

Mycobacterium Tuberculosis için Genelleştirilmiş Kesirsel Mertebeden Matematiksel Modelin Kararlılık Analizi Üzerine

Bahatdin DAŞBAŞI^{1*}

ÖZET: Bu çalışmada kesirsel mertebeden diferansiyel denklem sistemi temel alınarak bakteriyel bir enfeksiyon durumunda çoklu antibiyotik konsantrasyonu, bu antibiyotiklere hassas ve dirençli bakteri popülasyonları ve konakçının bağışıklık sistemi hücrelerinin aralarındaki dinamikleri inceleyen bir matematiksel model önerildi. Modelin çözümünün varlığı ve tekliği gösterildi. Ayrıca modelde kullanılan parametrelerin özel durumlarına göre, enfeksiyondan bağımsız denge noktasının varlığı ve bu denge noktasının kararlılığı bulundu. Bunlara ek olarak Mycobacterium Tuberculosis (Mtb) için literatürden elde edilen parametre değerleri kullanılarak önerilen tedavi yöntemiyle bire bir uyumlu Nümerik simülasyonlarla önerilen model desteklendi.

Anahtar kelimeler: Kesirli mertebeden diferansiyel denklem, denge noktası, kararlılık, nümerik simülasyon, mycobacterium tuberculosis

On the Stability Analysis of the Generalized Mathematical Model with Fractional-Order for Mycobacterium Tuberculosis

ABSTRACT: In this study, the mathematical model, based on the system of fractional-order differential equations and examined the dynamics among concentrations of multiple antibiotic, immune system cells of host and sensitive and resistant bacterial populations to antibiotic in case of bacterial infection, was proposed. The existence and uniqueness of this model solutions were showed. In addition, according to the specific conditions of the parameters used in the model, the existence of disease-free equilibrium point and the stability of this point was examined. The proposed model with numerical simulations by using the parameter values obtained from the literature for Mycobacterium Tuberculosis (Mtb) was supported, which is fully compatible with the recommended treatment method.

Keywords: Fractional-order differential equation, equilibrium point, stability, numerical simulation, mycobacterium tuberculosis

¹ Bahatdin DAŞBAŞI (Orcid ID: 0000-0001-8201-7495), Kayseri Üniversitesi, Uygulamalı Bilimler Fakültesi, Muhasebe ve Finans Yönetimi Bölümü, Kayseri, Türkiye

*Sorumlu yazar/Corresponding Author: Bahatdin DAŞBAŞI, dasbasi_bahatdin@hotmail.com

GİRİŞ

Matematiksel model ya da dinamik model, bir sistemin matematik diliyle ifade edilmesidir. Bir matematiksel model oluşturma süreci matematiksel modelleme olarak adlandırılmakta ve bilimin hemen her alanında çokça kullanılmaktadırlar. Kesirli mertebeden integral ve türev operatörlerinin kullanımı fizikte (Gomez-Aguilar ve ark., 2014), termodinamikte (Meilanov ve Magomedov, 2014), viskoelastisitede (Fang ve ark., 2015), elektrik devreleri teorisinde (Sikora, 2017), mekatronik sistemlerde (Ionescu ve ark., 2013), sinyal işlemede (Miljković ve ark., 2017), kimya mühendisliğinde (Sheikh, ve ark., 2017; Dokuyucu ve Çelik, 2016), kaos teorisinde (Odibat ve ark., 2017), biyolojik sistemlerde (Rihan ve ark., 2016) ve daha birçok alanda önemli rol oynar (Tarasova ve Tarasov, 2016). Özellikle biyolojik sistemler kesirli mertebeden hesaplamalar açısından oldukça zengin bir kaynaktır (D'Agata ve ark., 2007; El-Saka ve El-Sayed, 2013).

Bu çalışmada bakteriyel bir enfeksiyon durumunda çoklu antibiyotik tedavisi alan bir konakçıdaki antibiyotik konsantrasyonları, konakçının bağışıklık sistemi hücreleri ve antibiyotiğe hassas ve dirençli bakteri popülasyonlarının zamana bağlı değişimleri kesirli mertebeden diferansiyel denklem sistemi ile matematiksel olarak modellenerek araştırılmıştır.

MATERYAL VE YÖNTEM

Tanım 1 $t > 0$ için $f(t)$ fonksiyonun $\beta \in R^+$ mertebeli Caputo anlamındaki kesirli integrali:

$$I^\beta f(t) = \int_0^t \frac{(t-s)^{\beta-1}}{\Gamma(\beta)} f(s) ds \quad (1)$$

ile ve $\alpha \in (n-1, n]$ mertebeli Caputo anlamındaki kesirli türevi ise

$$D^\alpha f(t) = I^{n-\alpha} D^n f(t), \quad D = \frac{d}{dt}. \quad (2)$$

şeklinde tanımlanmaktadır (Owolabi, 2018).

Lemma 1 α -kesirli mertebeli diferansiyel denklem sistemi için denge noktasının kararlılık analizi aşağıda gösterildiği gibidir. $\alpha \in (0,1]$ türevin mertebeleri olmak üzere,

$$y_1(0) = y_{o1}, \quad y_2(0) = y_{o2}, \dots, y_n(0) = y_{on} \quad (3)$$

başlangıç koşullarıyla verilen,

$$\begin{aligned} D^\alpha y_1(t) &= f_1(y_1, y_2, \dots, y_n) \\ D^\alpha y_2(t) &= f_2(y_1, y_2, \dots, y_n) \\ &\vdots \\ D^\alpha y_n(t) &= f_n(y_1, y_2, \dots, y_n) \end{aligned} \quad (4)$$

n -boyutlu lineer olmayan otonom kesirli mertebeden diferansiyel denklem sistemi göz önüne alınsın. Ayrıca $i = 1, 2, \dots, n$ için $D^\alpha y_i(t) = 0 \Rightarrow f_i(y_1^{eq}, y_2^{eq}, \dots, y_n^{eq}) = 0$ denklem sisteminden elde edilen denge noktasının $(y_1^{eq}, y_2^{eq}, \dots, y_n^{eq})$ ile gösterildiği

$$\text{varsayılsın. } J = \begin{pmatrix} \frac{\partial f_1}{\partial y_1} & \frac{\partial f_1}{\partial y_2} & \dots & \frac{\partial f_1}{\partial y_n} \\ \frac{\partial f_2}{\partial y_1} & \frac{\partial f_2}{\partial y_2} & \dots & \frac{\partial f_2}{\partial y_n} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \frac{\partial f_n}{\partial y_1} & \frac{\partial f_n}{\partial y_2} & \dots & \frac{\partial f_n}{\partial y_n} \end{pmatrix} \text{ ile} \quad (4)$$

sisteminin jakobiyen matrisini ve I_n ise $n \times n$ boyutlu birim matrisi göstermek üzere, $\text{Det} \left(J_{(y_1, y_2, \dots, y_n) = (y_1^{eq}, y_2^{eq}, \dots, y_n^{eq})} - \lambda I_n \right) = 0$ denkleminde elde edilen $i = 1, 2, \dots, n$ için tüm λ_i öz değerleri;

$$\left(|\arg(\lambda_i)| > \frac{\alpha\pi}{2} \right), \quad (5)$$

koşullarını sağlar ise $(y_1^{eq}, y_2^{eq}, \dots, y_n^{eq})$ denge noktası (4) sistemi için “lokal asimptotik kararlı denge noktasıdır” denir. Kesirsel mertebeden diferansiyel denklem sistemleri için denge

noktasının kararlılık bölgesi tam mertebeliye göre daha geniştir.

Sonuç olarak, (5) de ifade edilen koşullar $n = 2$ boyutlu sistemler için aşağıdaki gibi detaylandırılabilir.

$$p(\lambda) = \lambda^2 + a_1\lambda + a_2 = 0$$

$$a_1 = -TrJ_{(y_1, y_2)=(y_1^{eq}, y_2^{eq})} \text{ ve } a_2 = DetJ_{(y_1, y_2)=(y_1^{eq}, y_2^{eq})}$$

(6)

şeklinde olsun. Hem (5) koşulları hem de (6) polinomu birlikte dikkate alındığında; (y_1^{eq}, y_2^{eq}) denge noktasının lokal asimptotik kararlılık koşulları ya Routh–Hurwitz koşullarını

$Det \left(J_{(y_1, y_2)=(y_1^{eq}, y_2^{eq})} - \lambda I_2 \right) = 0$ denkleminde elde edilen λ öz değerlere ait karakteristik polinom:

$(a_1, a_2 > 0)$ sağlaması (Allen, 2007) ya da koşullarını sağlaması olarak verilebilir (Daşbaşı, 2018).

$$a_1 < 0, 4a_2 > (a_1)^2, \left| \tan^{-1} \left(\frac{\sqrt{4a_2 - (a_1)^2}}{a_1} \right) \right| > \frac{\alpha\pi}{2}$$

(7)

BULGULAR VE TARTIŞMA

Pugliese ve Gandolfi (Pugliese ve Gandolfi, 2008) patojen ve bağışıklık sistemi hücreleri arasındaki ilişkiyi ODE sistemi ile açıklamaya çalıştı. Mondragon ve arkadaşları (Mondragón ve ark., 2014) ODE sistemi ile antibiyotiğe hassas ve dirençli bakteri popülasyonları ile çoklu antibiyotik konsantrasyonu arasındaki ilişkiyi modellediler. Daşbaşı ve Öztürk (Daşbaşı ve Öztürk, 2016) ve Ternent ve arkadaşları (Ternent ve ark., 2014) yine ODE sistemi ile Patojen-Bağışıklık Sistemi-İlaç Tedavisi değişkenlerinin dinamiklerini araştırdılar. Bu çalışma, hem FDE model olması sebebiyle hem de önerilen modelde yukarıdaki çalışmalar temel alınarak farklı parametrelerin ilave edilmesi

sebebiyle yenilik ve farklı bakış açıları sunmaktadır. Bu bağlamda önerilen model aşağıda tanıtılmaktadır.

Enfeksiyon durumunda çoklu antibiyotik tedavisi alan bir bireydeki, t zamanında bağışıklık sistemi hücrelerinin birincil yanıtını (memory response) ve ikincil yanıtını (effector response) kapsayacak şekildeki popülasyonu $I(t)$ ile çoklu antibiyotiğe hassas bakteri popülasyonu $S(t)$ ile çoklu antibiyotiğe dirençli bakteri popülasyonu $R(t)$ ile ve $i = 1, 2, \dots, n$ için i -inci antibiyotik konsantrasyonu $C_i(t)$ ile gösterilsin. $t \geq 0$, $D = \frac{d}{dt}$ ve türevin mertebesi $\alpha \in (0, 1]$ olmak üzere önerilen kesirsel mertebeden diferansiyel denklem sistemi şeklindeki model aşağıda verilmiştir.

$$\begin{aligned}
D_t^\alpha S &= \beta_S S \left(1 - \frac{S+R}{T_1}\right) - \mu_S S - \rho SI - \sigma SR + \omega R - S \sum_{i=1}^n m_i C_i - S \sum_{i=1}^n d_i C_i \\
D_t^\alpha R &= \beta_R R \left(1 - \frac{S+R}{T_1}\right) - \mu_R R - \rho RI + \sigma SR - \omega R + S \sum_{i=1}^n m_i C_i \\
D_t^\alpha I &= \beta_I I \left(1 - \frac{I}{T_2}\right) - \mu_I I - \nu I(S+R) + \varepsilon \\
D_t^\alpha C_i &= \gamma_i - \eta_i C_i, \quad i = 1, 2, \dots, n
\end{aligned} \tag{8}$$

Ayrıca (3.1) sisteminde $i = 1, 2, \dots, n$ için, $S \equiv S(t)$, $R \equiv R(t)$, $I \equiv I(t)$ ve $C_i \equiv C_i(t)$ şeklinde olup kullanılan $\beta_S, \beta_R, \beta_I, T_1, T_2, \mu_S, \mu_R, \mu_I, \rho, \nu, \sigma, \omega, \varepsilon, m_i, d_i, \gamma_i, \eta_i$ parametreleri pozitif reel sayılardır. Bu parametrelerin tanımları Çizelge 2 de ifade

edilmiştir. Dahası bu sistem için başlangıç koşulları $i = 1, 2, \dots, n$ için $S(t_0) = S_0$, $R(t_0) = R_0$, $I(t_0) = I_0$ ve $C_i(t_0) = C_{i_0}$ ile verilebilmektedir.

Tanım 2 (8) de ifade edilen matematiksel sistem, matris formunda aşağıdaki şekilde yeniden yazılabilir.

$$\begin{aligned}
D^\alpha X(t) &= MX(t) + x_1(t)N_1X(t) + x_2(t)N_2X(t) + x_3(t)N_3X(t) + P \\
X(0) &= X_0
\end{aligned} \tag{9}$$

burada $0 < \alpha \leq 1$, ve $X(t) = \begin{pmatrix} S(t) \\ R(t) \\ I(t) \\ C_1(t) \\ \vdots \\ C_n(t) \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} x_1(t) \\ x_2(t) \\ x_3(t) \\ x_4(t) \\ \vdots \\ x_{n+3}(t) \end{pmatrix}$, $X_0 = \begin{pmatrix} x_1(0) \\ x_2(0) \\ x_3(0) \\ x_4(0) \\ \vdots \\ x_{n+3}(0) \end{pmatrix}$, $P = \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ \varepsilon \\ \gamma_1 \\ \vdots \\ \gamma_n \end{pmatrix}$,

$$M = \begin{pmatrix} (\beta_S - \mu_S) & \omega & 0 & 0 & \dots & 0 \\ 0 & (\beta_R - \mu_R - \omega) & 0 & 0 & \dots & 0 \\ 0 & 0 & (\beta_I - \mu_I) & 0 & \dots & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -\eta_1 & \dots & 0 \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \dots & -\eta_n \end{pmatrix},$$

$$N_1 = \begin{pmatrix} -\frac{\beta_S}{T_1} & -\left(\frac{\beta_S}{T_1} + \sigma\right) & -\rho & -(m_1 + d_1) & \dots & -(m_n + d_n) \\ 0 & -\left(\frac{\beta_R}{T_1} - \sigma\right) & 0 & m_1 & \dots & m_n \\ 0 & 0 & -\nu & 0 & \dots & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \dots & 0 \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \dots & 0 \end{pmatrix},$$

$$N_2 = \begin{pmatrix} 0 & 0 & 0 & 0 & \dots & 0 \\ 0 & -\frac{\beta_R}{T_1} & -\rho & 0 & \dots & 0 \\ 0 & 0 & -v & 0 & \dots & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \dots & 0 \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \dots & 0 \end{pmatrix} \text{ ve } N_3 = \begin{pmatrix} 0 & 0 & 0 & 0 & \dots & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \dots & 0 \\ 0 & 0 & -\frac{\beta_I}{T_2} & 0 & \dots & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \dots & 0 \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \dots & 0 \end{pmatrix}$$

şeklinde tanımlanmaktadır.

Tanım 3

$X(t) = (x_1(t) \ x_2(t) \ x_3(t) \ x_4(t) \ \dots \ x_{n+3}(t))^T$ için $[0, T]$ aralığındaki sürekli sütun vektörlerinin bir seti $C^*[0, T]$ olsun. (9) daki $X(t) \in C^*[0, T]$ vektörünün normu $\|X(t)\| = \sum_{i=1}^{n+3} \sup_t |x_i(t)|$ ile gösterilir.

Önerme 1 Tanım 3 dikkate alınmak üzere $X(t) = (x_1(t) \ x_2(t) \ \dots \ x_{n+3}(t))^T$ ve $\mathbb{R}_+^{n+3} = \{X \in \mathbb{R}^{n+3} : X \geq 0\}$ olsun. Ayrıca $f(x) \in C[a, b]$ ve $0 < \alpha \leq 1$ için $D^\alpha f(x) \in C[a, b]$ olsun. O zaman genelleştirilmiş ortalama değer teoremi gereğince her $x \in [a, b]$ ve $0 \leq \xi \leq x$ için $f(x) = f(a) + \frac{1}{\Gamma(\alpha)} D^\alpha f(\xi)(x-a)^\alpha$ olur. Bu teoreme göre;

- Her $x \in [a, b]$ için $D^\alpha f(x) > 0$ olduğunda, $f(x)$ fonksiyonu her bir $x \in [a, b]$ için artandır,

- Her $x \in [a, b]$ için $D^\alpha f(x) < 0$ olduğunda, $f(x)$ fonksiyonu her bir $x \in [a, b]$ için azalandır.

Buna ek olarak, $i = 1, 2, \dots, n$ için $D^\alpha x_1(t)|_{x_1=x_2=x_3=x_{i+3}=0} = 0$, $D^\alpha x_2(t)|_{x_1=x_2=x_3=x_{i+3}=0} = 0$, $D^\alpha x_3(t)|_{x_1=x_2=x_3=x_{i+3}=0} = \varepsilon$ ve $D^\alpha x_{i+3}(t)|_{x_1=x_2=x_3=x_{i+3}=0} = \gamma_i$ olduğu için vektör alanı \mathbb{R}_+^{n+3} içindeki noktalarıdır.

Önerme 2 $X(t) \in C^*[0, T]$ olsun. Bu durumda (9) sistemi tek bir çözüme sahiptir.

İspat $D^\alpha X(t) = F(X(t)) = MX(t) + x_1(t)N_1X(t) + x_2(t)N_2X(t) + x_3(t)N_3X(t) + P$ olsun. Bu durumda $X(t) \in C^*[0, T]$ ise $F(X(t)) \in C^*[0, T]$ olur. Ayrıca $X(t), Y(t) \in C^*[0, T]$ ve $X(t) \neq Y(t)$ için aşağıdaki ifadeler takip edilir:

$$\begin{aligned} & \|F(X(t)) - F(Y(t))\| \\ &= \left\| \begin{pmatrix} MX(t) + x_1(t)N_1X(t) + \\ x_2(t)N_2X(t) + x_3(t)N_3X(t) + P \end{pmatrix} - \begin{pmatrix} MY(t) + y_1(t)N_1Y(t) + \\ y_2(t)N_2Y(t) + y_3(t)N_3Y(t) + P \end{pmatrix} \right\| \\ &= \left\| \begin{pmatrix} MX(t) + x_1(t)N_1X(t) + x_2(t)N_2X(t) + x_3(t)N_3X(t) - \\ MY(t) - y_1(t)N_1Y(t) - y_2(t)N_2Y(t) - y_3(t)N_3Y(t) \end{pmatrix} \right\| \\ &= \left\| \begin{pmatrix} M(X(t) - Y(t)) + x_1(t)N_1X(t) + x_2(t)N_2X(t) + x_3(t)N_3X(t) - y_1(t)N_1Y(t) - y_2(t)N_2Y(t) - y_3(t)N_3Y(t) \\ - \left(\frac{x_1(t)N_1Y(t) - x_1(t)N_1Y(t)}{0} \right) - \left(\frac{x_2(t)N_2Y(t) - x_2(t)N_2Y(t)}{0} \right) - \left(\frac{x_3(t)N_3Y(t) - x_3(t)N_3Y(t)}{0} \right) \end{pmatrix} \right\| \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
&= \left\| M(X(t) - Y(t)) + x_1(t)N_1(X(t) - Y(t)) + x_2(t)N_2(X(t) - Y(t)) + x_3(t)N_3(X(t) - Y(t)) \right\| \\
&\quad + \left\| (x_1(t) - y_1(t))N_1Y(t) + (x_2(t) - y_2(t))N_2Y(t) + (x_3(t) - y_3(t))N_3Y(t) \right\| \\
&\leq \left(\|M(X(t) - Y(t))\| + \|x_1(t)N_1(X(t) - Y(t))\| + \|x_2(t)N_2(X(t) - Y(t))\| + \|x_3(t)N_3(X(t) - Y(t))\| \right) \\
&\quad + \left(\|(x_1(t) - y_1(t))N_1Y(t)\| + \|(x_2(t) - y_2(t))N_2Y(t)\| + \|(x_3(t) - y_3(t))N_3Y(t)\| \right) \\
&\leq \left(\|M\| \|X(t) - Y(t)\| + |x_1(t)| \|N_1\| \|X(t) - Y(t)\| + |x_2(t)| \|N_2\| \|X(t) - Y(t)\| + \right. \\
&\quad \left. |x_3(t)| \|N_3\| \|X(t) - Y(t)\| + \|N_1\| |(x_1(t) - y_1(t))| \|Y(t)\| + \right. \\
&\quad \left. \|N_2\| |(x_2(t) - y_2(t))| \|Y(t)\| + \|N_3\| |(x_3(t) - y_3(t))| \|Y(t)\| \right) \\
&\leq \left((\|M\| + |x_1(t)| \|N_1\| + |x_2(t)| \|N_2\| + |x_3(t)| \|N_3\|) \|X(t) - Y(t)\| \right. \\
&\quad \left. + \|N_1\| \frac{|(x_1(t) - y_1(t))|}{\leq \|X(t) - Y(t)\|} \|Y(t)\| + \|N_2\| \frac{|(x_2(t) - y_2(t))|}{\leq \|X(t) - Y(t)\|} \|Y(t)\| + \|N_3\| \frac{|(x_3(t) - y_3(t))|}{\leq \|X(t) - Y(t)\|} \|Y(t)\| \right) \\
&\leq \left(\|M\| + \|N_1\| |x_1(t)| + \|N_1\| \|Y(t)\| + \|N_2\| |x_2(t)| + \right. \\
&\quad \left. \|N_2\| \|Y(t)\| + \|N_3\| |x_3(t)| + \|N_3\| \|Y(t)\| \right) \|X(t) - Y(t)\| \\
&\leq \left(\|M\| + \|N_1\| \left(\frac{|x_1(t)|}{\leq \|X(t)\|} + \|Y(t)\| \right) + \right. \\
&\quad \left. \|N_2\| \left(\frac{|x_2(t)|}{\leq \|X(t)\|} + \|Y(t)\| \right) + \|N_3\| \left(\frac{|x_3(t)|}{\leq \|X(t)\|} + \|Y(t)\| \right) \right) \|X(t) - Y(t)\| \\
&\leq (\|M\| + (\|N_1\| + \|N_2\| + \|N_3\|)(\|X(t)\| + \|Y(t)\|)) \|X(t) - Y(t)\|
\end{aligned}$$

ve böylece

$$\|F(X(t)) - F(Y(t))\| \leq L \|X(t) - Y(t)\| \quad (10)$$

olup burada $L = \|M\| + (\|N_1\| + \|N_2\| + \|N_3\|)(E_1 + E_2) > 0$ olacak şekildeki E_1 ve E_2 sayıları pozitif ve $X(t), Y(t) \in C^*[0, T]$ olduğundan $\|X(t)\| \leq E_1$, $\|Y(t)\| \leq E_2$

şekindedir. Dolayısıyla (9) sisteminin tek bir çözümü vardır.

Tanım 4 (8) sistemi için eşik parametreleri (the threshold parameters) aşağıdaki şekilde tanımlanmıştır:

$$\begin{aligned}
S_s &= \left(\beta_s - \mu_s - \sum_{i=1}^n (m_i + d_i) \frac{\gamma_i}{\eta_i} \right), R_R = (\beta_R - \omega - \mu_R) \\
I_I &= \frac{\sqrt{(\beta_I - \mu_I)^2 + 4\beta_I \frac{\varepsilon}{T_2}} + (\beta_I - \mu_I)}{2 \frac{\beta_I}{T_2}}
\end{aligned} \quad (11)$$

burada $I_I > 0$ olduğu parametrelerin pozitif olmasından ve kuvvet özelliklerinden dolayı açıktır.

Önerme 3 (8) sisteminin denge noktası, $E(\bar{S}, \bar{R}, \bar{I}, \bar{C}_1, \dots, \bar{C}_n)$ olarak gösterilsin. (11) eşitliklerindeki eşik parametreleri dikkate

alındığında bu sistemin enfeksiyondan bağımsız denge noktası $E_0 \left(0, 0, I_1, \frac{\gamma_1}{\eta_1}, \dots, \frac{\gamma_n}{\eta_n}\right)$ şeklindedir.

İspat (8) sisteminin denge noktaları $i = 1, 2, \dots, n$ için $D_t^\alpha S = D_t^\alpha R = D_t^\alpha I = D_t^\alpha C_i = 0$

$$\beta_S \bar{S} \left(1 - \frac{\bar{S} + \bar{R}}{T_1}\right) - \mu_S \bar{S} - \rho \bar{S} \bar{I} - \sigma \bar{S} \bar{R} + \omega \bar{R} - \bar{S} \sum_{i=1}^n m_i \bar{C}_i - \bar{S} \sum_{i=1}^n d_i \bar{C}_i = 0$$

$$\beta_R \bar{R} \left(1 - \frac{\bar{S} + \bar{R}}{T_1}\right) - \mu_R \bar{R} - \rho \bar{R} \bar{I} + \sigma \bar{S} \bar{R} - \omega \bar{R} + \bar{S} \sum_{i=1}^n m_i \bar{C}_i = 0 \quad (12)$$

$$\beta_I \bar{I} \left(1 - \frac{\bar{I}}{T_2}\right) - \mu_I \bar{I} - v \bar{I} (\bar{S} + \bar{R}) + \varepsilon = 0$$

$$\gamma_i - \eta_i \bar{C}_i = 0, \quad i = 1, 2, \dots, n$$

sisteminin çözülmesiyle elde edilen $E(\bar{S}, \bar{R}, \bar{I}, \bar{C}_1, \dots, \bar{C}_n)$ noktasıdır. Enfeksiyondan serbest denge noktasında enfeksiyona yol açan patojenin var olmaması gerekeceğinden (12) sisteminin ilk iki denkleminde

$$\bar{S} = \bar{R} = 0 \quad (13)$$

elde edilir. Ayrıca yine bu sistemin en sondaki n tane denkleminde, $i = 1, 2, \dots, n$ için

$$\bar{C}_i = \frac{\gamma_i}{\eta_i}, \quad (14)$$

bulunur. (12) sisteminin üçüncü denkleminde, (13) eşitliğindeki antibiyotiğe hassas ve dirençli bakteri popülasyonları için bulunan denge değerleri dikkate alındığında;

$$\beta_I \bar{I} \left(1 - \frac{\bar{I}}{T_2}\right) - \mu_I \bar{I} + \varepsilon = 0 \text{ ve böylece}$$

$$\bar{I} = \frac{\sqrt{(\beta_I - \mu_I)^2 + 4\beta_I \frac{\varepsilon}{T_2}} + (\beta_I - \mu_I)}{2 \frac{\beta_I}{T_2}} = I_1 \quad (16)$$

olur. (13), (14) ve (16) daki denge değerleri birlikte dikkate alınırse enfeksiyondan bağımsız denge noktası olarak $E_0 \left(0, 0, I_1, \frac{\gamma_1}{\eta_1}, \dots, \frac{\gamma_n}{\eta_n}\right)$ bulunur.

Önerme 4 (11) eşitliklerindeki eşik parametreleri göz önüne alınsın. Eğer $(I_1 \rho -$

olacak şekilde $(n + 3)$ tane denklemden oluşan

$$-\frac{\beta_I}{T_2} \bar{I}^2 + (\beta_I - \mu_I) \bar{I} + \varepsilon = 0 \quad (15)$$

2. dereceden denklemi elde edilir. (15) deki bu denklemin diskriminantı;

$$\Delta = (\beta_I - \mu_I)^2 + 4\beta_I \frac{\varepsilon}{T_2}$$

şeklindedir. Ayrıca (8) sisteminde kullanılan parametrelerin pozitif olmasından dolayı $\Delta > 0$ olup (15) denkleminin çözümü olan \bar{I} denge değerinin 2 farklı reel kökü vardır. Bu köklerin çarpımı $\bar{I}_1 \cdot \bar{I}_2 = -\varepsilon \frac{T_2}{\beta_I} < 0$ olacağından bu kökler zıt işaretlidirler. Böylece eşik parametreleri dikkate alınmak üzere \bar{I} denge değerinin pozitif olan değeri

$S_S) > \frac{\omega \left(\sum_{i=1}^n m_i \frac{\gamma_i}{\eta_i}\right)}{(I_1 \rho - R_R)} > 0$ ise bu durumda $E_0 \left(0, 0, I_1, \frac{\gamma_1}{\eta_1}, \dots, \frac{\gamma_n}{\eta_n}\right)$ denge noktası lokal asimtotik kararlıdır.

İspat (8) sisteminden elde edilen jakobiyen matris aşağıdaki gibidir.

$$J = \begin{pmatrix} \left(-I\rho - R\sigma - \frac{R\beta_S + 2S\beta_S}{T_1} \right) & \left(-S\sigma - \frac{S\beta_S}{T_1} + \omega \right) & -\rho S & -S(m_1 + d_1) & \dots & -S(m_1 + d_1) \\ +\beta_S - \mu_S - \sum_{i=1}^n (m_i + d_i) C_i & & & & & \\ \left(R\sigma - \frac{R\beta_R}{T_1} + \left(\sum_{i=1}^n m_i C_i \right) \right) & \left(S\sigma - I\rho - \frac{2R\beta_R + S\beta_R}{T_1} \right) & -\rho R & Sm_1 & \dots & Sm_n \\ +\beta_R - \omega - \mu_R & & & & & \\ -Iv & -Iv & \left(-v(R+S) - \frac{2I\beta_I}{T_2} \right) & 0 & \dots & 0 \\ +\beta_I - \mu_I & & & & & \\ 0 & 0 & 0 & -\eta_1 & \dots & 0 \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \dots & -\eta_n \end{pmatrix}$$

E_0 denge noktasında bu jakobiyen matrisin hesaplanmasıyla;

$$J(E_0) = \begin{pmatrix} (-I_1\rho + S_S) & \omega & 0 & 0 & \dots & 0 \\ \sum_{i=1}^n m_i \frac{\gamma_i}{\eta_i} & (-I_1\rho + R_R) & 0 & 0 & \dots & 0 \\ -I_1v & -I_1v & \left(-\frac{2I_1\beta_I}{T_2} + \beta_I - \mu_I \right) & 0 & \dots & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -\eta_1 & \dots & 0 \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \dots & -\eta_n \end{pmatrix}$$

matrisi elde edilir. $I_{(n+3) \times (n+3)}$ birim matrisi göstermek üzere $\text{Det}(J(E_0) - \lambda I_{(n+3) \times (n+3)}) = 0$ denkleminde elde edilen öz değerler; $\lambda_3 = \left(-\frac{2I_1\beta_I}{T_2} + \beta_I - \mu_I \right)$ ve $i = 1, 2, \dots, n$ için $\lambda_{i+3} = -\eta_i$ olup diğer kalan ilk iki özdeğer ise

$$J^{blok} = \begin{pmatrix} (-I_1\rho + S_S) & \omega \\ \sum_{i=1}^n m_i \frac{\gamma_i}{\eta_i} & (-I_1\rho + R_R) \end{pmatrix} \quad (17)$$

blok matrisinden elde edilirler. (8) sisteminde kullanılan parametrelerin pozitif reel sayı olmalarından ve I_1 eşik parametresinin tanımından dolayı $\frac{2I_1\beta_I}{T_2} > \beta_I - \mu_I$ eşitsizliğinin sağlandığı ve dolayısıyla $\lambda_3 < 0$ olduğu açıktır. Ayrıca yine $i = 1, 2, \dots, n$ için $\eta_i > 0$ olmasından dolayı $\lambda_{i+3} < 0$ olduğu görülmektedir. Routh-

Hurwitz kararlılık kriteri gereğince λ_3 ve $i = 1, 2, \dots, n$ için λ_{i+3} özdeğerlerinin işaretleri dikkate alındığında E_0 denge noktasının kararlılık durumunu değiştirmez. Dolayısıyla (17) blok matrisinden bulunan özdeğerler incelenmelidir. Bu matristen elde edilen karakteristik denklem;

$$\lambda^2 + (-\text{Tr}J^{blok})\lambda + (\text{Det}J^{blok}) = 0 \quad (18)$$

şeklinde olup burada

$$\text{Tr}J^{blok} = (S_S - I_1\rho + R_R - I_1\rho) \text{Det}J^{blok} = (-I_1\rho + S_S)(-I_1\rho + R_R) - \omega \left(\sum_{i=1}^n m_i \frac{\gamma_i}{\eta_i} \right)$$

olarak verilmiştir. (18) deki karakteristik denklemin diskriminantı:

$$\begin{aligned} \Delta_1 &= (S_S - I_I \rho + R_R - I_I \rho)^2 - 4(S_S - I_I \rho)(R_R - I_I \rho) + 4\omega \left(\sum_{i=1}^n m_i \frac{\gamma_i}{\eta_i} \right) \\ &= (S_S - I_I \rho - R_R - I_I \rho)^2 + 4\omega \left(\sum_{i=1}^n m_i \frac{\gamma_i}{\eta_i} \right) \end{aligned} \quad (19)$$

şeklinde bulunur. Parametrelerin pozitif olmalarından dolayı $\Delta_1 > 0$ olacağı açıktır. Böylece Lemma 1 dikkate alındığında, λ_1 ve λ_2 özdeğerleri reel sayı oldukları E_0 denge

noktasının lokal asimtotik kararlı olabilmesi için gerek ve yeter şart (18) karakteristik denkleminin kökleri olan bu özdeğerlerin Routh-Hurwitz kriteri olan

$$Tr J^{blok} < 0 \text{ ve } Det J^{blok} > 0 \quad (20)$$

eşitsizliklerini sağlamalıdır. Böylece (18) ve (20) birlikte dikkate alınır, E_0 denge noktasının

lokal asimtotik kararlı olabilmesi için gerek ve yeter şart

$$\begin{aligned} (i) \quad & (S_S - I_I \rho + R_R - I_I \rho) < 0 \\ (ii) \quad & (S_S - I_I \rho)(R_R - I_I \rho) > \omega \left(\sum_{i=1}^n m_i \frac{\gamma_i}{\eta_i} \right) \end{aligned} \quad 21$$

olarak verilebilir. Biraz daha ayrıntılı olarak (21) eşitsizliklerini inceleyelim. (ii) eşitsizliğinin sağ tarafının pozitif olmasından dolayı sol tarafı da pozitif olup $(S_S - I_I \rho)$ ve $(R_R - I_I \rho)$

ifadelerinin işaretleri aynı olup (i) eşitsizliğide dikkate alındığında bu ifadelerin her ikisinin de negatif olması gerektiği sonucuna ulaşılır. Böylece

$$(I_I \rho - S_S) > \frac{\omega \left(\sum_{i=1}^n m_i \frac{\gamma_i}{\eta_i} \right)}{(I_I \rho - R_R)} > 0 \quad (22)$$

elde edilir. Sonuç olarak (8) sisteminin enfeksiyondan bağımsız denge noktasıyla ilgili aşağıdaki Çizelgeye ulaşılabilir.

Çizelge 1. E_0 denge noktasının varlık ve kararlılık koşulu

Denge Noktası	Biyolojik Varlık Koşulu	Kararlılık Koşulu
$E_0 \left(0, 0, I_I, \frac{\gamma_1}{\eta_1}, \dots, \frac{\gamma_n}{\eta_n} \right)$	Her zaman vardır.	$(I_I \rho - S_S) > \frac{\omega \left(\sum_{i=1}^n m_i \frac{\gamma_i}{\eta_i} \right)}{(I_I \rho - R_R)} > 0$

S_S, R_R ve I_I eşik parametreleri (11) de gösterilmiştir.

Mycobacterium tuberculosis (Mtb) için Dünya sağlık örgütü tarafından önerilen tedavi stratejisi isoniazid (INH), rifampicin (RIF), streptomycin (SRT) ve pyrazinamide (PZA) antibiyotiklerinin

ortalama 6 ay kullanılmasıdır. Bu tedavi yönteminin ilk 2 ayında INH, RIF, SRT ve PZA antibiyotikleri son 4 ayında ise sadece INH ve RIF antibiyotiklerinin kullanımı

öngörülmektedir (Coll, 2009). Bu bilgiler değerleri referanslarıyla birlikte aşağıdaki ışığında önerilen modelde kullanılan parametre Çizelgede verilmiştir.

Çizelge 2. Literatürden elde edilen (8) sisteminde kullanılan parametrelerin dikkate alınan değerleri ve yorumları.

Parametre	Tanım	Değer	Referans
β_S	Hassas Mtb' nin gelişim oranı	0.8 day ⁻¹	(Mondragón ve ark., 2014)
β_R	Dirençli Mtb' nin gelişim oranı	0.4 day ⁻¹	(Mondragón ve ark., 2014)
β_I	Bağışıklık sistemi hücrelerinin gelişim oranı	0.6 day ⁻¹	(Pugliese ve Gandolfi, 2008)
T_1	Mtb' nin taşıma kapasitesi	10 ⁹ cells (bacteria)	(Alavez ve ark., 2006)
T_2	Bağışıklık sistemi hücrelerinin taşıma kapasitesi	1.8.10 ⁵ cells	(Smith ve ark., 2011)
ε	Bağışıklık sistemi hücrelerinin taban üretim yoğunluğu	10 ⁶ cells	(Pugliese ve Gandolfi, 2008)
μ_S	Hassas Mtb' nin doğal ölüm oranı	0.312 day ⁻¹	(Daşbaşı, 2017)
μ_R	Dirençli Mtb' nin doğal ölüm oranı	0.312 day ⁻¹	(Daşbaşı, 2017)
μ_I	Bağışıklık sistemi hücrelerinin doğal ölüm oranı	1.512 day ⁻¹	(Smith ve ark., 2011)
ρ	Bağışıklık sistemi hücrelerinin Mtb' yi yoketme oranı	3.10 ⁻⁶ cells ⁻¹ days ⁻¹	Hipotez
v	Mtb ile mücadele yüzünden bağışıklık sistemi hücrelerinin yokolma oranı	6.10 ⁻⁶ cells ⁻¹ days ⁻¹	(Smith ve ark., 2011)
σ	Hassas ve Dirençli bakteriler arasında direnç kazanımı için eşleşme oranı	10 ⁻⁵ days ⁻¹	(Ternent ve ark., 2014)
ω	Dirençli Mtb' nin direnç kaybı oranı	10 ⁻⁶ days ⁻¹	(Ternent ve ark., 2014)
m_1	INH yüzünden hassas Mtb' nin mutasyon oranı	10 ⁻⁶ mutxgen	(Coll, 2009)
m_2	RIF yüzünden hassas Mtb' nin mutasyon oranı	10 ⁻⁸ mutxgen	(Coll, 2009)
m_3	SRT yüzünden hassas Mtb' nin mutasyon oranı	0	(Mondragón ve ark., 2014)
m_4	PZA yüzünden hassas Mtb' nin mutasyon oranı	0	(Mondragón ve ark., 2014)
d_1	INH yüzünden hassas Mtb' nin yokedilme oranı	0.0039 day ⁻¹	(Zhang ve ark., 1996)
d_2	RIF yüzünden hassas Mtb' nin yokedilme oranı	0.00375 day ⁻¹	(Mondragón ve ark., 2014)
d_3	SRT yüzünden hassas Mtb' nin yokedilme oranı	0.0025 day ⁻¹	(Alavez ve ark., 2006)
d_4	PZA yüzünden hassas Mtb' nin yokedilme oranı	0.00001625 day ⁻¹	(Alavez ve ark., 2006)
γ_1	INH' nin günlük dozu	5 mg/kg/day	(Coll, 2009)
γ_2	RIF' nin günlük dozu	10 mg/kg/day	(Coll, 2009)
γ_3	SRT' nin günlük dozu	15-25 mg/kg/ day	(Coll, 2009)
γ_4	ZPA' nin günlük dozu	20-35 mg/kg/ day	(Coll, 2009)
η_1	INH' nin konakçı tarafından alınma oranı	0.06 day ⁻¹	(Romero ve ark., 2011)
η_2	RIF' nin konakçı tarafından alınma oranı	0.05 day ⁻¹	(Romero ve ark., 2011)
η_3	SRT' nin konakçı tarafından alınma oranı	0.04 day ⁻¹	(Romero ve ark., 2011)
η_4	PZA' nin konakçı tarafından alınma oranı	0.03 day ⁻¹	(Romero ve ark., 2011)
α	Sistem (8) deki türevin mertebeleri	0.50-0.75-0.90	Hipotez
$[S_0 R_0 I_0 C_{i_0}]$	$i = 1,2,3,4$ için sistem (8) in başlangıç koşulları	[10000 10 1000 0 0 0]	Hipotez

Tedavinin ilk iki ayı için Çizelge 2 den elde edilen (11) deki eşik parametreleri;

$$S_S = \left(\beta_S - \mu_S - \sum_{i=1}^n (m_i + d_i) \frac{\gamma_i}{\eta_i} \right) = \left(0.8 - 0.312 - (10^{-6} + 0.0039) \frac{5}{0.06} - (10^{-8} + 0.00375) \frac{10}{0.05} - (0 + 0.0025) \frac{15}{0.04} - (0 + 0.00001625) \frac{20}{0.03} \right) = -1.5354,$$

$$R_R = (\beta_R - \omega - \mu_R) = (0.4 - 10^{-6} - 0.312) = 0.08799$$

$$I_I = \frac{\sqrt{(\beta_I - \mu_I)^2 + 4\beta_I \frac{\epsilon}{T_2} + (\beta_I - \mu_I)}}{2\frac{\beta_I}{T_2}} = \frac{\sqrt{(0.6 - 1.512)^2 + 4 * 0.6 * \frac{10^6}{180000} + (0.6 - 1.512)}}{2 * \frac{0.6}{180000}} = 427748.$$

şeklinde olup enfeksiyondan bağımsız denge olarak bulunur. Çizelge 1 gözönüne alındığında bu denge noktası için kararlılık şartları;

$$(I_I \rho - S_S) = 427748 * 3 * 10^{-10} + 1.5354 = 1.5355 > \frac{\omega \left(\sum_{i=1}^n m_i \frac{\gamma_i}{\eta_i} \right)}{(I_I \rho - R_R)} =$$

$$\frac{10^{-6} \left(10^{-6} \frac{5}{0.06} + 10^{-8} \frac{10}{0.05} + 0 \frac{15}{0.04} + 0 \frac{20}{0.03} \right)}{(427748 * 3 * 10^{-6} - 0.08799)} = 7.13 * 10^{-11} > 0.$$

olup bu denge noktası lokal asimtotik kararlıdır. Ayrıca tedavinin son 4 ayı gözönüne alındığında $E_0(0,0,427748,83.33,200,0,0)$ denge noktası (sadece SRT ve PZA antibiyotik konsantrasyonları son 4 ay kullanılmadıkları için

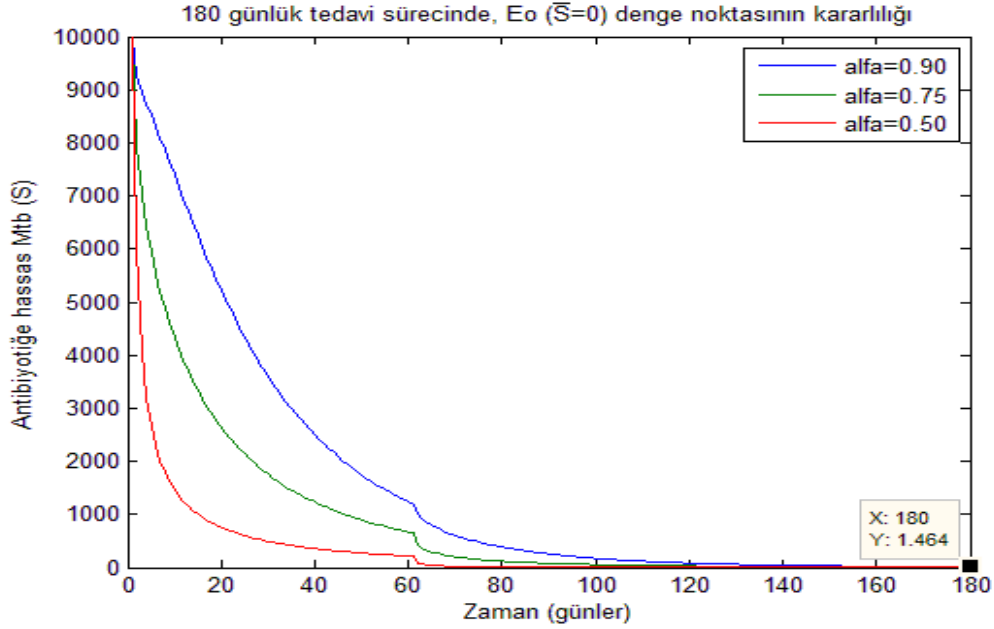
sıfıra yaklaşır.), R_R ve I_I parametreleri antibiyotik parametrelerinin etkisinden bağımsız oldukları için yine aynı değerlere sahip olup S_S parametresi

$$S_S = \left(\beta_S - \mu_S - \sum_{i=1}^n (m_i + d_i) \frac{\gamma_i}{\eta_i} \right) = \left(0.8 - 0.312 - (10^{-6} + 0.0039) \frac{5}{0.06} - (10^{-8} + 0.00375) \frac{10}{0.05} \right) = -0.58708,$$

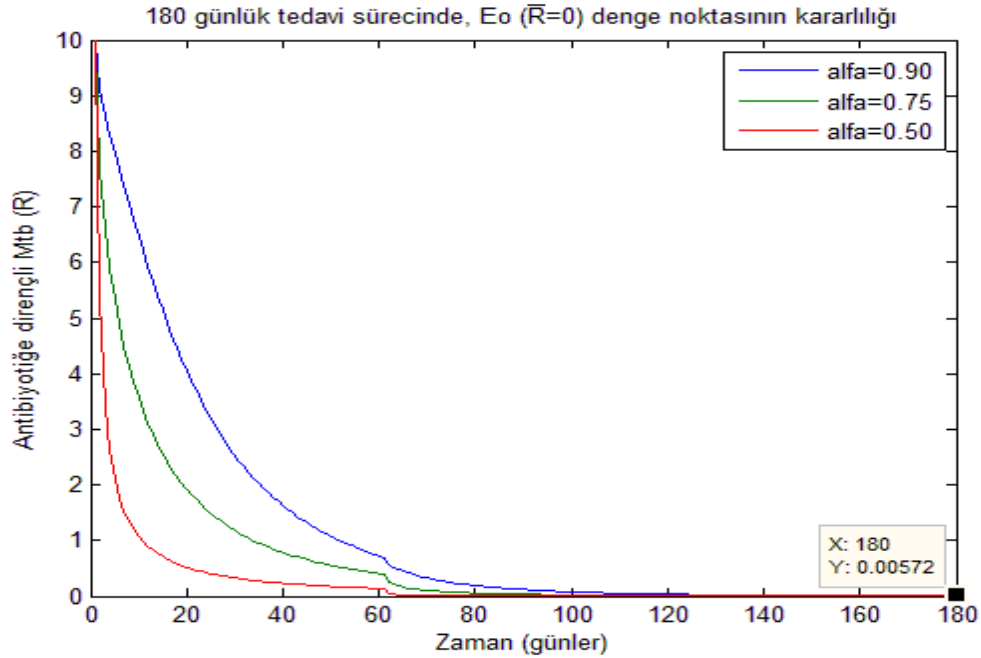
olarak bulunur. Dolayısıyla Çizelge 1 den E_0 denge noktası kararlılık koşulu

$$(I_I \rho - S_S) = 0.5872 > \frac{\omega \left(\sum_{i=1}^n m_i \frac{\gamma_i}{\eta_i} \right)}{(I_I \rho - R_R)} = 7.13 * 10^{-11} > 0,$$

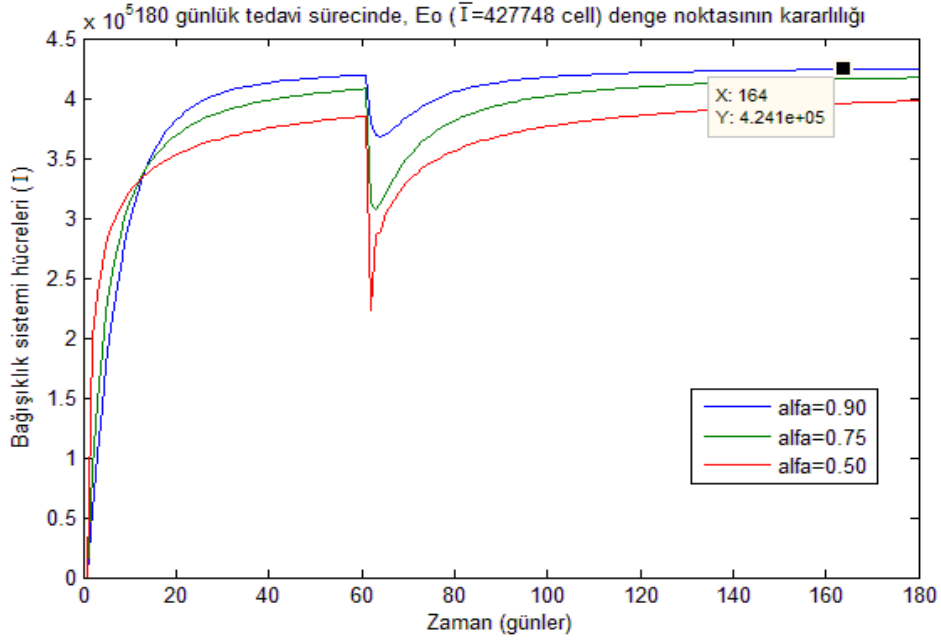
olacağından denge noktasının kararlılığı değişmez. Böylece aşağıdaki nümerik simülasyonlar elde edilir



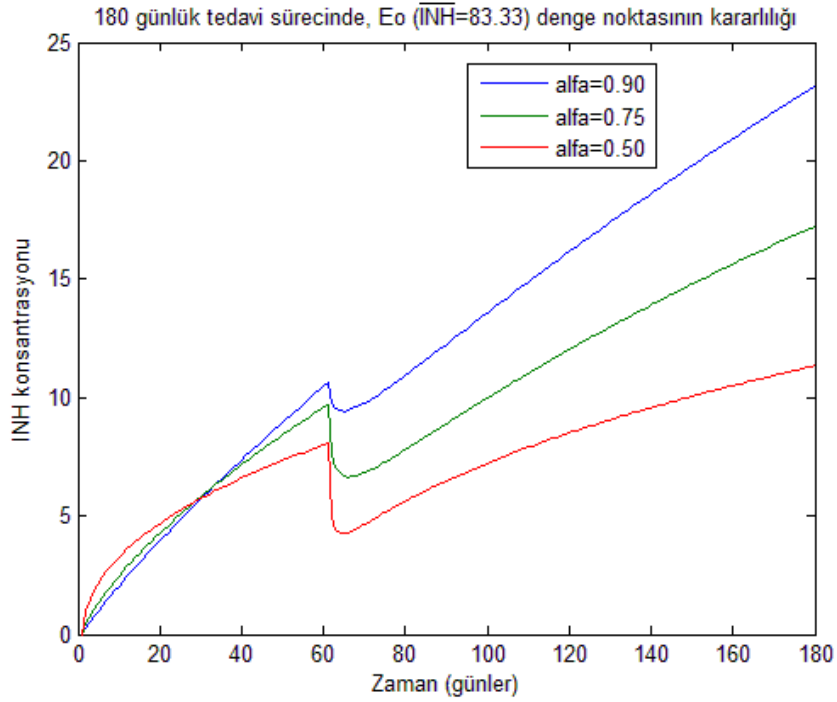
Şekil 1. Mtb için 180 günlük tedavi sürecinde hassas Mtb popülasyonunun zamana bağlı değişiminin grafiği



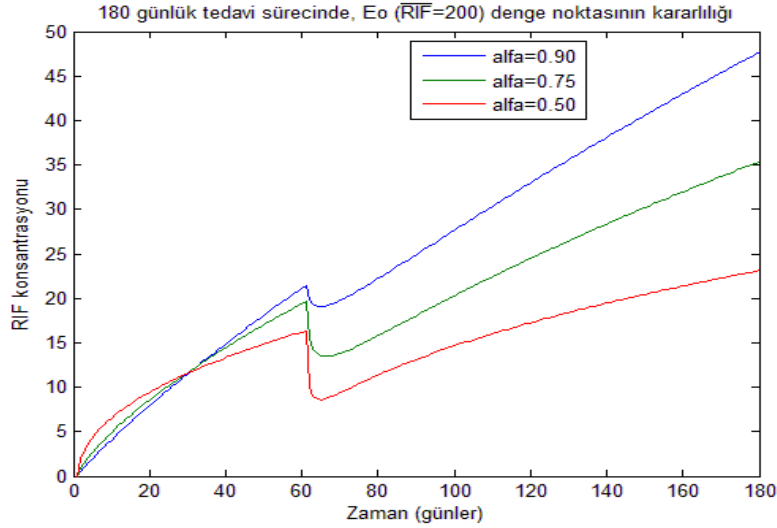
Şekil 2. Mtb için 180 günlük tedavi sürecinde dirençli Mtb popülasyonunun zamana bağlı değişiminin grafiği



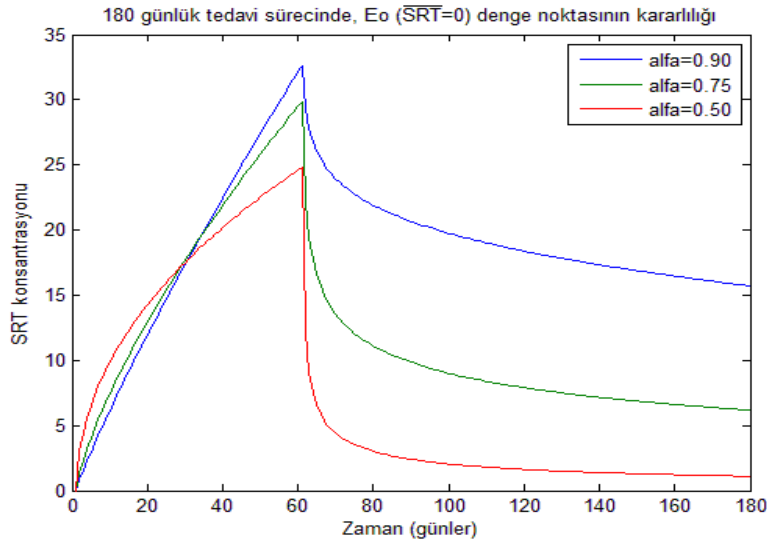
Şekil 3. Mtb için 180 günlük tedavi sürecinde bağışıklık sistemi hücrelerinin zamana bağlı değişiminin grafiği



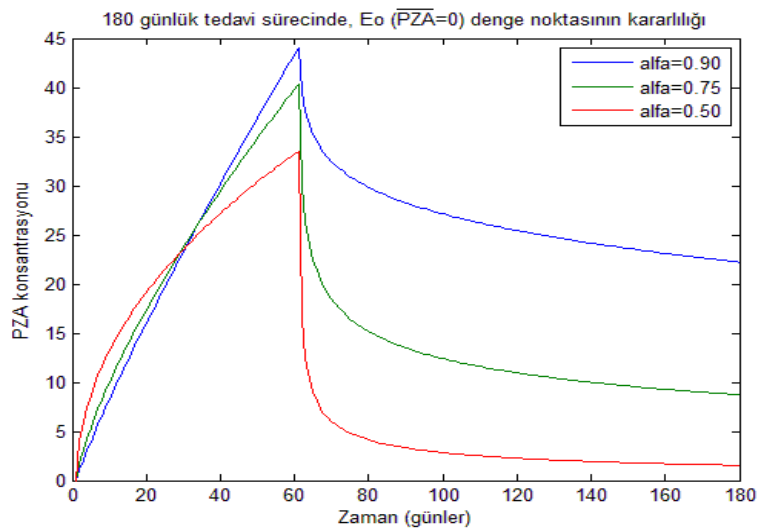
Şekil 4. Mtb için 180 günlük tedavi sürecinde INH konsantrasyonunun zamana bağlı değişiminin grafiği



Şekil 5. Mtb için 180 günlük tedavi sürecinde RIF konsantrasyonunun zamana bağlı değişiminin grafiği



Şekil 6. Mtb için 180 günlük tedavi sürecinde SRT konsantrasyonunun zamana bağlı değişiminin grafiği



Şekil 7. Mtb için 180 günlük tedavi sürecinde PZA konsantrasyonunun zamana bağlı değişiminin grafiği

SONUÇ

Bu çalışmada önerilen model, (11) eşitliklerinde ifade edilen S_S , R_R ve I_I eşik parametreleri açısından enfeksiyondan bağımsız ya da hastaliksız durumun hangi şartlarda oluşacağı konusunda fikirler vermektedir. Bu bağlamda nümerik çalışmalarda Mtb için Literatürde ifade edilen tedavi yöntemi göz önüne alınmıştır. Önerilen tedavi yöntemiyle bulunan sonuçların oldukça tutarlı oldukları görülmüştür.

KAYNAKLAR

- Alavez J, Avenda R, Esteva L, Fuentes J, Garcia G, Gómez G, 2006. Within-host population dynamics of antibiotic-resistant *M. tuberculosis*. *Math. Med. Biol.*, 24: 35-56.
- Allen LJ, 2007. *An Introduction to Mathematical Biology*. London: Pearson Education.
- Coll P, 2009. Fármacos con actividad frente a *Mycobacterium tuberculosis*. *Enfer-medades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 27: 474-480.
- D'Agata E, Magal P, Olivier D, Ruan S, Webb GF, 2007. Modeling antibiotic resistance in hospitals: the impact of minimizing treatment duration. *J. Theor. Biol.*, 249: 487-499.
- Daşbaşı B, 2017. The Fractional-Order mathematical modeling of bacterial resistance against multiple antibiotics in case of local bacterial infection. *Sakarya University Journal of Science*, 251: 1-13.
- Daşbaşı B, 2018. Çoklu Kesirli Mertebeden Diferansiyel Denklem Sistemlerinin Kalitatif Analizi, Analizdeki Bazı Özel Durumlar ve Uygulaması: Av-Avcı Modeli. *Fen Bilimleri ve Matematik'te Akademik Araştırmalar* (1. b., s. 127-157). içinde Ankara: Gece Kitaplığı.
- Daşbaşı B, Öztürk İ, 2016. Mathematical modelling of bacterial resistance to multiple antibiotics and immune system response. *SpringerPlus*, 5: 1-17.
- Dokuyucu MA, Çelik E, 2016. Nonlinear diffusion for chemotaxis and birth-death process for Keller-Segel model. *New Trends in Mathematical Sciences*, 4: 204-211.
- El-Saka H, El-Sayed A, 2013. *Fractional Order Equations and Dynamical Systems*. Germany: Lambert Academic Publishing.
- Fang C-Q, Sun H-Y, Gu J-P, 2015. Application of Fractional Calculus Methods to Viscoelastic Response of Amorphous Shape Memory Polymers. *Journal of Mechanics*, 4: 427-432.
- Gomez-Aguilar J, Razo-Hernandez R, Granados-Lieberman D, 2014. A physical interpretation of fractional calculus in observables terms: analysis of the fractional time constant and the transitory response. *Revista Mexicana de Física*, 60: 32-38.
- Ionescu C, Caponetto R, Chen Y-Q, 2013. Special Issue on "Fractional Order Modeling and Control in Mechatronics". *Mechatronics*, 23: 739-740.
- Meilanov RP, Magomedov RA, 2014. Thermodynamics in Fractional Calculus. *Journal of Engineering Physics and Thermophysics*, 87: 1521-1531.
- Miljković N, Popović N, Djordjević O, Konstantinović L, Šekara TB, 2017. ECG artifact cancellation in surface EMG signals by fractional order calculus application. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, 140: 259-264.
- Mondragón EI, Mosquera S, Cerón M, Burbano-Rosero EM, Hidalgo-Bonilla SP, Esteva L, 2014. Mathematical modeling on bacterial resistance to multiple antibiotics caused by spontaneous mutations. *BioSystems*, 117: 60-67.
- Odibat Z, Corson N, Aziz-Alaoui M, Alsaedi A, 2017. Chaos in Fractional Order Cubic Chua System and Synchronization. *International Journal of Bifurcation and Chaos*, 27: 1-13.

- Owolabi KM, 2018. Riemann-Liouville Fractional Derivative and Application to Model Chaotic Differential Equations. *Progr. Fract. Differ. Appl.*, 4: 99-110.
- Pugliese A, Gandolfi A, 2008. A simple model of pathogen-immune dynamics including specific and non-specific immunity. *Math. Biosci.*, 214: 73-80.
- Rihan FA, Hashish A, Al-Maskari F, Sheek-Hussein M, Ahmed E, Riaz MB, 2016. Dynamics of Tumor-Immune System with Fractional-Order. *Journal of Tumor Research*, 2: 1-6.
- Romero J, Ibarguen E, Esteva L, 2011. Un modelo matemático sobre bacterias sensibles y resistentes a antibióticos. *Matemáticas: Enseñanza Universitaria*, 20: 55-73.
- Sheikh NA, Ali F, Saqib M, Khan I, Jan SA, Alshomrani AS, 2017. Comparison and analysis of the Atangana-Baleanu and Caputo-Fabrizio fractional derivatives for generalized Casson fluid model with heat generation and chemical reaction. *Results in Physics*, 7: 789-800.
- Sikora R, 2017. Fractional derivatives in electrical circuit theory – critical remarks. *Archives of Electrical Engineering*, 66: 155-163.
- Smith A, McCullers J, Adler F, 2011. Mathematical model of a three-stage innate immune response to a pneumococcal lung infection. *J. Theor. Biol.*, 276: 106-116.
- Tarasova VV, Tarasov, VE, 2016. Elasticity For Economic Processes With Memory: Fractional Differential Calculus Approach. *Fractional Differential Calculus*, 6: 219-232.
- 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.
- Zhang Y, Dhandayuthapani Y, Deretic SV, 1996. Molecular basis for the exquisite sensitivity of Mycobacterium Tuberculosis to isoniazid. *PNAS*, 93: 13212-13216.