Mycobacterium tuberculosis*. Among these therapeutic strategies, the therapy of special multiple antibiotics against the bacteria that cause disease is the most common one in the world. In general, the bacterial infection is a complex process for not only the infectious bacteria but also the host. This process in experimental studies is very complex because of interactions between the bacteria causing the infections. Hence, It has led to the need to interpret the process by methods such as statistical analysis of the data and mathematical modeling. In this way, it has proposed a mathematical model describing population dynamics in two species bacteria competing each others and exposed to multiple antibiotics simultaneously. Qualitative analysis of model revealed of the equilibrium points at which only one species of bacteria exist, both species of bacteria exist and both species of bacteria do not exist. In addition, the results of the analysis that consistent with datas obtained from experimental studies have supported by numerical simulations.

Keywords: Ordinary differential equations systems, Equilibrium point, Qualitative analysis

*Sorumlu yazarın e-posta adresi: dasbasi_bahatdin@hotmail.com

1. Giriş

Enfeksiyonlar, insanlık tarihi boyunca hastalıkların ana nedeni olmuşlardır. Bu enfeksiyonlar arasında özellikle bakteriyel enfeksiyonlar dikkati çekmektedir (Mahmoud ve Rice 1999). Antibiyotikler bakterilerle mücadele etmek için kullanılmaktadırlar. Bir antibiyotik, fonksiyonu bakterinin gelişimini durdurmak olduğunda bakteriyostatik etkiye, fonksiyonu bakteriyi yok etmek olduğunda bakteriyosidal etkiye sahip olarak ifade edilir. Ama bu fark, bakteri türüne ve gelişim aşamasına ve kullanılan ilaç konsantrasyonuna bağlı olduğu için açıkça belli değildir (Zhang 2009). Dolayısıyla bakteriyel enfeksiyonlar için yeni tedavi stratejileri geliştirmek gerekir. Bakteriyel direncin bu sıkıntılara rağmen bu tür enfeksiyonlarla mücadele etmek için bilinen en yaygın metot yine antibiyotik ilaçlarının kullanımınıdır (Ternent vd. 2014). Böylece, bireyin ve bakteriyel enfeksiyonun ilerleme durumuna göre uygun antibiyotik tedavisinin seçimi hayati öneme sahip olabilir.

Birden fazla bakterinin etkileşimde olduğu durumlarda oluşan enfeksiyonlara karşı konakçıların farklı reaksiyonları ortaya çıkabilir yani birbirleriyle mücadele eden bakteriler ve bunlara karşı uygulanan antibiyotik tedavi sürecinin oluşturduğu yapıyı anlamak önemlidir.

Matematiksel modeller, sadece bireylerin belli bir popülasyonundaki bulaşıcı hastalıkların yayılımını analiz etmez (Hethcote 2000; Singer 1984), aynı zamanda bir bireydeki enfeksiyon ve muhtemel yeniden enfeksiyon süreçlerinin büyüklüğünü ve zamanlamasını tahmin eden (Mohtashemi ve Levins 2001) kullanışlı ve önemli yardımcı araçlardandır. Bu modeller, önceden genellikle planlama, önleme ve kontrol stratejileri için kullanılıyorken, daha sonradan özel bir patojene maruz kalan bireyleri tedavi etmek için uygun tedavi/müdahale programlarında etkili olarak kullanılmaya başlanmıştır (Whitman ve Ashrafiun 2006).

Önerdiğimiz modelde, birbirleriyle rekabet eden iki bakteri türünden (*E. coli*, *Lactobacillus* vb.) en az bir türün sebep olduğu enfeksiyon durumunda, bakteri yoğunlukları ve çoklu antibiyotik tedavisinin etkileşimini inceleyen bir matematiksel model oluşturuldu ve belirli parametrelere bağlı olarak kararlılık analizi yapıldı.

2. Gereç ve Yöntem

2.1. Modelin Oluşturulması

Mondragón ve arkadaşları (Mondragón vd. 2014), enfeksiyona yol açan bakteriye karşı çoklu ilaç tedavisinin karışı-

mını alan bir bireydeki bakteri popülasyon büyüklüğündeki değişimi modellediler. Önerdikleri modelde enfeksiyona yol açan yalnız bir bakteri türü vardı. Dolayısıyla diğer bakteri türleriyle aralarında hiçbir ilişki olmadığı varsayarak matematiksel modellerini inşa ettiler. Bizim önerdiğimiz modelde ise enfeksiyona birden fazla bakteri türünün neden olduğunu ve dolayısıyla bakteri türleri arasında bir rekabet ilişkisinin bulunduğunu varsaydık. Doğada bu canlıların bulunma şekilleri incelendiğinde bu durum biyolojik olarak daha anlamlıdır. Böylece çalışmada önerilen modelin matematiksel yapısı aşağıda özetlenmiştir.

Zaman parametresi t olmak üzere, sırasıyla $B_1(t)$ ve $B_2(t)$ çoklu antibiyotik tedavisi alan bir bireydeki t anındaki birinci ve ikinci bakteri popülasyon yoğunluklarını, $A_i(t)$ $\forall i(i = 1, 2, \dots, n)$ için t anında i -inci antibiyotik yoğunluğunu göstermek üzere model;

$$\begin{aligned} \frac{dB_1}{dt} &= \beta_{B_1} B_1 \left(1 - \frac{B_1}{K_1}\right) - \sum_{i=1}^n \bar{\alpha}_i A_i B_1 - \mu_{B_1} B_1 - M_1 B_2 B_1 \\ \frac{dB_2}{dt} &= \beta_{B_2} B_2 \left(1 - \frac{B_2}{K_2}\right) - \sum_{i=1}^n \bar{q}_i A_i B_2 - \mu_{B_2} B_2 - M_2 B_1 B_2 \\ \frac{dA_i}{dt} &= \delta_i - \omega_i A_i, \quad i = 1, 2, \dots, n \end{aligned} \quad (1)$$

şeklinde. $(n+2)$ tane diferansiyel denklemden oluşan (1) sisteminde kullanılan parametreler aşağıdaki gibidirler:

Burada bakterilerin popülasyon boyutlarındaki değişimlerin lojistik büyüme modeline uyduğu varsayıldı. Böylece birinci ve ikinci bakteri için sırasıyla K_1 ve K_2 taşıma kapasitelerini, β_{B_1} ve β_{B_2} doğum oranlarını, μ_{B_1} ve μ_{B_2} doğal ölüm oranlarını, $\bar{\alpha}_i$ ve \bar{q}_i i -inci antibiyotik etkisi yüzünden bakterinin yok edilme oranlarını ve M_1 ve M_2 bakteriyel rekabet yüzünden bakterinin yok olma oranlarını göstermektedir. Son olarak $\forall i(i = 1, 2, \dots, n)$ için i -inci antibiyotik konsantrasyonu, sabit bir δ_i miktarında ve her bir antibiyotik için sabit bir günlük ω_i oranında alındığı kabul edildi. Modelimizde çoklu antibiyotik tedavisine karşı bakteri türlerinin direnç mutasyona uğramadıkları varsayılmıştır.

Parametrelerin sayısını azaltmak için,

$$b_1 = \frac{B_1}{K_1}, \quad b_2 = \frac{B_2}{K_2}, \quad a_i = \frac{A_i}{\frac{\delta_i}{\omega_i}} \text{ değişken değiştirmesi yapıldığında (1) sistemi,}$$

$$\begin{aligned} \frac{db_1}{dt} &= \beta_{B_1} b_1 (1 - b_1) - b_1 \sum_{i=1}^n \alpha_i a_i - \mu_{B_1} b_1 - m_1 b_2 b_1 \\ \frac{db_2}{dt} &= \beta_{B_2} b_2 (1 - b_2) - b_2 \sum_{i=1}^n q_i a_i - \mu_{B_2} b_2 - m_2 b_1 b_2 \\ \frac{da_i}{dt} &= \omega_i - \omega_i a_i, \quad i = 1, 2, \dots, n \end{aligned} \quad (2)$$

şeklinde elde edilir. Burada

$$q_i = \bar{q}_i \left(\frac{\delta_i}{\omega_i} \right), \quad \alpha_i = \bar{\alpha}_i \left(\frac{\delta_i}{\omega_i} \right), \quad M_1 = \frac{m_1}{K_2} \quad \text{ve} \quad M_2 = \frac{m_2}{K_1}$$

biçimindedir. Biyolojik olarak çalışılan bölge,

$$\Omega = \{(b_1, b_2, a_1, \dots, a_n) \in R^{n+2} : 0 \leq b_1 \leq 1, 0 \leq b_2 \leq 1, 0 \leq a_i \leq 1, i = 1, 2, \dots, n\} \quad (3)$$

kümesidir. Aşağıdaki önerme, Ω ile sınırlandırılan (2) sisteminin vektör alanının bu bölgenin dışında bir nokta içermediğini ve böylece Ω da başlayan çözümlerin tüm $t \geq 0$ için bu küme içerisinde kaldığını garanti eder. Bu durum (3) de tanımlanan Ω bölgesinin (2) sistemiyle ilgili olarak pozitif invaryant olduğunu ve böylece biyolojik olarak anlamlı olduğunu ifade eder.

Önerme 2.1. (3) de tanımlanan Ω bölgesi, (2) sistemi için pozitif olarak değişmezdir.

İspat. (2) sisteminin ilk denkleminde,

$$\frac{db_1}{dt} \leq \beta_{B_1} b_1 (1 - b_1) \quad (4)$$

elde edilir. (4) den

$$b_1(t) \leq \frac{1}{1 + e^{-(\beta_{B_1} t + b_1(0))}} \quad (5)$$

olup $0 \leq b_1(0) \leq 1$ başlangıç koşullarını sağlayan $\forall t \geq 0$ için $0 \leq b_1(t) \leq 1$ dir. Benzer şekilde, $0 \leq b_2(t) \leq 1$ bulunur.

Ayrıca, yine (2) sisteminin en sondaki n denkleminde $\forall_i (i = 1, 2, \dots, n)$ için

$$a_i(t) = 1 + (-1 + a_i(0))e^{-\omega_i t} \quad (6)$$

çözümü elde edilir. (6) eşitliği, $0 \leq a_i(0) \leq 1$ başlangıç koşullarını sağlayan $\forall t \geq 0$ için $0 \leq a_i(t) \leq 1$ olduğunu ifade eder. Böylece, Ω bölgesinde başlayan çözümler, her $\forall t \geq 0$ için orada kalır.

3. Modelin Kalitatif Analizi

Bu kısımda (2) sisteminin dengelerinin varlığı ve kararlılığı incelendi.

Denge Noktaları

Önerme 3.1. $\forall i = (1, 2, \dots, n)$ için $\beta_{B_1}, \beta_{B_2}, \mu_{B_1}, \mu_{B_2}, m_1, m_2, \alpha_i, q_i > 0$ olmak üzere

$$\frac{\beta_{B_1} - \sum_{i=1}^n \alpha_i - \mu_{B_1}}{\beta_{B_1}} = A, \quad \frac{\beta_{B_2} - \sum_{i=1}^n q_i - \mu_{B_2}}{\beta_{B_2}} = B, \quad (7)$$

$$\frac{m_1}{\beta_{B_1}} = C, \quad \frac{m_2}{\beta_{B_2}} = D,$$

olsun. (2) sistemi için Ω bölgesi dikkate alınır, her zaman enfeksiyondan bağımsız denge noktası olan $E_0 = (0, 0, 1, 1, \dots, 1)$ noktası mevcuttur. Ayrıca, eğer $A > 0$ ise $E_1 = (A, 0, 1, 1, \dots, 1)$, $B > 0$ ise $E_2 = (0, B, 1, 1, \dots, 1)$ ve ya $CD < 1$ ve $BC < A < \frac{B}{D}$ ya da $1 < CD$ ve $\frac{B}{D} < A < BC$ ise $E_3 = \left(\frac{BC - A}{CD - 1}, \frac{DA - B}{CD - 1}, 1, 1, \dots, 1 \right)$, denge noktaları mevcuttur.

İspat. (7) de $0 < C, D$ olduğu açıktır. (2) sisteminin dengeleri,

$$\beta_{B_1} b_1 (1 - b_1) - b_1 \sum_{i=1}^n \alpha_i a_i - \mu_{B_1} b_1 - m_1 b_2 b_1 = 0$$

$$\beta_{B_2} b_2 (1 - b_2) - b_2 \sum_{i=1}^n q_i a_i - \mu_{B_2} b_2 - m_2 b_1 b_2 = 0 \quad (8)$$

$$\omega_i - \omega_i a_i = 0 \quad i = 1, 2, \dots, n$$

cebirsal denklem sistemi ile bulunurlar. (8) sisteminin en sonundaki n denklemden, $\forall i (i = 1, 2, \dots, n)$ için $a_i = 1$ olacağından

$$b_1 \left(\beta_{B_1} (1 - b_1) - \sum_{i=1}^n \alpha_i - \mu_{B_1} - m_1 b_2 \right) = 0$$

$$b_2 \left(\beta_{B_2} (1 - b_2) - \sum_{i=1}^n q_i - \mu_{B_2} - m_2 b_1 \right) = 0. \quad (9)$$

elde edilir. (7) in göz önüne alınmasıyla (9) sistemi,

$$b_1 (A - b_1 - C b_2) = 0$$

$$b_2 (B - b_2 - D b_1) = 0 \quad (10)$$

şekline dönüşür. $\forall i, j (i=1, 2, \dots, n, j = 0, 1, 2, 3)$ için sistemin dengelerinin genel ifadesi $E_j = (\bar{b}_1, \bar{b}_2, \bar{a}_i)$ olarak gösterilsin. (10) ün çözülmesiyle; $E_0 = (0, 0, 1, 1, \dots, 1)$, $A > 0$ olduğunda $E_1 = (A, 0, 1, 1, \dots, 1)$, $B > 0$ olduğunda $E_2 = (0, B, 1, 1, \dots, 1)$ ve $CD < 1$ ve $BC < A < \frac{B}{D}$ ya da $1 < CD$ ve $\frac{B}{D} < A < BC$ olduğunda $E_3 = \left(\frac{BC - A}{CD - 1}, \frac{DA - B}{CD - 1}, 1, 1, \dots, 1 \right)$ denge noktaları bulunmuş olur. Bu sonuçlar Çizelge 1 de özetlenmiştir.

Denge Noktalarının Kararlılık Analizi

Önerme 3.2. (2) sisteminin Ω bölgesindeki denge noktaları için aşağıdaki ifadeler doğrudur.

- (i) Eğer $A < 0$ ve $B < 0$ ise enfeksiyondan bağımsız E_0 denge noktası yerel asimptotik kararlıdır ve eğer $0 < A$ ya da $0 < B$ ise o zaman E_0 kararsız hiperbolik noktadır.
- (ii) $A < 0$ olsun. Eğer $B - AD < 0$ ise E_1 denge noktası yerel asimptotik kararlıdır ve eğer $0 < B - AD$ ise E_1 kararsız hiperbolik noktadır.

Çizelge 1. (2) sisteminin denge noktalarının biyolojik varlık koşulları

Denge Noktası	Biyolojik Varlık Koşulu
$E_0 = (0,0,0,1,\dots,1)$	Her zaman vardır.
$E_1 = (A,0,1,1,\dots,1)$	$0 < A$
$E_2 = (0,B,1,1,\dots,1)$	$0 < B$
$E_3 = \left(\frac{A-BC}{1-CD}, \frac{B-AD}{1-CD}, 1, 1, \dots, 1\right)$	Ya $CD < 1, BC < A < \frac{B}{D}$ ya da $1 < CD, \frac{B}{D} < A < BC$

(iii) $0 < B$ olsun. Eğer $A-BC < 0$ ise E_2 denge noktası yerel asimptotik kararlıdır ve eğer $0 < A-BC$ ise E_2 kararsız hiperbolik nokta olur.

(iv) Eğer $CD < 1$ ve $BC < A < \frac{B}{D}$ ise E_3 denge noktası yerel asimptotik kararlıdır ve eğer $1 < CD$ ve $\frac{B}{D} < A < BC$ ise o zaman E_3 kararsız hiperbolik nokta olur.

İspat. (2) sisteminin sağ tarafındaki fonksiyonlar,

$$f(b_1, b_2, a_i) = \beta_{B_1} b_1 (1 - b_1) - b_1 \sum_{i=1}^n \alpha_i a_i - \mu_{B_1} b_1 - m_1 b_2 b_1$$

$$g(b_1, b_2, a_i) = \beta_{B_2} b_2 (1 - b_2) - \sum_{i=1}^n q_i a_i b_2 - \mu_{B_2} b_2 - m_2 b_1 b_2$$

$$h_i(b_1, b_2, a_i) = \omega_i - \omega_i a_i, \quad i = 1, 2, \dots, n$$

$$(11)$$

şeklinde olsun. (11) den elde edilen jakobiyen matris:

$$J = \begin{pmatrix} (\beta_{B_1} - \sum_{i=1}^n \alpha_i a_i - \mu_{B_1}) & -m_1 b_1 & -\alpha_1 b_1 & \dots & -\alpha_n b_1 \\ -2\beta_{B_1} b_1 - m_1 b_2 & & & & \\ & -m_2 b_2 & (\beta_{B_2} - \sum_{i=1}^n q_i a_i - \mu_{B_2}) & -q_1 b_2 & \dots & -q_n b_2 \\ & & -2\beta_{B_2} b_2 - m_2 b_1 & & & \\ 0 & & 0 & -\mu_1 & \dots & 0 \\ \cdot & & \cdot & \cdot & \cdot & \cdot \\ \cdot & & \cdot & \cdot & \cdot & \cdot \\ \cdot & & \cdot & \cdot & \cdot & \cdot \\ 0 & & 0 & 0 & \dots & -\mu_n \end{pmatrix}$$

$$(12)$$

biçimindedir. İnceleme kolaylığı açısından $k = 0, 1, 2, 3$ ve $\tau = 1, 2, \dots, n+2, n \in N$ için E_k denge noktasının τ -inci öz değeri $\lambda^{(k)}$ ile ifade edilsin. Ayrıca (2) sisteminin tüm dengelerinde $\forall i (i = 1, 2, \dots, n)$ için $a_i = 1$ olup (7) deki ifadelerin de göz önüne alınmasıyla (12) deki jakobiyen,

$$J = \begin{pmatrix} \beta_{B_1}(A - 2b_1 - Cb_2) & -\beta_{B_1}Cb_1 & -\alpha_1 b_1 & \dots & -\alpha_n b_1 \\ -\beta_{B_2}Db_2 & \beta_{B_2}(B - 2b_2 - Db_1) & -q_1 b_2 & \dots & -q_n b_2 \\ 0 & 0 & -\mu_1 & \dots & 0 \\ \cdot & \cdot & \cdot & \cdot & \cdot \\ \cdot & \cdot & \cdot & \cdot & \cdot \\ \cdot & \cdot & \cdot & \cdot & \cdot \\ 0 & 0 & 0 & \dots & -\mu_n \end{pmatrix} \quad (13)$$

matrisine dönüşür. Ayrıca (2) sisteminde kullanılan her bir parametrenin pozitif olmasından dolayı $\forall i (i = 1, 2, \dots, n)$ için $-\mu_i < 0$ olduğu açıktır.

(i) (13) den,

$$J(E_0) = \begin{pmatrix} \beta_{B_1}A & 0 & 0 & \dots & 0 \\ 0 & \beta_{B_2}B & 0 & \dots & 0 \\ 0 & 0 & -\mu_1 & \dots & 0 \\ \cdot & \cdot & \cdot & \cdot & \cdot \\ \cdot & \cdot & \cdot & \cdot & \cdot \\ \cdot & \cdot & \cdot & \cdot & \cdot \\ 0 & 0 & 0 & \dots & -\mu_n \end{pmatrix}$$

şeklinde dir. $J(E_0)$ matrisinin öz değerleri $\lambda^{(0)}_1 = \beta_{B_1}A, \lambda^{(0)}_2 = \beta_{B_2}B$ ve $\forall i (i = 1, 2, \dots, n)$ için $\lambda^{(0)}_{i+2} = -\mu_i < 0$ olur. eğer $A < 0$ ve $B < 0$ ise Routh-Hurwitz kriterinden, E_0 yerel asimptotik kararlıdır. eğer $A, B \neq 0$ olmak üzere $0 < A, B$ veya $0 < A$ veya $0 < B$ ise E_0 kararsız hiperbolik nokta olur.

(ii) $A > 0$ olsun. E_1 denge noktasındaki Jakobiyen matris;

$$J(E_1) = \begin{pmatrix} -\beta_{B_1}A & -\beta_{B_1}AC & -\alpha_1A & \dots & -\alpha_nA \\ 0 & \beta_{B_2}(B - AD) & 0 & \dots & 0 \\ 0 & 0 & -\mu_1 & \dots & 0 \\ \cdot & \cdot & \cdot & \cdot & \cdot \\ \cdot & \cdot & \cdot & \cdot & \cdot \\ \cdot & \cdot & \cdot & \cdot & \cdot \\ 0 & 0 & 0 & \dots & -\mu_n \end{pmatrix} \quad (14)$$

şeklinde. (14) in öz değerleri $\lambda_1^{(1)} = -\beta_{B_1}A < 0$ (E_1 in biyolojik varlık koşulu $0 < A$ olduğu için), $\lambda_2^{(1)} = \beta_{B_2}(B-DA)$, ve $\forall i (i = 1, 2, \dots, n)$ için $\lambda_{i+2}^{(1)} = -\mu_i < 0$ olur. Routh-Hurwitz kriterinden, eğer $B-AD < 0$ ise E_1 , yerel asimptotik kararlıdır. Eğer $B \neq AD$ olmak üzere $0 < B-AD$ ise E_1 kararsız hiperbolik nokta olur.

(iii) $0 < B$ olsun. E_2 denge noktasındaki Jakobiyen matrisi,

$$J(E_2) = \begin{pmatrix} \beta_{B_1}(A-BC) & 0 & 0 & \dots & 0 \\ -\beta_{B_2}BD & -\beta_{B_2}B & -q_1B & \dots & -q_nB \\ 0 & 0 & -\mu_1 & \dots & 0 \\ \cdot & \cdot & \cdot & \cdot & \cdot \\ \cdot & \cdot & \cdot & \cdot & \cdot \\ \cdot & \cdot & \cdot & \cdot & \cdot \\ 0 & 0 & 0 & \dots & -\mu_n \end{pmatrix} \quad (15)$$

şeklinde verilir. (15) in öz değerleri $\lambda_1^{(2)} = \beta_{B_1}(A-BC)$, $\lambda_2^{(2)} = -\beta_{B_2}B < 0$ (E_2 nin biyolojik varlık koşulu $0 < B$ olduğu için) ve $\forall i (i = 1, 2, \dots, n)$ için $\lambda_{i+2}^{(2)} = -\mu_i < 0$ olur. Routh-Hurwitz kriterinden, eğer $A-BC < 0$ ise E_2 , yerel asimptotik kararlıdır. Eğer $A \neq BC$ olmak üzere $0 < A-BC$ ise E_2 kararsız hiperbolik nokta olur.

(iv) Ya $CD < 1$ ve $BC < A < \frac{B}{D}$ ya da $1 < CD$ ve $\frac{B}{D} < A < BC$ ise o zaman E_3 denge noktasının Ω da ortaya çıktığı Önerme 3.1 de gösterilmiştir. $(\bar{b}_1, \bar{b}_2, 1, \dots, 1) = E_3 \left(\frac{A-BC}{1-CD}, \frac{B-AD}{1-CD}, 1, 1, \dots, 1 \right)$ olmak üzere bu noktadaki Jakobiyen matrisi;

$$J(E_3) = \begin{pmatrix} -\beta_{B_1}\bar{b}_1 & -\beta_{B_1}C\bar{b}_1 & -\alpha_1\bar{b}_1 & \dots & -\alpha_n\bar{b}_1 \\ -\beta_{B_2}D\bar{b}_2 & -\beta_{B_2}\bar{b}_2 & -q_1\bar{b}_2 & \dots & -q_n\bar{b}_2 \\ 0 & 0 & -\mu_1 & \dots & 0 \\ \cdot & \cdot & \cdot & \cdot & \cdot \\ \cdot & \cdot & \cdot & \cdot & \cdot \\ \cdot & \cdot & \cdot & \cdot & \cdot \\ 0 & 0 & 0 & \dots & -\mu_n \end{pmatrix} \quad (16)$$

şeklinde. (16) nın öz değerleri $\forall i (i = 1, 2, \dots, n)$ için $\lambda_{i+2}^{(3)} = -\mu_i < 0$ diğerleri $J^{B(E_3)}, J(E_3)$ ün blok matrisi olarak dikkate alındığında;

$$J^{B(E_3)} = \begin{pmatrix} -\beta_{B_1}\bar{b}_1 & -\beta_{B_1}C\bar{b}_1 \\ -\beta_{B_2}D\bar{b}_2 & -\beta_{B_2}\bar{b}_2 \end{pmatrix} \quad (17)$$

matrisinden elde edilirler. (17) den

$$\begin{aligned} Tr J^{B(E_3)} &= -[\beta_{B_1}\bar{b}_1 + \beta_{B_2}\bar{b}_2] \\ Det J^{B(E_3)} &= -\beta_{B_1}\beta_{B_2}\bar{b}_1\bar{b}_2(1-CD), \end{aligned} \quad (18)$$

bulunurlar. (18) de $Tr J^{B(E_3)} < 0$ olduğunu görmek kolaydır. Aynı zamanda eğer $CD < 1$ ise o zaman $0 < Det J^{B(E_3)}$. Dolayısıyla,

$J^{B(E_3)}$ ün öz değerleri negative reel kısımlara sahiptir. Yani, $Re\{\lambda_1^{(3)}, \lambda_2^{(3)}\} < 0$ biçimindedir. Routh-Hurwitz kriterinden,

$$CD < 1 \text{ ve } BC < A < \frac{B}{D} \quad (19)$$

olduğunda E_3 denge noktası yerel asimptotik kararlıdır. Buna ek olarak eğer $1 < CD$ ve $\frac{B}{D} < A < BC$ ise o zaman E_3 kararsız hiperbolik noktadır. (19) dan,

$$0 < A, B, \quad (20)$$

olduğu görülebilir.

Böylece ispat tamamlanmıştır. Bu önermeye göre, Ω daki denge noktalarının özelliklerini özetleyen Çizelge 2 sunulabilir.

Önerme 3.2 den

$$1 < CD \quad (21)$$

olsun. Sadece

$$\frac{B}{D} < A < BC \quad (22)$$

olduğunda, Ω nın aynı alt bölgesinde E_0 (Kararsız), E_1 (yerel asimptotik kararlı), E_2 (yerel asimptotik kararlı) ve E_3 (Kararsız) denge noktaları vardır.

Diğer durum olan, Çizelge 2 deki

$$CD < 1 \quad (23)$$

eşitsizliği sağlansın. Aşağıdaki önerme, Önerme 3.2 de ifade edilen denge noktalarının herhangi birisi için Ω da yerel asimptotik kararlı olduğu bölgede yerel asimptotik kararlı olan başka bir denge noktası olmadığını ifade eder.

Önerme 3.3. (23) koşulu sağlansın. Ω da her E_i dengesinin yerel asimptotik kararlı olduğu alt bölge Γ_i olsun. Bu takdirde $i \neq j$ için $\Gamma_i \cap \Gamma_j = \emptyset$ olur. Burada $i, j = 0, 1, 2, 3$ dür.

İspat. $i = 1$ ve $j = 2$ için aksini düşünelim. Yani $\Gamma_1 \cap \Gamma_2 = \emptyset$ olsun. O zaman, $0 < A, B$ and $\frac{B}{D} < A < BC$ yazılabilir. Buradan $\frac{B}{D} < BC$ ve böylece $1 < CD$ elde edilir. Bu da (23) ile çelişir. Diğerleri için ispat Çizelge 2 den kolaylıkla görülebilir.

Denge Noktalarının Global Kararlılık Analizi

Önerme 3.4. (23) koşulu sağlansın. (2) sisteminin Ω bölgesindeki denge noktaları için aşağıdaki ifadeler doğrudur.

(i) $A, B < 0$ ise E_0 global asimptotik kararlıdır.

(ii) $\max\left\{0, \frac{B}{D}\right\} < A$ ise E_1 global asimptotik kararlıdır.

Çizelge 2. (2) sisteminin denge noktalarının yerel asimptotik kararlı koşulları

Denge Noktaları	Yerel Asimptotik Kararlılık Koşulları
$E_0 = (0,0,1,\dots,1)$	$A, B < 0$
$E_1 = (A,0,1,\dots,1)$	$\max\left\{0, \frac{B}{D}\right\} < A$
$E_2 = (0,B,1,\dots,1)$	$\max\{0,A\} < BC$
$E_3 = \left(\frac{A-BC}{1-CD}, \frac{B-AD}{1-CD}, 1, 1, \dots, 1\right)$	$CD < 1$ ve $BC < A < \frac{B}{D}$

(iii) $\max\{0,A\} < BC$ ise E_2 global asimptotik kararlıdır.

(iv) $BC < A < \frac{B}{D}$ ise E_3 global asimptotik kararlıdır.

İspat. (2) sisteminin en sondaki n tane denklem ayrı düşünüldüğünde $\forall i (i = 1,2,\dots,n)$ için çözümler $a_i = 1$ e yaklaşır. (2) sisteminin ilk iki denkleminde bu değerini yerine yazılmasıyla, $\Omega_1 = \{(b_1, b_2) \in R^2: 0 \leq b_1 \leq 1, 0 \leq b_2 \leq 1\}$ bölgesinde

$$\begin{aligned} \frac{db_1}{dt} = f(b_1, b_2) &= b_1 \left(\beta_{B_1}(1 - b_1) - \sum_{i=1}^n \alpha_i - \mu_{B_1} - m_1 b_2 \right) \\ \frac{db_2}{dt} = g(b_1, b_2) &= b_2 \left(\beta_{B_2}(1 - b_2) - \sum_{i=1}^n q_i - \mu_{B_2} - m_2 b_1 \right) \end{aligned} \quad (24)$$

şeklinde tanımlı asimptotik olarak denk düzlemsel sistem elde edilir (Mondragón vd. 2014). Basit bağlantılı bir $\Omega_1 \subset R^2$ bölgesinde öyle bir diferansiyellenebilir sürekli bir $\Phi(b_1, b_2)$ Dulac fonksiyonu vardır ki $\Phi(b_1, b_2) = \frac{1}{(b_1, b_2)}$ dir. $(f(b_1, b_2), g(b_1, b_2))$, (24) sisteminin vektör alanı olduğu için,

$$\begin{aligned} &\frac{\partial[\Phi(b_1, b_2)f(b_1, b_2)]}{\partial b_1} + \frac{\partial[\Phi(b_1, b_2)g(b_1, b_2)]}{\partial b_2} \\ &= \frac{\partial}{\partial b_1} \left(\frac{\beta_{B_1}(1 - b_1)}{b_2} - \frac{[\sum_{i=1}^n \alpha_i]}{b_2} - \frac{\mu_{B_1}}{b_2} - m_1 \right) + \\ &\frac{\partial}{\partial b_2} \left(\frac{\beta_{B_2}(1 - b_2)}{b_1} - \frac{[\sum_{i=1}^n q_i]}{b_1} - \frac{\mu_{B_2}}{b_1} - m_2 \right). \\ &= -\frac{\beta_{B_1}}{b_2} - \frac{\beta_{B_2}}{b_1} = -\left(\frac{\beta_{B_1}}{b_2} + \frac{\beta_{B_2}}{b_1} \right) < 0 \end{aligned}$$

sonucu elde edilir. Buda (24) sisteminin, Dulac-Bendixon kriterine göre Ω_1 bölgesinde periyodik bir yörüngeye sahip olmadığını ifade eder. Bu durumda, Poincaré-Bendixon Teoremi, bu bölgedeki limit setinin bir denge noktası ya da denge noktalarının sınırlı bir sayısını içerebileceğini ifade eder. Önerme 3.3 den her bir Γ_i bölgesi için birden fazla yerel asimptotik kararlı denge noktası içermediği görülür. Buda ispatı tamamlar.

4. Bazı Nümerik Çalışmalar

İlk olarak (21) ve (22) eşitsizliklerinin sağlandığı durum Şekil 1 de pplane.jar programı kullanılarak gösterildi. Bu eşitsizliklerin her ikisinin de aynı anda sağlanması haricinde, Ω nın aynı alt bölgesinde birden fazla denge noktasının yerel asimptotik kararlı olduğu başka bir durum mevcut değildir.

Şekil 1 de $CD = 1.2, \frac{B}{D} = 0.5, A = 0.55$ ve $BC = 0.6$ olduğunda (21) ve (22) eşitsizliklerinin sağlandığı görülmektedir. Buna göre E_0 (Kararsız), E_1 (Yerel Asimptotik Kararlı), E_2 (Yerel Asimptotik Kararlı) ve E_3 (Kararsız) denge noktalarının durumu görülür.

Aşağıda aynı konakçıdaki Escherichia coli (E. coli) ve Acinetobacter baumannii (A. baumannii) bakterilerini içeren iki farklı türün verileri Çizelge 3 de ifade edilmiştir. Burada enfeksiyona yol açan bu bakteri türlerine karşı çoklu antibiyotik tedavisinin dinamikleriyle ilgili nümerik çalışmalar Matlab programı kullanılarak verilmiştir.

A. baumannii ya da E. coli vasıtasıyla neden olunan bazı enfeksiyonlar tavsiye edilen tedavi stratejileri arasında imipenem ve ciprofloksacin vardır (Gur vd. 2009; Hadadi vd. 2007).

Çizelge 3 deki parametre değerleri dikkate alındığında, (2) sisteminin kalitatif analizi Şekil 2 ve Şekil 3 de gösterilen nümerik simülasyonlar vasıtasıyla desteklenmiştir.

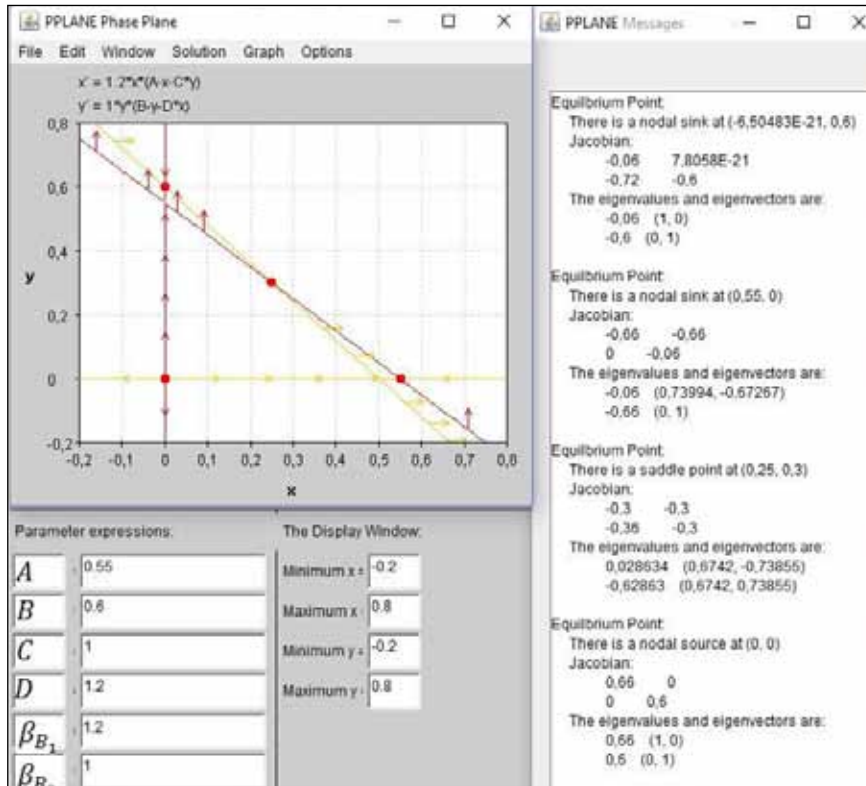
5. Modelin Biyolojik Yorumu ve Genel Değerlendirmesi

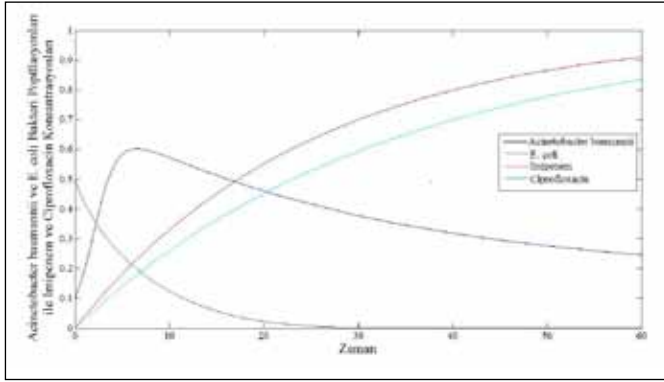
Bu çalışmada, bir konakçıdaki ya yararlı ya zararsız ya da zararlı olan başka tür veya türlerle etkileşimde olan enfeksiyona yol açan bakteri türüne karşı özel çoklu antibiyotik tedavisinin dinamikleri incelendi.

Çizelge 3 den elde edilen, A ve B değerleri sırasıyla 0.09 ve -0.29 dur. Şekil 2 ve Şekil 3 de görüleceği üzere, $E_1 = (0.09, 0, 1, \dots, 1)$ noktası global asimptotik kararlı olan denge noktasıdır.

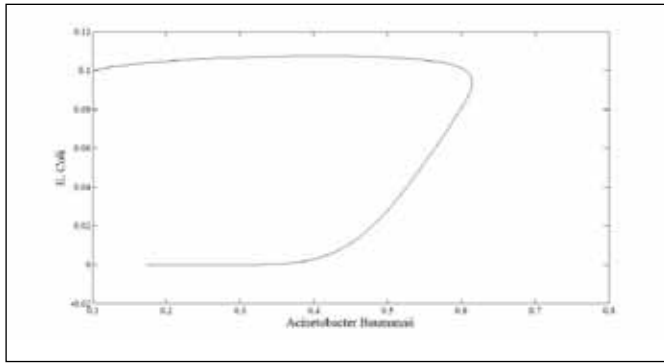
Çizelge 3. (1) sistemi için literatürden elde edilen parametre değerlerinin yorumu ve ifadeleri

Parametreler	Tanım	Değer	Referans
β_{B_1}	A. baumannii' nin gelişim oranı,	1.2 day ⁻¹	(Antunes vd. 2011)
β_{B_2}	E. coli' nin gelişim oranı,	0.6 day ⁻¹	(Fujikawa vd. 2004)
K_1	A. baumannii' nin taşıma kapasitesi,	10 ⁸ bakteri	(Carruthers vd. 2013)
K_2	E. coli bakterisinin taşıma kapasitesi,	10 ⁷ bakteri	(Carruthers vd. 2013)
μ_{B_1}	A. baumannii' nin doğal ölüm oranı,	0.312 day ⁻¹	Hipotez
μ_{B_2}	E. coli' nin doğal ölüm oranı,	0.179 day ⁻¹	(Syed-Mohamed, 2013)
M_1	E. coli tarafından yok edilen A. Baumannii yoğunluğunun oranı,	0.1 day ⁻¹	(Carruthers vd. 2013)
M_2	A. Baumannii tarafından yok edilen E. coli yoğunluğunun oranı,	0.01 day ⁻¹	(Carruthers vd. 2013)
$\bar{\alpha}_1$	İmipenem vasıtasıyla A. baumannii' nin yok edilme oranı,	0.47 day ⁻¹	(Gur vd. 2009)
$\bar{\alpha}_2$	Ciprofloxacin vasıtasıyla A. baumannii' nin yok edilme oranı,	0.21 day ⁻¹	(Hadadi vd. 2007)
\bar{q}_1	İmipenem vasıtasıyla E. coli' nin yok edilme oranı,	0.42 day ⁻¹	(Gur vd.2009)
\bar{q}_2	Ciprofloxacin vasıtasıyla E. coli' nin yok edilme oranı,	0.17 day ⁻¹	(Hadadi vd. 2007)
δ_1	İmipenem' in günlük dozu,	2-3 mg/kg/day	(MacVane vd. 2014)
δ_2	Ciprofloxacin' in günlük dozu,	1.2 mg/kg/day	(MacVane vd. 2014)
ω_1	İmipenem' in alınma oranı,	0.04-0.03 day ⁻¹	(MacVane vd. 2014)
ω_2	Ciprofloxacin' in alınma oranı,	0.03 day ⁻¹	(MacVane vd. 2014)


Şekil 1. (2) sisteminin (21) ve (22) eşitsizliklerinin sağlandığı durumda denge noktalarının durumlarını gösteren şekil.



Şekil 2. Çizelge 3 deki veriler kullanıldığında tüm değişkenlerin zamana bağlı değişimleri.



Şekil 3. Çizelge 3 deki veriler kullanıldığında A. baumannii ve E. coli'nin birbirlerine göre değişimleri.

Literatürdeki verilerle uyumlu olarak 30-günlük önerilen antibiyotik kullanımının sonucunda A. baumannii sınırlandırılırken E. coli kaybolur (MacVane vd. 2014). Bu durum modelimizin literatürdeki deneysel sonuçları açıklaması açısından oldukça kullanışlı olduğunu göstermektedir.

6. Kaynaklar

Antunes, L. C., Imperi, F., Carattoli, A., Visca, P. 2011. Deciphering the Multifactorial Nature of Acinetobacter baumannii Pathogenicity. *PLoSone*, 6 (8): 1-10.

Carruthers, M. D., Nicholson, P. A., Tracy, EN., Munson, RS. 2013. Acinetobacter baumannii Utilizes a Type VI Secretion System for Bacterial Competition. *PLoSone*, 8 (3): 1-8.

Fujikawa, H., Kai, A., Morozumi, S. 2004. A new logistic model for Escherichia coli growth at constant and dynamic temperatures. *Food Microbiol.*, 21:501-509.

Gur, D., Hascelik, G., Aydin, N., Telli, M., Gültekin, M., Ogülnc, D., Arıkan, OA., Uysal, S., Yaman, A., Kibar, F., Gülay, Z., Sumerkan, B., Esel, D., Kayacan, CB., Aktaş, Z., Söyletir, G., Altınkanat, G., Durupınar, B., Darka, O., Akgün, Y., Yayla, B., Gedikoğlu, S., Sinirtaş, M., Berktas, M., Yaman, G. 2009. Antimicrobial resistance in gram-negative hospital isolates: results of the Turkish HITIT-2 Surveillance Study of 2007. *J. Chem.*, 21:383-389.

Hadadi, A., Rasoulinejad, M., Maleki, Z., Mojtahedzadeh, M., Younesian, M., Ahmadi, SA., Bagherian, H. 2007. Antimicrobial resistance patterns among Gram-negative bacilli isolated from patients with nosocomial infections: Disk diffusion versus E-test. *Tehran Univ. Med. J.*, 65:1-10.

Hethcote, HW. 2000. The mathematics of infectious diseases. *SIAM Rev.*, 42:599-653.

MacVane, SH., Kuti, JL., Nicolau, DP. 2014. Prolonging B-lactam infusion: A review of the rationale and evidence, and guidance for implementation. *Int. J. Antimic. Ag.*, 43:105-113.

Mahmoud, AG., Rice, LB. 1999. Antifungal agents: mode of action, mechanisms of resistance, and correlation of these mechanisms with bacterial resistance, and correlation. *Clin. Microbiol. Rev.*, 12 (4):501-517.

Mohtashemi, M., Levins, R. 2001. Transient dynamics and early diagnosis in infectious disease. *J. Math. Biol.*, 43:446-470.

Mondragón, EI., Mosquera, S., Cerón, M., Burbano-Rosero, E. M., Hidalgo-Bonilla, SP., Esteva, L., Romero-Leitón, JP. 2014. Mathematical modeling on bacterial resistance to multiple antibiotics caused by spontaneous mutations. *BioSystems*, 117:60-67.

Singer, B. 1984. Mathematical Models of infectious diseases: seeking new tools for planning and evaluating control programs. *Supplement to Popul. Dev. Rev.*, 10:347-365.

Syed-Mohamed, AF. 2013. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Modeling of Antibiotics and Bacterial Drug Resistance. *Digital Comprehensive Summaries of Uppsala Dissertations from the Faculty of Pharmacy, Doktora tezi*, Uppsala Universitet, 170, 73 s.

Ternent, L., Dyson, RJ., Krachler, AM., Jabbari, S. 2014. Bacterial fitness shapes the population dynamics of antibiotic resistant and susceptible bacteria in a model. *J. Theor. Biol.*, 372:1-11.

Whitman, A., Ashrafiuon, H. 2006. Asymptotic theory of an infectious disease model. *J. Math. Biol.*, 53 (2): 287-304.

Zhang, Y. 2009. Mechanisms of drug resistance in Mycobacterium tuberculosis. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 13 (11):1320-1330.