Research Article

Received: May 19, 2019; Accepted: February 25, 2020

# การวิเคราะห์ของตัวแบบเชิงคณิตศาสตร์ของโรคไทรอยด์ในลักษณะที่ทำงานมากกว่าปรกติ

# Analysis of Hyperthyroidism Mathematical Model

อนุสรณ์ หอมสุวรรณ และกาญจนา คำนึงกิจ*

*ภาควิชาคณิตศาสตร์ คณะวิทยาศาสตร์ สถาบันเทคโนโลยีพระจอมเกล้าเจาคุณทหารลาดกระบัง ถนนฉลองกรุง เขตลาดกระบัง กรุงเทพมหานคร 10520*

Anusorn Homsuwan and Kanchana Kumnungkit*

*Department of Mathematics, Faculty of Science, King Mongkut's Institute of Technology Ladkrabang, Chalongkrung Road, Ladkrabang, Bangkok 10520*

## บทคัดย่อ

งานวิจัยนี้ศึกษาตัวแบบทางคณิตศาสตร์ของการทำงานของต่อมไทรอยด์ ในขณะที่ต่อมไทรอยด์ทำงานปกติ และพัฒนาตัวแบบการทำงานของต่อมไทรอยด์ที่เป็นโรคในลักษณะที่ทำงานมากกว่าปกติ หรือไทรอยด์เป็นพิษที่มีการเติมพจน์ผลจากการให้ยา ที่มีลักษณะเป็นรูปแบบของระบบสมการเชิงอนุพันธ์ชนิดไม่เชิงเส้น 3 สมการ และวิเคราะห์ความเสถียรของระบบของตัวแบบที่พัฒนาขึ้น เพื่อหาค่าของพารามิเตอร์ต่าง ๆ ที่ทำให้ได้ระบบเสถียร นอกจากนี้ได้ใช้การจำลองทางคอมพิวเตอร์เพื่อตรวจสอบค่าพารามิเตอร์ต่าง ๆ ที่ได้จากการวิเคราะห์ โดยแสดงระดับของฮอร์โมน T4 ซึ่งเป็นฮอร์โมนที่แสดงความผิดปกติของต่อมไทรอยด์เมื่อเปรียบเทียบกับเวลาได้อย่างชัดเจน ผลการวิเคราะห์ค่าของฮอร์โมน T4 จากตัวแบบที่สร้างขึ้น 3 กรณี คือ (1) ไม่ให้ยาใด ๆ (2) ให้ยาในปริมาณคงที่ และ (3) ให้ยาในปริมาณที่ขึ้นกับเวลา พบว่าระดับของฮอร์โมน T4 ที่สูงกว่าปกติจะถูกปรับให้อยู่ในระดับปกติได้เสมอทั้ง 3 กรณี โดยมีระยะเวลาในการปรับระดับค่าฮอร์โมนต่างกัน โดยในกรณีไม่ให้ยานั้นจะใช้เวลาในการทำปฏิกิริยาย้อนกลับซึ่งจะทำให้ระดับฮอร์โมนกลับสู่สภาวะปกติประมาณ 8 เดือน ส่วนการให้ยาในปริมาณคงที่ และให้ยาในปริมาณที่ขึ้นกับเวลาจะใช้เวลาไม่ต่างกัน คือ ประมาณ 6 เดือน

**คำสำคัญ :** ตัวแบบทางคณิตศาสตร์ของต่อมไทรอยด์; สภาวะที่ต่อมไทรอยด์ทำงานมากผิดปกติ; การจำลองทางคอมพิวเตอร์; ต่อมไทรอยด์

## Abstract

In this research, we study a mathematical model of the regular process of thyroid gland and develop a mathematical model for the process of the thyroid gland in hyperthyroidism condition

***ผู้รับผิดชอบบทความ :** kkumnungkit@gmail.com **doi:** 10.14456/tstj.2021.2

including terms for the effect from medical treatment. The proposed model is a system of 3 nonlinear differential equations. We analyze and find the parameters that stabilize the system of the developed model. Moreover, we simulate the model to test the parameters obtained from the analysis. We can clearly show, with respect to time, the level of T4 hormone, which can indicate the thyroid gland abnormality. Via the developed model, we analyze T4 hormone level in 3 cases: (1) no medical treatment, (2) constant treatment, and (3) time dependent treatment. The results show that T4 hormone can be reduced to normal level in all cases. However, the time for T4 hormone to be reduced to that level is 8 months in the case of no medical treatment and 6 months for the latter two cases.

**Keywords:** mathematical model of thyroid process; hyperthyroidism; computer simulation; thyroid

## 1. บทนำ

ร่างกายของมนุษย์ประกอบด้วยระบบต่าง ๆ ทำงานร่วมกัน เช่น ระบบย่อยอาหาร ระบบประสาท ระบบหมุนเวียนโลหิต และระบบอื่น ๆ โดยมีระบบหนึ่งที่มีความสำคัญต่อการดำรงชีวิตของมนุษย์ คือ ระบบต่อมไร้ท่อ (endocrine system)

ระบบต่อมไร้ท่อเป็นระบบที่ทำหน้าที่ผลิตและหลั่งฮอร์โมนผ่านกระแสเลือดหรือน้ำเหลือง ได้แก่ ต่อมใต้สมอง ต่อมหมวกไต ตับอ่อน อัณฑะ มดลูก เป็นต้น ซึ่งหนึ่งในระบบต่อมไร้ท่อที่มีความสำคัญต่อมนุษย์ คือ ต่อมไทรอยด์ (thyroid gland)

ต่อมไทรอยด์ตั้งอยู่บริเวณด้านหน้าของลำคอ ทำหน้าที่ผลิตและหลั่งฮอร์โมนเป็นหลัก ซึ่งฮอร์โมนที่สำคัญที่ผลิตโดยต่อมไทรอยด์ คือ ไทร็อกซิน (thyroxine, T4) และ triiodothyronine (T3) ฮอร์โมน 2 ชนิด นี้ทำหน้าที่ควบคุมอัตราการการเผาผลาญ อัตราการเจริญเติบโต ควบคุมสมดุลน้ำและอารมณ์ของร่างกาย เมื่อต่อมไทรอยด์ทำงานผิดปกติจะนำไปสู่การเกิดโรคไทรอยด์ ซึ่งปัจจัยที่ก่อให้เกิดโรคแบ่งเป็น 2 ปัจจัย ได้แก่ ปัจจัยภายในมาจากความผิดปกติของภูมิคุ้มกันของร่างกาย และปัจจัยภายนอก คือ การรับไอโอดีนจากการรับประทานอาหารมากเกินหรือน้อยเกินความต้องการของร่างกายเป็นระยะเวลานานจะส่งผลให้ต่อมไทรอยด์ทำงานมากกว่าปกติ (hyperthyroidism) หรือต่อมไทรอยด์ทำงานน้อยกว่าปกติ (hypothyroidism) สำหรับผู้ป่วยที่ต่อมไทรอยด์ทำงานมากกว่าปกติจะมีอาการดังต่อไปนี้ อัตราการเต้นของหัวใจมากกว่าปกติ วิตกกังวล นอนหลับยาก น้ำหนักลดผิดปติ กล้ามเนื้ออ่อนแรง และอารมณ์แปรปรวน ในผู้ป่วยบางรายอาจพบปุ่มเนื้อขนาดใหญ่ที่ลำคอและตาโปน โดยผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการรักษาระดับฮอร์โมนให้อยู่ในระดับปกติจะส่งผลร้ายแรงต่อร่างกายและสามารถส่งผลให้ถึงแก่ชีวิต ซึ่งโรคนี้ผู้ป่วยมีความเจ็บป่วยรุนแรงไม่เท่ากัน การรักษาจึงทำได้ในระดับที่ควบคุมให้สภาวะของโรคลดระดับลง หรือทำให้ระดับฮอร์โมนอยู่ในระดับปกติ และทำให้คนไข้สามารถใช้ชีวิตอย่างเป็นปกติมากที่สุด โดยการรักษาในปัจจุบันมีแนวโน้มที่จะให้ยาต่อเนื่องในระยะยาว

ในปี พ.ศ. 2548 และ 2551 Degon และคณะศึกษาและพัฒนาตัวแบบทางคณิตศาสตร์ที่อธิบายการทำงานของต่อมไทรอยด์ที่มีความเชื่อมโยงกับต่อมใต้สมองจากผลทางการแพทย์ควบคู่กับหลักการทำงานของโมเลกุล ซึ่งภายในตัวแบบนี้ประกอบไปด้วยตัวแปรและเงื่อนไขที่ซับซ้อนทำให้ยากต่อการหาผลเฉลย ในปี

พ.ศ. 2556 และ 2557 Balykina และคณะ ศึกษาตัวแบบ [2] เฉพาะการทำงานของตัวต่อมไทรอยด์และจำลองตัวแบบทางคณิตศาสตร์การทำงานของต่อมไทรอยด์และการทำงานผิดปกติของต่อมไทรอยด์ กรณีที่ต่อมไทรอยด์ทำงานผิดปกติ และอภิปรายผลเฉลยในรูปแบบของกราฟ

งานวิจัยนี้ศึกษาและปรับปรุงตัวแบบทางคณิตศาสตร์ [4] ให้มีความสอดคล้องกับปัญหาในชีวิตจริงมากขึ้น และวิเคราะห์ความเสถียรของระบบของตัวแบบที่พัฒนาขึ้น เพื่อหาค่าของพารามิเตอร์ต่าง ๆ ที่ทำให้ได้ระบบเสถียร พร้อมทั้งจำลองผลทางคอมพิวเตอร์เพื่อตรวจสอบค่าพารามิเตอร์ต่าง ๆ ที่ได้จากการวิเคราะห์ โดยแสดงระดับของฮอร์โมน T4 ซึ่งเป็นฮอร์โมนที่แสดงความผิดปกติของต่อมไทรอยด์เมื่อเปรียบเทียบกับเวลาอย่างชัดเจน เพื่อประมาณระยะเวลาที่ต่อมไทรอยด์ฟื้นตัวด้วยการรักษา โดยการให้ยา 3 วิธี คือ กรณีที่ไม่ให้ยาใด ๆ กรณีที่ให้ยาในปริมาณคงที่ และกรณีที่เปลี่ยนแปลงปริมาณยา

## 2. วิธีการวิจัย

การศึกษาและวิเคราะห์หลักการทำงานของต่อมไทรอยด์ทางคณิตศาสตร์ จะศึกษาจากตัวแบบทางคณิตศาสตร์ในรูปแบบของระบบสมการเชิงอนุพันธ์ไม่เชิงเส้น ที่สามารถอธิบายหลักการทำงานของต่อมไทรอยด์

### 2.1 ตัวแบบทางคณิตศาสตร์

งานวิจัยนี้ศึกษาตัวแบบทางคณิตศาสตร์ของการทำงานปกติและผิดปกติของของต่อมไทรอยด์จาก Balykina และคณะ [3]

2.1.1 การทำงานของต่อมไทรอยด์

หลักการทำงานชนิดปกติของต่อมไทรอยด์นั้นสามารถอธิบายดังในรูปที่ 1 ซึ่งตัวแปรที่เกี่ยวข้องในตัวแบบทางคณิตศาสตร์มีดังนี้

$u_I^0$ คือ ความเข้มข้นของไอโอดีนในกระแสเลือด ที่กำลังเข้าห้องที่ 1 ด้วยความเร็ว $v$

$u_I$ คือ ความเข้มข้นของไอโอดีนในห้องที่ 1

$u_{Tg}$ คือ ความเข้มข้นของ thyroglobulin ในห้องที่ 1

$u_{Tg}^c$ คือ ความเข้มข้นของ Thyroglobulin ในห้องที่ 2

$u_{T4}$ คือ ความเข้มข้นของ T4 ในห้องที่ 2

$u_{T4}^c$ คือ ความเข้มข้นของฮอร์โมน T4 ในห้องที่ 2

$P_{Tg}$ คือ สัมประสิทธิ์การแทรกตัวผ่านเนื้อเยื่อของ thyroglobulin

$P_{T4}$ คือ สัมประสิทธิ์การแทรกตัวผ่านเนื้อเยื่อของฮอร์โมน T4

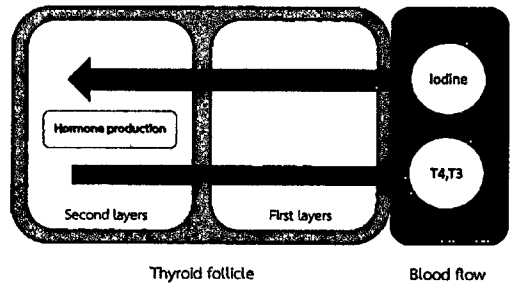


Figure 1 Thyroid hormone production process

พิจารณากรณีแบ่งต่อมไทรอยด์ออกเป็น 2 ห้อง เพื่อเป็นการง่ายต่อความเข้าใจ เมื่อไอโอดีนไหลมาตามกระแสเลือด ไอโอดีนจะเข้าไปในห้องที่ 1 ด้วยปริมาณ $u_I^0$ ความเร็ว $v$ ดังนั้นจะได้พจน์ $v\left(u_I^0 - u_I\right)$ หลังจากนั้น ไอโอดีนจะถูกฮอร์โมน thyroglobulin กลืนเข้าไป โดยพจน์ $\frac{a_1 u_I u_{Tg}}{b_2 + u_{Tg}}$ คือ

ความเร็วที่ไอโอดีนถูก thyroglobulin กลืน หลังจากกลืนแล้ว thyroglobulin จะแทรกตัวผ่านเนื้อเยื่อระหว่างห้องที่ 1 กับห้องที่ 2 จากนั้น thyroglobulin จะแปลงตัวเองจะได้พจน์ $\frac{\alpha a_1 u_I u_{Tg}}{b_2+u_{Tg}}$ แทนการแปลงตัวของ thyroglobulin และ พจน์ $P_{Tg}u_{Tg}$ คือ ความเร็วที่ hyroglobulin แทรกตัวผ่านเนื้อเยื่อเข้าไปสู่ห้องที่ 2 ด้วยความสามารถในการแทรกตัว $P_{Tg}$ โดยระบบสมการภายในห้องที่ 1 เป็นดังนี้

$$\frac{du_I}{dt}=\nu\left(u_I^0-u_I\right)-u_I\left(\frac{a_1u_{Tg}}{b_2+u_{Tg}}\right)$$

$$\frac{du_{Tg}}{dt}=\frac{\alpha a_1u_Iu_{Tg}}{b_2+u_{Tg}}-P_{Tg}u_{Tg} \quad (1)$$

หลังจากแปลงตัวแล้วจะได้ฮอร์โมน 2 ชนิด นั่นคือ T4 และ T3 เมื่อระดับฮอร์โมนในเลือดต่ำลง ต่อมไทรอยด์จะทำการปล่อยฮอร์โมนออกไปสู่กระแสเลือดเพื่อรักษาระดับฮอร์โมนในเลือด โดยพจน์ $-a_2u_{Tg}^c\frac{u_{T4}^c}{b_3+u_{T4}^c}$ และ $\beta a_2u_{Tg}^c\frac{u_{T4}^c}{b_3+u_{T4}^c}$ คือ ความเร็วที่ thyroglobulin แปลงตัวเองให้กลายเป็นฮอร์โมน T4 ในห้องที่ 2 และ พจน์ $P_{T4}u_{T4}^c$ คือ ความเร็วที่ T4 แทรกตัวผ่านเนื้อเยื่อออกไปสู่กระแสเลือดด้วยสัมประสิทธิ์การแทรกตัวผ่านเนื้อเยื่อของ $P_{T4}$ โดยระบบสมการภายในห้องที่ 2 เป็นดังนี้

$$\frac{du_{Tg}^c}{dt}=-a_2u_{Tg}^c\frac{u_{T4}^c}{b_3+u_{T4}^c}+P_{Tg}u_{Tg}$$

$$\frac{du_{T4}^c}{dt}=\beta a_2u_{Tg}^c\frac{u_{T4}^c}{b_3+u_{T4}^c}-P_{T4}u_{T4}^c \quad (2)$$

2.1.2 การทำงานผิดปกติของต่อมไทรอยด์

การทำงานผิดปกติของต่อมไทรอยด์สามารถเกิดจากทั้งปัจจัยภายนอกและปัจจัยภายใน ซึ่งปัจจัยภายในที่สำคัญ คือ อัตราการเกิดปฏิกิริยาเคมีในร่างกายเปลี่ยนไป และระบบภายในร่างกายเฉพาะตัวบุคคล ส่วนปัจจัยภายนอก คือ ปริมาณไอโอดีนที่เข้าไปในต่อมไทรอยด์ และผลข้างเคียงของสารเคมีที่มีอันตรายต่อการทำงานของอวัยวะภายใน ซึ่งโดยปกติแล้วร่างกายสามารถฟื้นฟูตัวเองให้กลับมาสุขภาพดี แต่จะใช้เวลานานกว่าการใช้ยารักษามาก การศึกษานี้จะศึกษาผู้ป่วยโดยพิจารณาเป็น 3 กรณี ได้แก่ กรณีที่ 1 ไม่ให้ยารักษา กรณีที่ 2 รักษาโดยใช้ยาในปริมาณคงที่ และกรณีที่ 3 รักษาโดยเปลี่ยนแปลงปริมาณยา โดยระบบสมการเชิงอนุพันธ์ไม่เชิงเส้นของการทำงานผิดปกติของต่อมไทรอยด์จาก Balykina และคณะ [3] เป็นดังนี้

$$\frac{du_I}{dt}=\nu\left(u_I^0+u_I^p-u_I\right)-\frac{a_1u_Iu_{Tg}}{b_2+u_{Tg}},$$

$$\frac{du_{Tg}}{dt}=\frac{\alpha a_1u_Iu_{Tg}}{b_2+u_{Tg}}-\frac{a_2u_{Tg}u_{T4}}{b_3+u_{T4}},$$

$$\frac{du_{T4}}{dt}=\frac{\beta a_2u_{Tg}u_{T4}}{b_3+u_{T4}}-P_{T4}u_{T4},$$

$$\frac{du_I^p}{dt}=-u_I^pf\left(t,Drug\right). \quad (6)$$

โดย $u_I^p$ คือ ความเข้มข้นของตัวยา ซึ่งพจน์ $f\left(t,Drug\right)$ แทนการให้ยาซึ่งมี 2 แบบ คือ (1) การรักษาที่ไม่ใช้ยาและให้ยาในปริมาณที่คงที่ แทนด้วยสูตร $f\left(t,Drug\right)=Drug$ และ (2) การรักษาที่ให้ยาโดยการเปลี่ยนปริมาณยาตามเวลา แทนด้วยสูตร

$$f\left(t,Drug\right)=Drug\frac{1+\sin\omega t}{2}$$

Figure 2 Inhibition of hormone production from drug effects

ตัวยาที่ใช้รักษาสภาวะต่อมไทรอยด์ทำงานมากกว่าปกติ คือ ตัวยา methimazole โดยฤทธิ์ของยาจะลดอัตราการปล่อยฮอร์โมนลง ซึ่งการใช้ยาแบ่งเป็น 2 วิธี [5,6] คือ (1) สำหรับผู้ใหญ่ ขนาดเริ่มต้นของการรับประทาน 15-60 มิลลิกรัม/วัน จากนั้นปรับขนาดการรับประทานเป็น 5-15 มิลลิกรัม/วัน และ (2) สำหรับเด็ก ขนาดเริ่มต้นของการรับประทาน 0.4 มิลลิกรัม/น้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม/วัน จากนั้นปรับขนาดการรับประทานเป็น 0.2 มิลลิกรัม/น้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม/วัน โดยงานวิจัยนี้ได้ปรับปรุงตัวแบบเชิงคณิตศาสตร์ในสมการให้เป็นดังสมการต่อไปนี้

$$\frac{du_{T4}}{dt} = \beta a_2 u_{Tg}\frac{u_{T4}}{b_3+u_{T4}} - P_{T4}\left(u_{T4}-u_I^p\right)$$

การปรับปรุงพจน์ $P_{T4}u_{T4} - P_{T4}u_I^p = P_{T4}\left(u_{T4}-u_I^p\right)$ คือ ความเร็วที่ฮอร์โมน T4 แทรกตัวผ่านเนื้อเยื่อออกไปสู่กระแสเลือดโดยปฏิกิริยาหลั่งฮอร์โมนของต่อมไทรอยด์ที่ถูกยับยั้งด้วยกลไกการทำงานของตัวยา

**2.2 การวิเคราะห์เสถียรภาพของระบบสมการ**

ระบบสมการการทำงานมากกว่าปกติของต่อมไทรอยด์ที่ได้อธิบายจากการทำงานของต่อมไทรอยด์นั้น การวิเคราะห์ระบบสมการเริ่มด้วยการหาจุดสมดุลของระบบสมการเชิงอนุพันธ์ไม่เชิงเส้นของระบบ โดยการหาจุดสมดุลของระบบสมการในความหมายทางกายภาพ คือ เมื่อใดที่ร่างกายจะทำงานปกติ ซึ่งสามารถพิจารณาจุดสมดุลได้ดังนี้ดังนี้

กรณีที่ 1 ไม่ให้ยาในการรักษา

$$\frac{du_I^p}{dt} = 0$$

กรณีที่ 2 รักษาโดยให้ยาในปริมาณคงที่

$$\frac{du_I^p}{dt} = -u_I^p\, Drug$$

กรณีที่ 3 รักษาโดยให้ยาแบบเปลี่ยนแปลงปริมาณยา

$$\frac{du_I^p}{dt} = -u_I^p\, Drug\frac{1+\sin\omega t}{2}$$

ตัวแบบการทำงานมากกว่าปกติของต่อมไทรอยด์ที่ปรับปรุงแล้ว สามารถหาจุดเสถียรดังต่อไปนี้

กรณีที่ 1 ไม่ให้ยาในการรักษา

$$u_I = \frac{v\left(u_I^0+u_I^p\right)\left(b_2+u_{Tg}\right)}{b_2 v + a_1 u_{Tg} + v u_{Tg}}$$

$$u_{Tg} = 0$$

$$u_{T4} = \frac{-b_3P_{T4} - P_{T4}u_I^p - a_2\beta u_{Tg} + \sqrt{4b_3P_{T4}^2u_I^p + \left(-b_3P_{T4}+P_{T4}u_I^p + a_2\beta u_{Tg}\right)^2}}{2P_{T4}}$$

$$u_I^p = 0$$

$$\therefore \left(u_I, u_{Tg}, u_{T4}, u_I^p\right) = \left(u_I^0, 0, 0, 0\right)$$

พิจารณาค่าลักษณะเฉพาะของ Jacobian matrix ของระบบสมการ กรณีให้ยาในประมาณคงที่และไม่ให้ยา

กรณีที่ 1

$$|A-\lambda I|=\begin{vmatrix} -\frac{a_1u_{Tg}}{b_2+u_{Tg}}-v-\lambda & \frac{a_1u_Iu_{Tg}}{\left(b_2+u_{Tg}\right)^2}-\frac{a_1u_I}{b_2+u_{Tg}} & 0 & v \\ \frac{a_1\alpha u_{Tg}}{b_2+u_{Tg}} & -\frac{a_2u_{T4}}{b_3+u_{T4}}-\frac{a_1\alpha u_Iu_{Tg}}{\left(b_2+u_{Tg}\right)^2}+\frac{a_1\alpha u_I}{b_2+u_{Tg}}-\lambda & \frac{a_2u_{T4}u_{Tg}}{\left(b_3+u_{T4}\right)^2}-\frac{a_2u_{Tg}}{b_3+u_{T4}} & 0 \\ 0 & \frac{a_2\beta u_{T4}}{b_3+u_{T4}} & -P_{T4}-\frac{a_2\beta u_{T4}u_{Tg}}{\left(b_3+u_{T4}\right)^2}+\frac{a_2\beta u_{Tg}}{b_3+u_{T4}}-\lambda & P_{T4} \\ 0 & 0 & 0 & -Drug-\lambda \end{vmatrix}$$

ทำให้ได้ค่าลักษณะเฉพาะดังต่อไปนี้

$$\lambda_1=-v$$

$$\lambda_2=\frac{a_1\alpha u_I^0}{b_2}$$

$$\lambda_3=-P_{T4}$$

$$\lambda_4=-Drug$$

จุดสมดุลนี้จะเสถียรเมื่อ

$$u_I^0=u_I^p=0$$

และพิจารณาค่าลักษณะเฉพาะของ Jacobian matrix ของระบบสมการ กรณีให้ยาเปลี่ยนแปลงปริมาณ

กรณีที่ 1

$$|A-\lambda I|=\begin{vmatrix} -\frac{a_1u_{Tg}}{b_2+u_{Tg}}-v-\lambda & \frac{a_1u_Iu_{Tg}}{\left(b_2+u_{Tg}\right)^2}-\frac{a_1u_I}{b_2+u_{Tg}} & 0 & v \\ \frac{a_1\alpha u_{Tg}}{b_2+u_{Tg}} & -\frac{a_2u_{T4}}{b_3+u_{T4}}-\frac{a_1\alpha u_Iu_{Tg}}{\left(b_2+u_{Tg}\right)^2}+\frac{a_1\alpha u_I}{b_2+u_{Tg}}-\lambda & \frac{a_2u_{T4}u_{Tg}}{\left(b_3+u_{T4}\right)^2}-\frac{a_2u_{Tg}}{b_3+u_{T4}} & 0 \\ 0 & \frac{a_2\beta u_{T4}}{b_3+u_{T4}} & -P_{T4}-\frac{a_2\beta u_{T4}u_{Tg}}{\left(b_3+u_{T4}\right)^2}+\frac{a_2\beta u_{Tg}}{b_3+u_{T4}}-\lambda & P_{T4} \\ 0 & 0 & 0 & -Drug\frac{1+\sin\omega t}{2}-\lambda \end{vmatrix}$$

ทำให้ได้ค่าลักษณะเฉพาะดังต่อไปนี้

$$\lambda_1=-v$$

$$\lambda_2=\frac{a_1\alpha u_I^0}{b_2}$$

$$\lambda_3=-P_{T4}$$

$$\lambda_4=-Drug\frac{1+\sin\omega t}{2}$$

ระบบสมการกรณีที่ 3 จะเสถียรเมื่อ

$$u_I^0=u_I^p=0$$

กรณีที่ 2 รักษาโดยให้ยาในปริมาณคงที่

$$u_I = \frac{v\left(u_I^0 + u_I^p\right)\left(b_2 + u_{Tg}\right)}{b_2 v + a_1 u_{Tg} + v u_{Tg}}$$

$$u_{Tg} = 0$$

$$u_{T4} = \frac{-b_3 P_{T4} + P_{T4} u_I^p - a_2 \beta u_{Tg} + \sqrt{4 b_3 P_{T4}^2 u_I^p + \left(-b_3 P_{T4} + P_{T4} u_I^p + a_2 \beta u_{Tg}\right)^2}}{2 P_{T4}}$$

$$u_I^p = 0$$

$$\therefore \left(u_I, u_{Tg}, u_{T4}, u_I^p\right) = \left(u_I^0, 0, 0, 0\right)$$

พิจารณาค่าลักษณะเฉพาะของ Jacobian matrix ของระบบสมการ กรณีที่ 2 ดังนี้

$$|A - \lambda I| = \begin{vmatrix} -\frac{a_1 u_{Tg}}{b_2 + u_{Tg}} - v - \lambda & \frac{a_1 u_I u_{Tg}}{\left(b_2 + u_{Tg}\right)^2} - \frac{a_1 u_I}{b_2 + u_{Tg}} & 0 & v \\ \frac{a_1 \alpha u_{Tg}}{b_2 + u_{Tg}} & -\frac{a_2 u_{T4}}{b_3 + u_{T4}} - \frac{a_1 \alpha u_I u_{Tg}}{\left(b_2 + u_{Tg}\right)^2} + \frac{a_1 \alpha u_I}{b_2 + u_{Tg}} - \lambda & \frac{a_2 u_{T4} u_{Tg}}{\left(b_3 + u_{T4}\right)^2} - \frac{a_2 u_{Tg}}{b_3 + u_{T4}} & 0 \\ 0 & \frac{a_2 \beta u_{T4}}{b_3 + u_{T4}} & -P_{T4} - \frac{a_2 \beta u_{T4} u_{Tg}}{\left(b_3 + u_{T4}\right)^2} + \frac{a_2 \beta u_{Tg}}{b_3 + u_{T4}} - \lambda & P_{T4} \\ 0 & 0 & 0 & -Drug - \lambda \end{vmatrix}$$

ทำให้ได้ค่าลักษณะเฉพาะดังต่อไปนี้

$$\lambda_1 = -v$$

$$\lambda_2 = \frac{a_1 \alpha u_I^0}{b_2}$$

$$\lambda_3 = -P_{T4}$$

$$\lambda_4 = -Drug$$

ระบบสมการกรณีที่ 3 จะเสถียรเมื่อ

$$u_I^0 = u_I^p = 0$$

กรณีที่ 3 รักษาโดยให้ยาแบบเปลี่ยนแปลงปริมาณยา

$$u_I = \frac{v\left(u_I^0 + u_I^p\right)\left(b_2 + u_{Tg}\right)}{b_2 v + a_1 u_{Tg} + v u_{Tg}}$$

$$u_{Tg} = 0$$

$$u_{T4} = \frac{-b_3 P_{T4} - P_{T4} u_I^p - a_2 \beta u_{Tg} + \sqrt{4 b_3 P_{T4}^2 u_I^p + \left(-b_3 P_{T4} + P_{T4} u_I^p + a_2 \beta u_{Tg}\right)^2}}{2 P_{T4}}$$

$$u_I^p = 0$$

$$\therefore \left(u_I, u_{Tg}, u_{T4}, u_I^p\right) = \left(u_I^0, 0, 0, 0\right)$$

พิจารณาค่าลักษณะเฉพาะของ Jacobian matrix ของระบบสมการ กรณีที่ 3 ดังนี้

$$|A-\lambda I| = \begin{vmatrix} -\frac{a_1 u_{Tg}}{b_2+u_{Tg}} - v - \lambda & \frac{a_1 u_I u_{Tg}}{\left(b_2+u_{Tg}\right)^2} - \frac{a_1 u_I}{b_2+u_{Tg}} & 0 & v \\ \frac{a_1 \alpha u_{Tg}}{b_2+u_{Tg}} & -\frac{a_2 u_{T4}}{b_3+u_{T4}} - \frac{a_1 \alpha u_I u_{Tg}}{\left(b_2+u_{Tg}\right)^2} + \frac{a_1 \alpha u_I}{b_2+u_{Tg}} - \lambda & \frac{a_2 u_{T4} u_{Tg}}{\left(b_3+u_{T4}\right)^2} - \frac{a_2 u_{Tg}}{b_3+u_{T4}} & 0 \\ 0 & \frac{a_2 \beta u_{T4}}{b_3+u_{T4}} & -P_{T4} - \frac{a_2 \beta u_{T4} u_{Tg}}{\left(b_3+u_{T4}\right)^2} + \frac{a_2 \beta u_{Tg}}{b_3+u_{T4}} - \lambda & P_{T4} \\ 0 & 0 & 0 & -Drug\frac{1+\sin\omega t}{2} - \lambda \end{vmatrix}$$

ทำให้ได้ค่าลักษณะเฉพาะดังต่อไปนี้

$$\lambda_1 = -v$$

$$\lambda_2 = \frac{a_1 \alpha u_I^0}{b_2}$$

$$\lambda_3 = -P_{T4}$$

$$\lambda_4 = -Drug\frac{1+\sin\omega t}{2}$$

ระบบสมการกรณีที่ 3 จะเสถียรเมื่อ

$$u_I^0 = u_I^p = 0$$

จากเงื่อนไขของ King และคณะ [4] ทำให้จุดสมดุลนั้นเสถียร

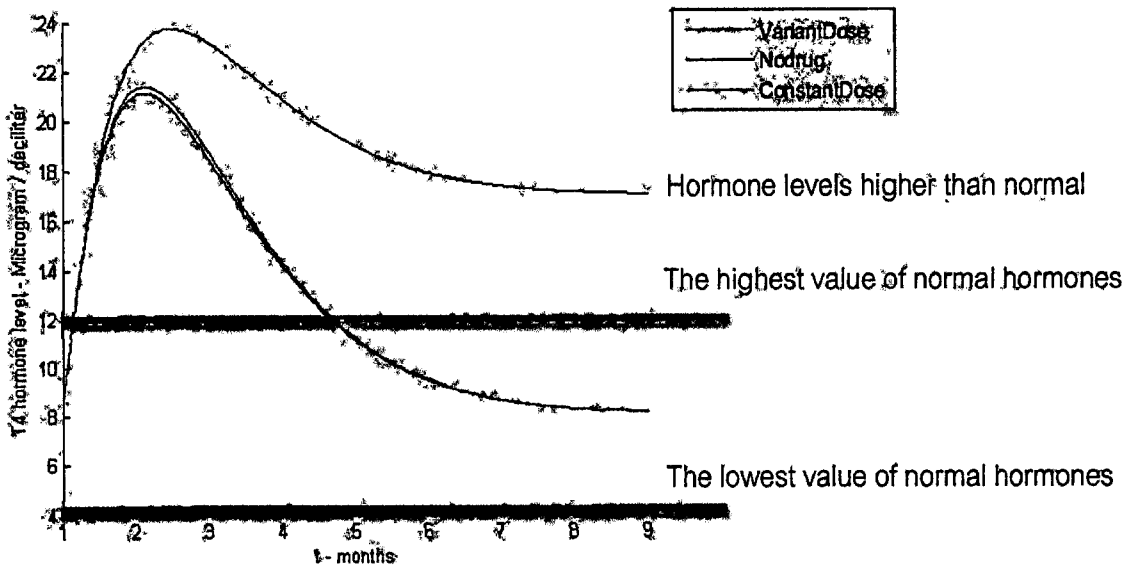


Figure 3 Numerical solution of thyroxine (T4) secreted from thyroid gland

## 3. ผลการวิจัย

การศึกษาแบบจำลองทางคณิตศาสตร์และวิเคราะห์ทำให้ได้ผลลัพธ์ที่สามารถหาค่าพารามิเตอร์ต่าง ๆ โดยที่ค่าพารามิเตอร์ต่าง ๆ อ้างอิงได้จากงานวิจัยของ Degon และคณะ [2] และ Balamurugan และคณะ [7] ซึ่งสรุปดังต่อไปนี้

$$u_1^0 = 1\frac{mU}{L^*day}, a_1 = 50\frac{mU}{L^*day}, a_2 = 1\frac{1}{day}, b_2 = 1.1\frac{pg}{mL},$$

$$b_3 = 0.3\frac{mU}{L}, \alpha = 0.2, \beta = 5.5, P_{T4} = 1, \omega = 0.4$$

และแสดงผลลัพธ์ได้ดังรูปที่ 3, 4 และ 5

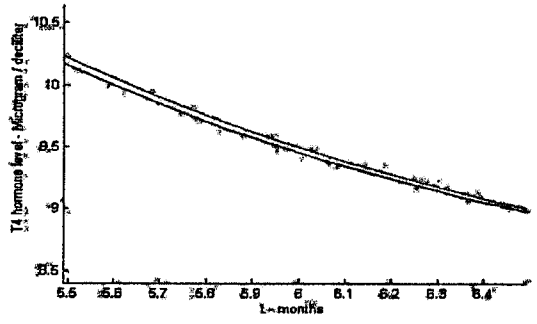


Figure 4 Numerical solution of thyroxine (T4) secreted from thyroid gland at $t = 5.5 - 6.4$

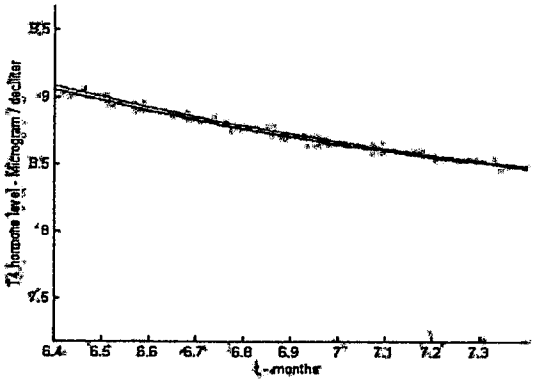


Figure 5 Numerical solution of thyroxine (T4) secreted from thyroid gland at $t = 6.4 - 7.3$

การวิเคราะห์เส้นกราฟผลเฉลยเชิงตัวเลขของตัวแบบเชิงคณิตศาสตร์เชิงฟังก์ชันถารทำงานผิดปกติของไทรอยด์ทั้ง 3 กรณี คือ กรณีที่ไม่ใช้ยาในการรักษา การณีให้ยาในปริมาณคงที่ และกรณีเปลี่ยนแปลงปริมาณยา โดยการเปรียบเทียบผลเฉลยกับตารางแสดงช่วงระดับฮอร์โมนปกติ ทำให้ได้ข้อสรุปดังนี้

สำหรับแบบจำลองผลเฉลยเชิงตัวเลข กรณีให้ยาในปริมาณคงที่และเปลี่ยนแปลงปริมาณยา ให้ผลเฉลยไปในทิศทางเดียวกัน นั่นคือ การรักษาด้วย 2 วิธีนี้จะทำให้ระดับฮอร์โมน T4 กลับสู่ช่วงปกติ (4.6-12 ไมโครกรัม/เดซิลิตร) ในเวลา 2-5 เดือนแรก และเข้าสู่สภาวะสมดุลในเดือนที่ 6 ซึ่งมีความหมายทางกายภาพคือ ต่อมไทรอยด์กลับมาทำงานปกติ ซึ่งจะใช้เวลาอย่างน้อย 6 เดือน สาเหตุที่ทำให้ผลเฉลยไปในทิศทางเดียวกันเพราะ โดยทั่วไปแพทย์ที่รักษาต่อมไทรอยด์คือ อายุแพทย์ที่รักษาโรคทั่วไป (อายุรแพทย์) จะจ่ายยาในปริมาณที่คงที่เพื่อการรักษาผู้ป่วย แต่สำหรับกรณีที่จ่ายยาเปลี่ยนแปลงปริมาณยาจะจ่ายโดยแพทย์ที่เชี่ยวชาญเฉพาะทาง เพื่อควบคุมระดับฮอร์โมนให้เหมาะสมกับผู้ป่วย สำหรับกรณีที่ไม่ให้ยาในการรักษา การวิเคราะห์กราฟผลเฉลยทำให้ทราบว่าระดับฮอร์โมน T4 มีแนวโน้มลดลงในช่วงแรก แต่ยังคงสูงกว่าช่วงปกติ (4.6-12 ไมโครกรัม/เดซิลิตร) หมายความว่าต่อมไทรอยด์มีการฟื้นตัวเองในบางส่วน แต่ยังคงผลิตฮอร์โมนออกมามากเกินความจำเป็นอยู่ ซึ่งอาจส่งผลเสียต่อระบบต่าง ๆ ในร่างกาย โดยกรณีที่ร้ายแรงที่สุดอาจส่งผลเสียต่อชีวิตได้

อย่างไรก็ตาม แบบจำลองผลเฉลยนี้เป็นเพียงค่าที่ประมาณขึ้น เวลาที่ใช้ในการรักษาจริงอาจใช้เวลานานกว่านี้ ขึ้นอยู่กับปฏิกิริยาเคมีในร่างกายเฉพาะตัวของแต่ละคน อายุ เพศ น้ำหนัก ลักษณะโภชนาการ และอื่น ๆ

## 4. สรุปและวิจารณ์

การวิจัยนี้ได้จำลองผลทางคอมพิวเตอร์ในตัวแบบเชิงคณิตศาสตร์เชิงฟังก์ชันไทรอยด์ สามารถนำมาใช้ประโยชน์ในการพยากรผู้เป็นโรคไทรอยด์เป็นพิษ โดยพบว่าสามารถพยากรณ์ทั้งผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาและผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการรักษา

กรณีที่ผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการรักษา พบว่าค่า T4 ที่ตรวจวัดในเลือดจะมีค่าสูงขึ้นหรือมากกว่าปกติ ซึ่งในที่นี้ค่าสูงสุด คือ 33.4449 μg/dL และร่างกายจะทำปฏิกิริยาปรับสมดุลฮอร์โมนส่งผลให้ระดับฮอร์โมนลดลงในเวลาต่อมา แต่ระดับฮอร์โมน T4 ยังคงสูงกว่าเกณฑ์มาตรฐาน

กรณีให้ยาปริมาณคงที่ตลอดการรักษา ระดับฮอร์โมน T4 จะลดระดับลงและเข้าสู่สภาวะสมดุลในระยะเวลาอย่างต่ำ 6 เดือน ซึ่งระดับฮอร์โมน T4 สูงสุด คือ 24.7199 μg/dL

กรณีให้ยาในระดับที่มีการเปลี่ยนแปลงปริมาณยาตามเวลา พบว่าผลที่ได้ผลไปในทิศทางเดียวกับการให้ยาในปริมาณคงที่ซึ่ งระดับฮอร์โมน T4 สูงสุด คือ 25.3681 μg/dL ระดับฮอร์โมน T4 ในกรณีให้ยาในปริมาณคงที่ลดระดับลงและเข้าสู่สภาวะสมดุลในระยะเวลาอย่างต่ำ 6 เดือน ดังรูปที่ 3, 4 และ 5

## 5. กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณ คุณพลางกูร โรจนอุดมวุฒิกุล ที่ชี้แนะวิธีการสืบค้นข้อมูลทางการแพทย์และตัวยา คุณพรรณรัตน์ บุษยพรรณพงศ์ ที่ให้ความรู้เกี่ยวกับการทำงานของต่อมไทรอยด์โดยละเอียด

## 6. References

[1] Simon, D.L., Lee, S.Y. and Braverman, L.E., 2016, Hyperthyroidism, Lancet 388: 906-918.

[2] Degon, M., Chipkin, S. R., Hollot, C. V., Zoeller, R. T and, Chait, Y., 2007, A computational model of the human thyroid, Math. Biosci. 212: 22-53.

[3] Balykina, Y.E., Kolpak, E.P. and Kotina, E.D., 2014, Mathematical model of thyroid function, Middle East J. Sci. Res. 19: 429-433.

[4] King, A. C., Billingham, J. and Otto, S. R., 2003, Differential Equation: Linear, Nonlinear, Ordinary, Partial, Cambridge University Press, Cambridge, 541 p.

[5] Azizi, F. and Malboosbaf, R., 2017, Long-term antithyroid drug treatment: A systematic review and meta- analysis, Thyroid 27: 1223-1231.

[6] Katagiri, R., Yuan, X., Kobayashi, S. and Sasaki, S., 2017, Effect of excess iodine intake on thyroid diseases in different populations: A systematic review and meta- analyses including observational studies, PLoS ONE 12(3): e0172733.

[7] Balamurugan, P., 2009, Mathematical Modeling and Dynamical Analysis of the Operation of the Hypothalamus-Pituitary-Thyroid (HPT) Axis in Autoimmune (Hashimoto' s) Thyroiditis, Doctoral Dissertation, Marquette University, Milwaukee, 67 p.

[8] Bahn, R. S., Burch H. B., Cooper, D. S., Garber, J. R., Greenlee, M. C., Klein, I., Laurberg, P., McDougall, I.R., Montori, V.M., Rivkees, S.A., Ross, D.S., Sosa, J.A. and

Stan, M.N., 2011 , Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: Management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists, Endoc. Pract. 17:456-520.