

สำนักหอสมุดกลาง พระจอมเกล้าลาดกระบัง

รายงานฉบับสมบูรณ์

แบบจำลองทางคณิตศาสตร์

ของ

กระบวนการควบคุมการสร้างเกล็ดเลือด

Mathematical Modeling

Of

Thrombocyteopoiesis Regulation

หัวหน้าโครงการวิจัย

กาญจนา คำนิงกิจ

ภาควิชาคณิตศาสตร์และวิทยาการคอมพิวเตอร์

คณะวิทยาศาสตร์ สถาบันเทคโนโลยีพระจอมเกล้าเจ้าคุณทหาร

ลาดกระบัง

เบอร์โทรศัพท์ 02-7373000 ต่อ 6195

RCH

QP

94

กA25ร

เลขหมู่.....

เลขทะเบียน.....73038

วัน,เดือน,ปี.....2.7.ค.ย. 2550

หน่วยงานที่รับผิดชอบงานวิจัย

คณะวิทยาศาสตร์

สถาบันเทคโนโลยีพระจอมเกล้าเจ้าคุณทหารลาดกระบัง

ถนนฉลองกรุง เขตลาดกระบัง

กรุงเทพฯ 10520

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ใด ๆ ภายใต้นามของสถาบันฯ  
ไม่ว่ากรณีใดๆทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ตัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีกรณีใช้ชื่อ

กช.กช.กช.  
i.....

โครงการวิจัย      แบบจำลองทางคณิตศาสตร์ของกระบวนการควบคุม  
การสร้างเกล็ดเลือด  
ผู้วิจัย              กาญจนา คำนึ่งกิจ ตำแหน่งอาจารย์ ระดับ 7  
หน่วยงาน            คณะวิทยาศาสตร์  
สถาบันเทคโนโลยีพระจอมเกล้าเจ้าคุณทหารลาดกระบัง

### บทคัดย่อ

การวิจัยนี้เป็นการสร้างแบบจำลองทางคณิตศาสตร์ของการทำงานของเกล็ดเลือด ซึ่งการสร้างเกล็ดเลือดต้องพิจารณาปริมาณของโปรตีน TPO และรวมถึงระบบการหน่วงเวลาด้วยการผลิตเกล็ดเลือดเริ่มขึ้นที่เซลล์ต้นกำเนิด หลังจากสร้างแบบจำลองแล้วทำการวิเคราะห์โดยใช้ทฤษฎีบทฮอว์ฟไบเฟอร์เคชัน เพื่อหาค่าเหมาะสมที่สุดของการหน่วงเวลา และในตอนท้ายมีการทดสอบการวิเคราะห์โดยใช้วิธีเชิงตัวเลขและการแสดงลักษณะกราฟ

Research Project    Mathematical Modeling of Thrombocyteopoiesis  
Regulation  
Researcher            Kanchana Kumnungkit  
Location              Faculty of Science,  
King Mong Kut Institute of Technology Lardkrabang

### Abstract

This research develops a nonlinear mathematical model of platelet regulation. The production of platelets by thrombopietin is on the stem cells with effective delay. Hopf bifurcation theorem is analyzed to find the critical delay time in this system. Finally, the system is simulated by numerical method and confirmed the results.

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า  
ไม่ว่ากรณีใดๆทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ตัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

## สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย	I
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ	II
สารบัญ	III
บทที่ 1 บทนำ	
1.1 ความสำคัญ ที่มาของปัญหาที่ทำวิจัย	1
1.2 วัตถุประสงค์ของโครงการวิจัย	1
1.3 ขอบเขตของโครงการวิจัย	2
1.4 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ	2
1.5 ระเบียบวิธีการวิจัย	2
1.6 ทฤษฎีหรือกรอบแนวความคิดของโครงการวิจัย	3
บทที่ 2 แบบจำลองทางคณิตศาสตร์ของเกล็ดเลือด และการวิเคราะห์	4
บทที่ 3 ผลการวิเคราะห์	13
บทที่ 4 สรุปและวิจารณ์	16
ภาคผนวก ก นิยามและทฤษฎีบทที่เกี่ยวข้อง	17
เอกสารอ้างอิง	26
ภาคผนวก ข สิ่งพิมพ์การเสนอผลงานการวิจัย	27

## บทที่ 1

### บทนำ

#### 1. ความสำคัญ ที่มาของปัญหาที่ทำการวิจัย

ในมนุษย์เราพบว่า กระบวนการการสร้างเลือดเกิดขึ้นที่ เซลล์ต้นกำเนิด (Stem Cell) ซึ่งกระบวนการการสร้างเลือดนั้นสามารถแบ่งได้เป็น 3 ประเภท คือ (1) การสร้างเม็ดเลือดแดง (2) การสร้างเม็ดเลือดขาว และ (3) การสร้างเกล็ดเลือด สำหรับโครงการวิจัยนี้สนใจพิเศษในเรื่องของการสร้างเกล็ดเลือด เพราะ ความสำคัญของเกล็ดเลือดมีหน้าที่เกี่ยวกับกลไกในการห้ามเลือด ช่วยหยุดการไหลของโลหิตเมื่อเส้นเลือดได้รับบาดเจ็บ ลักษณะของเกล็ดเลือด เป็น disc-shaped cell

จากความสำคัญของเกล็ดเลือดดังกล่าวทำให้ผู้วิจัยเห็นความสำคัญของกระบวนการควบคุมการสร้างเกล็ดเลือดของมนุษย์เรา และรวมถึงเมื่อศึกษาความสำคัญดังกล่าวแล้ว คาดว่าสามารถสร้างแบบจำลองทางคณิตศาสตร์ของกระบวนการการสร้างเกล็ดเลือดได้ และจากนั้นทำการวิเคราะห์ความสัมพันธ์ของกระบวนการการสร้างเกล็ดเลือดด้วยวิธีการนำทฤษฎีทางคณิตศาสตร์มาวิเคราะห์โดยพิจารณาเลียนแบบการทำงานของกระบวนการสร้างเกล็ดเลือดในร่างกายของคนเรา และผลที่ได้จากการจะสามารถนำไปใช้ให้เป็นประโยชน์ในทางการแพทย์ให้ได้ไม่มากนักน้อย ซึ่งการพิจารณาการสร้างเกล็ดเลือดในคนเราทั้งที่เป็นคนปกติทั่วไป และ คนไข้ที่เป็นโรคที่เกี่ยวข้องกับเกล็ดเลือด หรือการแข็งตัวของเลือด

#### 2. วัตถุประสงค์ของโครงการวิจัย

1. ศึกษาการทำงานของกระบวนการสร้างเม็ดเลือดในมนุษย์
2. สร้างแบบจำลองทางคณิตศาสตร์สำหรับกระบวนการสร้างเกล็ดเลือด
3. วิเคราะห์แบบจำลองทางคณิตศาสตร์ที่สร้างขึ้นด้วยทฤษฎีทางคณิตศาสตร์
4. หาคำตอบของระบบแบบจำลองที่สร้างขึ้นว่าต้องมีการปรับปรุงหรือไม่
5. นำวิธีการหาคำตอบด้วยวิธีเชิงตัวเลขมาตรวจสอบทฤษฎีที่สร้างขึ้น
6. สรุปผลที่ได้จากการวิเคราะห์ต่างๆ

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้าไม่ว่ากรณีใดๆทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

### 3. ขอบเขตของโครงการวิจัย

ศึกษากระบวนการการผลิตเกล็ดเลือดในคน และพัฒนาแบบจำลองทางคณิตศาสตร์ที่ใช้ในกระบวนการการผลิตนี้ จากนั้นทำการวิเคราะห์ด้วยทฤษฎีทางคณิตศาสตร์ และใช้วิธีการหาคำตอบเชิงตัวเลขเป็นการทดสอบ วิธีการวิเคราะห์ที่วิเคราะห์หรือ สร้างทฤษฎีใหม่ที่เกี่ยวข้องได้ และเมื่อได้ผลลัพธ์เรียบร้อยแล้ว สรุปผลที่ได้ และนำไปประยุกต์ใช้ในชีวิตจริงว่าจะทำอย่างไร หรือนำไปใช้ประโยชน์อย่างไร

### 4. ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับการวิจัย

เนื่องจากในทางการแพทย์พบว่ามีคนไข้บางรายที่เป็นโรคที่เกี่ยวกับเกล็ดเลือด หรือ โรคใดๆ ที่เกี่ยวข้องกับการแข็งตัวของเลือด ซึ่งพบว่าถ้ามีวิธีการ การสร้างแบบจำลองทางคณิตศาสตร์มาจำลองการทำงานของขบวนการการสร้างหรือผลิตเกล็ดเลือดดังกล่าวได้ และถ้าใช้วิธีการทางคณิตศาสตร์ที่สามารถหาค่าพารามิเตอร์ที่เหมาะสม หรือหาค่าพารามิเตอร์ในกรณีต่างๆ ที่เป็นเหตุเป็นผลได้ ซึ่งจะทำให้ประหยัดเวลาหรือสามารถคาดคะเนเหตุการณ์ที่จะเกิดขึ้นล่วงหน้าได้ ทำให้ทางการแพทย์นำไปใช้เป็นประโยชน์ในการจะให้ยากับคนไข้ เพื่อกระตุ้นการผลิตเกล็ดเลือดให้เป็นไปตามผลการวิเคราะห์ที่ได้มาจากวิธีการทางคณิตศาสตร์ได้ ซึ่งจะเห็นว่าเป็นตัวอย่างหนึ่งของการนำวิธีการทางคณิตศาสตร์มาใช้กับทางการแพทย์

### 5. ระเบียบวิธีการวิจัย

1. ศึกษาค้นคว้าเกี่ยวกับกระบวนการการผลิตเกล็ดเลือดจากระบบจริงในการสร้างเกล็ดเลือดในมนุษย์
2. หาแบบจำลองทางคณิตศาสตร์ที่ทำมาแล้วในเรื่องของการผลิต/สร้าง เกล็ดเลือดในมนุษย์ หรือในสัตว์เลือดอุ่นทั่วไป
3. พัฒนาแบบจำลองทางคณิตศาสตร์ที่ใช้กับกระบวนการควบคุมการสร้างเกล็ดเลือด
4. วิเคราะห์แบบจำลองที่ได้ด้วยการนำทฤษฎีทางคณิตศาสตร์มาประยุกต์ใช้แบบจำลองนี้

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่าจะกรณีใดๆทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

5. สร้างทฤษฎีที่เกี่ยวข้องกับแบบจำลองทางคณิตศาสตร์ที่เกี่ยวกับกระบวนการก่อสร้าง  
เกิดขึ้นในมนุษย์
6. ใช้วิธีการหาคำตอบเชิงตัวเลขเป็นการตรวจสอบทฤษฎีที่สร้างขึ้นใหม่นี้
7. วิเคราะห์ผลลัพธ์ที่ได้จากข้อ 6 เปรียบเทียบกับทฤษฎีที่สร้างขึ้นในข้อ 5
8. วิเคราะห์และสรุปผล

## 6. ทฤษฎีหรือกรอบแนวความคิดของโครงการวิจัย (ภาคผนวก)

Bifurcation Analysis

1. The Equilibrium Point
2. The Routh-Hurwitz Criteria
3. Limit cycle



เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า  
ไม่ว่ากรณีใดๆทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ตัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

## บทที่ 2

### แบบจำลองทางคณิตศาสตร์ของเกล็ดเลือด และการวิเคราะห์

หากนึกถึงเซลล์เม็ดเลือด น้อยคนนักที่จะไม่รู้จัก แต่ในขณะที่ผู้คนทั่วไปรู้จัก เซลล์เม็ดเลือดกันเป็นอย่างดี แต่กลับมีคนจำนวนน้อยมากที่รู้จัก "ไขกระดูก" ไขกระดูกหลายคนคงจะคุ้นเคยและได้ยินอยู่บ่อยๆ เพราะอย่างน้อยคงต้องมีส่วนเกี่ยวข้องกับอะไรสักอย่างกับกระดูก แต่ถ้าถามถึงความเข้าใจในหน้าที่และความสำคัญของไขกระดูกนั้น น้อยคนนักที่จะรู้จักหรือตอบได้ ไม่ใช่เพราะไขกระดูกสำคัญน้อยกว่าส่วนอื่นๆ ของร่างกาย แต่อาจเป็นเพราะหน้าที่และความสำคัญของไขกระดูกนั้นอยู่ในตำแหน่งเบ้องลึกเบื้องหลังจนบางครั้งเราไม่ได้นึกถึง ผู้คนส่วนใหญ่ก็จะนึกไม่ค่อยออกถึงหน้าที่และความสำคัญของไขกระดูก ทั้งที่ไขกระดูกนั้นมีหน้าที่ และความสำคัญอย่างยิ่งยวดต่อเซลล์เม็ดเลือด เพราะทำหน้าที่สร้างเซลล์เม็ดเลือดที่หล่อเลี้ยงชีวิตพวกเราทุกคน ไม่ว่าจะเป็นเม็ดเลือดแดงที่ทำหน้าที่นำออกซิเจนไปเลี้ยงส่วนต่างๆ ของร่างกาย เม็ดเลือดขาวที่ทำหน้าที่เป็นภูมิคุ้มกันโรค หรือแม้กระทั่งเกล็ดเลือดที่ช่วยให้เลือดมีความแข็งตัว ล้วนมีต้นกำเนิดจาก "ไขกระดูก" ทั้งสิ้น

ส่วนเหตุผลที่ต้องการอธิบายถึงเรื่องของไขกระดูกนั้น ก็เพราะการรักษาโรคบางโรค เช่น มะเร็งหรือโรคเกี่ยวกับเลือดบางอย่าง เมื่อรักษาด้วยเคมีบำบัดหรือรังสีรักษาแล้ว ร่างกายไม่ตอบสนองต่อการรักษานั้น แพทย์ก็จะใช้วิธีการ "ปลูกถ่ายไขกระดูก" ร่วมกับการรักษา เพราะการใช้รังสีหรือเคมีในการรักษา นอกจากจะเป็นการฆ่าเซลล์มะเร็งแล้ว ก็ยังเป็นการฆ่าเม็ดเลือดปกติไปด้วย การปลูกถ่ายไขกระดูก จึงเป็นทางออกของการรักษา เพื่อช่วยเพิ่มปริมาณไขกระดูกให้กับร่างกาย เพราะเมื่อไขกระดูกมีมากขึ้น ก็จะสร้างเซลล์เม็ดเลือดให้มีปริมาณที่สมดุล ในบรรดาอวัยวะมากมายที่ประกอบขึ้นมาเป็นมนุษย์นั้น มีหลายอวัยวะที่ขาดหรือพิการไปแต่ยังดำรงชีวิตอยู่ได้ เช่น กระดูกแขนขา ตา หู ม้าม และอวัยวะกลุ่มที่ขาดไม่ได้เลย เพราะจะทำให้เสียชีวิต อาทิเช่น หัวใจ ปอด ตับ รวมทั้งไขกระดูกด้วย แต่ไขกระดูกเป็นอวัยวะที่คนรู้จักน้อยหรือไม่รู้จักเลย บ้างก็คงรู้จัก แต่ผิวเผินว่ามันคงเป็นส่วนหนึ่งของกระดูก แต่ส่วนใหญ่คงไม่รู้ว่าปราศจากไขกระดูกเสียแล้ว ชีวิตจะดำรงต่อไปไม่ได้

ถ้าอย่างนั้นไขกระดูกคืออะไรเล่า?

ตอนที่เรายังอยู่ในวัยเด็กหรือยังเป็นทารกอยู่นั้น จะมีการสร้างเม็ดเลือด

(Hematopoiesis) ภายในไขกระดูกเกือบทุกแห่งที่มีกระดูกอยู่รวมทั้งกระดูกแขนขา แต่

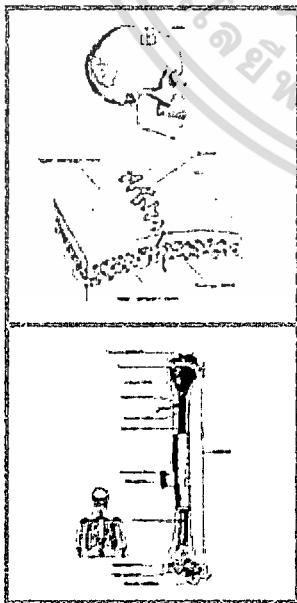
เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่าจะกรณีใดๆทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

พอเราเติบโตเป็นผู้ใหญ่หน้าที่ของการสร้างเม็ดเลือด จะเหลือเพียงกระดูกบางส่วนคือ กระดูกสันหลัง ซีโครง กระดูกหน้าอก เขิงกราน สะบัก กะโหลกศีรษะ และส่วนปลายของ กระดูกต้นแขนและต้นขา ส่วนไขกระดูกที่เหลือจะมีแต่ไขมัน

ไขกระดูก (Bone Marrow) แบ่งออกเป็น 2 ชนิดคือ

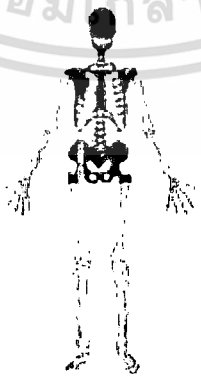
1. ไขกระดูกแดง (Red Marrow) ประกอบด้วยเนื้อเยื่อที่ผลิตเม็ดเลือด (Myeloid Tissue) อย่างแข็งขัน สีแดงที่ปรากฏขึ้นเป็นผลจากสีของเม็ดเลือดแดง ภายในไขกระดูกแดงจะประกอบด้วยเซลล์เม็ดเลือดในระยะต่างๆ เนื้อเยื่อไขมันและเซลล์เม็ดเลือดขาว ชนิดหนึ่งคือ แมคโครฟาจ (Macrophage) เม็ดเลือดที่สร้างจากไขกระดูกแดง มีทั้งเม็ดเลือดแดง (Red Blood Cell) เม็ดเลือดขาว (White Blood Cell) และเกล็ดเลือด (Platelet) ตอนที่ยังเป็นเด็กอยู่นั้นยังมีไขกระดูกแดงอยู่ในกระดูกทุกแห่ง แต่พอโตขึ้นไขกระดูกที่ยังผลิตเม็ดเลือด ส่วนใหญ่จะเป็นกระดูกชนิดแบนราบ (Flat Bone) เช่น กระดูกเขิงกราน

2. ไขกระดูกเหลือง (Yellow Bone Marrow) ที่เป็นสีเหลืองก็เพราะมันเป็นโถงกักเก็บไขมัน แต่บางครั้งอาจจะเป็นสีแดงและจะผลิตเม็ดเลือดในกรณีที่ว่าร่างกายขาดแคลนเม็ดเลือดจนต้องลงแรงช่วย ไขมันที่สะสมอยู่ในไขกระดูกเหลืองนี้จะทำหน้าที่เป็นชุมพลังสะสมทางเคมีที่สำคัญ ไขกระดูกเหล่านี้จะอยู่ในโพรงกระดูก (Medullary Bone) ซึ่งจะอยู่ภายในท่อนกระดูกส่วนกลาง (Diaphysis)



ภาพประกอบ 2 (บน) ภายใน

ภาพประกอบ 3 ไขกระดูกแดงของ ผู้ใหญ่จะอยู่ตามกระดูกแบนราบที่ ปรากฏเป็นเส้นทึบ



มีปัจจัยหลายอย่างที่ทำให้เกิดความเสียหายต่อไขกระดูก จนมีชีวิตต่อไปลำบากหรือไม่ได้เลย เช่น ภาวะโลหิตจาง อันเป็นความเสียหายที่เกิดขึ้นเนื่องจากการฉายรังสีเอกซ์หรือแกมมา ทำให้ไขกระดูกหยุดสร้างเม็ดเลือดแดงซึ่งเป็นภัยต่อชีวิตมาก

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่ากรณีใดๆทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

กระดูกพรุนเหมือนฟองน้ำ  
(Spongy Bone หรือ  
Cancellous Bone) นั้นจะมีไข  
กระดูกแทรกอยู่

(ล่อง) โพรงกระดูก  
(Medullary Cavity) จะเป็น  
ที่อยู่ของไขกระดูกเหลือง ส่วนที่  
เป็น Spongy Bone จะมีไข  
กระดูกแดง

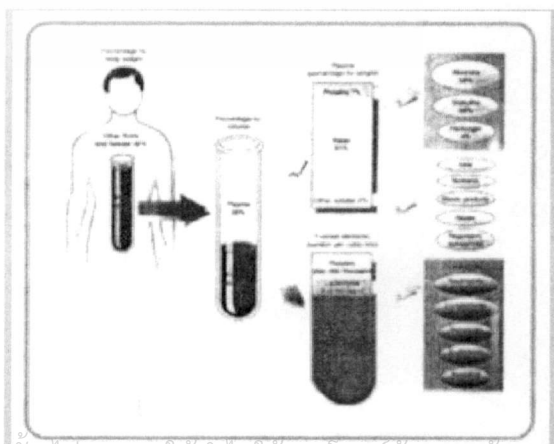
นอกจากนั้นถ้าหากไขกระดูกไม่สร้างเม็ดเลือดขาวก็  
เปรียบเหมือนร่างกายที่ขาดทหารป้องกันประเทศ  
เพราะเม็ดเลือดขาวคอยต่อสู้เชื้อโรค ขณะที่เม็ดเลือด  
แดงทำหน้าที่ขนส่งออกซิเจนไปทั่วทั้งร่างกาย และขน  
ของเสียจากอวัยวะต่างๆ ไปทำลาย อีกทั้งเกล็ดเลือดที่  
ขาดไปก็ทำให้เลือดไม่ยอมแข็งตัว เวลา

เลือดออกจากมีดบาดหรืออะไรก็ตาม หลายต่อหลาย  
ภาวะที่ทำลายไขกระดูกหมายถึงชีวิตที่จะปิดฉากลง  
แต่ปัจจุบันนี้มีทางช่วยเหลือแล้วจากการปลูกถ่ายไข  
กระดูก  
ลักษณะของไขกระดูกจะเป็นสารเหลวข้นคล้ายเจล  
แต่เป็นอวัยวะที่พัฒนามาจนเป็นองค์กรที่สลับซับซ้อน  
สอดแทรกอยู่ตามช่องว่างในกระดูก (Trabecular  
Bone) ภายในมีเส้นเลือดมาหล่อเลี้ยงมากมาย

#### ส่วนประกอบของเลือด

ในภาพประกอบท่านผู้อ่านจะเห็นว่า เมื่อคิดเป็นร้อยละของน้ำหนักตัวเราแล้วเลือดจะมี  
น้ำหนักจากร้อยละ 8 ของน้ำหนักตัว แต่ถ้านำเลือดมาวิเคราะห์ตามปริมาตรแล้ว ร้อยละ  
55 จะเป็นน้ำเหลือง (Plasma) ส่วนอีกร้อยละ 45 จะเป็นเม็ดเลือดและส่วนอื่นๆ ที่ไม่ใช่  
น้ำเหลือง สำหรับร้อยละ 45 อันเป็นส่วนเม็ดเลือดนั้น ส่วนใหญ่ร้อยละ 50 จะเป็นเม็ด  
เลือดแดง ส่วนร้อยละ 5 ที่เหลือจะเป็นเม็ดเลือดขาว เกล็ดเลือด ซึ่งหากวิเคราะห์ย่อย  
ต่อไป ก็พบว่าในร่างกายคนปกติจะมี

- เกล็ดเลือด 250,000-400,000 เกล็ดต่อ 1 ลูก  
บาศก์มิลลิเมตร
- เม็ดเลือดแดง 4.2-6.2 ล้านเม็ดต่อ 1 ลูกบาศก์  
มิลลิเมตร
- เม็ดเลือดขาว 5,000-9,000 เม็ดต่อ 1 ลูก  
บาศก์มิลลิเมตร ทั้งนี้จะมีเม็ดเลือดขาวชนิดต่างๆ  
โดยประมาณคือ



เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับกรใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่นิยมนำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า  
ไม่ว่ากรณีใดๆทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

- เม็ดเลือดขาวชนิด นิวโทรฟิล ร้อยละ 60-70
- ลิมโฟไซต์ ร้อยละ 20-25
- โมโนไซต์ ร้อยละ 3-8
- อีโอซิโนฟิล ร้อยละ 2-4
- เบซิฟิล ร้อยละ 0.5-1

ภาพประกอบแสดงสัดส่วนต่างๆ ของเลือด  
ร่างกาย

กำเนิดและพัฒนาการของเม็ดเลือด

การศึกษาเกี่ยวกับเซลล์เม็ดเลือดซึ่งเป็นเซลล์ที่สำคัญในการดำรงชีวิตของมนุษย์ คือสาขาวิชาโลหิตวิทยา (Hematology) เม็ดเลือดแบ่งง่ายๆ เป็นเม็ดเลือดแดง เม็ดเลือดขาว และเกล็ดเลือด ซึ่งไหลเวียนอยู่ในกระแสโลหิต ส่วนใหญ่จะมีต้นกำเนิดจากไขกระดูกจำนวนแตกต่างกัน อัตราส่วนและจำนวนของแต่ละเซลล์ในไขกระดูกและที่อยู่ในกระแสเลือดก็ต่างกัน อีกทั้งยังต่างกันไปในแต่ละบุคคลด้วย

เม็ดเลือดขาว

เม็ดเลือดขาวมีชื่อภาษาแพทย์ว่า ลูโคไซต์ (Leukocyte) ซึ่งมีรากศัพท์คือ Leuko ซึ่งแปลว่า ขาว ร่างกายเรามีเม็ดเลือดขาวหลายชนิด โดยมีเซลล์ต้นกำเนิดเดียวกันคือ Pluripotential Stem Cell จากนั้นก็จะเจริญต่อไปอีกหลายเซลล์จนแยกสายออกเป็น

1. เม็ดเลือดขาวชุด Granulocytes ซึ่งภายในไขกระดูกจะมีเม็ดเลือดขาวที่ค่อยๆ เจริญเติบโตเป็นรุ่นเป็นประเภท โดยเซลล์อ่อนสุดคือ Myeloblast ซึ่งจะเจริญไปเป็น Promyelocyte Myelocyte Metamyelocyte Band form และ Segmented Form ตามลำดับ เซลล์เหล่านี้ปกติจะอยู่ในไขกระดูก จะมีแต่รุ่น Band และ Segmented Form ในกระแสโลหิต ถ้าหากมีเซลล์รุ่นอ่อนกว่านั้นปรากฏในกระแสโลหิตแล้วก็มักจะแสดงถึงภาวะผิดปกติ เช่น มีสิ่งกระตุ้นให้ตัวอ่อนออกมาในกระแสเลือดหรือมีการติดเชื้อ หรือเป็นมะเร็งเม็ดเลือดขาว

เซลล์ตั้งแต่ในระบบนี้คือ นิวโทรฟิล (Neutrophil) มีหน้าที่ต่อสู้และทำลายเชื้อโรค โดยเฉพาะอย่างยิ่งแบคทีเรีย ดังนั้นถ้ามีเม็ดเลือดขาวในระบบนี้น้อยเกินไปก็จะติดเชื้อง่าย ในทางตรงข้าม ถ้ามีมากไปก็แสดงถึงการติดเชื้อเฉียบพลัน เช่น ไข้ดั่งอักเสบ การติดเชื้อในกระแสเลือด การนับเม็ดเลือดจึงช่วยในการวินิจฉัย ส่วนอีโอซิโนฟิล (Eosinophil) จะมีมากกว่าปกติเวลามีพยาธิในร่างกายหรือในคนที่ภูมิแพ้

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่าจะกรณีใดๆทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

เลือดมีความสำคัญต่อชีวิตเนื่องจากทำหน้าที่หลายอย่างที่ทำให้ชีวิตดำรงอยู่ได้ เช่น

1. ระบบการขนส่ง ออกซิเจน อาหาร ภูมิต้านทาน โปรตีน ระบบป้องกันตัวเอง การทำลายของเสีย
2. ระบบป้องกันด้วยระบบภูมิคุ้มกัน
3. ควบคุมความสมดุลของร่างกาย โดยการควบคุมอุณหภูมิของร่างกาย

Platelets: เกิดเลือด มีขนาดเล็กมากมีรูปร่างเป็นแผ่นแบน ไม่มี นิวเคลียส สร้างจากไขกระดูก บริเวณที่มีบาดแผลจะมีเกล็ดเลือดจำนวนมาก เพื่อทำหน้าที่สำคัญเกี่ยวกับการแข็งตัวของเม็ดเลือด

ก่อนที่จะสร้างแบบจำลองทางคณิตศาสตร์ของการทำงานของเกล็ดเลือดนั้นต้องพิจารณา แบบจำลองทางคณิตศาสตร์ที่ผ่านมามีหรือไม่ และเป็นอย่างไร ซึ่งพบว่า Santillan และพวก [15] ได้ศึกษาแบบจำลองทางคณิตศาสตร์ของเกล็ดเลือดและอัตราการบั่นทอน(สลาย) ของเกล็ดเลือดด้วยค่าต่างๆ มากมาย และนอกจากนี้พวกเขาได้ศึกษาพฤติกรรม การแกว่งไกวของการเกิดขึ้นของเกล็ดเลือด แต่พวกเขาไม่ได้พิจารณาค่าความหน่วงของเวลา ในการวิจัยนี้จะนำเรื่องการหน่วงของเวลามาคิดรวมกับการผลิตของเกล็ดเลือดโดยพิจารณาความสัมพันธ์ของการผลิตเกล็ดเลือดกับโปรตีน TPO (thrombopoietin) นั้นเอง ซึ่งให้จำนวนการเกิดของเกล็ดเลือดเป็นไปตามความสัมพันธ์ดังนี้  $\frac{ax}{b+x}$  เมื่อ  $x$  คือ ปริมาณของเกล็ดเลือด โดยพิจารณาค่าความน่าจะเป็นของการเกิดของเกล็ดเลือดที่สัมพันธ์กับกับฮอร์โมน TPO โดยที่สมการการผลิตเกล็ดเลือดคือ

$$\frac{dx}{dt} = \frac{\alpha y}{\beta + y} - \mu_1 x \quad (1)$$

และจะพบว่าการเปลี่ยนแปลงของปริมาณอัตราส่วนของฮอร์โมน TPO ที่อยู่ในวงจรของการผลิตคือ

$$\frac{dy}{dt} = A - \frac{\alpha xy}{b+x} - \mu_2 y \quad (2)$$

เมื่อ  $y$  คือปริมาณของโปรตีน TPO และค่าอื่นๆ  $A, \alpha, \beta, a, b, \mu_1$  และ  $\mu_2$  คือค่าของพารามิเตอร์ต่างๆ

ดังนั้นแบบจำลองทางคณิตศาสตร์ของการผลิตเกล็ดเลือดที่ต้องการคือ ระบบสมการที่ประกอบด้วยสมการ (1) และ (2) นั้นเอง ซึ่งก่อนที่จะพิจารณาพจน์ของการหน่วงเวลาในโปรตีนฮอร์โมน TPO นั้น ต้องหาค่าที่เสถียรสำหรับระบบสมการก่อน ซึ่งจะได้  $x_s = \frac{y_s}{(\beta + y_s) \mu_1}$

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้าไม่ว่ากรณีใดๆทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

และ  $y_s = \frac{A}{\frac{ax_s}{b+x_s} + \mu_2}$  จากค่าที่เถียรนี้พิจารณาในพจน์ของ ความสัมพันธ์ของจำนวน

การเกิดของเกล็ดเลือดเป็นไปตามฟังก์ชัน  $\frac{ax}{b+x}$  พบว่าสามารถทราบถึงค่าความเป็นไปได้ของตัวแปร  $x$  และค่าพารามิเตอร์  $a, b$  ได้นั่นเอง

พิจารณาการใส่ค่าหน่วยเวลาในสมการการเกิดของเกล็ดเลือดในพจน์ของ โปรตีน ฮอริโมน TPO ( $y$ ) ดังนั้นในระบบสมการที่ได้นั้น สมการที่เปลี่ยนแปลงคือ สมการที่ (1) ซึ่งจะเปลี่ยนใหม่ได้เป็น

$$\frac{dx}{dt} = \frac{\alpha(y - \tau)}{\beta + (y - \tau)} - \mu_1 x \quad (3)$$

เมื่อ  $\tau$  คือ ค่าหน่วยเวลา

สรุปได้ว่าระบบสมการของ แบบจำลองทางคณิตศาสตร์ของกระบวนการควบคุมการสร้างเกล็ดเลือด คือ สมการ (2) และ (3)

### การวิเคราะห์

จากระบบสมการที่ประกอบด้วยสมการ (2) และ (3) นำมาหาสมการลักษณะเฉพาะจะได้

$$\lambda^2 + p\lambda + q + re^{-\lambda\tau} = 0 \quad (4)$$

เมื่อ

$$p = \left( \alpha\mu_1 - \frac{ax}{b+x} + \mu_2 \right) \quad (5)$$

$$q = \left( \alpha\mu_1 \right) \left( \frac{ax}{b+x} + \mu_2 \right) \quad (6)$$

$$r = -\alpha \frac{y}{\beta + y} \quad (7)$$

การวิเคราะห์สมการลักษณะเฉพาะนั้นแบ่งออกเป็น 2 กรณีคือ กรณีที่  $\tau = 0$  และ

$\tau \neq 0$

กรณีที่ 1  $\tau = 0$  ดังนั้นสมการที่ (4) จะได้เป็น

$$\lambda^2 + p\lambda + (q+r) = 0 \quad (8)$$

จากสมการที่ได้นี้หาค่าของ  $\lambda$  ที่ทำให้สมการเป็นจริงจะได้

$$\lambda = \frac{-p \pm \sqrt{p^2 - 4(q+r)}}{2} \quad (9)$$

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น 2. มอนูญาดให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้าไม่ว่ากรณีใดๆทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ตัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

เพื่อให้เป็นไปตามทฤษฎีบทของ Hopf Bifurcation พิจารณารากของสมการที่เป็นจำนวนจริงลบ  
จะได้

$$p > 0 \text{ และ } 0 < (q+r) < p^2 \quad (10)$$

กรณีที่ 2  $\tau \neq 0$  ดังนั้นต้องพิจารณาค่าในสมการที่ (4) และเพื่อให้สะดวกต่อการวิเคราะห์  
และเป็นไปตาม ทฤษฎีบทของ Hopf Bifurcation โดยกำหนดให้  $\lambda = i\omega$  ดังนั้นรากของสมการ  
ที่ (4) จะได้เป็น

$$-\omega^2 + p\omega i + q + re^{-i\omega\tau} = 0 \quad (11)$$

จาก Euler's Method สามารถนำมาประยุกต์ใช้ในสมการที่ (11) ซึ่งจะได้

$$-\omega^2 + q + r \cos \omega\tau = 0 \quad (12)$$

$$p\omega - r \sin \omega\tau = 0 \quad (13)$$

นำสมการ (12) และ (13) ยกกำลังสอง และนำสมการทั้งสองมาบวกกันจะได้

$$\omega^4 + (p^2 - 2q)\omega^2 + q^2 - r^2 = 0 \quad (14)$$

จากสูตรของการหารากของสมการ จะได้

$$\omega^2 = \frac{-(p^2 - 2q) \pm \sqrt{(p^2 - 2q)^2 + 4(r^2 - q^2)}}{2} \quad (15)$$

จากสมการที่ (15) พบว่า รากของสมการที่เป็นบวกหนึ่งรากเมื่อมีเงื่อนไขดังนี้

$$(p^2 - 2q)^2 + 4(r^2 - q^2) > (p^2 - 2q) \quad (16)$$

ดังนั้นสามารถสรุปได้ว่า สมการที่ (4) มีรากของสมการอย่างน้อย 1 คู่ที่เป็นจำนวนเชิงซ้อน และเป็นจริงตามทฤษฎีของ Hopf Bifurcation (ภาคผนวก) นอกจากนี้สามารถหาค่าความหน่วงของเวลาได้เป็นสมการดังนี้

$$\tau_j = \frac{1}{\omega} \arctan\left(\frac{p^2 \omega^2}{\omega^2 - q}\right) + \frac{2j\pi}{\omega}; j = 0, 1, 2, \dots \quad (17)$$



เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่ากรณีใดๆทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ตัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

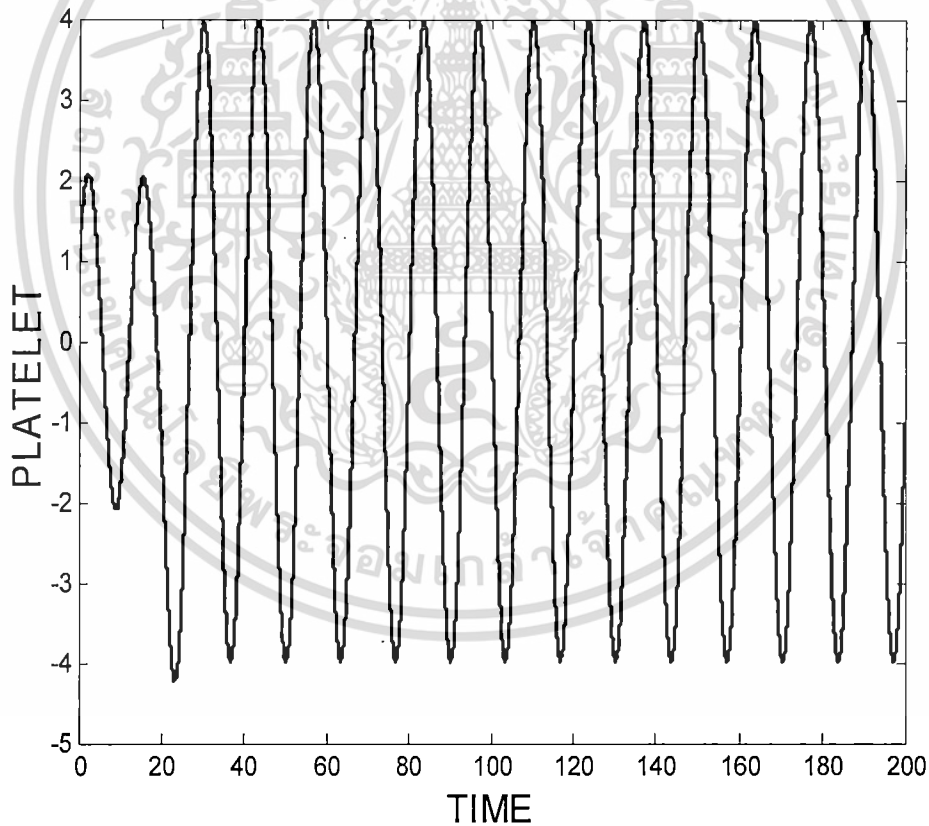
### บทที่ 3

#### ผลการวิเคราะห์

การตรวจสอบผลการวิเคราะห์จากการวิเคราะห์ในบทที่ 2 ว่าถูกต้องหรือไม่นั้นในที่นี้จะให้วิธีเชิงตัวเลขโดยการเขียนโปรแกรมในการจำลองแบบการทำงานของเกล็ดเลือดเทียบกับเวลา ซึ่งจากการวิเคราะห์ในบทที่ 2 และ ทฤษฎีของ Hopf Bifurcation พบว่าสามารถจำแนกการจำลองแบบ ของกระบวนการควบคุมการสร้างเกล็ดเลือด นั้นแบ่งได้เป็น 3 กรณีด้วยกันคือ กรณีที่ค่าความหน่วงของเวลาเป็นไปตามสมการ (17) ซึ่งกำหนดให้เป็นกรณีที่ ค่าของความหน่วงของเวลาเป็น  $\tau_0$  เป็นกรณีที่ 1 และกรณีที่ 2 คือ  $\tau < \tau_0$  และ กรณีสุดท้ายคือ  $\tau > \tau_0$

#### กรณีที่ 1

เมื่อ  $\tau_0 = 0.478$  จะได้



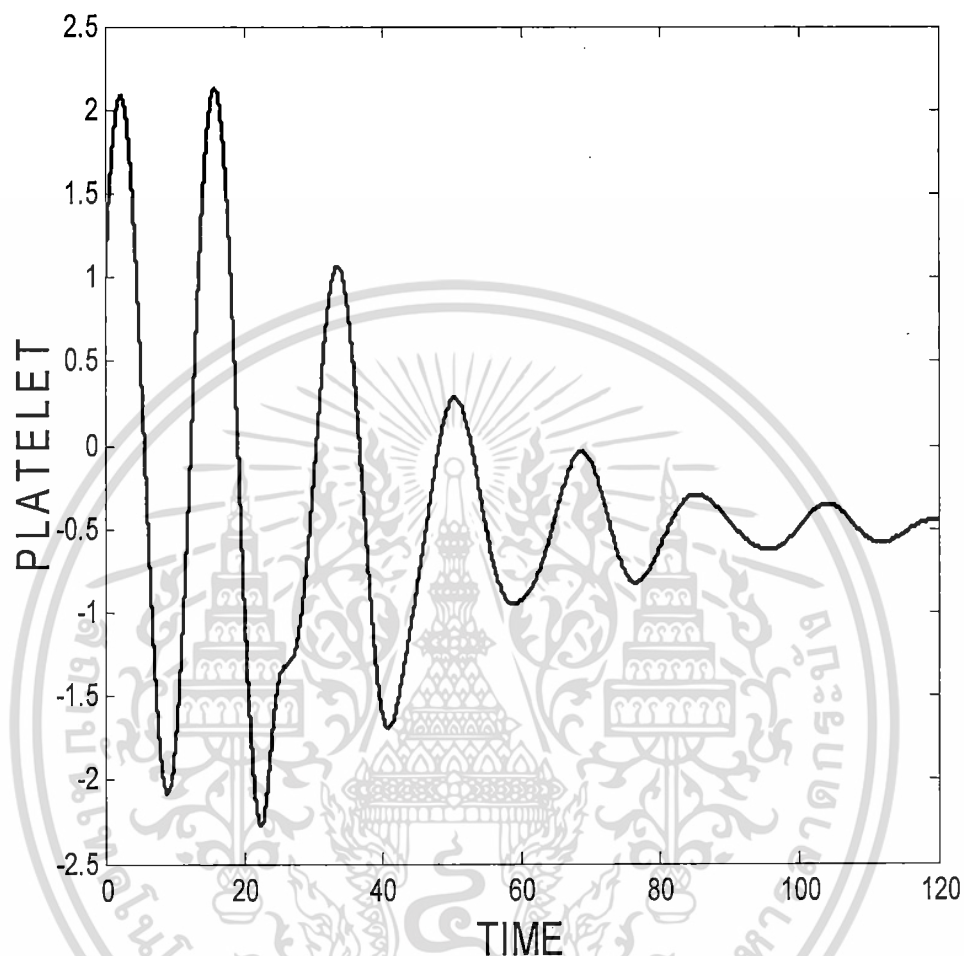
แสดงความสัมพันธ์ระหว่างเกล็ดเลือดและเวลา

เมื่อ  $\tau = \tau_0 = 0.478$

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า  
ไม่ว่ากรณีใดๆทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

## กรณีที่ 2

$\tau < \tau_0$  เมื่อ  $\tau = 0.25 < \tau_0 = 0.478$  จะได้



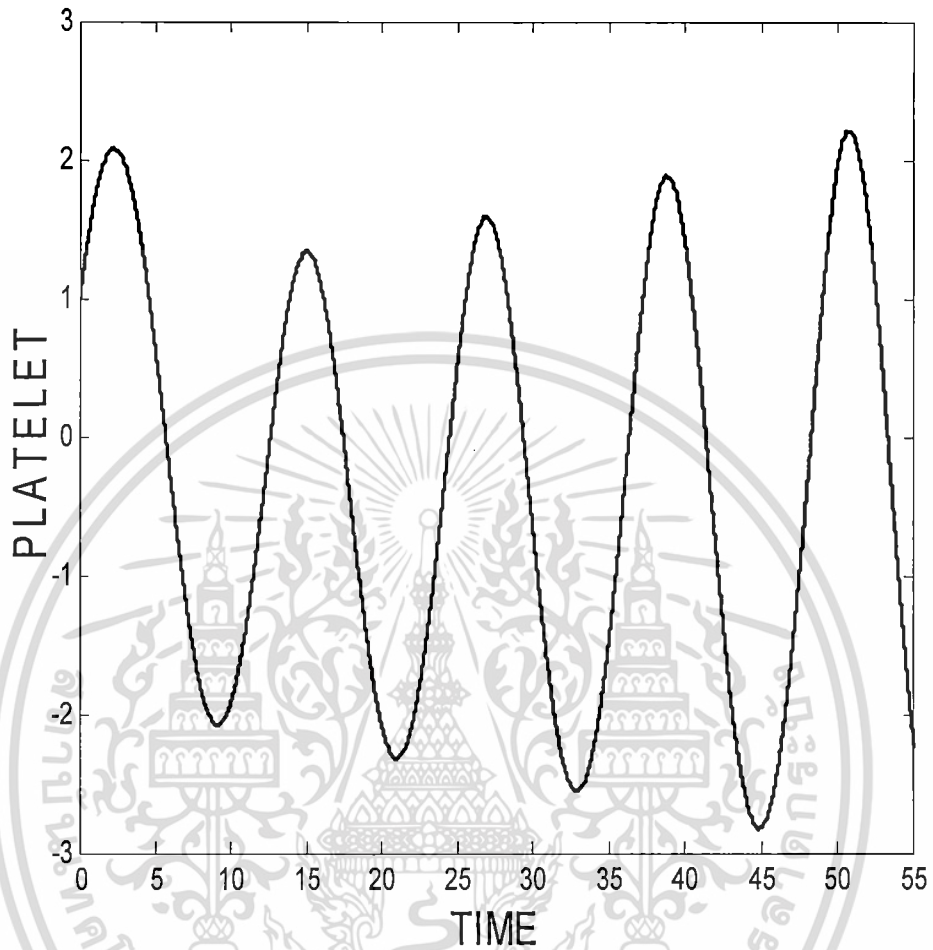
แสดงความสัมพันธ์ระหว่างเกล็ดเลือดและเวลา

เมื่อ  $\tau = 0.25 < \tau_0 = 0.478$

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า  
ไม่ว่ากรณีใดๆทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

## กรณี 3

$$\tau > \tau_0 \text{ เมื่อ } \tau_0 = 0.478 > \tau = 1.025$$



แสดงความสัมพันธ์ระหว่างเกล็ดเลือดและเวลา

$$\text{เมื่อ } \tau_0 = 0.478 > \tau = 1.025$$

จากกราฟที่ได้พบว่าเป็นไปตามทฤษฎีบทของ Hopf Bifurcation ที่ต้องการ และสามารถ  
ใช้ bifurcation จากสมการ (17) ได้นั่นเอง

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า  
ไม่ว่ากรณีใดๆทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

## บทที่ 4

### สรุปและวิจารณ์

การวิจัยนี้เป็นการการสร้างแบบจำลองทางคณิตศาสตร์ของกระบวนการควบคุมการ  
สร้างเกล็ดเลือดซึ่งการสร้างเกล็ดเลือดต้องพิจารณาปริมาณของโปรตีน TPO และรวมถึงระบบ  
การหน่วงเวลาด้วย การผลิตเกล็ดเลือดเริ่มขึ้นที่เซลล์ต้นกำเนิด หลังจากสร้างแบบจำลองแล้วทำ  
การวิเคราะห์โดยใช้ทฤษฎีบทฮอว์ทิง-โบลเฟอร์-เคชัน เพื่อหาค่าเหมาะสมที่สุดของการหน่วงเวลา  
และในตอนท้ายมีการทดสอบการวิเคราะห์โดยใช้วิธีเชิงตัวเลขและการแสดงลักษณะกราฟ ซึ่ง  
แสดงไว้ในบทที่ 3 จากการศึกษาวิเคราะห์ที่ได้สามารถสรุปเป็นทฤษฎีบทสำหรับกระบวนการ  
ควบคุมการสร้างเกล็ดเลือดที่พิจารณาหาความหน่วงของเวลาที่เหมาะสมได้ดังนี้

#### ทฤษฎีบท

กำหนดให้  $\tau_0$  ที่เป็นไปตามสมการที่ (17) ถ้า  $p > 0$  และ  $0 < (q+r) < p^2$  แล้วจุด  
สมดุล  $(x_s, y_s)$  ของระบบสมการ (2) และ (3) เป็นจุดเสถียรเมื่อ  $\tau < \tau_0$  เป็นจุดไม่เสถียรเมื่อ  
 $\tau > \tau_0$  และเป็นโบลเฟอร์เคชัน (bifurcation) ที่  $\tau_0$

จากการทดสอบการวิเคราะห์ด้วยวิธีเชิงตัวเลขนั้นพบว่า ค่าพารามิเตอร์ และ ค่าของตัว  
แปรต่างๆ รวมถึงค่าของความหน่วงของเวลานั้นจะเป็นค่าที่สามารถบอกถึงปริมาณของโปรตีน  
TPO และการทำงานของเกล็ดเลือดที่มีความสัมพันธ์กัน ซึ่งถ้าค่าของการสังเกตอยู่ในช่วง  
ระหว่างค่าที่เป็นไปตามทฤษฎีบทข้างต้นพบว่า ถ้ามีการกระตุ้น หรือควบคุมให้โปรตีน TPO อยู่  
ในช่วงแล้วพบว่าค่าความหน่วงเวลาที่เหมาะสม (ค่าโบลเฟอร์เคชัน) จะทำให้การทำงานอยู่ใน  
ลักษณะที่เป็นวงจำกัดอยู่ตลอดเวลา หรือถ้าในทางการแพทย์หรือการปฏิบัติแสดงว่าสามารถ  
ควบคุมการทำงานของเกล็ดเลือดได้นั่นเอง



เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า  
ไม่ว่ากรณีใดๆทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

## Theoretical Background

Most physical or biological problems can be expressed mathematically by a set of differential equation, which may be nonlinear. In many situations, it is possible to replace the nonlinear differential equation by a set of related linear differential equation that approximates the real nonlinear equation close enough to give useful effects. The method of "linearization" may not always be reasonable. Then the original nonlinear differential equation must be considered. The study of nonlinear differential equation is usually confined to a variety of special cases and we have to use various approximation methods. In this part, we shall give an introduction to the method which we use in this research. We then used the method of standard dynamical modeling to analyze the behavior of the equilibrium points.

**Definition A.1** A point  $X_e \in \mathfrak{R}^n$  is an equilibrium point ( or stationary point, singular point, critical point or rest point ) of

$$\frac{dX}{dt} = f(t, X) \quad (\text{A.1})$$

if  $f(t, X_e) = 0$  for all  $t \geq t^*$ .

If  $X_e$  is an equilibrium point of (A.1) at  $t^*$ , then it is an equilibrium point for all  $\tau \geq t^*$ .

**Definition A.2** The equilibrium point  $X = 0$  of (A.1) is stable if for every  $\delta > 0$  and any  $t_0 \in \mathfrak{R}^+$  there is a  $\omega(\delta, t_0) > 0$  such that

$$|u(t, t_0, \gamma)| < \delta \quad \text{for every } t \geq t_0$$

whenever  $|\gamma| < \omega(\delta, t_0)$  where  $u(t, \gamma)$  is the solution of (A.1).

**Definition A.3** The equilibrium point  $X = 0$  of (A.1) is asymptotically stable if

- 1) it is stable and
- 2) for every  $t_0 \geq 0$  there is an  $\varepsilon(t_0) > 0$  such that

$$\lim_{t \rightarrow \infty} u(t, t_0, \gamma) = 0 \quad \text{whenever } |\gamma| < \varepsilon \quad [54] \quad (\text{A.2})$$

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า  
ไม่ว่ากรณีใดๆทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

**Definition A.4** The equilibrium point  $X = 0$  of (A.1) is unstable if it is not stable. In this case there is a  $t_0 \geq 0$  and a sequence  $\gamma_n \rightarrow 0$  of initial points and a sequence  $t_m$  such that  $|u(t_0 + t_m, t_0, \gamma_m)| \geq \gamma$  for every  $m$ ,  $t_m \geq 0$ .

For more general setting, consider a system of two autonomous first-order differential equations :

$$\frac{dX}{dt} = g_1(X, Y) \quad (\text{A.3})$$

$$\frac{dY}{dt} = g_2(X, Y) \quad (\text{A.4})$$

where  $g_1$  and  $g_2$  are nonlinear functions. We let  $(\bar{X}, \bar{Y})$  is the equilibrium point, then

$$g_1(\bar{X}, \bar{Y}) = g_2(\bar{X}, \bar{Y}) = 0. \quad (\text{A.5})$$

Setting the solution at any time in the form

$$X(t) = \bar{X} + x(t) \quad (\text{A.6})$$

and

$$Y(t) = \bar{Y} + y(t). \quad (\text{A.7})$$

This method is called perturbation of the equilibrium point. We substitute  $X(t)$  and  $Y(t)$  from (A.6) and (A.7) into (A.3) and (A.4) ,

$$\frac{d}{dt}(\bar{X} + x) = g_1(\bar{X} + x, \bar{Y} + y) \quad (\text{A.8})$$

$$\frac{d}{dt}(\bar{Y} + y) = g_2(\bar{X} + x, \bar{Y} + y) \quad (\text{A.9})$$

On the left hand side, we expand the derivatives and on the right hand side, we expand  $g_1$  and  $g_2$  in a Taylor series about the equilibrium point  $(\bar{X}, \bar{Y})$ . Then we obtain

$$\frac{d\bar{X}}{dt} + \frac{dx}{dt} = g_1(\bar{X}, \bar{Y}) + g_{1_x}(\bar{X}, \bar{Y})x + g_{1_y}(\bar{X}, \bar{Y})y \quad (\text{A.10})$$

+ terms of order  $x^2, y^2, xy$  and higher,

$$\frac{d\bar{Y}}{dt} + \frac{dy}{dt} = g_2(\bar{X}, \bar{Y}) + g_{2_x}(\bar{X}, \bar{Y})x + g_{2_y}(\bar{X}, \bar{Y})y$$

$$(A.11)$$

+ terms of order  $x^2, y^2, xy$  and higher,

where  $g_{1_x}(\bar{X}, \bar{Y})$  is  $\frac{\partial g_1}{\partial x}$  calculated at  $(\bar{X}, \bar{Y})$  and similarly for  $g_{1_y}(\bar{X}, \bar{Y}), g_{2_x}(\bar{X}, \bar{Y}), g_{2_y}(\bar{X}, \bar{Y})$  and other terms.

By the definition of the equilibrium point, we have  $\frac{d\bar{X}}{dt} = 0, \frac{d\bar{Y}}{dt} = 0, g_1(\bar{X}, \bar{Y}) = 0$  and  $g_2(\bar{X}, \bar{Y}) = 0$ . We consider only linear term. Thus from (A.10) and (A.11), we obtain

$$\frac{dx}{dt} = a_{11}x + a_{12}y,$$

$$\frac{dy}{dt} = a_{21}x + a_{22}y.$$

We denote  $J$  as the Jacobian matrix of equations (A.3) and (A.4) and is given by

$$J(\bar{X}, \bar{Y}) = \begin{bmatrix} a_{11} & a_{12} \\ a_{21} & a_{22} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \frac{\partial g_1}{\partial x} & \frac{\partial g_1}{\partial y} \\ \frac{\partial g_2}{\partial x} & \frac{\partial g_2}{\partial y} \end{bmatrix}_{(\bar{X}, \bar{Y})}$$

Letting

$$\alpha = a_{11} + a_{22}$$

$$\beta = a_{11}a_{22} - a_{12}a_{21}$$

and

$$\gamma = \alpha^2 - 4\beta$$

is called the discriminant.

Then the characteristic equation is  $\lambda^2 - \alpha\lambda + \beta = 0$

The eigenvalues are obtained from :

$$\lambda_{1,2} = \frac{\alpha \pm \sqrt{\gamma}}{2}$$

A linear system can have at most one equilibrium point,  $(0,0)$  if  $\beta = \det J \neq 0$ .

**Theorem A.1** The equilibrium point  $X = 0$  of (A.1) is stable if all eigenvalues of  $J$  have negative real parts and every eigenvalues of  $J$  which has a zero real part is a simple zero of the characteristic polynomial of  $J$ .

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า  
ไม่ว่ากรณีใดๆทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

The behavior of the equilibrium points of the system of equations (A.3) and (A.4) can be determined by considering the different kinds of eigenvalues of the Jacobian matrix.

The different behavior of equilibrium points are determined from the characteristics of eigenvalues of  $J$ .

- i) The eigenvalues of  $J$  are real and distinct.
- ii) The eigenvalues of  $J$  are real and repeated.
- iii) The eigenvalues of  $J$  are complex.

The behaviors of the equilibrium points for all three cases are described as follows.

Case I The eigenvalues of  $J$  are real and distinct. There are three possible behaviors.

- a. If both eigenvalues of  $J$  are negative, the equilibrium point will be a stable-two tangent node (Figure A.1).

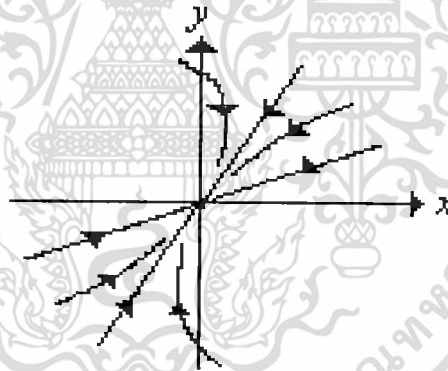
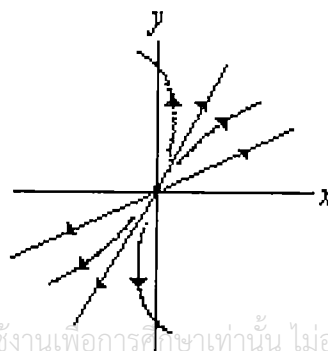


Figure A.1 A stable two-tangent node.

- b. If both eigenvalues of  $J$  are positive, the equilibrium point will be an unstable two - tangent node(Figure A.2).



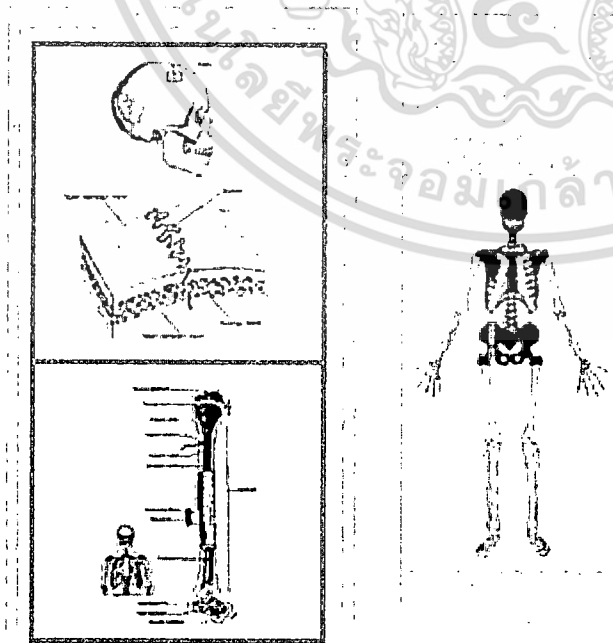
เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่าจะกรณีใดๆทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ตัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

พอเราเติบโตเป็นผู้ใหญ่หน้าที่ของการสร้างเม็ดเลือด จะเหลือเพียงกระดูกบางส่วนคือ กระดูกสันหลัง ซีโครง กระดูกหน้าอก เขิงกราน สะบัก กะโหลกศีรษะ และส่วนปลายของ กระดูกต้นแขนและต้นขา ส่วนไขกระดูกที่เหลือจะมีแต่ไขมัน

ไขกระดูก (Bone Marrow) แบ่งออกเป็น 2 ชนิดคือ

1. ไขกระดูกแดง (Red Marrow) ประกอบด้วยเนื้อเยื่อที่ผลิตเม็ดเลือด (Myeloid Tissue) อย่างเข้มข้น สีแดงที่ปรากฏขึ้นเป็นผลจากสีของเม็ดเลือดแดง ภายในไขกระดูกแดงจะประกอบด้วยเซลล์เม็ดเลือดในระยะต่างๆ เนื้อเยื่อไขมันและเซลล์เม็ดเลือดขาว ชนิดหนึ่งคือ แมคโครฟาจ (Macrophage) เม็ดเลือดที่สร้างจากไขกระดูกแดง มีทั้งเม็ดเลือดแดง (Red Blood Cell) เม็ดเลือดขาว (White Blood Cell) และเกล็ดเลือด (Platelet) ตอนที่ยังเป็นเด็กอยู่นั้นยังมีไขกระดูกแดงอยู่ในกระดูกทุกแห่ง แต่พอโตขึ้นไขกระดูกที่ยังผลิตเม็ดเลือด ส่วนใหญ่จะเป็นกระดูกชนิดแบนราบ (Flat Bone) เช่น กระดูกเขิงกราน

2. ไขกระดูกเหลือง (Yellow Bone Marrow) ที่เป็นสีเหลืองก็เพราะมันเป็นโกดังเก็บไขมัน แต่บางครั้งอาจจะเป็นสีแดงและจะผลิตเม็ดเลือดในกรณีที่ร่างกายขาดแคลนเม็ดเลือดจนต้องลงแรงช่วย ไขมันที่สะสมอยู่ในไขกระดูกเหลืองนี้จะทำหน้าที่เป็นชุมพลังสะสมทางเคมีที่สำคัญ ไขกระดูกเหล่านี้จะอยู่ในโพรงกระดูก (Medullary Bone) ซึ่งจะอยู่ภายในท่อนกระดูกส่วนกลาง (Diaphysis)



ภาพประกอบ 2 (บน) ภายใน

ภาพประกอบ 3 ไขกระดูกแดงของผู้ใหญ่จะอยู่ตามกระดูกแบนราบที่ปรากฏเป็นเส้นทึบ

มีปัจจัยหลายอย่างที่ทำให้เกิดความเสียหายต่อไขกระดูก จนมีชีวิตต่อไปลำบากหรือไม่ได้เลย เช่น ภาวะโลหิตจาง อันเป็นความเสียหายที่เกิดขึ้นเนื่องจากการฉายรังสีเอกซ์หรือแกมมา ทำให้ไขกระดูกหยุดสร้างเม็ดเลือดแดงซึ่งเป็นภัยต่อชีวิตมาก

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับนำไปใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้าไม่ว่ากรณีใดๆทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

- เม็ดเลือดขาวชนิด นิวโทรฟิล ร้อยละ 60-70
- ลิมโฟไซต์ ร้อยละ 20-25
- โมโนไซต์ ร้อยละ 3-8
- อีโอซิโนฟิล ร้อยละ 2-4
- เบโซฟิล ร้อยละ 0.5-1

ภาพประกอบแสดงสัดส่วนต่างๆ ของเลือด  
ร่างกาย

กำเนิดและพัฒนาการของเม็ดเลือด

การศึกษาเกี่ยวกับเซลล์เม็ดเลือดซึ่งเป็นเซลล์ที่สำคัญในการดำรงชีวิตของมนุษย์ คือสาขาวิชาโลหิตวิทยา (Hematology) เม็ดเลือดแบ่งง่ายๆ เป็นเม็ดเลือดแดง เม็ดเลือดขาว และเกล็ดเลือด ซึ่งไหลเวียนอยู่ในกระแสโลหิต ส่วนใหญ่จะมีต้นกำเนิดจากไขกระดูกจำนวนแตกต่างกัน อัตราส่วนและจำนวนของแต่ละเซลล์ในไขกระดูกและที่อยู่ในกระแสเลือดก็ต่างกัน อีกทั้งยังต่างกันไปในแต่ละบุคคลด้วย

เม็ดเลือดขาว

เม็ดเลือดขาวมีชื่อภาษาแพทย์ว่า ลูโคไซต์ (Leukocyte) ซึ่งมีรากศัพท์คือ Leuko ซึ่งแปลว่า ขาว ร่างกายเรามีเม็ดเลือดขาวหลายชนิด โดยมีเซลล์ต้นกำเนิดเดียวกันคือ Pluripotential Stem Cell จากนั้นก็จะเจริญต่อไปอีกหลายเซลล์จนแยกสายออกเป็น

1. เม็ดเลือดขาวชุด Granulocytes ซึ่งภายในไขกระดูกจะมีเม็ดเลือดขาวที่ค่อยๆ เจริญเติบโตเป็นรุ่นเป็นประเภท โดยเซลล์อ่อนสุดคือ Myeloblast ซึ่งจะเจริญไปเป็น Promyelocyte Myelocyte Metamyelocyte Band form และ Segmented Form ตามลำดับ เซลล์เหล่านี้ปกติจะอยู่ในไขกระดูก จะมีแต่รุ่น Band และ Segmented Form ในกระแสโลหิต ถ้าหากมีเซลล์รุ่นอ่อนกว่านั้นปรากฏในกระแสโลหิตแล้วก็มักจะแสดงถึงภาวะผิดปกติ เช่น มีสิ่งกระตุ้นให้ตัวอ่อนออกมาในกระแสเลือดหรือมีการติดเชื้อ หรือเป็นมะเร็งเม็ดเลือดขาว

เซลล์ตั้งแต่ในระบบนี้คือ นิวโทรฟิล (Neutrophil) มีหน้าที่ต่อสู้และทำลายเชื้อโรค โดยเฉพาะอย่างยิ่งแบคทีเรีย ดังนั้นถ้ามีเม็ดเลือดขาวในระบบนี้น้อยเกินไปก็จะติดเชื้อง่าย ในทางตรงข้าม ถ้ามีมากไปก็แสดงถึงการติดเชื้อเฉียบพลัน เช่น ไข้ดั่งอักเสบ การติดเชื้อในกระแสเลือด การนับเม็ดเลือดจึงช่วยในการวินิจฉัย ส่วนอีโอซิโนฟิล (Eosinophil) จะมีมากกว่าปกติเวลามีพยาธิในร่างกายหรือในคนที่ภูมิแพ้

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่ากรณีใดๆทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

เลือดมีความสำคัญต่อชีวิตเนื่องจากทำหน้าที่หลายอย่างที่ทำให้ชีวิตดำรงอยู่ได้ เช่น

1. ระบบการขนส่ง ออกซิเจน อาหาร ภูมิคุ้มกัน ไพรติน ระบบป้องกันตัวเอง การทำลายของเสีย
2. ระบบป้องกันด้วยระบบภูมิคุ้มกัน
3. ควบคุมความสมดุลของร่างกาย โดยการควบคุมอุณหภูมิของร่างกาย

Platelets: เกล็ดเลือด มีขนาดเล็กมากมีรูปร่างเป็นแผ่นแบน ไม่มี นิวเคลียส สร้างจากไขกระดูก บริเวณที่มีบาดแผลจะมีเกล็ดเลือดจำนวนมาก เพื่อทำหน้าที่สำคัญเกี่ยวกับการแข็งตัวของเม็ดเลือด

ก่อนที่จะสร้างแบบจำลองทางคณิตศาสตร์ของการทำงานของเกล็ดเลือดนั้นต้องพิจารณา แบบจำลองทางคณิตศาสตร์ที่ผ่านมาว่ามีหรือไม่ และเป็นอย่างไร ซึ่งพบว่า Santillan และพวก [15] ได้ศึกษาแบบจำลองทางคณิตศาสตร์ของเกล็ดเลือดและอัตราการบั่นทอน(สลาย) ของเกล็ดเลือดด้วยค่าต่างๆ มากมาย และนอกจากนี้พวกเขาได้ศึกษาพฤติกรรม การแกว่งไกวของการเกิดขึ้นของเกล็ดเลือด แต่พวกเขาไม่ได้พิจารณาค่าความหน่วงของเวลา ในการวิจัยนี้จะนำเรื่องการหน่วงของเวลามาคิดรวมกับการผลิตของเกล็ดเลือดโดยพิจารณาความสัมพันธ์ของการผลิตเกล็ดเลือดกับไพรติน TPO (thrombopoietin) นั้นเอง ซึ่งให้จำนวนการเกิดของเกล็ดเลือดเป็นไปตามความสัมพันธ์ดังนี้  $\frac{ax}{b+x}$  เมื่อ  $x$  คือ ปริมาณของเกล็ดเลือด โดยพิจารณาความน่าจะเป็นของการเกิดของเกล็ดเลือดที่สัมพันธ์กับกับฮอร์โมน TPO โดยที่สมการการผลิตเกล็ดเลือดคือ

$$\frac{dx}{dt} = \frac{\alpha y}{\beta + y} - \mu_1 x \quad (1)$$

และจะพบว่าการเปลี่ยนแปลงของปริมาณอัตราส่วนของฮอร์โมน TPO ที่อยู่ในวงจรของการผลิตคือ

$$\frac{dy}{dt} = A - \frac{axy}{b+x} - \mu_2 y \quad (2)$$

เมื่อ  $y$  คือปริมาณของไพรติน TPO และค่าอื่นๆ  $A, \alpha, \beta, a, b, \mu_1$  และ  $\mu_2$  คือค่าของพารามิเตอร์ต่างๆ

ดังนั้นแบบจำลองทางคณิตศาสตร์ของการผลิตเกล็ดเลือดที่ต้องการคือ ระบบสมการที่ประกอบด้วยสมการ (1) และ (2) นั้นเอง ซึ่งก่อนที่จะพิจารณาพจน์ของการหน่วงเวลาในไพรตินฮอร์โมน TPO นั้น ต้องหาค่าที่เสถียรสำหรับระบบสมการก่อน ซึ่งจะได้  $x_s = \frac{y_s}{(\beta + y_s) \mu_1}$

และ  $y_s = \frac{A}{\frac{ax_s}{b+x_s} + \mu_2}$  จากค่าที่เอียงนี้พิจารณาในพจน์ของ ความสัมพันธ์ของจำนวน

การเกิดของเกล็ดเลือดเป็นไปตามฟังก์ชัน  $\frac{ax}{b+x}$  พบว่าสามารถทราบถึงค่าความเป็นไปได้ของตัวแปร  $x$  และค่าพารามิเตอร์  $a, b$  ได้นั่นเอง

พิจารณาการใส่ค่าหน่วยเวลาในสมการการเกิดของเกล็ดเลือดในพจน์ของ โปรตีน ฮอร์โมน TPO ( $y$ ) ดังนั้นในระบบสมการที่ได้นั้น สมการที่เปลี่ยนแปลงคือ สมการที่ (1) ซึ่งจะเปลี่ยนใหม่ได้เป็น

$$\frac{dx}{dt} = \frac{\alpha(y - \tau)}{\beta + (y - \tau)} - \mu_1 x \quad (3)$$

เมื่อ  $\tau$  คือ ค่าหน่วยเวลา

สรุปได้ว่าระบบสมการของ แบบจำลองทางคณิตศาสตร์ของกระบวนการควบคุมการสร้างเกล็ดเลือด คือ สมการ (2) และ (3)

### การวิเคราะห์

จากระบบสมการที่ประกอบด้วยสมการ (2) และ (3) นำมาหาสมการลักษณะเฉพาะจะได้

$$\lambda^2 + p\lambda + q + re^{-\lambda\tau} = 0 \quad (4)$$

เมื่อ

$$p = \left( \alpha\mu_1 - \frac{ax}{b+x} + \mu_2 \right) \quad (5)$$

$$q = \left( \alpha\mu_1 \right) \left( \frac{ax}{b+x} + \mu_2 \right) \quad (6)$$

$$r = -\alpha \frac{y}{\beta + y} \quad (7)$$

การวิเคราะห์สมการลักษณะเฉพาะนั้นแบ่งออกเป็น 2 กรณีคือ กรณีที่  $\tau = 0$  และ

$\tau \neq 0$

กรณีที่ 1  $\tau = 0$  ดังนั้นสมการที่ (4) จะได้เป็น

$$\lambda^2 + p\lambda + (q+r) = 0 \quad (8)$$

จากสมการที่ได้นี้หาค่าของ  $\lambda$  ที่ทำให้สมการเป็นจริงจะได้

$$\lambda = \frac{-p \pm \sqrt{p^2 - 4(q+r)}}{2} \quad (9)$$

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น 2 มิอนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า  
ไม่ว่ากรณีใดๆทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

เพื่อให้เป็นไปตามทฤษฎีบทของ Hopf Bifurcation พิจารณารากของสมการที่เป็นจำนวนจริงลบ  
จะได้

$$p > 0 \text{ และ } 0 < (q+r) < p^2 \quad (10)$$

กรณีที่ 2  $\tau \neq 0$  ดังนั้นต้องพิจารณาค่าในสมการที่ (4) และเพื่อให้สะดวกต่อการวิเคราะห์  
และเป็นไปตามทฤษฎีบทของ Hopf Bifurcation โดยกำหนดให้  $\lambda = i\omega$  ดังนั้นรากของสมการ  
ที่ (4) จะได้เป็น

$$-\omega^2 + p\omega i + q + re^{-i\omega\tau} = 0 \quad (11)$$

จาก Euler's Method สามารถนำมาประยุกต์ใช้ในสมการที่ (11) ซึ่งจะได้

$$-\omega^2 + q + r \cos \omega\tau = 0 \quad (12)$$

$$p\omega - r \sin \omega\tau = 0 \quad (13)$$

นำสมการ (12) และ (13) ยกกำลังสอง และนำสมการทั้งสองมาบวกกันจะได้

$$\omega^4 + (p^2 - 2q)\omega^2 + q^2 - r^2 = 0 \quad (14)$$

จากสูตรของการหารากของสมการ จะได้

$$\omega^2 = \frac{-(p^2 - 2q) \pm \sqrt{(p^2 - 2q)^2 + 4(r^2 - q^2)}}{2} \quad (15)$$

จากสมการที่ (15) พบว่า รากของสมการที่เป็นบวกหนึ่งรากเมื่อมีเงื่อนไขดังนี้

$$(p^2 - 2q)^2 + 4(r^2 - q^2) > (p^2 - 2q) \quad (16)$$

ดังนั้นสามารถสรุปได้ว่า สมการที่ (4) มีรากของสมการอย่างน้อย 1 คู่ที่เป็นจำนวนเชิงซ้อน และเป็นจริงตามทฤษฎีของ Hopf Bifurcation (ภาคผนวก) นอกจากนี้สามารถหาค่าความหน่วงของเวลาได้เป็นสมการดังนี้

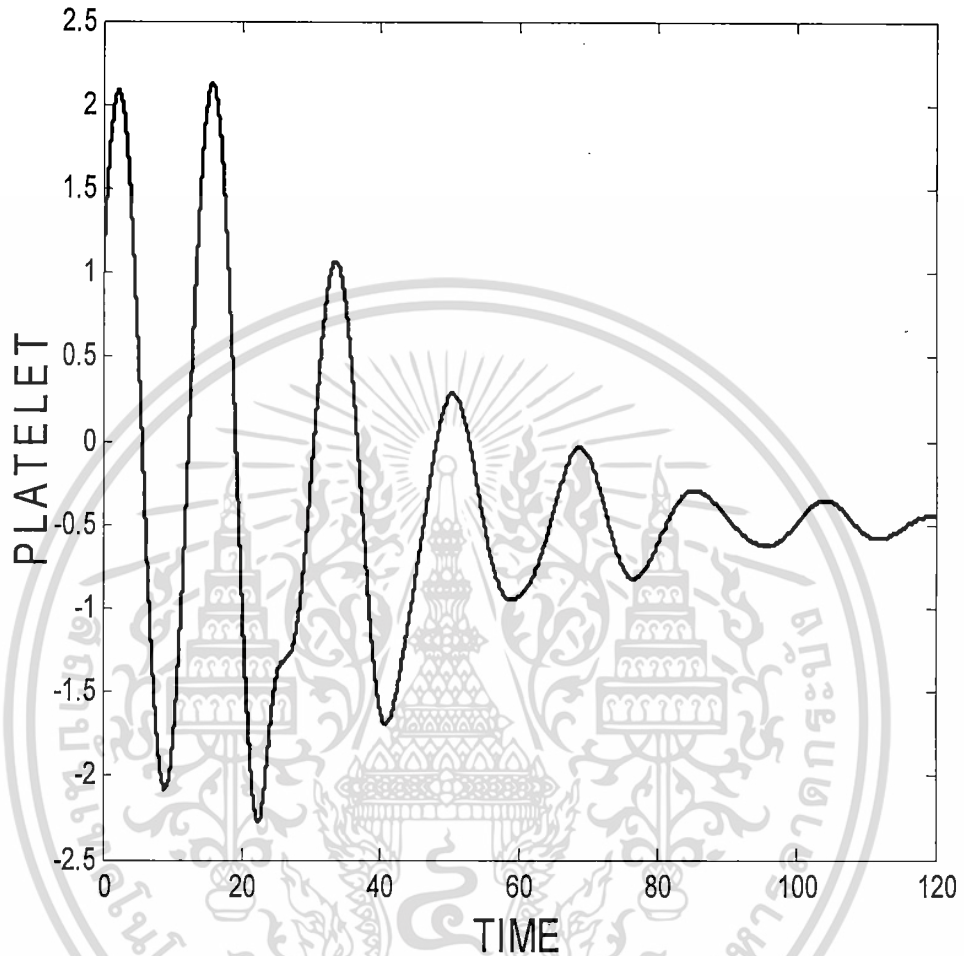
$$\tau_j = \frac{1}{\omega} \arctan \left( \frac{p^2 \omega^2}{\omega^2 - q} \right) + \frac{2j\pi}{\omega}; j = 0, 1, 2, \dots \quad (17)$$



เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่าจะกรณีใดๆทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ตัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

## กรณีที่ 2

$\tau < \tau_0$  เมื่อ  $\tau = 0.25 < \tau_0 = 0.478$  จะได้



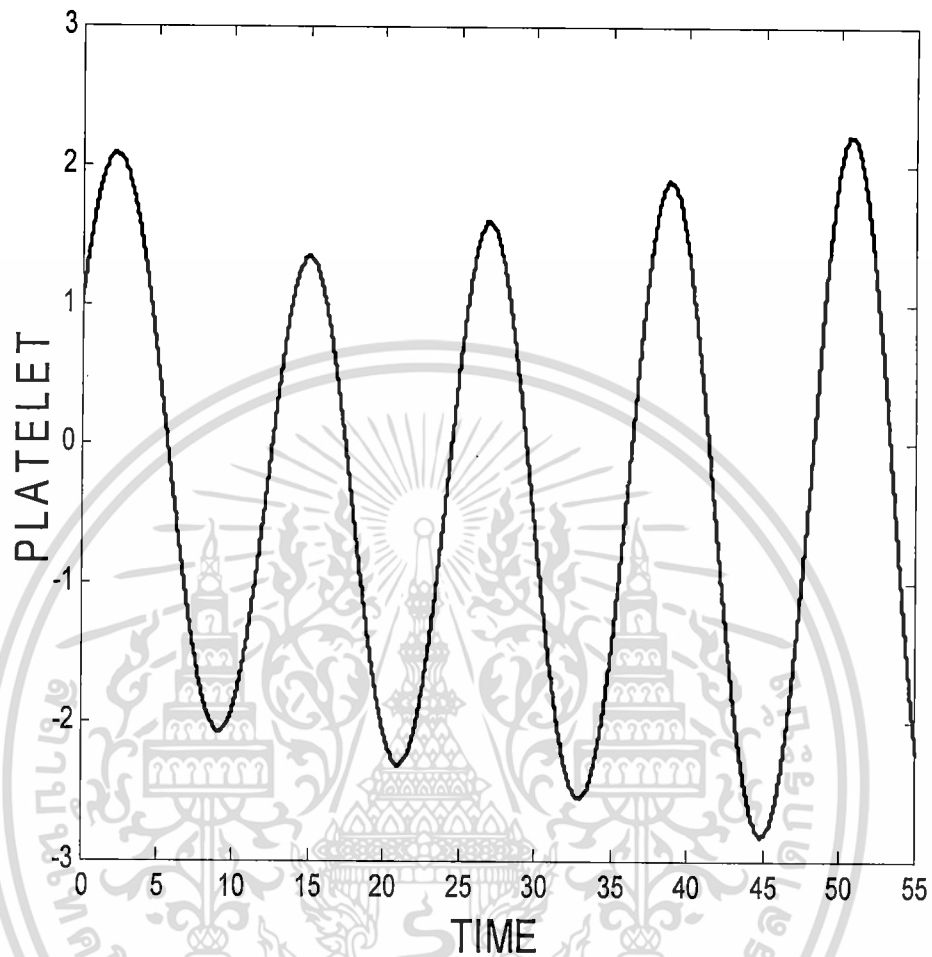
แสดงความสัมพันธ์ระหว่างเกล็ดเลือดและเวลา

เมื่อ  $\tau = 0.25 < \tau_0 = 0.478$

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่ากรณีใดๆทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

## กรณี 3

$\tau > \tau_0$  เมื่อ  $\tau_0 = 0.478 > \tau = 1.025$



แสดงความสัมพันธ์ระหว่างเกล็ดเลือดและเวลา

เมื่อ  $\tau_0 = 0.478 > \tau = 1.025$

จากกราฟที่ได้พบว่าเป็นไปตามทฤษฎีบทของ Hopf Bifurcation ที่ต้องการ และสามารถ  
ใช้ bifurcation จากสมการ (17) ได้นั่นเอง

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า  
ไม่ว่ากรณีใดๆทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ตัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้



เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า  
ไม่ว่ากรณีใดๆทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

**Definition A.4** The equilibrium point  $X = 0$  of (A.1) is unstable if it is not stable. In this case there is a  $t_0 \geq 0$  and a sequence  $\gamma_n \rightarrow 0$  of initial points and a sequence  $t_m$  such that  $|u(t_0 + t_m, t_0, \gamma_m)| \geq \gamma$  for every  $m$ ,  $t_m \geq 0$ .

For more general setting, consider a system of two autonomous first-order differential equations :

$$\frac{dX}{dt} = g_1(X, Y) \quad (\text{A.3})$$

$$\frac{dY}{dt} = g_2(X, Y) \quad (\text{A.4})$$

where  $g_1$  and  $g_2$  are nonlinear functions. We let  $(\bar{X}, \bar{Y})$  is the equilibrium point, then

$$g_1(\bar{X}, \bar{Y}) = g_2(\bar{X}, \bar{Y}) = 0. \quad (\text{A.5})$$

Setting the solution at any time in the form

$$X(t) = \bar{X} + x(t) \quad (\text{A.6})$$

and

$$Y(t) = \bar{Y} + y(t). \quad (\text{A.7})$$

This method is called perturbation of the equilibrium point. We substitute  $X(t)$  and  $Y(t)$  from (A.6) and (A.7) into (A.3) and (A.4),

$$\frac{d}{dt}(\bar{X} + x) = g_1(\bar{X} + x, \bar{Y} + y) \quad (\text{A.8})$$

$$\frac{d}{dt}(\bar{Y} + y) = g_2(\bar{X} + x, \bar{Y} + y) \quad (\text{A.9})$$

On the left hand side, we expand the derivatives and on the right hand side, we expand  $g_1$  and  $g_2$  in a Taylor series about the equilibrium point  $(\bar{X}, \bar{Y})$ . Then we obtain

$$\frac{d\bar{X}}{dt} + \frac{dx}{dt} = g_1(\bar{X}, \bar{Y}) + g_{1x}(\bar{X}, \bar{Y})x + g_{1y}(\bar{X}, \bar{Y})y \quad (\text{A.10})$$

+ terms of order  $x^2, y^2, xy$  and higher,

$$\frac{d\bar{Y}}{dt} + \frac{dy}{dt} = g_2(\bar{X}, \bar{Y}) + g_{2_x}(\bar{X}, \bar{Y})x + g_{2_y}(\bar{X}, \bar{Y})y \quad (\text{A.11})$$

+ terms of order  $x^2, y^2, xy$  and higher,

where  $g_{1_x}(\bar{X}, \bar{Y})$  is  $\frac{\partial g_1}{\partial x}$  calculated at  $(\bar{X}, \bar{Y})$  and similarly for  $g_{1_y}(\bar{X}, \bar{Y}), g_{2_x}(\bar{X}, \bar{Y}), g_{2_y}(\bar{X}, \bar{Y})$  and other terms.

By the definition of the equilibrium point, we have  $\frac{d\bar{X}}{dt} = 0, \frac{d\bar{Y}}{dt} = 0, g_1(\bar{X}, \bar{Y}) = 0$  and  $g_2(\bar{X}, \bar{Y}) = 0$ . We consider only linear term. Thus from (A.10) and (A.11), we obtain

$$\frac{dx}{dt} = a_{11}x + a_{12}y,$$

$$\frac{dy}{dt} = a_{21}x + a_{22}y.$$

We denote  $J$  as the Jacobian matrix of equations (A.3) and (A.4) and is given by

$$J(\bar{X}, \bar{Y}) = \begin{bmatrix} a_{11} & a_{12} \\ a_{21} & a_{22} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \frac{\partial g_1}{\partial x} & \frac{\partial g_1}{\partial y} \\ \frac{\partial g_2}{\partial x} & \frac{\partial g_2}{\partial y} \end{bmatrix}_{(\bar{X}, \bar{Y})}$$

Letting

$$\alpha = a_{11} + a_{22}$$

$$\beta = a_{11}a_{22} - a_{12}a_{21}$$

and

$$\gamma = \alpha^2 - 4\beta, \text{ is called the discriminant.}$$

Then the characteristic equation is  $\lambda^2 - \alpha\lambda + \beta = 0$

The eigenvalues are obtained from :

$$\lambda_{1,2} = \frac{\alpha \pm \sqrt{\gamma}}{2}$$

A linear system can have at most one equilibrium point,  $(0,0)$  if  $\beta = \det J \neq 0$ .

**Theorem A.1** The equilibrium point  $X = 0$  of (A.1) is stable if all eigenvalues of  $J$  have negative real parts and every eigenvalues of  $J$  which has a zero real part is a simple zero of the characteristic polynomial of  $J$ .

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า  
ไม่ว่ากรณีใดๆทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

Figure A.2 An unstable two-tangent node.

- c. If the eigenvalues of  $J$  have opposite signs, the critical point will be a saddle point (Figure A.3).

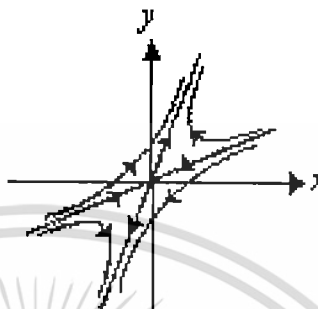
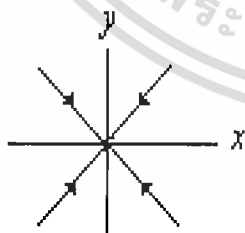


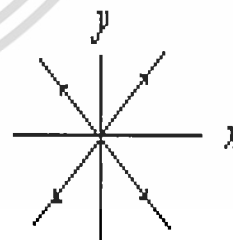
Figure A.3 A saddle point.

- ii) The eigenvalues of  $J$  are real and repeated. There are two possible behaviors.

- a. If  $J$  is diagonal and  $J$  is similar to the matrix as  $J = \begin{bmatrix} \lambda & 0 \\ 0 & \lambda \end{bmatrix}$ , then the critical point is called a stellar node which be stable if  $\lambda < 0$  and unstable if  $\lambda > 0$  (Figure A.4).



(a) Stable



(b) Unstable

Figure A.4 A stellar node.

- b. If  $J$  is not diagonal, then it is not similar to a diagonal matrix. The critical

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่าจะกรณีใดๆทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

point is called a stable one-tangent node if  $\lambda < 0$ , and an unstable one-tangent node if  $\lambda > 0$  (Figure A.5).



(a) Stable

(b) Unstable

Figure A.5 The one-tangent node.

iii) The eigenvalues of  $J$  are complex.

It is necessary and sufficient that  $\gamma = \alpha^2 - 4\beta$  is negative and then

$$\lambda_{1,2} = \frac{\alpha \pm i\sqrt{-\gamma}}{2}$$

There are six possible behaviors as follows.

- a. If  $\alpha > 0$  and  $\beta > 0$ , then the equilibrium point will be unstable node.
- b. If  $\alpha < 0$  and  $\beta > 0$ , then the equilibrium point will be stable node.
- c. If  $\alpha < 0$  then the equilibrium point will be a saddle point.
- d. If  $\alpha^2 < 4\beta$  and  $\alpha > 0$ , then the equilibrium point will be an unstable spiral node (Figure A.6).

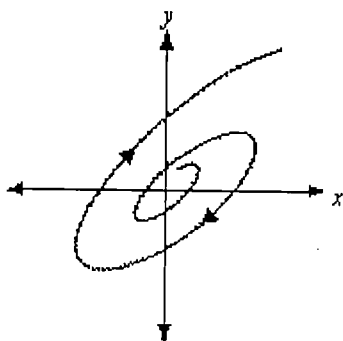


Figure A.6 An unstable spiral node.

e. If  $\alpha^2 < 4\beta$  and  $\alpha < 0$ , then the equilibrium point will be a stable spiral node

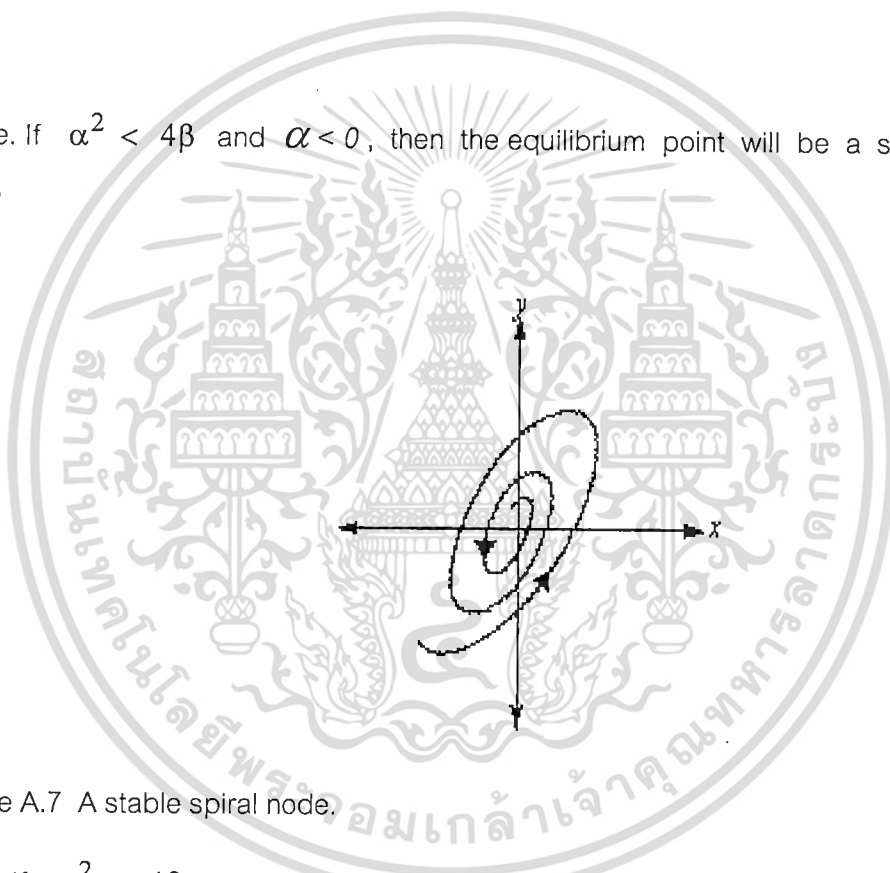


Figure A.7 A stable spiral node.

f. If  $\alpha^2 < 4\beta$  and  $\alpha = 0$  mean that the eigenvalues of  $J$  are purely imaginary, then the critical point will be a center (Figure A.8).

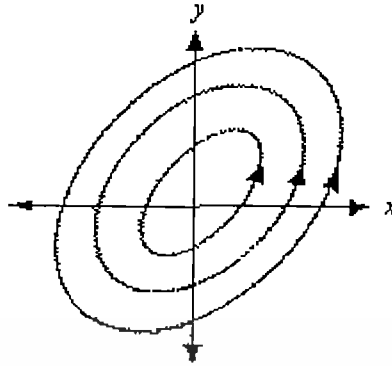


Figure A.8 A center.

In this section, we use the above ideas to apply for systems of  $n > 2$  equations.

Consider

$$\frac{dX}{dt} = f_j(X_1, X_2, \dots, X_k) \quad \text{where } j = 1, 2, \dots, k \quad (\text{A.12})$$

or in the form of vector notation

$$\frac{dX}{dt} = F(X) \quad (\text{A.13})$$

for  $X = (X_1, X_2, \dots, X_k)$  and  $F = (f_1, f_2, \dots, f_k)$  where each function  $f_j$  depend on all or some  $Y_1, Y_2, \dots, Y_k$ . The equilibrium point  $\bar{Y}$  is obtained by solving  $F(\bar{Y}) = 0$ . The next step is to determine stability properties of this equilibrium point.

When we linearize equation (A.13), the Jacobian is obtained by setting

$$J = \frac{\partial}{\partial X} F(\bar{Y}) \quad (\text{A.14})$$

where  $J$  is a  $k \times k$  matrix. The eigenvalues  $\lambda$  of the matrix satisfy  $\det(J - \lambda I) = 0$ . We obtain a characteristic equation in the form

$$\lambda^k + b_1 \lambda^{k-1} + \dots + b_k = 0 \quad (\text{A.15})$$

## เอกสารอ้างอิง

1. Stamatoyannopoulos G, Majjerus PW, Perlmutter RM, Varmus H. The Molecular Basis of Blood Diseases 3rdED; 2001.
2. Dunn CDR. Cyclic Hematopoiesis: The biomathematics. Exp. Hematol.; 1983.
3. Khan QJA, Greenhalgh D. Hopf bifurcation in epidemic models with a time delay in vaccination. IMA J of Mathematics Applied in Medicine and Biology 1999;16:113-142.
4. Mackey MC. Dynamic haematological disorders of stem cell origin. Inj.: Biophysical and Biochemical Information Transfer in recognition (Vassileva-Popva, J. G. & Jensen, E.V., eds). In. New York: Plenum Publishing Corp.; 1979. p. 373-409.
5. Mackey MC. Periodic auto-immune hemolytic anemia: An induced dynamical disease. Bull. Math. Biol. 1979;41:829-834.
6. Morley A. Cyclic hemopoiesis and feedback control.; 1979.
7. Wichmann HE, Loeffler M. Mathematical Modeling of cell Proliferation: Stem Cell Regulation in Hematopoiesis: Boca Raton: CRC Press; 1988.
8. Belair J, Mahaffy M. Variable maturation velocity and parameter sensitivity in a model of haematopoiesis. IMA J of Mathematics Applied in Medicine and Biology 2001;18:193-211.
9. Bernard J, Caen J. Purpura thrombopenique et megacaryocytopeni cycliques cycliques mensuels. Nouv.Rev.france. Hemat. 1962;128:317-346.
10. Caen J, Meshaka G, Larrieu MJ, Bernard J. Iespurpuras thrombopeniques intermittents idiopathiques. Iespurpuras thrombopeniques intermittents idiopathiques 1964;40:276-282.
10. Lewis ML. Cyclic thrombocytopenia: a thrombopoietin deficiency. J Clin. Path. 1974;27:242-246.
12. Skoog WA, Lawrence JS, Adams WS. Ametabolic study of patient with idiopathic cyclical thrombocytopenic purpura. In: Blood; 1957. p. 844-856.
13. Swinburne J, Mackey MC. Cyclical thrombocytopenia: characterization by spectral analysis and a review. J. Theor. Med. 2000;2:81-91.
14. Xiao Y, Chen L. Modeling and analysis of a predator-prey model with disease in the prey Mathematical Biosciences; 2001.
15. Santillan M, Mahaffy J.M., Belair J, Mackey M.C Regulation of Platelet Production: The Normal Response to Perturbation and Cyclical Platelet Disease, *J. theor. Boil.* .,2000,206, 585.



เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า  
ไม่ว่ากรณีใดๆทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

IMT-GT

RCMSA

06

*Proceedings*  
The 2<sup>nd</sup> IMT-GT 2006  
Regional Conference on  
Mathematics, Statistics and Applications

Volume I - Pure Mathematics  
ISBN : 983-3391-86-9

Volume II - Applies Mathematics  
ISBN : 983-3391-87-7

Volume III - Statistics  
ISBN : 983-3391-88-5

Volume IV - Computer Sciences &  
Applications  
ISBN : 983-3391-89-3

School of Mathematics Sciences



11800 Universiti Sains Malaysia,  
PENANG, MALAYSIA

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า  
ไม่ว่ากรณีใดๆทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

## MODELING OF PLATELET PRODUCTION WITH DELAY AND SIMULATIONS OF THE BEHAVIOURS

<sup>1</sup>Kanchana Kumnungkit, <sup>2</sup>I Ming Tang

<sup>1</sup>Department of Mathematics & Computer Science Faculty of Science,  
King Mongkut Institute of Technology Ladkrabang, 10520 Thailand

<sup>2</sup>Department of Physics, Faculty of Science,  
Mahidol University, Rama 6 Rd., Bangkok 10400 Thailand  
e-mail : <sup>1</sup>kkkancha@kmitl.ac.th, <sup>2</sup>scimt@mahidol.ac.th

**Abstract.** A nonlinear mathematical model described the production of platelets by thrombopoietin is considered in this talk. The system is described by a pair of autonomous continuous delayed differential equation. The equation for the production of the platelet contains a positive feed back loop controlled by the amount of TPO acting on the progenitor platelet stem cells. It is shown that a Hopf bifurcation can occur in this system. The conditions which insure the existences of a steady state or of a non steady state are given. Finally, the behaviors of the productions of the platelets for the two sets of conditions are simulated by numerically solving the two differential equations. The behaviors agree with the results predicted by the theoretical analysis.

### 1 Introduction

There has been revolutionary a change in our understanding of human physiology. This has been fueled by the exponential growth of facts dealing with the various processes. The editors of the third edition of The Molecular Basis of Blood Diseases [1] states that “*Since the second edition of this book was published in 1994, knowledge of the molecular basis of blood diseases has grown exponentially.*” Most of the present day explanations of human processes have been in terms of growth factors (GF) and their receptors (GF-R), transcription factors (TF), and other proteins and their effects on the particular genes controlling the processes. Using concepts taken from chemical (enzyme) kinetics, it becomes possible to represent the processes by a set of mathematical equations. .

In this paper, we are interested in the mathematical modeling of the development of blood platelets (derived from megakaryocytes (M)) during hematopoiesis. Platelets are the smallest of blood cells, being only fragments of megakaryocyte cytoplasm. Nevertheless, they are critical to life. They mediate the body’s clotting response to injury and day-to-day blood vessel repairs. Platelets are the results of the fragmentation of the megakaryocyte cytoplasm by the shear forces exerted by the circulating blood [2]. The development of the megakaryocytes is controlled in part by the growth factor (hormone), thrombopoietin (TPO). Other proteins called TF are needed to induce the hematopoietic progenitor cells to differentiate into the M lineage cell line from which the megakaryocytes evolve. The transcription factor FOG acting with its cofactor GATA-1 causes the progenitor cells to first differentiate into myeloid system cells and then into M cells. Finally, another transcription factor, NF-E2 is needed for the platelet biogenesis.

TPO was first identified as the ligand for a receptor on the surface membranes of megakaryocytes and platelets, termed c-mpl. The major site for the production of TPO is the liver, but TPO mRNA is also found (but at lower abundance) in the kidney, the spleen, and in bone marrow (BM) stromal cells. The total output of TPO from these organs remains constant. The amount of TPO in the blood plasma is regulated by total mass of the platelets in circulation at the time. This is done through the metabolism of the TPO by the platelets. In most circumstances, the amounts of platelets and TPO in circulation are stable over time [3]. The amount of platelets in different humans varies greatly. The normal range in humans is  $150-450 \times 10^9$  platelet per liter of blood with an average of  $290 \times 10^9$  platelet liter<sup>-1</sup>. The concentration of TPO is very low, ranging between 0.5 and 2.0 pmol/L.

Excess of the megakaryocytes in the blood leads to thrombocytosis while the lack of the megakaryocytes leads to thrombocytopenia. Thrombocytopenia is the condition which is detrimental to human health since petechiae and mucocutaneous bleeding result from this condition. The bleeding results from the non-sealing of small endothelial lesions that normally occurs during daily activity. Thrombocytopenia can be induced by drugs, especially heparin based drugs. Under very rare conditions, the amount of platelets in circulation can oscillate

$\alpha > 0$  and  $A$  is constant rate at which TPO is produced by the liver and other organs.. The equilibrium points of the system are obtained by setting eqns. (3) and (4) to zero. We get  $x_s = \frac{y_s}{(\beta + y_s)\mu_1}$  and

$y_s = \frac{A}{f(x_s) + \mu_2}$  where  $f(x_s) = \frac{ax_s}{b + x_s}$ . For this function, when  $x \ll b$  then  $\frac{ax}{b+x} \rightarrow \frac{ax}{b}$  which is small  $\left(\frac{a}{b} \ll 1\right)$  and when  $x \gg b$  then  $\frac{ax}{b+x} = \frac{ax}{x} = a$  ( $a > 1$ ). Including a time delay in equation (3), i.e.

$$\frac{dx}{dt} = \alpha[g(y(t-\tau)) - \mu_1 x(t)]; \quad \mu_1 = \frac{\gamma}{\alpha} \quad (5)$$

The time delay system is defined by equations (4) and (5). The characteristic equation for the time delayed system is

$$\lambda^2 + p\lambda + q + re^{-\lambda\tau} = 0 \quad (6)$$

where

$$p = (\alpha\mu_1 - f(x) + \mu_2) \quad (7)$$

$$q = (\alpha\mu_1)(f(x) + \mu_2) \quad (8)$$

$$r = -\alpha g(y) \quad (9)$$

For  $\tau = 0$  the characteristic equation becomes

$$\lambda^2 + p\lambda + (q+r) = 0 \quad (10)$$

which has the roots  $\lambda = \frac{-p \pm \sqrt{p^2 - 4(q+r)}}{2}$ . There are negative real roots if and only if  $p > 0$  and  $0 < (q+r) < p^2$ . Now for  $\tau \neq 0$ , if  $\lambda = i\omega$  is a root of equation (6), then we have

$$-\omega^2 + p\omega i + q + re^{-i\omega\tau} = 0$$

Separating the real and imaginary parts of this equation, we get

$$-\omega^2 + q + r \cos \omega\tau = 0 \quad (11)$$

$$p\omega - r \sin \omega\tau = 0 \quad (12)$$

Squaring both sides yields

$$r^2 \cos^2 \omega\tau = (\omega^2 - q)^2 = \omega^4 - 2q\omega^2 + q^2 \quad (13)$$

$$r^2 \sin^2 \omega\tau = p^2 \omega^2 \quad (14)$$

Adding both equations and regrouping by the order of  $\omega$  we have

$$\omega^4 + (p^2 - 2q)\omega^2 + q^2 - r^2 = 0 \quad (15)$$

We obtain

$$\omega^2 = \frac{-(p^2 - 2q) \pm \sqrt{(p^2 - 2q)^2 + 4(r^2 - q^2)}}{2} \quad (16)$$

There is one positive solution when  $(p^2 - 2q)^2 + 4(r^2 - q^2) > (p^2 - 2q)$ . Thus equation (6) has one pair of pure imaginary roots.

We can find the critical value of  $\tau$  by determining the value which satisfies equation (11) and (12), i.e.

$$\tau_j = \frac{1}{\omega} \arctan\left(\frac{p^2 \omega^2}{\omega^2 - q}\right) + \frac{2j\pi}{\omega}; j = 0, 1, 2, \dots \quad (17)$$

Lemma

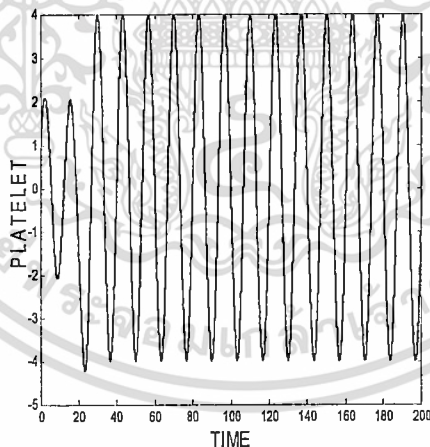
If  $(p^2 - 2q) > 0, q^2 - r^2 > 0$  and  $\tau = \tau_0$  the equation (6) has a pair of pure imaginary roots. Next we show that the and we can satisfy the transversal conditions  $\frac{d}{d\tau} \text{Re} \lambda_j(\tau_j) > 0$  is satisfied. Therefore,  $\tau_j$  are the bifurcation values. Putting our results together, we have the following theorem.

**Theorem**

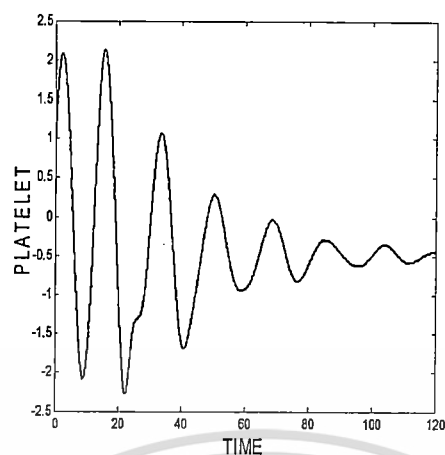
Let  $\tau_0$  be defined by equation (17). If  $p > 0$  and  $0 < (q+r) < p^2$ , then the equilibrium  $(x_s, y_s)$  of system is stable for  $\tau < \tau_0$  and unstable for  $\tau > \tau_0$ , the system undergoes a bifurcation at  $\tau_0$

### 3 Numerical simulation

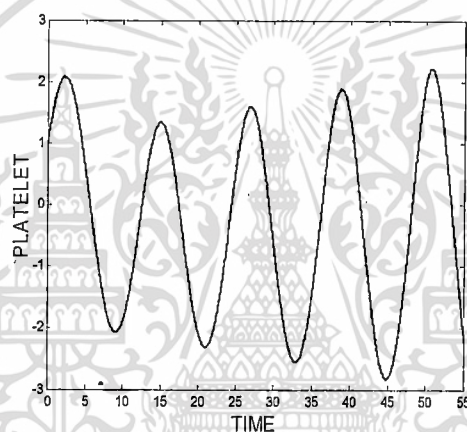
The changes are in the behavior of (Platelet and Time) as the oscillation. Figure 1., 1A. Delay time equal to the critical time delay of 0.478 days. 1B. Delay time of 0.25 days which is less than the critical delay time of 0.478 days. As is seen, the oscillation dies as time passes until the steady state value is reached. And 1C, A delay time of 1.025 days which is larger than the critical delay. We see that during the initial stage of the behavior, the amplitude of the oscillation increases with time.



1A. The delay time  $\tau = 0.478$



1B. The delay time  $\tau = 0.25$



1C. The delay time  $\tau = 1.025$

Figure1. Time evolution of the platelet of the delay time

#### 4 Discussion

In Figure1, we see the time evolutions of the platelet in a typical human being for three time delays; 0.478 days (Figure1A), 0.25 days (Figure1B) and 1.025 days (Figure1C). For a mathematical model to be of any use, it must describe the simulation system. The changes are in the behavior of (Platelet and Time) as one goes from a steady state to one of limit cycle behavior and then to one having diverging behaviors as the time delay  $\tau$  increases for  $\tau < \tau_0$  to  $\tau = \tau_0$  and than to  $\tau > \tau_0$  that support in the theorem. This may not be possible in real situation since the platelet values should not be negative. We wish to look at this in later paper.

#### References

- [1] Stamatoyannopoulos G., Majjerus P.W., Perlmutter R.M., Varmus H., 2001, *The Molecular Basis of Blood Diseases 3<sup>rd</sup> Edition*; W.C. Saunders, Philadelphia.
- [2] George J.N., 2000, Platelets, *Lancet* **255**, 1531.
- [3] Kuter D.J., Miyazaki H., Kato T., 1997., The purification of thrombocytopenia plasma. In. *Thrombopoiesis and Thrombopoietins. Molecular, Cellular, Preclinical and Clinical Biology.* (Kuter D.J., Hunt P., Sheridan W., Zucker-Franklin D., Eds) pp. 143-164. Totoaw, New Jersey: Humana Press.
- [4] Beutler E., Lichtman M.A., Collier B.S., Kipps T.J., 1995. *Williams Hematology*. New York: McGraw-Hill.

- [5] Santillan M, Mahaffy J.M., Belair J, Mackey M.C., 2000, Regulation of Platelet Production: The Normal Response to Perturbation and Cyclical Platelet Disease, *J. theor. Boil.* **206**, 585.
- [6] Kuter D.J., 1996, The physiology of platelet production. *Stem Cells* **14**, 88.
- [7] George J.N., 2000, Platelets, *Lancet* **255**, 1531.
- [8] Kaushansky K., Broudy V.C., Lin N., Jorgensen m.J., McCarty J., Fox N., Zucker-Franklin D., Lofton-Day C., 1995, Thrombopoietin, the Mpl ligand, is essential for full megakaryocyte development. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **92**, 3234.

