



รายงานการวิจัยฉบับสมบูรณ์

แบบจำลองเลียนแบบสำหรับการถ่ายทอดโรคฮีโมฟีเลียในประเทศไทย

Simulation model for the transmission of Hemophilia in Thailand

นางสาว พันธนี พงศ์สัมพันธ์
(หัวหน้าโครงการ)

ได้รับทุนสนับสนุนงานวิจัยจากเงินงบประมาณรายได้ประจำปีงบประมาณ 2561

คณะวิทยาศาสตร์

สถาบันเทคโนโลยีพระจอมเกล้าเจ้าคุณทหารลาดกระบัง

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า
ไม่ว่ากรณีใดๆทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

ชื่อโครงการ (ภาษาไทย) แบบจำลองเลียนแบบสำหรับการถ่ายทอดโรคฮีโมฟีเลียในประเทศไทย

ชื่อโครงการ(ภาษาอังกฤษ) Simulation model for the transmission of Hemophilia in Thailand

แหล่งเงิน คณะวิทยาศาสตร์ สถาบันเทคโนโลยีพระจอมเกล้าเจ้าคุณทหารลาดกระบัง

ประจำปีงบประมาณ 2561 จำนวนเงินที่ได้รับการสนับสนุน 48,000 บาท

ระยะเวลาทำการวิจัย 1 ปี ตั้งแต่ เดือน ตุลาคม ปี 2560 ถึงเดือน กันยายน ปี 2561

หัวหน้าโครงการ รองศาสตราจารย์ ดร.พันธิ พงศ์สัมพันธ์

ภาควิชาคณิตศาสตร์ คณะวิทยาศาสตร์

สถาบันเทคโนโลยีพระจอมเกล้าเจ้าคุณทหารลาดกระบัง

e-mail: kppuntan@kmitl.ac.th

บทคัดย่อ

โรคฮีโมฟีเลียเป็นโรคเรื้อรังที่เกิดขึ้นตลอดชีวิต เป็นโรคเลือดออกง่ายหยุดยาก มี 3 ชนิดคือ Hemophilia A สาเหตุเกิดจากการขาดแฟกเตอร์ VIII พบจำนวนมากที่สุด รองลงมา คือ Hemophilia B เกิดจากการขาดแฟกเตอร์ IX และที่พบได้น้อย คือ Hemophilia C เกิดจากการขาดแฟกเตอร์ XI เนื่องมาจากการขาดปัจจัยการแข็งตัวของเลือด หลอดเลือดเกิดการฉีกขาดทำให้ไม่สามารถสร้างลิ่มเลือดเพื่ออุดรอยฉีกขาดของหลอดเลือดได้ ในประเทศไทยโรคฮีโมฟีเลียที่พบบ่อยคือชนิด Hemophilia A และ Hemophilia B โรคนี้เกิดจากความผิดปกติของยีนโดยมารดาจะเป็นพาหะนำโรค และถ่ายทอดเชื้อนี้สู่บุตรชาย แต่ผู้ป่วยประมาณ 30% สามารถเป็นโรคนี้โดยที่สมาชิกในครอบครัวไม่มีประวัติการเป็นโรคฮีโมฟีเลีย คาดว่าน่าจะเกิดจากการผ่าเหล่าของยีน (Mutation) หรือสามารถเกิดโรคได้ด้วยตัวเองโดยไม่มี การถ่ายทอดทางพันธุกรรม ในงานวิจัยนี้ได้ทำการศึกษาแบบจำลองเลียนแบบสำหรับการถ่ายทอดโรคฮีโมฟีเลียในประเทศไทย เพื่อศึกษาทำนายหาความเสี่ยงของการเป็นโรคนี้

คำสำคัญ ความเสี่ยง จุดสมดุล แบบจำลองเลียนแบบ ฮีโมฟีเลีย

Research Title: Simulation model for the transmission of Hemophilia in Thailand

Researcher: Assoc.Prof.Dr.Puntani Pongsumpun

Faculty: Faculty of Science Department: Department of Mathematics

King Mongkut's Institute of Technology Ladkrabang

ABSTRACT

Hemophilia is a chronic lifelong disease. There are 3 types of hemophilia such as hemophilia A, this is a genetic disorder caused by missing or defective factor VIII. The most hemophilia cases are due to hemophilia A. Hemophilia B is a genetic disorder caused by lack of factor IX and a few of patients are due to Hemophilia C which is caused by lack of factor XI. This disease is occurred caused by lack of blood coagulation factor. Atherosclerosis can not produce blood clots to tear blood vessels. In Thailand, the most hemophilia cases are found due to Hemophilia A และ Hemophilia B. This disease is caused by mother who carry this disease to her son. Approximately 30% of patients have this disease, with no family history of hemophilia. This due to the occurrence of mutation or the disease can be occurred oneself without inheritance. In this study, the simulation model is presented to study the risk of this disease.

Keywords : Risk, steady state, simulation model, hemophilia

กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอกราบขอบพระคุณ Professor Dr. I-Ming Tang และ Professor Dr. Marc A. Dubois เป็นอย่างสูง ที่กรุณาให้คำแนะนำต่างๆ ในการทำงานวิจัย พร้อมทั้งให้ความรู้และประสบการณ์ในการทำวิจัยที่ดี

ขอขอบพระคุณคณาจารย์ ภาควิชาคณิตศาสตร์ รวมถึงเจ้าหน้าที่ประจำ ภาควิชาทุกท่านที่ช่วยเหลือในด้านการอำนวยความสะดวกเกี่ยวกับอุปกรณ์ที่จำเป็นต่างๆ

ขอกราบขอบพระคุณครอบครัว ที่ได้ให้การสนับสนุนทุกประการทางการทำวิจัย และยังให้กำลังใจตลอดมาจนถึงปัจจุบัน และต้องขอขอบคุณเพื่อนๆ ทุกคนที่ช่วยเหลือให้คำแนะนำต่างๆ จนงานวิจัยสำเร็จสมบูรณ์ยิ่งขึ้น

คุณค่าและประโยชน์อันพึงมีจาก งานวิจัยฉบับนี้ ผู้จัดทำขออุทิศแด่ บิดา มารดา และผู้มีพระคุณทุกท่าน

สุดท้ายนี้ ผู้วิจัยขอกราบขอบพระคุณ คณะวิทยาศาสตร์ สถาบันเทคโนโลยีพระจอมเกล้าเจ้าคุณทหารลาดกระบัง ที่ได้ให้ทุนสนับสนุนการทำงานวิจัยนี้

รองศาสตราจารย์ ดร. พันธณี พงศ์สัมพันธ์

สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย	i
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ	ii
กิตติกรรมประกาศ	iii
สารบัญ	iv
บทที่ 1 บทนำ	1
1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหาที่ทำการวิจัย	1
1.2 วัตถุประสงค์ของโครงการวิจัย	1
1.3 ขอบเขตของโครงการวิจัย	1
1.4 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ	2
1.5 ระเบียบวิธีการวิจัย	2
1.6 ทฤษฎีหรือกรอบแนวความคิดของโครงการวิจัย	3
บทที่ 2 โรคฮีโมฟีเลีย	4
บทที่ 3 แบบจำลองเลียนแบบของ โรคฮีโมฟีเลียและทฤษฎีที่เกี่ยวข้อง	6
บทที่ 4 แบบจำลองเลียนแบบของ โรคฮีโมฟีเลียและการวิเคราะห์	11
บทที่ 5 สรุป วิจารณ์ และเสนอแนะงานวิจัยในอนาคต	23
เอกสารอ้างอิง	24
ภาคผนวก ก ผลงานการวิจัย	27
ภาคผนวก ข ข้อมูลประวัติผู้วิจัย	34

บทที่ 1

บทนำ

1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหาที่ทำการวิจัย

แบบจำลองเลียนแบบ คือแบบจำลองที่นำมาใช้ในการจำลองปัญหาเพื่อช่วยให้เข้าใจในปัญหาจริงได้ เป็นแบบจำลองที่แสดงให้เห็นถึงการเปลี่ยนแปลงต่างๆของข้อมูลในรูปแบบของสมการทางคณิตศาสตร์ ซึ่งนำมาใช้กันอย่างแพร่หลายในปัจจุบัน ทั้งทางด้านฟิสิกส์ ชีววิทยา สังคมศาสตร์ จิตวิทยา เคมี เศรษฐศาสตร์ แพทยศาสตร์ และสาขาอื่นๆอีกมากมาย ในงานวิจัยฉบับนี้เป็นการสร้าง พัฒนาและศึกษาแบบจำลองเลียนแบบสำหรับการถ่ายทอดโรค อีโมฟีเลียโดยพิจารณาปัจจัยทั้งหมดที่มีผลต่อการถ่ายทอดของโรคนี้ โดยทำการศึกษาทำความเข้าใจ พร้อมทั้งวิเคราะห์และหาวิธีการแก้ปัญหาลดการถ่ายทอดของโรคนี้ หลังจากนั้นใช้ทฤษฎีทางคณิตศาสตร์และโปรแกรมคอมพิวเตอร์มาวิเคราะห์แบบจำลอง แสดงผลการวิเคราะห์ที่ได้ เพื่อนำไปใช้เป็นข้อมูลเบื้องต้นในการลดจำนวนผู้ป่วย ใช้เป็นข้อมูลทางวิชาการควบคู่กับสถิติการเกิดโรคของประเทศไทยทั่วภูมิภาคของกระทรวงสาธารณสุข และเพื่อเป็นแนวทางในการลดงบประมาณรายจ่ายทางการแพทย์ของประเทศไทย

1.2 วัตถุประสงค์ของโครงการวิจัย

1. เพื่อศึกษาลักษณะการถ่ายทอดของโรคอีโมฟีเลีย
2. เพื่อสร้างแบบจำลองเลียนแบบทางคณิตศาสตร์กับการถ่ายทอดโรคอีโมฟีเลียที่เกิดจากพันธุกรรม
3. เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างแบบจำลองเลียนแบบทางคณิตศาสตร์กับการถ่ายทอดโรคอีโมฟีเลียที่เกิดจากพันธุกรรม
4. เพื่อศึกษาและค้นคว้าหาความเสี่ยงและปัจจัยที่ทำให้เกิดโรคนี้ พร้อมทั้งหาแนวทางในการลดการเกิดโรคอีโมฟีเลียโดยประยุกต์ใช้ทฤษฎีทางคณิตศาสตร์
5. เพื่อนำศาสตร์และทฤษฎีทางคณิตศาสตร์และคอมพิวเตอร์มาประยุกต์ใช้กับวิทยาศาสตร์ทางการแพทย์
6. เพื่อเป็นแนวทางลดการถ่ายทอดสำหรับ โรคอีโมฟีเลียของประชากรในประเทศไทย

1.3 ขอบเขตของโครงการวิจัย

1. ศึกษาและค้นคว้าข้อมูลเกี่ยวกับโรคอีโมฟีเลีย ลักษณะการถ่ายทอดของโรค และสถิติของผู้ป่วยโรคอีโมฟีเลียในประเทศไทยตั้งแต่อดีตจนถึงปัจจุบัน จากโรงพยาบาลต่างๆ ในประเทศไทยและจากกระทรวงสาธารณสุข
2. ศึกษาและค้นคว้าถึงปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดโรคอีโมฟีเลีย
3. ศึกษาและสร้างแบบจำลองเลียนแบบการเกิดโรคอีโมฟีเลียในประเทศไทย
4. วิเคราะห์แบบจำลองเลียนแบบการเกิดโรคอีโมฟีเลีย และพิจารณาโอกาสการเป็นโรคนี้อันเกิดจากพันธุกรรมและปัจจัยอื่นๆ
5. แก้ไขและปรับปรุงแบบจำลองเลียนแบบให้เหมาะสมและสอดคล้องกับลักษณะการเกิดโรคอีโมฟีเลียของประชากรในประเทศไทย
6. เขียนโปรแกรมเพื่อวิเคราะห์ โอกาสการได้รับเชื้ออีโมฟีเลียที่ได้รับจากพันธุกรรมและปัจจัยอื่นๆที่เกี่ยวข้อง
7. แก้ไขและปรับปรุงแบบจำลองทางคณิตศาสตร์ให้เหมาะสมและสอดคล้องกับลักษณะการเกิดโรคธาลัสซีเมียของประชากรในประเทศไทย

1.4 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

1. เพื่อเพิ่มความรู้ ความเข้าใจเกี่ยวกับโรคอีโมฟีเลีย
2. เพื่อสร้างแบบจำลองเชิงคณิตศาสตร์สำหรับศึกษาการระบาดของโรคอีโมฟีเลียในประเทศไทย
3. เพื่อนำความรู้ทางแบบจำลองเลียนแบบมาประยุกต์ใช้ในการศึกษาเกี่ยวกับโรคทางพันธุกรรม
4. เพื่อให้สอดคล้องกับแผนพัฒนาเศรษฐกิจและสังคมแห่งชาติ
5. เพื่อให้ผลที่ได้จากการวิเคราะห์แบบจำลองทางคณิตศาสตร์นำไปใช้ให้เป็นประโยชน์ทางการแพทย์ได้
6. เพื่อหาแนวทางใหม่ที่จะช่วยในการลดการระบาดของโรค โดยใช้เทคนิคและทฤษฎีโรคอีโมฟีเลียในประเทศไทย ซึ่งอาจเป็นการช่วยลดงบประมาณในการควบคุมการระบาดของโรคนี้อ
7. เพื่อเพิ่มบทความตีพิมพ์ให้มีมากขึ้น

1.5 ระเบียบวิธีการวิจัย

1. ศึกษา ค้นคว้าเกี่ยวกับโรคอีโมฟีเลีย ลักษณะการถ่ายทอดโรคอีโมฟีเลียปัจจัยและความเสี่ยงที่ทำให้เกิดโรคนี้อ

2. ศึกษา เก็บรวบรวมข้อมูลผู้ป่วยจากโรงพยาบาลต่างๆ ในประเทศไทยและจากกระทรวงสาธารณสุข พร้อมทั้งวิเคราะห์ข้อมูลของผู้ป่วยโรคอีโอมฟีเลีย
3. กำหนดตัวแปรในการวิจัย โดยที่ตัวแปรต้นคืออายุ เพศ ประวัติทางพันธุกรรม ความเสี่ยงของการเกิดโรคนี้ตัวแปรตามคือ จำนวนผู้ป่วยโรคอีโอมฟีเลีย
4. สร้างแบบจำลองเลียนแบบของผู้ป่วยโรคอีโอมฟีเลีย
5. เขียนโปรแกรมคอมพิวเตอร์เพื่อจำลองเลียนแบบการถ่ายทอดโรคอีโอมฟีเลีย พร้อมทั้งวิเคราะห์ผลที่ได้โดยใช้ทฤษฎีทางคณิตศาสตร์ และความรู้การถ่ายทอดทางพันธุกรรมของโรคนี้
6. พัฒนา และแก้ไขปรับปรุงแบบจำลองที่ได้ให้เหมาะสม
7. วิเคราะห์ และสรุปผลที่ได้จากการวิเคราะห์แบบจำลองที่ได้ พร้อมทั้งเสนอแนวทางในการลดการถ่ายทอดของโรคนี้โดยอ้างอิงความรู้ ทฤษฎีทางคณิตศาสตร์ และวิทยาศาสตร์ทางการแพทย์
8. สรุป เขียนบทความวิจัย และรายงานผลการวิจัย

1.6 ทฤษฎีหรือกรอบแนวคิดของ โครงการวิจัย

1. Routh-Hurwitz criteria
2. Hopf – Bifurcation
3. Network model

บทที่ 2

โรคฮีโมฟีเลีย

โรคฮีโมฟีเลีย คือภาวะเลือดออกง่าย หรือเลือดออกแล้วหยุดยาก อาจมีสาเหตุจากความผิดปกติของหลอดเลือดเกล็ดเลือด (platelets) หรือระบบการแข็งตัวของเลือด (coagulation system) ลักษณะของเลือดออกที่เกิดขึ้นตามผิวหนัง อาจเป็นจุดแดง ขนาด 1 มิลลิเมตร หรือเท่าปลายเข็ม หมุด เรียกว่า เพติเชีย (petichiae) หรือเป็นจ้ำเขียว ขนาด 1-10 มิลลิเมตร หรือเท่าปลายนิ้ว เรียกว่า เอกไคโมซิส (ecchymosis) หรือเป็นก้อนนูน (hematoma) ผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลียไม่ได้มีเลือดออกมากหรือเร็วกว่าคนปกติ แต่มีเลือดออกเป็นระยะเวลาานานกว่าคนปกติหลังจากถูกของมีคมบาด หรือมีเลือดออกภายใน การมีเลือดออกภายในมักเกิดขึ้นในข้อต่อและกล้ามเนื้อ แต่อาจเกิดขึ้นได้ที่สมองหรืออวัยวะอื่นๆ โรคฮีโมฟีเลียเป็นๆ หายๆ ตลอดชีวิต เป็นตั้งแต่เกิด โรคนี้เป็นโรคที่พบตั้งแต่ 2,000 ปีก่อน และเป็นที่ยืนยันว่าเป็นโรคที่สืบทอดทางพันธุกรรม ในพงศาวดารอียิปต์โบราณ หญิงใดซึ่งมีบุตรคนแรกที่เกี่ยวข้องจากการที่มีเลือดไหลไม่หยุด ภายหลังได้รับบาดเจ็บเพียงเล็กน้อย จะถูกห้ามไม่ให้มีบุตรอีกต่อไป [1] สำหรับสถานการณ์ในประเทศไทย ผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลียพบว่ามีความถี่เท่ากับ 1 คน ต่อ 13,000 ถึง 20,000 คนของประชากรทั้งหมดโดยที่ในปี พ.ศ. 2558 ประเทศไทยมีประชากร 65 ล้านคน มีผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลียในประเทศไทยประมาณ 6,000 คน โรคฮีโมฟีเลียสามารถพบผู้ป่วยในประเทศอื่นๆ ทั่วโลกซึ่งลักษณะการกระจายของโรคมีความคล้ายคลึงกัน โรคนี้มี 2 ชนิดได้แก่ โรคฮีโมฟีเลีย เอ และโรคฮีโมฟีเลีย บี การสืบทอดโรคทางพันธุกรรมและการแสดงอาการของโรคทั้งสองชนิดนี้มีความคล้ายคลึงกัน ฮีโมฟีเลีย เอ พบผู้ป่วยได้บ่อยกว่าโรคฮีโมฟีเลีย บี 5 เท่าจากผลการทดลองทางการแพทย์สรุปได้ว่าพยาธิกำเนิดของโรคฮีโมฟีเลีย เอ คือเกิดจากการขาดปัจจัยการแข็งตัวของเลือดที่มีชื่อเรียกว่า แฟกเตอร์แปด (factor VIII, FVIII) โรคฮีโมฟีเลีย บี เกิดจากการขาดปัจจัยการแข็งตัวของเลือดที่มีชื่อเรียกว่า แฟกเตอร์เก้า (factor IX, FIX) เนื่องจากยีนเป็นปัจจัยกำหนดลักษณะของคนและภาวะโรคที่เกิดจากพันธุกรรมชนิดต่างๆ โดยปกติมียีนมากกว่า 100,000 ยีนที่เป็นปัจจัยกำหนดลักษณะของคนแต่ละคน [2-3] แต่สำหรับผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลียมีเพียงยีนเดียวที่ไม่ทำงานหรือทำงานน้อยกว่าปกติ ยังมีอีก 99,999 ยีน ที่ทำงานเป็นปกติในผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลีย โรคฮีโมฟีเลีย เอ และ บี เป็นโรคที่สามารถถ่ายทอดทางพันธุกรรมยีนที่กำหนดอาการของโรคฮีโมฟีเลียอยู่บนโครโมโซม X ซึ่งเป็นโครโมโซมที่กำหนดเพศเพศชายจะมีโครโมโซม X 1 อัน โครโมโซม Y 1 อัน (XY) เพศหญิงจะมีโครโมโซม X 2 อัน (XX) หากเพศชายมีโครโมโซม X ที่มียีนของโรคฮีโมฟีเลีย จะแสดงอาการของ โรคฮีโมฟีเลีย ในขณะที่เพศหญิงมีโครโมโซม X อันหนึ่งที่มียีนโรคฮีโมฟีเลีย จะไม่แสดงอาการของโรค เพราะหญิงนั้นยังมีโครโมโซม X อีกอันหนึ่งทำหน้าที่ต่างๆ แทนได้ เรียกหญิงนั้นว่ามียีนโรคฮีโมฟีเลียแฝงหรือเป็น

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่าจะกรณีใดๆทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงรองศาสตราจารย์ ดร.พันธินี พงศ์สัมพันธ์

พาหะของโรค (carrier) ดังนั้นโรคฮีโมฟีเลียจะเกิดโรคเฉพาะชาย หญิงที่มีฮีโมฟีเลียแฝงจะไม่แสดงอาการหญิงที่มีฮีโมฟีเลียแฝงจะถ่ายทอดโรคฮีโมฟีเลียไปให้แก่บุตรชายร้อยละ 50 และถ่ายทอดภาวะที่มีฮีโมฟีเลียแฝงให้แก่บุตรสาวร้อยละ 50 นอกจากนี้ยังพบผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลียจำนวนไม่น้อยที่ไม่มีผู้ใดในครอบครัวมี อาการของโรคเลือดออกง่ายหยุดยากมาก่อน [4-5]ซึ่งอาจเกิดจากการกลายพันธุ์ (mutation) ของยีนที่ควบคุมการสร้างแฟกเตอร์แปด หรือเก้า เป็นภาวะที่เกิดขึ้นเองในมารดา และ ถ่ายทอดยีนที่ผิดปกติให้แก่บุตรชาย ซึ่งพบได้ร้อยละ 30-50 ของผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลียทั้งหมดอาการของผู้ป่วย โรคฮีโมฟีเลีย ทั้งชนิดเอและชนิดบีจะเหมือนกัน ผู้ป่วยส่วนใหญ่จะมีประวัติเลือดออกง่ายหยุดยาก และอาการขึ้นกับความรุนแรงของโรค ในผู้ป่วยที่อาการของโรครุนแรงมาก (มี ปัจจัยการแข็งตัวของเลือด ในระดับต่ำกว่า 1%) อาจมีเลือดออกเอง โดยไม่มีการกระทบกระแทกแต่หากอาการรุนแรงปานกลาง (มีปัจจัยการแข็งตัวของเลือด ในระดับระหว่าง 1-5%) มักมีอาการเลือดออกเป็นครั้งคราวหลังจากที่ได้รับการ กระทบกระแทก หรือเมื่อมีการผ่าตัดส่วนผู้ที่มีอาการ รุนแรงน้อย (มีปัจจัยการแข็งตัวของเลือด ในระดับมากกว่า 5%) มักไม่ค่อยมีเลือดออก ยกเว้นกรณีที่ได้รับการบาดเจ็บมาก หรือหลังจากการผ่าตัดแล้วมีอาการ เลือดออกไม่หยุดระดับการแข็งตัวของเลือด มีมากกว่า 50% สำหรับคนปกติ อาการเลือดออกสำหรับผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลีย ที่ส่วนใหญ่พบคือ เลือด ออกในข้อ (Hemarthrosis) เช่น ข้อเข่า ข้อศอก ผู้ป่วยจะมีอาการ ข้อบวม แดง ร้อน และปวด และมักจะเกิดขึ้นซ้ำๆภาวะการพบ เลือดออกสามารถพบได้ทุกที่ (ทุกเนื้อเยื่อ/ทุกอวัยวะ) ตั้งแต่เลือดออกในสมอง ในช่องปาก ในระบบทางเดินอาหาร ระบบทางเดินปัสสาวะ หรือที่อื่นๆ และอาจมี เลือด ออกมากจน เสียชีวิต ได้โรคฮีโมฟีเลียพบในเพศชาย เนื่องมาจากอาการของโรคฮีโมฟีเลียอยู่บนโครโมโซม x ส่วนผู้หญิงที่มีฮีโมฟีเลียดังกล่าวจะเรียกว่าเป็นพาหะ ซึ่งสามารถถ่ายทอดยีนนี้ไปยังบุตรหลานได้ [6]สำหรับประเทศไทย จากข้อมูลจะพบว่า จำนวนผู้เป็นโรคฮีโมฟีเลียในประเทศไทยยังคงพบต่อเนื่องทุกปี [7] การรักษาผู้ป่วยแต่ละคนจะใช้การรักษาประคับประคองตามอาการและใช้ยาประมาณสูง จากที่กล่าวมาข้างต้น ผู้วิจัยจึงมีความสนใจที่จะสร้าง และศึกษาแบบจำลองเลียนแบบการถ่ายทอดโรคฮีโมฟีเลียโดยใช้ทฤษฎีทางคณิตศาสตร์และความรู้ทางพันธุกรรมมาวิเคราะห์การถ่ายทอดโรคฮีโมฟีเลียในประเทศไทยโดยพิจารณาจากปัจจัยต่างๆของการเกิดโรคนี

บทที่ 3

แบบจำลองเลียนแบบของ โรคอีโม่ฟิเลียและทฤษฎีที่เกี่ยวข้อง

ในงานวิจัยนี้ ผู้วิจัยจะสร้างแบบจำลองเลียนแบบสำหรับการเกิดโรคอีโม่ฟิเลียโดยพิจารณาจากพันธุกรรมของประชากรในประเทศไทยเพื่อศึกษาหาความเสี่ยงของการเกิดโรคนี้

กรณีที่ 1 กรณีที่ บิดาและมารดาปกติทั้งคู่

บุตรชายปกติ 100% บุตรหญิงปกติ 100% ดังนั้นกรณีนี้ไม่มีบุตรที่ป่วยเป็นโรคอีโม่ฟิเลียและไม่มีบุตรที่เป็นพาหะของโรคอีโม่ฟิเลีย

กรณีที่ 2 กรณีที่ บิดาปกติและมารดาเป็นพาหะของ โรคอีโม่ฟิเลีย

บุตรชายปกติ 50% บุตรหญิงปกติ 50% บุตรชายเป็นโรค 50% และบุตรหญิงเป็นพาหะ 50%

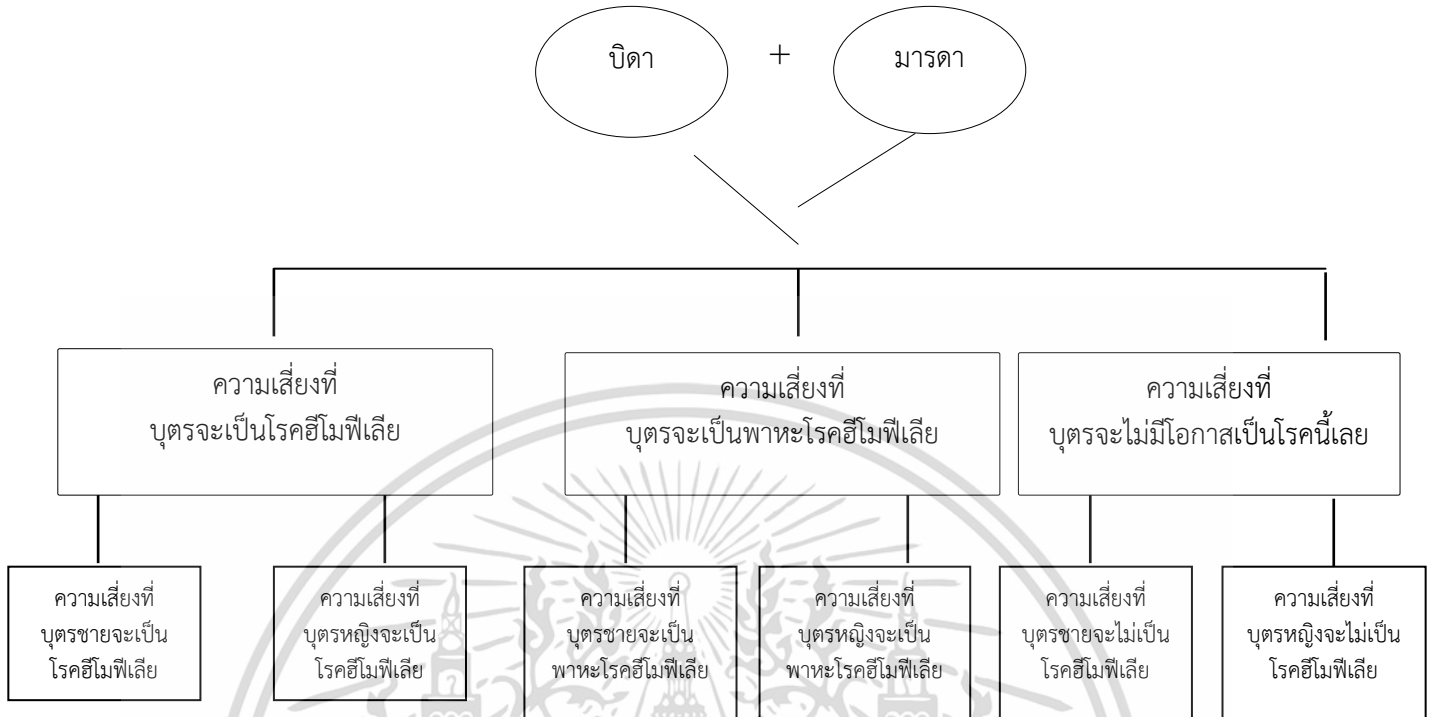
กรณีที่ 3 กรณีที่ บิดาเป็น โรคอีโม่ฟิเลียและมารดาปกติ

บุตรชายเป็นปกติ 100% และบุตรหญิงเป็นพาหะ 100%

กรณีที่ 4 กรณีที่ บิดาเป็น โรคอีโม่ฟิเลียและมารดาเป็นพาหะของ โรคอีโม่ฟิเลีย

บุตรชายเป็นปกติ 50% บุตรชายเป็นโรค 50% บุตรหญิงเป็นพาหะ 100%

แนวคิดสำหรับงานวิจัยนี้แสดงได้ด้วยแผนภาพดังนี้



รูปที่ 1 แผนภาพแสดงแบบจำลองในงานวิจัยนี้

สำหรับงานวิจัยนี้ จะพิจารณาปัจจัยการถ่ายทอดโรคฮีโมฟีเลียที่เกิดจากพันธุกรรม และปัจจัยอื่นๆ แล้วนำมาสร้างแบบจำลองเลียนแบบการเกิดโรคฮีโมฟีเลีย เขียนโปรแกรมเพื่อวิเคราะห์ความเสี่ยงที่ประชากรมีโอกาสจะเป็นโรคนี้อได้ เพื่อเป็นแนวทางลดความเสี่ยงที่ประชากรแต่ละคนจะเป็นโรคฮีโมฟีเลีย หลังจากนั้น สร้างทฤษฎีทางคณิตศาสตร์ที่เกี่ยวข้อง และสรุปผลโดยใช้ความรู้ทางคณิตศาสตร์และพันธุกรรมการถ่ายทอดโรคฮีโมฟีเลีย

ทฤษฎีบทและบทนิยามที่เกี่ยวข้องกับงานวิจัยนี้

บทนิยาม 1 Routh-Hurwitz criteria [8,9]

จากระบบสมการเชิงอนุพันธ์

$$\frac{dN}{dt} = F(N) \quad (1)$$

สำหรับ $N = (N_1, N_2, \dots, N_k)$ และ $F = (f_1, f_2, \dots, f_k)$

จากสมการ (1) จาโคเบียนของ $F(N)$ อยู่ในรูปแบบดังนี้

$$J = \frac{\partial F(\bar{N})}{\partial N}$$

หรือ

$$J = \begin{pmatrix} \frac{\partial f_1}{\partial N_1} & \frac{\partial f_1}{\partial N_2} & \dots & \frac{\partial f_1}{\partial N_k} \\ \frac{\partial f_2}{\partial N_1} & \frac{\partial f_2}{\partial N_2} & \dots & \frac{\partial f_2}{\partial N_k} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \frac{\partial f_k}{\partial N_1} & \frac{\partial f_k}{\partial N_2} & \dots & \frac{\partial f_k}{\partial N_k} \end{pmatrix}_{\bar{N}}$$

โดยที่ J เป็นเมทริกซ์ขนาด $k \times k$ ค่าเฉพาะ (eigenvalue) λ ของเมทริกซ์จะสอดคล้องกับ $\det(J - \lambda I) = 0$

ซึ่ง λ จะต้องสอดคล้องกับสมการลักษณะเฉพาะ (characteristic equation) ที่อยู่ในรูปแบบ

$$\lambda^k + a_1 \lambda^{k-1} + a_2 \lambda^{k-2} + \dots + a_k = 0 \quad (2)$$

จากสมการลักษณะเฉพาะ (2) กำหนดให้มี k เมทริกซ์ได้ว่า

$$H_1 = (a_1)$$

$$H_2 = \begin{pmatrix} a_1 & 1 \\ a_3 & a_2 \end{pmatrix}$$

$$H_3 = \begin{pmatrix} a_1 & 1 & 0 \\ a_3 & a_2 & a_1 \\ a_5 & a_4 & a_3 \end{pmatrix}$$

$$H_j = \begin{pmatrix} a_1 & 1 & 0 & 0 & \dots & 0 \\ a_3 & a_2 & a_1 & 1 & \dots & 0 \\ a_5 & a_4 & a_3 & a_2 & \dots & 0 \\ a_{2i-1} & a_{2i-2} & a_{2i-3} & a_{2i-4} & \dots & a_i \end{pmatrix}$$

⋮

$$H_k = \begin{pmatrix} a_1 & 1 & 0 & \dots & 0 \\ a_3 & a_2 & a_1 & \dots & 0 \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots \\ 0 & 0 & \dots & \dots & a_j \end{pmatrix}$$

โดยที่เทอมของ (l, m) ในเมทริกซ์ H_j คือ

a_{2l-m} สำหรับ $0 < 2l - m < j$

1 สำหรับ $2l = m$

0 สำหรับ $2l < m$ หรือ $2l > j + m$

แล้วทุกค่าจะจะต้องมีส่วนจริงเป็นลบ สภาวะคงที่ (steady-state) \bar{N} จะเสถียรภาพก็ต่อเมื่อดีเทอร์มิแนนต์ของทุกเมทริกซ์ Hurwitz จะต้องเป็นบวก ซึ่งก็คือ $\det H_i > 0$ โดยที่

$i = 1, 2, 3, \dots, k$

บทนิยาม 2 มิติความน่าจะเป็น (Ω, F, P) , กระบวนการสโตคาสติก หรือกระบวนการสุ่มเกิดจากการที่ชุดของตัวแปรสุ่ม X ดำเนินการ ภายใต้กระบวนการที่เกิดจากการดำเนินการของปัญหานั้นๆ ภายใต้ดัชนีเวลา T ซึ่งคือ

$$\{F_t : t \in T\}$$

โดยที่ F_t คือตัวแปรสุ่มที่เกิดจากกระบวนการดำเนินงานแบบสุ่มของตัวแปร X [16].

บทนิยาม 3 แบบจำลองข่ายงาน (network model)

แบบจำลองข่ายงานเป็นแบบจำลองที่ใช้กับปัญหาที่ซับซ้อนถึงองค์ประกอบต่างๆของปัญหา

ความสัมพันธ์กันในลักษณะเครือข่ายหรือบางครั้งมีโครงสร้างแบบต้นไม้แนวกว้าง (Spanning

Tree) ให้แก่ปัญหาทุกลักษณะที่องค์ประกอบของปัญหามีความสัมพันธ์กันในลักษณะเครือข่ายหรือ

มีโครงสร้างแบบต้นไม้ [17-18]

การพัฒนาแบบจำลองที่เกี่ยวกับโรคอีโมฟิเลียมีดังนี้

ในปี ค.ศ. 2012, Lacroix ได้สร้างแบบจำลองทางคณิตศาสตร์สำหรับการแข็งตัวของเลือด ซึ่งพิจารณา การแข็งตัวของเลือด และส่วนประกอบที่พบในเลือด[19]

ต่อมา Mester[20] ได้พัฒนาแบบจำลองทางคณิตศาสตร์สำหรับการผลิตโปรตีนที่ได้จากเลือด หลังจากนั้น Perdomo [21] ได้สร้างแบบจำลองทางคณิตศาสตร์เพื่อวัดการแข็งตัวของเลือดเพื่อใช้ในการอธิบายงานทางคลินิก

ในปีค.ศ. 2001 Shapiro และคณะ[22] ได้ศึกษากลุ่มประชากรของเด็กวัยเรียนที่ป่วยเป็นโรคอีโมฟิเลียอย่างรุนแรงซึ่งได้ทำการรักษาตามอาการพร้อมทั้งพิจารณาถึงความถี่ของการเกิดภาวะเลือดออก โดยที่ได้ศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างความผิดปกติของอีโมฟิเลียซึ่งวัดได้จากจำนวนครั้งที่มึมเลือดออกและผลการเรียนซึ่งผลจากงานวิจัยนี้ทำให้ได้ความสัมพันธ์ระหว่างการเกิดโรคอีโมฟิเลียและผลสัมฤทธิ์ทางการเรียน

บทที่ 4

แบบจำลองเลียนแบบของโรคฮีโมฟีเลียและการวิเคราะห์

แบบจำลองทางคณิตศาสตร์สำหรับโรคฮีโมฟีเลียที่พิจารณาในงานวิจัยนี้ มีการพิจารณาโดยใช้ระบบสมการผลต่างเพื่อนำมาแสดงการได้รับและถ่ายทอดโรคฮีโมฟีเลียในประเทศไทย

ตารางที่ 1 ตัวแปรที่นิยามในแบบจำลองเลียนแบบสำหรับงานวิจัยนี้

ตัวแปร	ความหมาย
AB	ประชากรชายที่สุขภาพดี
AA	ประชากรหญิงที่สุขภาพดี
A^hB	ประชากรชายที่เป็นโรคฮีโมฟีเลีย
A^hA	ประชากรหญิงที่เป็นพาหะโรคฮีโมฟีเลีย

ตารางที่ 2 พารามิเตอร์ที่นิยามในแบบจำลองเลียนแบบสำหรับงานวิจัยนี้

พารามิเตอร์	ความหมาย
i	สัดส่วนของบุตรที่มีฮีโมโกลบิน AB
j	สัดส่วนของบุตรที่มีฮีโมโกลบิน AA
k	สัดส่วนของบุตรที่มีฮีโมโกลบิน A^hA
l	สัดส่วนของบุตรที่มีฮีโมโกลบิน A^hB
m	สัดส่วนของบุตรที่มีฮีโมโกลบิน A^hA^h

จากการจับคู่ของบิดาและมารดา ได้ผลแสดงดังตารางที่ 3

รองศาสตราจารย์ ดร.พันธณี พงศ์สัมพันธ์

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่าจะกรณีใดๆทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้





ตารางที่ 3 ยีนโตนีที่เกิดจากการจับคู่ของบิดาและมารดา

สัดส่วนของยีนโตนี			มารดา	
			AA	A ^h A
			j	k
บิดา	AB	i	ij	ik
	A ^h B	l	lj	lk

ในงานวิจัยนี้มีการพิจารณากรณีที่เป็นไปได้ดังนี้

- i) บิดาและมารดามีสุขภาพดี
- ii) บิดามีสุขภาพดี และมารดาเป็นพาหะนำโรคฮีโมฟีเลีย
- iii) บิดาเป็นโรคฮีโมฟีเลีย และมารดาสุขภาพดี
- iv) บิดาเป็นโรคฮีโมฟีเลียและมารดาเป็นพาหะนำโรคฮีโมฟีเลีย

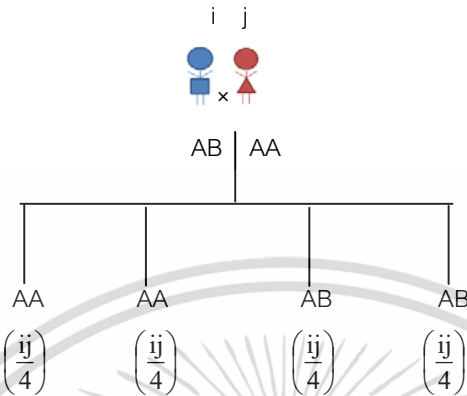
ให้สัญลักษณ์ต่อไปนี้แทนประชากรกลุ่มต่างๆดังนี้

-  แทนประชากรชายที่สุขภาพดี
-  แทนประชากรหญิงที่สุขภาพดี
-  แทนประชากรชายที่เป็นโรคฮีโมฟีเลีย
-  แทนประชากรหญิงที่เป็นพาหะโรคฮีโมฟีเลีย

รองศาสตราจารย์ ดร.พันธณี พงศ์สัมพันธ์

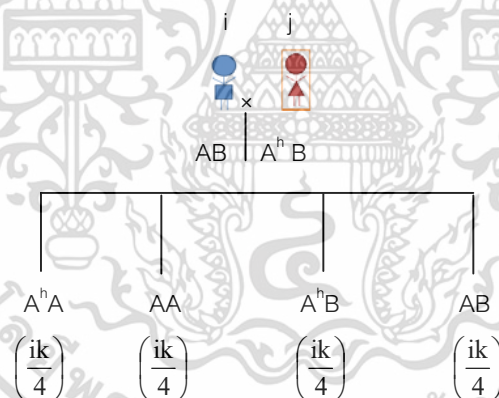
เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่าจะกรณีใดๆทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

กรณีที่ 1 บิดาและมารดามีสุขภาพดี



จากแผนภาพนี้จะเห็นว่า 100 % ของเด็กเป็นเด็กที่มีสุขภาพดี

กรณีที่ 2 บิดามีสุขภาพดี และมารดาเป็นพาหะนำโรคฮีโมฟีเลีย

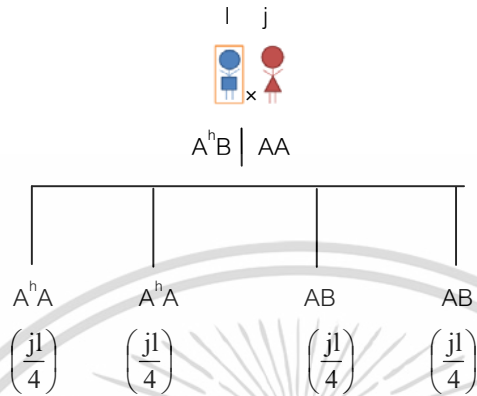


จากแผนภาพนี้จะเห็นว่า 50% ของเด็กชายเป็นเด็กที่มีสุขภาพดี 50% ของเด็กชายเป็นเด็กที่เป็นโรคฮีโมฟีเลีย 50% ของเด็กหญิงเป็นเด็กที่มีสุขภาพดี 50% ของเด็กหญิงเป็นเด็กที่เป็นพาหะนำโรคฮีโมฟีเลีย

รองศาสตราจารย์ ดร.พนชนิ พงศ์สัมพันธ์

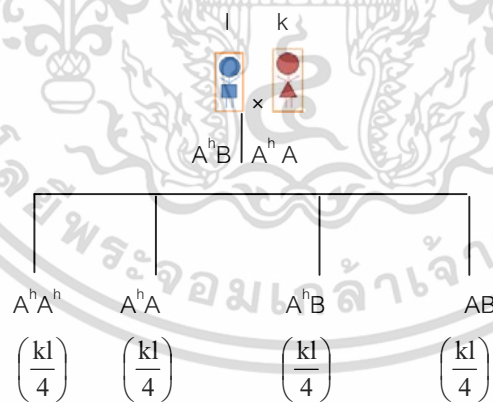
เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่าจะกรณีใดๆทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ตัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

กรณีที่ 3 บิดาเป็น โรคฮีโมฟีเลีย และมารดาสุขภาพดี



จากแผนภาพนี้จะเห็นว่า 100% ของเด็กชายเป็นเด็กที่มีสุขภาพดี และ 100% ของเด็กหญิงเป็นเด็กที่เป็นพาหะนำโรคฮีโมฟีเลีย

กรณีที่ 4 บิดาเป็น โรคฮีโมฟีเลียและมารดาเป็นพาหะนำโรคฮีโมฟีเลีย



จากแผนภาพนี้จะเห็นว่า 50% ของเด็กชายเป็นเด็กที่มีสุขภาพดี 50% ของเด็กชายเป็นเด็กที่เป็นโรคฮีโมฟีเลีย และ 100% ของเด็กหญิงเป็นพาหะนำโรคฮีโมฟีเลีย

รองศาสตราจารย์ ดร.พนชนิ พงศ์สัมพันธ์

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่าจะกรณีใดๆทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ตัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

จากแผนภาพข้างต้น สามารถแสดงได้ดังตารางต่อไปนี้

ตารางที่ 4 ตารางแสดงบุตรที่เกิดจากการจับคู่

ฮีนไทป์ของบิดาและมารดา	ฮีนไทป์ของบุตร				
	AB	AA	A ^h A	X ^h Y	X ^h X ^h
	i	j	k	l	m
AB × AA	ij	ij	0	0	0
AB × A ^h A	$\frac{ik}{2}$	$\frac{ik}{2}$	$\frac{ik}{2}$	$\frac{ik}{2}$	0
A ^h B × AA	jl	0	jl	0	0
A ^h B × A ^h A	$\frac{kl}{2}$	0	$\frac{kl}{2}$	$\frac{kl}{2}$	$\frac{kl}{2}$
Total	$ij + \frac{ik}{2} + jl + \frac{kl}{2}$	$ij + \frac{ik}{2}$	$\frac{ik}{2} + jl + \frac{kl}{2}$	$\frac{ik}{2} + \frac{kl}{2}$	$\frac{kl}{2}$

จากตารางนี้ทำให้สามารถเขียนระบบสมการผลต่างได้ดังต่อไปนี้

$$\begin{aligned}
 i_{n+1} &= i_n j_n + \frac{i_n k_n}{2} + k_n l_n + \frac{k_n l_n}{2}, \\
 j_{n+1} &= i_n j_n + \frac{j_n k_n}{2}, \\
 k_{n+1} &= \frac{i_n k_n}{2} + j_n l_n + \frac{k_n l_n}{2}, \\
 l_{n+1} &= \frac{i_n k_n}{2} + \frac{k_n l_n}{2}, \\
 m_{n+1} &= \frac{k_n l_n}{2}
 \end{aligned}
 \tag{1}$$

โดยที่ n เป็นรุ่นของลูกหลาน และ n = 1, 2, 3, ...

รองศาสตราจารย์ ดร.พันธณี พงศ์สัมพันธ์

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่าจะกรณีใดๆทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

ผลเฉลยเชิงตัวเลข

กรณีที่ 1 บิดาและมารดามีสุขภาพดี

สัดส่วนของบิดา มารดาที่มีฮีโนไทป์ $AB = 1$,

สัดส่วนของบิดา มารดาที่มีฮีโนไทป์ $AA = 1$,

สัดส่วนของบิดา มารดาที่มีฮีโนไทป์ $A^hA = 0$,

สัดส่วนของบิดา มารดาที่มีฮีโนไทป์ $A^hB = 0$,

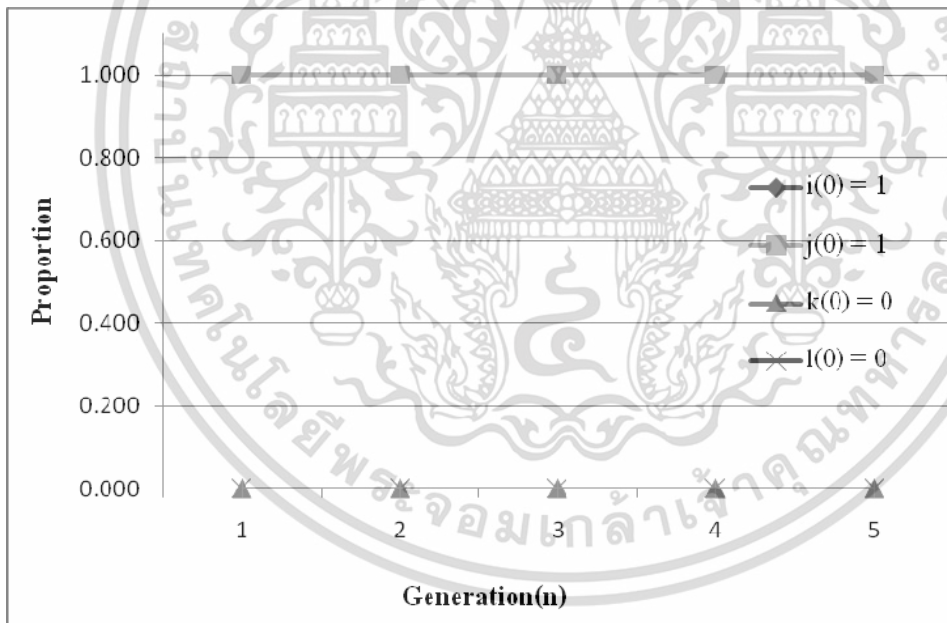
สัดส่วนของบิดา มารดาที่มีฮีโนไทป์ $A^hA^h = 0$,

นั่นก็คือ $i_1 = 1, j_1 = 1, k_1 = 0, l_1 = 0, m_1 = 0$.

จากการคำนวณจะได้ว่า

$i_2 = i_3 = i_4 = i_5 = \dots = 1, j_2 = j_3 = j_4 = j_5 = \dots = 1, k_2 = k_3 = k_4 = k_5 = \dots = 0, l_2 = l_3 = l_4 = l_5 = \dots = 0,$

$m_2 = m_3 = m_4 = m_5 = \dots = 0$.



สรุปได้ว่า 100% ของบุตรที่เกิดมาสุขภาพดี

รองศาสตราจารย์ ดร.พนชนิ พงศ์สัมพันธ์

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่าจะกรณีใดๆทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

กรณีที่ 2 บิดามีสุขภาพดี และมารดาเป็นพาหะนำโรคฮีโมฟีเลีย

สัดส่วนของบิดา มารดาที่มีฮีโมฟีเลีย $AB = 1,$

สัดส่วนของบิดา มารดาที่มีฮีโมฟีเลีย $AA = 0,$

สัดส่วนของบิดา มารดาที่มีฮีโมฟีเลีย $A^hA = 1,$

สัดส่วนของบิดา มารดาที่มีฮีโมฟีเลีย $A^hB = 0,$

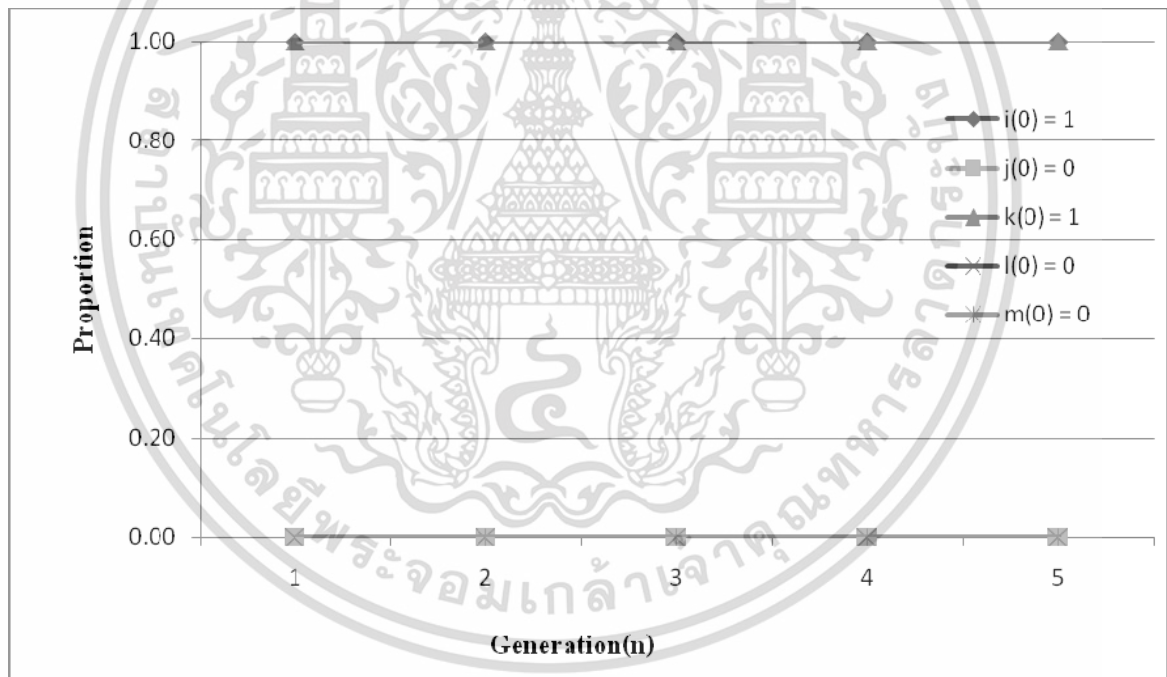
สัดส่วนของบิดา มารดาที่มีฮีโมฟีเลีย $A^hA^h = 0,$

นั่นก็คือ $i_1 = 1, j_1 = 0, k_1 = 1, l_1 = 0, m_1 = 0$

จากการคำนวณจะได้ว่า

$i_2 = i_3 = i_4 = i_5 = \dots = 1, j_2 = j_3 = j_4 = j_5 = \dots = 0, k_2 = k_3 = k_4 = k_5 = \dots = 1, l_2 = l_3 = l_4 = l_5 = \dots = 0,$

$m_2 = m_3 = m_4 = m_5 = \dots = 0.$



สรุปได้ว่า 50% ของเด็กชายเป็นเด็กที่มีสุขภาพดี 50% ของเด็กชายเป็นเด็กที่เป็นโรคฮีโมฟีเลีย 50% ของเด็กหญิงเป็นเด็กที่มีสุขภาพดี 50% ของเด็กหญิงเป็นเด็กที่เป็นพาหะนำโรคฮีโมฟีเลีย

รองศาสตราจารย์ ดร.พันธินี พงศ์สัมพันธ์

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่าจะกรณีใดๆทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

กรณีที่ 3 บิดาเป็น โรคซิโม่ฟีเลีย และมารดาสุขภาพดี

สัดส่วนของบิดา มารดาที่มียีนโตนี $AB = 0,$

สัดส่วนของบิดา มารดาที่มียีนโตนี $AA = 1,$

สัดส่วนของบิดา มารดาที่มียีนโตนี $A^hA = 0,$

สัดส่วนของบิดา มารดาที่มียีนโตนี $A^hB = 1,$

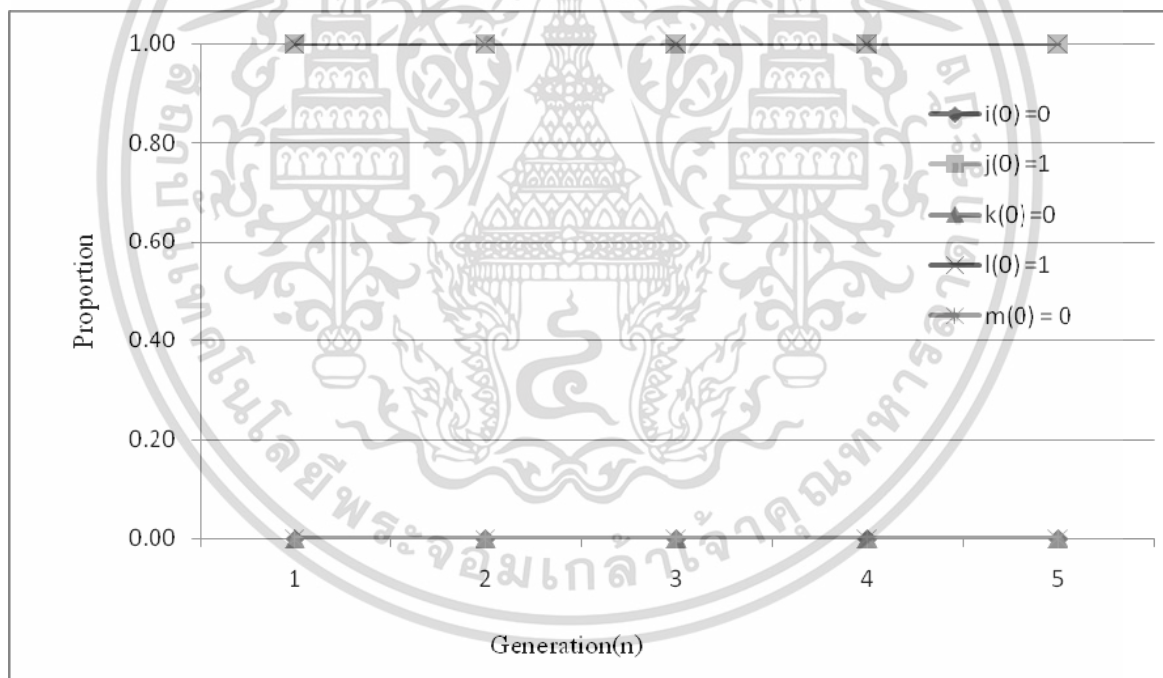
สัดส่วนของบิดา มารดาที่มียีนโตนี $A^hA^h = 0,$

นั่นก็คือ $i_1 = 0, j_1 = 1, k_1 = 0, l_1 = 1, m_1 = 0$

จากการคำนวณจะได้ว่า

$i_2 = i_3 = i_4 = i_5 = \dots = 0, j_2 = j_3 = j_4 = j_5 = \dots = 1, k_2 = k_3 = k_4 = k_5 = \dots = 0, l_2 = l_3 = l_4 = l_5 = \dots = 1,$

$m_2 = m_3 = m_4 = m_5 = \dots = 0.$



จากการคำนวณจะได้ว่า 100% ของเด็กชายเป็นเด็กที่มีสุขภาพดี และ 100% ของเด็กหญิงเป็นเด็กที่เป็นพาหะนำโรคซิโม่ฟีเลีย

รองศาสตราจารย์ ดร.พนชนิ พงศ์สัมพันธ์

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่าจะกรณีใดๆทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

กรณีที่ 4 บิดาเป็น โรคฮีโมฟีเลียและมารดาเป็นพาหะนำโรคฮีโมฟีเลีย

สัดส่วนของบิดา มารดาที่มีฮีโมฟีเลีย $AB = 1,$

สัดส่วนของบิดา มารดาที่มีฮีโมฟีเลีย $AA = 0,$

สัดส่วนของบิดา มารดาที่มีฮีโมฟีเลีย $A^hA = 0,$

สัดส่วนของบิดา มารดาที่มีฮีโมฟีเลีย $A^hB = 1,$

สัดส่วนของบิดา มารดาที่มีฮีโมฟีเลีย $A^hA^h = 0,$

นั่นก็คือ $i_1 = 1, j_1 = 0, k_1 = 0, l_1 = 1, m_1 = 0.$

จากการคำนวณจะได้ว่า

$i_2 = i_3 = i_4 = i_5 = \dots = 1, j_2 = j_3 = j_4 = j_5 = \dots = 0, k_2 = k_3 = k_4 = k_5 = \dots = 0, l_2 = l_3 = l_4 = l_5 = \dots = 1,$

$m_2 = m_3 = m_4 = m_5 = \dots = 0.$



สรุปได้ว่า 50% ของเด็กชายเป็นเด็กที่มีสุขภาพดี 50% ของเด็กชายเป็นเด็กที่เป็น โรคฮีโมฟีเลีย และ 100% ของเด็กหญิงเป็นเด็กที่เป็นพาหะนำโรคฮีโมฟีเลีย

รองศาสตราจารย์ ดร.พันธินี พงศ์สัมพันธ์

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่าจะกรณีใดๆทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

สำหรับกรณีอื่นๆ หากทราบความน่าจะเป็นของการเกิดโรคฮีโมฟีเลียของบิดา มารดา ทำให้สามารถทำนายความน่าจะเป็นของโรคฮีโมฟีเลียในบุตร ได้ดังนี้

ตัวอย่างที่ 1 :

สัดส่วนของบิดา มารดาที่มีฮีโมฟีเลีย $AB = 0.5$,

สัดส่วนของบิดา มารดาที่มีฮีโมฟีเลีย $AA = 0.5$,

สัดส่วนของบิดา มารดาที่มีฮีโมฟีเลีย $A^bA = 0.5$,

สัดส่วนของบิดา มารดาที่มีฮีโมฟีเลีย $A^bB = 0.5$,

สัดส่วนของบิดา มารดาที่มีฮีโมฟีเลีย $A^bA^b = 0$,

นั่นก็คือ $i_1 = 0.5, j_1 = 0.5, k_1 = 0.5, l_1 = 0.5, m_1 = 0$.

จากการคำนวณสรุปได้ว่า

75% ของเด็กชายเป็นเด็กที่มีสุขภาพดี 25% ของเด็กชายเป็นโรคฮีโมฟีเลีย 37.5% ของเด็กหญิงเป็นเด็กที่มีสุขภาพดี และ 62.5% ของเด็กหญิงเป็นพาหะนำโรคฮีโมฟีเลีย

รองศาสตราจารย์ ดร.พนชนิ พงศ์สัมพันธ์

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่าจะกรณีใดๆทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

ตัวอย่างที่ 2 :

สัดส่วนของบิดา มารดาที่มีฮีโมโธปี $AB = 0.75$,

สัดส่วนของบิดา มารดาที่มีฮีโมโธปี $AA = 0.25$,

สัดส่วนของบิดา มารดาที่มีฮีโมโธปี $A^bA = 0.75$,

สัดส่วนของบิดา มารดาที่มีฮีโมโธปี $A^bB = 0.25$,

สัดส่วนของบิดา มารดาที่มีฮีโมโธปี $A^bA^b = 0$,

นั่นก็คือ $i_1 = 0.75$, $j_1 = 0.25$, $k_1 = 0.75$, $l_1 = 0.25$, $m_1 = 0$.

จากการคำนวณสรุปได้ว่า

62.5% ของเด็กชายเป็นเด็กที่มีสุขภาพดี 37.5% ของเด็กชายเป็นโรคฮีโมฟีเลีย 46.88% ของเด็กหญิงเป็นเด็กที่มีสุขภาพดี และ 31.13 ของเด็กหญิงเป็นพาหะนำโรคฮีโมฟีเลีย

จะเห็นว่าหากเราทราบความน่าจะเป็นของบิดา มารดาที่เป็นโรคฮีโมฟีเลีย จะทำให้ทราบความน่าจะเป็นของโรคฮีโมฟีเลียที่จะเกิดในรุ่นบุตรหลานได้ซึ่งจะเป็นประโยชน์ในการวางแผนการให้กำเนิดบุตรในอนาคตได้

รองศาสตราจารย์ ดร.พันธินี พงศ์สัมพันธ์

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่าจะกรณีใดๆทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

พันธุศาสตร์เป็นลักษณะของสิ่งมีชีวิตที่สืบทอดกันมาจากรุ่นหนึ่งไปสู่รุ่นต่อไป ในศตวรรษที่ 18 เมนเดล เป็นบุคคลแรกที่ค้นพบเกี่ยวกับพันธุกรรมของประชากร อีโมฟีเลียเป็นโรคทางพันธุกรรม ในงานวิจัยนี้มีการใช้สมการผลต่างเพื่ออธิบายการเกิดโรคนี้ ผลที่ได้สามารถใช้ในการศึกษาความน่าจะเป็นของลูกหลานที่เป็นโรคอีโมฟีเลีย ในการศึกษาโรคทางพันธุกรรมได้มีงานวิจัยจำนวนมากที่ศึกษาการระบาดของโรคโดยใช้ระบบสมการผลต่าง ผู้ปกครองที่เป็นโรคนี้หรือผู้ที่เป็พาหะของโรคนี้อาจทราบความน่าจะเป็นของลูกหลานที่เป็นโรคอีโมฟีเลียโดยใช้สมการเชิงอนุพันธ์นี้ควรเป็นประโยชน์ในการทำนายความน่าจะเป็นของโรคอีโมฟีเลียต่อลูกหลานในอนาคต



รองศาสตราจารย์ ดร.พันธินี พงศ์สัมพันธ์

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่าจะกรณีใดๆทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

บทที่ 5

สรุป วิจัย และเสนอแนะงานวิจัยในอนาคต

ในงานวิจัยฉบับนี้ได้ศึกษาแบบจำลองทางคณิตศาสตร์เพื่อศึกษาความเสี่ยงของการเป็นโรคฮีโมฟีเลียในประเทศไทย โดยมีการพิจารณาการเกิดของโรคนี้ในรุ่น บิดา มารดาแล้วนำมาหาความน่าจะเป็นของโรคนี้ในรุ่นลูก หลาน ต่อไป โดยที่แบบจำลองเขียนแบบได้นำมาใช้คำนวณความเสี่ยงของการเกิดโรคนี้โดยใช้ทฤษฎีของการถ่ายทอดโรคนี้ทางพันธุกรรม ผลที่ได้จะเป็นประโยชน์ในการวางแผนครอบครัวในอนาคตต่อไป ซึ่งจะเป็นประโยชน์ในการลดการระบาดของโรคนี้ เนื่องจากโรคนี้เป็นโรคที่เรื้อรังสามารถเป็นได้ตลอดชีวิต

อย่างไรก็ตาม ในงานวิจัยชิ้นนี้ยังไม่ได้คำนึงถึงปัจจัยการผ่าเหล่าทางพันธุกรรม ซึ่งอาจมีผลต่อโรคนี้ งานวิจัยในอนาคตนั้นควรมีการคำนึงถึงอิทธิพลนี้

เอกสารอ้างอิง

[1]ฮีโมฟีเลีย (Hemophilia), ศาสตราจารย์ แพทย์หญิง อรุณี เจตศรีสุภาพ

ว.กุมารเวชศาสตร์, อว. โลหิตวิทยา

Available: <http://haamor.com/th/%E0%B8%AE%E0%B8%B5%E0%B9%82%E0%B8%A1%E0%B8%9F%E0%B8%B4%E0%B9%80%E0%B8%A5%E0%B8%B5%E0%B8%A2/#article101>

[2]ฮีโมฟีเลีย ชมรมผู้ป่วยโรคเลือดออกง่าย ฮีโมฟีเลียแห่งประเทศไทย

Available: http://www.thaihemophilia.org/news.php?main_id=1&sub_id=0&news_id=33

[3] Frequently Asked Questions About Hemophilia. World Federation of Hemophilia. Accessed.

Available: http://www.wfh.org/2/1/1_1_1_FAQ.htm

[4] Factor XI Deficiency. National Hemophilia Foundation.

Available: <http://www.hemophilia.org/NHFWeb/MainPgs/MainNHF.aspx?menuid=189&contentid=54&rptname=bleeding>

[5] Hemophilia A. National Hemophilia Foundation.

Available: <http://www.hemophilia.org/NHFWeb/MainPgs/MainNHF.aspx?menuid=180&contentid=45&rptname=bleeding>

[6] ความรู้เกี่ยวกับโรคฮีโมฟีเลีย

Available: http://www.baxter.co.th/th/patients_and_caregivers/hemophilia_knowledge/

[7] โรคเลือดออกง่ายฮีโมฟีเลียแพทย์หญิงภัทรพร อิศรางกูร ณ อยุธยา และ

ศาสตราจารย์ แพทย์หญิงอำไพวรรณ จวนสัมฤทธิ์ รองศาสตราจารย์ ดร. ว่าที่ร้อยตรี เจษฎา เค่น
ดวงบริพันธ์ Available: http://kanchanapisek.or.th/kp6/Ebook/BOOK39/pdf/book39_7.pdf

[8] E.K.Leah, *Mathematical models in biology*, 1988, Random House, Inc.

[9] M.Robert, *Stability and complexity in model ecosystem*, Princeton, university press, 1973.

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า
ไม่ว่ากรณีใดๆทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึง ร่องศาสตราจารย์ ดร.พันธินี พงศ์สัมพันธ์

[10] H.N. Agiza, :On the Analysis of Stability, Bifurcation, Chaos and Chaos Control ofKopel Map, *Chaos, Solitons, & Fractals*, 1999, 10, pp.1909-1916.

[11] M.T.Yassen, Chaos control of Chen chaotic dynamical system, *Chaos,Solitons& Fractals* 2003,15, pp.271-283.

[12] B.D.Bassard, *Theory and application of Hopf bifurcation*, Cambridge U. Press, Cambridge, 1981.

[13] B. Bamieh, *Lecture 6: Stability of Dynamic Systems Lyapunov's Direct Method*, University of California, 1999.

[14] *Lyapunov Stability Theory*, Available from: <http://control.ee.ethz.ch/~apnoco/Script/08.pdf>.

[15] J.LA Salle and S.Lefschetz, *Stability by Liapunov's direct method*. New York Academic Press, 1961.

[16] Probability space, Available: https://en.wikipedia.org/wiki/Probability_space.

[17] แบบจำลองเครือข่าย(Network Model), Available from:[http://www.doesystem.com/3be1254fe6b4fe015af2888562528236/%E0%B9%81%E0%B8%9A%E0%B8%9A%E0%B8%88%E0%B8%B3%E0%B8%A5%E0%B8%AD%E0%B8%87%E0%B9%80%E0%B8%84%E0%B8%A3%E0%B8%B7%E0%B8%AD%E0%B8%82%E0%B9%88%E0%B8%B2%E0%B8%A2\(Network-Model\).htm](http://www.doesystem.com/3be1254fe6b4fe015af2888562528236/%E0%B9%81%E0%B8%9A%E0%B8%9A%E0%B8%88%E0%B8%B3%E0%B8%A5%E0%B8%AD%E0%B8%87%E0%B9%80%E0%B8%84%E0%B8%A3%E0%B8%B7%E0%B8%AD%E0%B8%82%E0%B9%88%E0%B8%B2%E0%B8%A2(Network-Model).htm).

[18] Network models, Available: <http://www.comptechdoc.org/independent/networking/protocol/protmodels.html>

[19] D.E. LaCroix, A reduced equation mathematical model for blood coagulation and lysis in

quiescent plasma, INTERNATIONAL JOURNAL OF STRUCTURAL CHANGES IN SOLIDS – Mechanics and Applications, Volume 4,2012, pp.23-35

[20] Mester, Mathematical Modeling of the Kinetics of the Extrinsic Blood Coagulation System with Stoichiometric Anticoagulants, Zoltan Mester,
Available: <http://www3.nd.edu/~powers/mester.pdf>

[21] J.L. Perdomo Mathematical Modeling of Blood Coagulation,
Available: <https://www.math.hmc.edu/~jperdomo/thesis/jperdomo-2016-thesis.pdf>

[22] A.D Shapiro, S.M. Donfield, H.S Lynn HS, Cool VA, Stehbens JA, Hunsberger SL, Tonetta S, Gomperts ED; Academic Achievement, in Children with Hemophilia Study Group. Pediatrics. 2001 Dec;108(6):E105.



ภาคผนวก ก

ผลงานการวิจัย

Puntani Pongsumpun, Prediction the probability of Hemophilia cases by using difference equations The sixth TKU-KMITL Joint Symposium on Mathematics and Applied Mathematics(MAM2018), 23-24 June 2018, pp.1=6.



เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า
ไม่ว่ากรณีใดๆทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ตัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

Prediction the probability of Hemophilia cases by using difference equations

Puntani Pongsumpun

Department of Mathematics, Faculty of Science, King Mongkut's Institute of Technology
Ladkrabang,Chalongkrung road, Ladkrabang, Bangkok 10520, Thailand,
e-mail: kppuntan@kmitl.ac.th

Abstract

Hemophilia is a disease most often diagnosed with bleeding disorders. This disease is a mostly inherited genetic disorder that reduces the ability of body to make blood clots that is a process to stop bleeding. It is a disease that causes serious problems in the body, mind, society, patients and families throughout the life of the patients. This is a problem in the national budget because prevention and treatment of this disease use enormous budgets. In this study, we apply the difference equations to describe the transmission of hemophilia. The predictions of the probability of hemophilia cases are given. The results of this study should introduce the method for reducing the number of hemophilia cases.

Keywords: Difference equations, hemophilia, prediction, probability

1. Introduction

Hemophilia is a simple, life-threatening hemorrhagic disease. This disease is characterized by frequent bleeding in the joints and muscles. Hemophilia was diagnosed 2,000 years ago and is known to be a hereditary disease. Hemophilia consists of 3 types such as hemophilia A, hemophilia B and hemophilia C. Hemophilia A occurs due to not enough clotting factor VIII, Hemophilia B occurs due to not enough clotting factor IX and Hemophilia C occurs due to not enough clotting factor XI[1]. In Thailand, the most hemophilia cases are due to hemophilia A and hemophilia B[2]. The hemophilia A cases are found more than hemophilia B cases. The situation in Thailand, Hemophilia cases are found in 1 person from 20,000 people. In 2015, Thailand had a population of 65 million with about 6,000 hemophilia patients in Thailand. Hemophilia cases are found in many countries around the world. In Thailand, Hemophilia A and B are inherited genetic diseases. The gene that determines the symptoms of hemophilia is on the X chromosome, which is a chromosome that determines the gender. Males have one X chromosome and one Y chromosome (XY). Females have two X chromosome (XX). If a man has one X chromosome with hemophilia, that man will have the hemophilia symptom. While females have one X chromosome that has a hemophilia gene, there is no symptom of the disease. The female also has another X chromosome, which functions as a substitute for the female genes, as well as heterologous hemophilia or carriers. Women with transgene hemophilia will not show their symptoms[3]. Women with carrier of hemophilia can inherit the hemophilia disease to 50% of their son and can transmit 50% of their hemophilia with carrier to their daughters. There are also many patients with hemophilia who have no family history of hemophilia. The mutation of a gene that controls eight or nine factorial production is a miscarriage. It can be found about 30-50% of all patients with hemophilia. In Infants, born to normal birth defects usually have no bleeding at birth. Some infants

may be greenish in body or limbs. In 2012, LaCroix formulated the mathematical model for blood coagulation. His model was able to follow the size and time of clot formation and degradation of a more complex coagulation model[4]. In this study, we describe the transmission of hemophilia by using difference equations. Numerical solutions for our difference equations are given

2. Difference Equations

We formulate the difference equations by considering the risk of inheritance of hemophilia. In this study, we do not consider the type of hemophilia. We suppose

- XY denotes non-disease man,
- XX denotes non-disease woman,
- X^hY denotes man with hemophilia,
- X^hX denotes carrier woman with hemophilia.

The variables in our difference equations are defined in Table 1.

Table 1: The variables in our model.

variable/parameter	Definition
a	Proportions of persons with XY genotype
b	Proportions of persons with XX genotype
c	Proportions of persons with X^hX genotype
d	Proportions of persons with X^hY genotype
e	Proportions of persons with X^hX^h genotype

The proportions of each parent for particular genotypes are described in Table 2.

Table 2: Mating table for each parent.

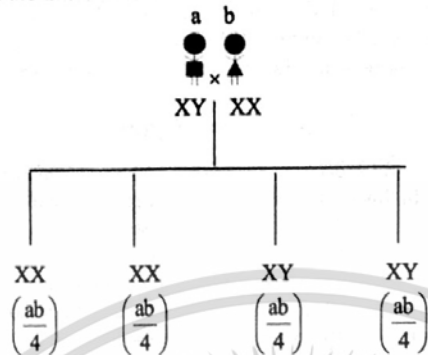
Proportions of genotypes			Mother	
			XX	X^hX
Father	XY	a	b	c
	X^hY	d	db	dc

We consider the following cases:

- i) Father and mother are non-disease.
- ii) Father is non-disease and mother is carrier with hemophilia.
- iii) Father is hemophilia and mother is non-disease.
- iv) Father is hemophilia and mother is carrier with hemophilia.

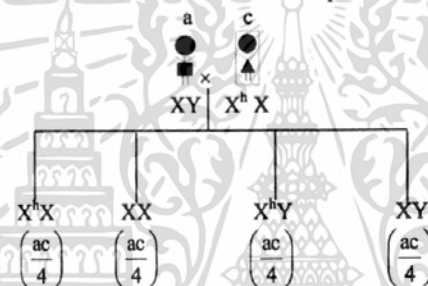
- Let
- denotes non-disease man,
 - denotes non-disease woman,
 - denotes man with hemophilia,
 - ▲ denotes carrier woman with hemophilia.

Case i) Father and mother are non-disease.



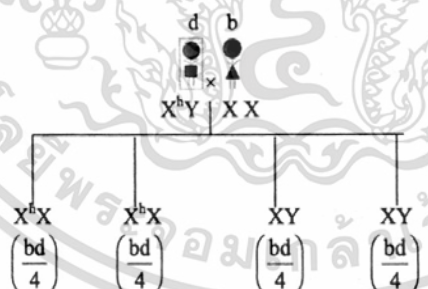
We can see that 100% of babies are non-disease.

Case ii) Father is non-disease and mother is carrier with hemophilia.



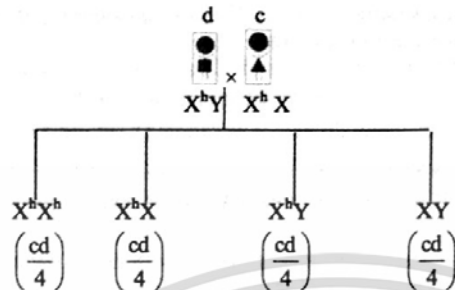
We can see that 50% of boys are non-disease, 50% of boys are hemophilia, 50% of girls are non-disease and 50% of girls are carrier with hemophilia.

Case iii) Father is hemophilia and mother is non-disease.



We can see that 100% of boys are non-disease and 100% of girls are carrier with hemophilia.

Case iv) Father is hemophilia and mother is carrier with hemophilia.



We can see that 50% of boys are non-disease, 50% of boys are hemophilia and 100% of girls are carrier with hemophilia.

From the above diagrams, we can write the offspring table as follows:

Table 2: Offsprings table

Father and mother genotypes	Offsprings genotypes				
	XY	XX	X ^h X	X ^h Y	X ^h X ^h
XY × XX	a	b	c	d	e
XY × X ^h X	$\frac{ab}{2}$	$\frac{ab}{2}$	$\frac{ac}{2}$	$\frac{ac}{2}$	0
X ^h Y × XX	bd	0	bd	0	0
X ^h Y × X ^h X	$\frac{cd}{2}$	0	$\frac{cd}{2}$	$\frac{cd}{2}$	$\frac{cd}{2}$
Total	$ab + \frac{ac}{2} + bd + \frac{cd}{2}$	$ab + \frac{ac}{2}$	$\frac{ac}{2} + bd + \frac{cd}{2}$	$\frac{ac}{2} + \frac{cd}{2}$	$\frac{cd}{2}$

From table 2, the difference equations can be written as

$$a_{n+1} = a_n b_n + \frac{a_n c_n}{2} + b_n d_n + \frac{c_n d_n}{2},$$

$$b_{n+1} = a_n b_n + \frac{a_n c_n}{2},$$

$$c_{n+1} = \frac{a_n c_n}{2} + b_n d_n + \frac{c_n d_n}{2}, (1)$$

$$d_{n+1} = \frac{a_n c_n}{2} + \frac{c_n d_n}{2},$$

$$e_{n+1} = \frac{c_n d_n}{2}$$

where n is the generation of offsprings and n = 1,2,3,...

3. Results and Discussion

In this section, the numerical solutions of our difference equations (1) are shown as follows:

Case i) Father and mother are non-disease.

Proportions of XY genotype = 1, proportions of XX genotype = 1, proportions of X^hX genotype = 0, proportions of X^hY genotype = 0, proportions of persons with X^hX^h genotype = 0 or $a_1 = 1$, $b_1 = 1, c_1 = 0, d_1 = 0, e_1 = 0$. From difference equation(1), we can have $a_2 = a_3 = a_4 = a_5 = \Lambda = 0, b_2 = b_3 = b_4 = b_5 = \Lambda = 0, c_2 = c_3 = c_4 = c_5 = \Lambda = 0, d_2 = d_3 = d_4 = d_5 = \Lambda = 0, e_2 = e_3 = e_4 = e_5 = \Lambda = 0$. This means that 100% of babies are non-disease.

Case ii) Father is non-disease and mother is carrier with hemophilia.

Proportions of XY genotype = 1, proportions of XX genotype = 0, proportions of X^hX genotype = 1, proportions of X^hY genotype = 0, proportions of persons with X^hX^h genotype = 0 or $a_1 = 1$, $b_1 = 0, c_1 = 1, d_1 = 0, e_1 = 0$. From difference equation(1), we can have the percentage of offspring as follows: 50% of boys are non-disease and 50% of boys are hemophilia, 50% of girls are non-disease and 50% of girls are carrier with hemophilia.

Case iii) Father is hemophilia and mother is non-disease.

Proportions of XY genotype = 0, proportions of XX genotype = 1, proportions of X^hX genotype = 0, proportions of X^hY genotype = 1, proportions of persons with X^hX^h genotype = 0 or $a_1 = 0$, $b_1 = 1, c_1 = 0, d_1 = 1, e_1 = 0$. From difference equation(1), we can have the percentage of offspring as follows: 100% of boys are non-disease and 100% of girls are carrier with hemophilia.

Case iv) Father is hemophilia and mother is carrier with hemophilia.

Proportions of XY genotype = 1, proportions of XX genotype = 0, proportions of X^hX genotype = 0, proportions of X^hY genotype = 1, proportions of persons with X^hX^h genotype = 0 or $a_1 = 0$, $b_1 = 0, c_1 = 1, d_1 = 1, e_1 = 0$. From difference equation(1), we can have the percentage of offspring as follows: 50% of boys are non-disease, 50% of boys are hemophilia and 100% of girls are carrier with hemophilia.

For the other cases, if we know the probability of each parent then we can calculate the probability of their offsprings from equation (1).

Example 1: The probability for parent is as follows:

proportions of XY genotype = 0.5, proportions of XX genotype = 0.5, proportions of X^hX genotype = 0.5, proportions of X^hY genotype = 0.5. From difference equation(1), we can have the percentage of offsprings: 75% of boys are non-disease, 25% of boys are hemophilia and 37.5% of girls are non-disease and 62.5% of girls are carrier with hemophilia.

Example 2: The probability for parent is as follows:

proportions of XY genotype = 0.75, proportions of XX genotype = 0.25, proportions of X^hX genotype = 0.75, proportions of X^hY genotype = 0.25. From difference equation(1), we can have the percentage of offsprings: 62.5% of boys are non-disease, 37.5% of boys are hemophilia and 46.875% of girls are non-disease and 53.125% of girls are carrier with hemophilia.

The above examples are the results from applying the difference equations(1) to the transfer of hemophilia.

4. Conclusions

Genetics are the traits of organisms that have been passed from one generation to the next generation. In 18th century, Mendel was the person who discovered the principal of Genetic transcription [5]. Hemophilia is a genetic disease. In this research, difference equations are applied to describe the occurrence of this disease. The results can be used to study the probabilities of offsprings for being hemophilia. There are many studies used mathematical models for describing

the genetic diseases [6-8]. The parents who have this disease or the carrier of this disease may know the probabilities of offsprings for being hemophilia by using this difference equations. This should be useful for predicting the probabilities of hemophilia for offsprings in the future.

5. Acknowledgements

This work is supported by Faculty of Science, King Mongkut's Institute of Technology, Thailand. The author would like to thanks Wannasiri Sirisermphan, Wassana Tongpiam and Vijaya Kaewrung.

References

- [1] Haemophilia, [online] Available at: <https://en.wikipedia.org/wiki/Haemophilia>
- [2] A.Chuansumrit, C.Mahasandana et al., National survey of patients with hemophilia and other congenital bleeding disorders in Thailand 2004, 35(2): 445-449.
- [3] D.E. Sabatino, C.Timothy Nichols et al., *Animal Models of Hemophilia*, Prog. Mol. Biol. Transl. Sci. 2012, 105; 151-209.
- [4] D.E. LaCroix, A reduced equation mathematical model for blood coagulation and lysis in quiescent plasma, *International Journal of Structural changes in solids, Mechanics and Applications* 2012, 4; 23-35.
- [5] Heredity, [online] Available at: <https://en.wikipedia.org/wiki/Heredity>.
- [6] P.Pongsumpun, *Analysis of Difference Equations for Population Genetics*, KMITL Sci. Tech. J. 2016, 16(2); 12-19.
- [7] Keshet, E.L., 1989. *Mathematical models in biology*. 1st ed. New York: Random House.
- [8] Etheridge, A., 2009. *Some Mathematical Models from Population Genetics*, [online] Available at: <http://www.stats.ox.ac.uk/~etheridg/orsay/notes1.pdf>.

ภาคผนวก ข

ข้อมูลประวัติผู้วิจัย



เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า
ไม่ว่ากรณีใดๆทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

ข้อมูลประวัติผู้วิจัย

ประวัติส่วนตัว

ชื่อ-สกุล รองศาสตราจารย์ ดร.พันธินี พงศ์สัมพันธ์

ประวัติการศึกษา

ชื่อย่อปริญญา	สาขา	สถาบันที่จบ	ปีที่จบ
ปร.ด.	คณิตศาสตร์ (หลักสูตรนานาชาติ)	มหาวิทยาลัยมหิดล	๒๕๔๗
วท.บ. (เกียรตินิยมอันดับ 2)	คณิตศาสตร์	มหาวิทยาลัยมหิดล	๒๕๔๑

สาขาวิจัยที่มีความชำนาญพิเศษ Mathematical model, Differential equations, Computer simulation และ Numerical Analysis

ทุนการศึกษาและทุนวิจัยที่เคยได้รับ

1. The Royal Golden Jubilee Ph.D. program (RGJ), Thailand Research Fund (TRF), Thailand, 2001-2004.
2. โครงการวิจัย “Spatial approach and mathematical modeling of emerging infectious disease Transmission” แหล่งผู้ให้ทุนคือ สำนักงานคณะกรรมการการอุดมศึกษาและประเทศฝรั่งเศส ปี 2548-2551
3. โครงการวิจัย “Transmission model for Plasmodium Vivax Malaria” แหล่งผู้ให้ทุนคือ สำนักงานกองทุนสนับสนุนการวิจัย ปี 2550-2551
4. โครงการวิจัย “Mathematical model for the transmission by age structure and serotypes of Dengue disease” ทุนสนับสนุนงานวิจัยจากเงินรายได้ประจำปีงบประมาณ 2552 คณะวิทยาศาสตร์ สถาบันเทคโนโลยีพระจอมเกล้าเจ้าคุณทหารลาดกระบัง
5. โครงการวิจัย “Franco-Thai Network for Mathematical and Epidemiological Modeling of Infectious Diseases in Thailand” แหล่งผู้ให้ทุนคือ สำนักงานคณะกรรมการการอุดมศึกษาและประเทศฝรั่งเศส ปี 2552-2553

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาติให้เผยแพร่โดยไม่ได้รับอนุญาต
ไม่ว่ากรณีใดๆทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

รองศาสตราจารย์ ดร.พันธินี พงศ์สัมพันธ์

6. โครงการวิจัย “Transmission model for Chikungunya Fever in Thailand” ทุนสนับสนุนงานวิจัยจากเงินรายได้ประจำปีงบประมาณ 2553 คณะวิทยาศาสตร์ สถาบันเทคโนโลยีพระจอมเกล้าเจ้าคุณทหารลาดกระบัง
7. โครงการวิจัย “Transmission model for Influenza Pandemic Due to a New-strain of the H1N1 Influenza A Virus” กองทุนวิจัยลาดกระบัง สถาบันเทคโนโลยีพระจอมเกล้าเจ้าคุณทหารลาดกระบัง ปี 2554-2556
8. โครงการวิจัย “Mathematical model of Malaria transmission by age group of patients and season in Thailand” ทุนสนับสนุนงานวิจัยจากเงินรายได้ประจำปีงบประมาณ 2555 คณะวิทยาศาสตร์ สถาบันเทคโนโลยีพระจอมเกล้าเจ้าคุณทหารลาดกระบัง
9. โครงการวิจัย “Using the techniques of formulating the mathematical model, stochastic process and geographic information system for studying the transmission of Malaria” Research Grant from National Research Council of Thailand, 2011-2013.
10. โครงการวิจัย “Dynamical model for dengue epidemic of urban community in Thailand” ทุนสนับสนุนงานวิจัยจากเงินรายได้ประจำปีงบประมาณ 2556 คณะวิทยาศาสตร์ สถาบันเทคโนโลยีพระจอมเกล้าเจ้าคุณทหารลาดกระบัง
11. โครงการวิจัย “Studying the relation of human, rat and season for the spreading of Leptospirosis in Thailand by using Mathematical model” ทุนสนับสนุนงานวิจัยจากเงินรายได้ประจำปีงบประมาณ 2556 คณะวิทยาศาสตร์ สถาบันเทคโนโลยีพระจอมเกล้าเจ้าคุณทหารลาดกระบัง
12. โครงการวิจัย “Simulation model for distribution of Herpes zoster in Thailand” ทุนสนับสนุนงานวิจัยจากเงินรายได้ประจำปีงบประมาณ 2557 คณะวิทยาศาสตร์ สถาบันเทคโนโลยีพระจอมเกล้าเจ้าคุณทหารลาดกระบัง
13. โครงการวิจัย “Studying on the risk of cervical cancer by a mathematical model” ทุนสนับสนุนงานวิจัยจากเงินรายได้ประจำปีงบประมาณ 2558 คณะวิทยาศาสตร์ สถาบันเทคโนโลยีพระจอมเกล้าเจ้าคุณทหารลาดกระบัง
14. โครงการวิจัย “Studying the risk of Diphtheria in Thailand by mathematical model” ทุนสนับสนุนงานวิจัย จากเงินรายได้ประจำปีงบประมาณ 2559 คณะวิทยาศาสตร์ สถาบันเทคโนโลยีพระจอมเกล้าเจ้าคุณทหารลาดกระบัง
15. โครงการวิจัย “Mathematical model of Thalassemia caused by genetics of population in Thailand” ทุนสนับสนุนงานวิจัย จากเงินรายได้ประจำปีงบประมาณ 2560 คณะวิทยาศาสตร์ สถาบันเทคโนโลยีพระจอมเกล้าเจ้าคุณทหารลาดกระบัง

16. โครงการวิจัย “Mathematical models for the super-spreading of emerging respiratory infectious diseases” Research Grant from National Research Council of Thailand, 2016-2018
17. โครงการวิจัย “Simulation model for the transmission of Hemophilia in Thailand” ทูลสนับสนุนงานวิจัยจากเงินรายได้ประจำปีงบประมาณ 2561 คณะวิทยาศาสตร์ สถาบันเทคโนโลยีพระจอมเกล้าเจ้าคุณทหารลาดกระบัง
18. โครงการวิจัย “Study the inhibition of HIV infection with antiretroviral drugs of AIDS cases in Thailand by mathematical modeling” ทูลสนับสนุนงานวิจัย จากเงินรายได้ประจำปีงบประมาณ 2561 คณะวิทยาศาสตร์ สถาบันเทคโนโลยีพระจอมเกล้าเจ้าคุณทหารลาดกระบัง

ผลงานตีพิมพ์ในวารสารวิชาการระดับชาติ/นานาชาติ

1. P.Pongsumpun and I.M.Tang. A realistic age structured transmission model for dengue hemorrhagic fever in Thailand. *Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health* 2001; 32, pp.336-340.
2. P.Pongsumpun, S.Yoksan and I.M.Tang. A comparison of the age distributions in the dengue hemorrhagic fever epidemics in Santiago de Cuba (1997) and Thailand (1998). *Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health* 2002, 33, pp.255-258.
3. P. Pongsumpun, Y.Lenbury and I.M.Tang. Age structure in a model for the transmission of dengue haemorrhagic fever in Thailand. *East-West Journal of Mathematics* 2002; (Special Volume) 93, pp.93-103.
4. P.Pongsumpun and I.M.Tang. Transmission of dengue hemorrhagic fever in an age structured population. *Mathematical and Computer Modelling* 2003, 37,pp.949-961.
5. M. Sripom, P. Pongsumpun, S. Yoksan, P. Barbazan, JP Gonzalez and I.M. Tang. Dengue haemorrhagic fever in Thailand, 1998-2003: primary or secondary Infection. *Dengue Bulletin* 2003, 27,pp.39-45.
6. P. Pongsumpun, K. Patanarapelert, M. Sripom, S. Varamit and I.M. Tang. Infection risk to travelers going to dengue fever endemic regions. *Southeast Asian Journal of Tropical Medine and Public Health* 2004, 35,pp.155-159.
7. P. Pongsumpun, P.Barbazan, M.A.Dubois and I.M. Tang. Effect of age structure and tourists for the endemic region on the transmission of dengue disease, *KMITL Science Journal* 2005, 5, pp.151-160.

8. P. Pongsumpun and I.M. Tang. Risk of infection to tourists visiting an dengue fever endemic region, *KMITL Science Journal*, 5(2), pp.460-468.
9. P.Pongsumpun. Dengue disease model with the effect of extrinsic incubation period, *WSEAS Transaction on Biology and Biomedicine* 2006, 3, pp.139-144.
10. P.Pongsumpun and D.Samana. Mathematical model for Asymptomatic and Symptomatic infections of dengue disease. *WSEAS Transaction on Biology and Biomedicine* 2006, 3, pp.264-269.
11. P.Pongsumpun and D.Samana. Transmission model of dengue disease with the appearance of symptom. *KMITL Science Journal* 2006, 6(2a) no.2a, pp.391-399.
12. P.Pongsumpun and I.M.Tang, Mathematical Model for the transmission of *Plasmodium Vivax* Malaria, *International Journal of Mathematical models and methods in Applied Sciences* 2007, 3(1), pp.117-121.
13. P.Pongsumpun and R. Kongnuy, Model for the transmission of dengue disease in pregnant and non-pregnant patients, *International Journal of Mathematical models and methods in Applied Sciences* 2007, 3(1), pp.127-132.
14. P.Pongsumpun, Age structured model for symptomatic and asymptomatic infections of dengue disease, *International Journal of Modeling and Simulation* 2009, 29, pp.199-205.
15. P.Pongsumpun, D.Garcia Lopez, C.Favier, L.Torres, J.Llosa, and M.A.Dubois Dynamics of dengue epidemics in urban contexts, *Tropical Medicine and International Health* 2008, 13(9), pp.1180-1187.
16. P.Pongsumpun and I.M.Tang, Transmission Model for *Plasmodium Vivax* Malaria: Conditions for Bifurcation , *International Journal of Biological and Medical Sciences* 2008, 3(3), pp.161-168.
17. P.Pongsumpun and I.M.Tang, Mathematical model for the transmission of *P.falciparum* and *P. vivax* malaria along the Thai-Myanmar border, *International Journal of Biological and Medical Sciences* 2008, 3(3), pp.200-207.
18. R.Kongnuy, P.Pongsumpun and I.M.Tang, Analysis of a Mathematical Model for

Dengue Disease in Pregnant Cases, *International Journal of Biological and Medical Sciences* 2008, 3(3), 2008, pp.192-199.

19. P.Pongsumpun and I.M.Tang, Effect of the Seasonal Variation in the Extrinsic Incubation Period on the Long Term Behaviour of the Dengue Hemorrhagic Fever Epidemic, *International Journal of Biological and Medical Sciences* 2008, 3(3), pp.208-214.

20. P.Pongsumpun and I.M.Tang, Limit Cycle and Chaotic Behaviors for the Transmission Model of *Plasmodium Vivax* Malaria, *International Journal of Mathematical models and methods in Applied Sciences* 2008, 4(2), 2008, pp.563-570.

21. P.Pongsumpun and I.M.Tang, The Transmission Model of *P.falciparum* and *P.Vivax* Malaria between Thai and Burmese, *International Journal of Mathematical models and methods in Applied Sciences* 2009, 3, pp.19-26.

22. P.Pongsumpun and I.M.Tang, Transmission network dynamics of *Plasmodium Vivax* Malaria, *International Journal of Mathematical models and methods in Applied Sciences* 2009, 3(3), pp.275-282.

23. P.Pongsumpun and I.M.Tang, Mathematical model of *Plasmodium Vivax* and *Plasmodium Falciparum* Malaria, *International Journal of Mathematical models and methods in Applied Sciences* 2009, 3(3), pp.283-290.

24. P.Pongsumpun, Influence of symptomatic and asymptomatic infections for the age structural model of dengue transmission, *International Journal of Mathematical Modeling, Simulation and Applications*, 2(1), 2009, pp.63-75

25. R.Kongnuy, P.Pongsumpun and I.M.Tang, Mathematical Model for Dengue Disease with Maternal Antibodies, *International Journal of Biological and Medical Sciences* 2010, 5(1), pp.5-14.

26. P.Pongsumpun, Mathematical model for the transmission of two *Plasmodium* Malaria, *International Journal of Biological and Medical Sciences* 2010, 5(2), pp.69-73.

27. R.Kongnuy, P.Pongsumpun, Mathematical modeling for dengue transmission with the effect of season, *International Journal of Biological and Medical Sciences* 2010, 5(2), pp.74-78.

28. P.Pongsumpun, I-Ming Tang, Impact of Cross Border Migration on Disease Epidemics: Case of the *P. falciparum* and *P. vivax* malaria Epidemic along the Thai-Myanmar border, *Journal of Biological system* 2010, 18(1), pp.55-73.
29. P.Pongsumpun, I-Ming Tang, Mathematical model of the symptomatic and asymptomatic infections of Swine flu, *International Journal of mathematical Models and method in Applied Sciences* 2011, 2(5), pp.247-254.
30. R.Kongnuy, E.Naowanich and P.Pongsumpun, Analysis of a dengue disease Transmission model with clinical diagnosis in Thailand, *International Journal of mathematical Models and method in Applied Sciences* 2011, 5, pp.594-601.
31. P. Pongsumpun and P.Mumtong, Mathematical model for the incubation of the *Plasmodium Vivax* Malaria, *International Journal on Applied Biomedical Engineering* 2011, 4(1), pp.42-48.
32. P.Pongsumpun, Seasonal Transmission Model of Dengue Virus Infection in Thailand, *Journal of Basic and Applied Scientific Research* 2011, 1(10), pp.1372-1379.
33. P. Pongsumpun and R. Kongnuy, Lyapunov Function of Dengue Model in Infant with Maternal Antibody, *Far East Journal of Applied Mathematics* 2011, 57(2), pp.73-102.
34. P.Pongsumpun, Age Structural Model of *Plasmodium Falciparum* Malaria Transmission, *Journal of Basic and Applied Scientific Research* 2012, 2(7), pp.6358-6366.
35. P.Pongsumpun, Seasonal Transmission Model of Malaria by Age Group of Population, *Journal of Basic and Applied Scientific Research* 2012, 2(7); pp.6657-6669.
36. S.Sangsawang, T.Tanutpanit, W.Mumtong and P.Pongsumpun, Local Stability Analysis of Mathematical Model for Hemorrhagic Conjunctivitis Disease, *KMITL Science and Technology Journal* 2012,12(2), pp.189-197..
37. P.Pongsumpun, Studying the dynamical network of Malaria at the local level with the effect of *Plasmodiums*' incubations, *Journal of Basic and Applied Scientific Research* 2012, 2(11), pp.11926-11935.
38. T. Changpuek, P.Pongsumpun and I.M.Tang, Analysis of mathematical model for swine flu transmission by age group, *Far East Journal of Mathematical Sciences* 2013, 73(2), pp.201-229.

39. P.Pongsumpun and S.Sangsawang, Local Stability Analysis for Age Structural Model of Chikungunya Disease, *Journal of Basic and Applied Scientific Research* 2013, 3(3), pp.302-312.
40. P.Pongsumpun , Model for the transmission of Influenza Pandemic Due to a New-strain of the H1N1 Influenza A Virus with the risk of infection in human, *Journal of Basic and Applied Scientific Research* 2013, 3(7), pp.502-511.
41. P.Pongsumpun , The household distribution of dengue epidemic, *Journal of Basic and Applied Scientific Research* 2013, 3(7), pp.56-65.
42. อรวรรณ ต้นสุข และ พันธณี พงศ์สัมพันธ์, แบบจำลองการระบาดของโรคอีสุกอีใสในประเทศไทย, *วารสารวิทยาศาสตร์ลาดกระบัง* 2013, 22(1); หน้า.39-52.
43. T. Changpuek, P.Pongsumpun and I.M.Tang, Global stability of the age structural transmission model for Swine flu, *Far East Journal of Mathematical Sciences* 2013, 80(1), 55-84.
44. P. Pongsumpun, R. Kongnuy, D.Garcia Lopez, I-Ming Tang, M.A. Dubois, Contact infection spread in an SEIR model, *ScienceAsia* 2013, 39;pp.410-415.
45. T.Tanutpanit, P.Pongsumpun and I.M.Tang, Stability and oscillations of time-delayed model for the testosterone regulation, *International Journal of Mathematics and Computers in simulation* 2013, 4(7);pp.355-362.
46. R. Sungchasi, P. Pongsumpun and I. M.Tang, Transmission Model of Dengue virus by *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus*, *Far East Journal of Mathematical Sciences* 2013, 83(1), 85-112.
47. P. Pongsumpun, Leptospirosis transmission model with the gender of human and season in Thailand, *Journal of Basic and Applied Scientific Research* 2014, accepted. , *Journal of Basic and Applied Scientific Research* 2014, 4(1):pp.245-256.
48. P. Pongsumpun and I-Ming Tang, Dynamics of a New-strain of the H1N1 Influenza A Virus Incorporating the Effects of Repetitive Contacts, *Computational and Mathematical Methods in Medicine* 2014, Article ID 487974.
49. W.Mumtong, P. Pongsumpun and I. M.Tang, Studying Menstrual cycle by using Mathematical Model, *Far East Journal of Mathematical Sciences* 2014, 85(1),1-22.

50. T. Tanutpanit, P.Pongsumpun and I. M. Tang, A model for the Testosterone Regulation taking into Account the Presence of two types of Testosterone Hormones, doi: 10.1142/S0218339015500138, *Journal of Biological Systems* 2015, 23(2); pp. 1-15.
51. R.Sungchakit, P.Pongsumpun and I.M. Tang, SIR Transmission model of dengue virus taking into account two species of mosquitoes and an age structure in the human population, *American journal of Applied sciences* 2015, 12 (6); pp.426-444.
52. P.Pongsumpun and J.Lamwong, Mathematical model for the Transmission of Avian Influenza by age group of Patients in Thailand, *International Journal of Multidisciplinary Academic Research*, 2016, 4(1); pp.12-23.
53. P.Pongsumpun, DYNAMICAL MODEL OF DENGUE TRANSMISSION IN *AEDES ALBOPICTUS* AND *AEDES AEGYPTI* VECTORS WITH RAINING, *Academic Journal of Science*,, 2016, 5(1); pp.345-352.
54. J.Lamwong, P. Pongsumpun, The Zika Virus Transmission Model, *International Journal of Bioscience, Biochemistry and Bioinformatics* vol. 7, no. 2, pp. 66-73, 2017.
55. R.Sungchakit, P.Pongsumpun, Numerical Analysis of the Transmission Model of Dengue on SEIR Model, *International Journal of Bioscience, Biochemistry and Bioinformatics* vol. 7, no. 2, pp. 93-101, 2017.
56. P.Pongsumpun, Simple Model for Respiratory Diseases, *International Journal of Bioscience, Biochemistry and Bioinformatics* vol. 7, no. 2, pp. 118-124, 2017.
57. P.Pongsumpun, P.Chanprasopchai, DENGUE DISEASE IN THAILAND AND MATHEMATICAL MODEL FOR DYNAMICAL TRANSMISSION OF DENGUE DISEASE, *International Journal of Multidisciplinary Academic Research*, 2017, 5(1); pp.31-39.
58. P.Pongsumpun, The dynamical model of dengue vertical transmission ,*KMITL Sci. Tech. J. Vol.17* No.1 Jan.-Jun. 2017, pp.48-61.
59. P.Chanprasopchai, P.Pongsumpun and I Ming Tang, Effect of rainfall for the dynamical transmission model of the dengue disease in Thailand, *Computational and Mathematical Methods in Medicine*, in press 2017, *Computational and Mathematical Methods in Medicine*, Volume 2017 (2017), Article ID 2541862, 17 pages, <https://doi.org/10.1155/2017/2541862>

- 60.P.Pongsumpun, R.Sungchakit and I.M.Tang, Lyapunov Function for a Dengue Transmission Model where two Species of Mosquitoes are Present: Global Stability, American Journal of Applied Sciences, 14 (10): pp.994-1004 DOI: 10.3844/ajassp.2017.994.1004.
- 61.P. Chanprasopchai, I.M.Tang and P.Pongsumpun, The SEIR dynamical transmission model of dengue disease with and without the vertical transmission of the Virus,American Journal of Applied Sciences, 14(12), pp.1123-1145, DOI : 10.3844/ajassp.2017.1123.1145.
- 62.J.Lamwong, I.M.Tang and P.Pongsumpun, MERS MODEL OF THAI AND SOUTH KOREAN POPULATION, CURRENT APPLIED SCIENCE AND TECHNOLOGY JOURNAL,2018, 18; pp.45-57.
- 63.J. Lamwong and P. Pongsumpun, Age Structural Model of Zika Virus, International Journal of Modeling and Optimization, Vol. 8, No. 1, February 2018, pp.17-23.
- 64.R. Sungchakit and P.Pongsumpun, Effect of Vaccination to the Transmission Model of H1N1 Virus, International Journal of Modeling and Optimization, Vol. 8, No. 1, February 2018, pp.24-29.
- 65.P.Pongsumpun, Network Distribution Model of Influenza Virus in the Community, International Journal of Modeling and Optimization, Vol. 8, No. 1, February 2018, pp.30-32.
- 66.P.Chanprasopchai, I.M.Tang and P.Pongsumpun, SIR Model for Dengue Disease with Effect of Dengue Vaccination, Computational and Mathematical Methods in Medicine, Volume 2018, Article ID 9861572, 14 pages, <https://doi.org/10.1155/2018/9861572>

การเสนอผลงานในงานประชุมวิชาการระดับชาติ/นานาชาติ

1. P. Pongsumpun and I.M. Tang, Mathematical Modelling of Dengue Haemorrhagic Fever in Thailand. *An Annual Conference Progress in Mathematics*, 12-13 December 2000, Karnmanee Palace Hotel, Thailand.
2. P. Pongsumpun and I.M. Tang, Age Structure in a Model for the transmission of Dengue Haemorrhagic Fever in Thailand. *The fifth Annual National Symposium on Computational Science and Engineering*, 19-20 June 2001, Bangkok Convention Center, Central Plaza, Thailand.
3. P.Pongsumpun and I.M. Tang, Model for the Realistic Age Structured Transmission of Dengue Haemorrhagic Fever in Thailand. *International Conference Computational Mathematics and Modeling(CMM 2002)*, 22-24 May 2002, Century Park Hotel, Bangkok, Thailand.

4. P. Pongsumpun and I.M. Tang, Age Distribution of Dengue Haemorrhagic Fever Epidemics: Real Data Comparison. *RGJ Seminar Series XXI, Research in Mathematics & Physics*, 12 December 2002, Chiang Mai University, Thailand.
5. P. Pongsumpun, Modelisation de la diffusion de la dengue. *Atelier de modelisation en epidemiologie*, 8-14 March 2004, Cargese, France.
6. P. Pongsumpun, A discrete transmission model for dengue disease in Thailand. *RGJ-Ph.D. Congress V*, 23-25 April 2004, Jomtien Palm Beach Resort Hotel, Pattaya, Thailand.
7. P.Pongsumpun and R.Kongnuy, Seasonality Transmission Model of Dengue Disease with and without Symptomatic and Asymptomatic Classes. *Proceeding of the International Conference on Engineering, Applied Sciences, and Technology*, November 21-23, 2007, pp.902-905.
8. R.Kongnuy and P.Pongsumpun, Analysis of Model in Pregnant and non-Pregnant Dengue patients, *Proceedings of World Academy of Science, Engineering and Technology*, Venice, Italy, Vol. 34, October 2008, pp.338-343.
9. R.Kongnuy and P.Pongsumpun, Dengue transmission model between infant and pregnant woman with antibody, *Proceedings of World Academy of Science, Engineering and Technology*, Venice, Italy, Vol. 34, October 2008, pp.344-350.
10. R. Kongnuy and P. Pongsumpun, Mathematical Model of Dengue Disease between Infant and Pregnant humans, *Proceeding of The 3rd International Symposium on Biomedical Engineering (ISBME 2008)*, November 10-11, 2008, Bangkok, Thailand, pp.395-400.
11. P.Pongsumpun, Dengue model with age structure and two different serotypes, *Proceeding of The 3rd International Symposium on Biomedical Engineering (ISBME 2008)*, November 10-11, 2008, Bangkok, Thailand, pp.401-405.
12. P.Pongsumpun and I.M.Tang, The transmission dynamics of Plasmodium vivax malaria at the local level, *Proceeding of The 3rd International Symposium on Biomedical Engineering (ISBME 2008)*, pp.406-410.
13. P. Pongsumpun, T. Manmai and R. Kongnuy, Age structural transmission model for Leptospirosis, *Proceeding of The 3rd International Symposium on Biomedical Engineering (ISBME 2008)*, November 10-11, 2008, Bangkok, Thailand, pp.411-416.

14. R. Kongnuy and P. Pongsumpun, Limit cycle and chaotic behaviors on the Dengue model in pregnant patients *Proceeding of The 3rd International Symposium on Biomedical Engineering (ISBME 2008)*, November 10-11, 2008, Bangkok, Thailand, pp.417-422.
15. R.Kongnuy, P.Pongsumpun, Effect of dengue antibody to the transmission model of dengue disease, *Proceeding of The 2nd Biomedical Engineering International Conference (BMEiCON 2009)*, August 13-14, 2009, Phuket, Thailand, pp.205-211.
16. P.Pongsumpun, Age structural model with four serotypes of dengue disease, *Proceeding of The 2nd Biomedical Engineering International Conference (BMEiCON 2009)*, August 13-14, 2009, Phuket, Thailand, pp.212-217.
17. P.Pongsumpun and R.Kongnuy, A model of the transmission of dengue disease in infant population, *Proceeding of the International Workshops on Pure and Applied Mathematics*, February 22-24, 2010, Chiangmai, Thailand, pp.52-69.
18. ปรียาภรณ์ มุมทอง และพันธณี พงศ์สัมพันธ์, การวิเคราะห์การแพร่เชื้อพลาสติกโม่เดียมไวแวกซ์ โดยใช้ตัวแบบจำลองทางคณิตศาสตร์, *The 15th Annual meeting in Mathematics: March 10- 12, 2010 Proceedings (AMM2010)*, หน้า 267-276.
19. R.Kongnuy and P.Pongsumpun, Local dynamics for a dengue disease with seasonal in Thailand, *Proceedings of World Academy of Science, Engineering and Technology*, Paris, France, Issue 68, July 2010, pp.435-440.
20. P.Pongsumpun, Swine flu transmission model in risk and non-risk human population, *Proceedings of World Academy of Science, Engineering and Technology*, Paris, France, Issue 68, July 2010, pp.704-709.
21. P.Pongsumpun, Dynamical transmission model of Chikungunya in Thailand, *Proceedings of World Academy of Science, Engineering and Technology*, Paris, France, Issue 68, July 2010, pp.710-714.
22. T.Changpuek and P.Pongsumpun, The Age structural Transmission Model of Swine Flu, *Proceeding of the 3rd Biomedical Engineering International Conference (BMEiCON 2010)*, August 27-28, 2010, Kyoto, Japan, pp.1-6.
23. P.Pongsumpun, The Mathematical model of dengue disease classified by the

- characteristics of the patients, *Proceeding of the 3rd Biomedical Engineering International Conference* (BMEiCON 2010), August 27-28, 2010, Kyoto, Japan, pp.7-12.
24. P.Pongsumpun and P.Mumtong, The monthly mathematical model of dengue disease in Thailand, *KMITL Math workshop I*, 2010, pp. 10.
25. P.Pongsumpun, The basic reproductive number for the transmission of four serotypes of dengue model, *Proceeding of the ISATED International Conference Modelling Identification and Control(MIC 2011)*, February 14-16, 2011, Innsbruck, Austria, pp.20-27.
26. P.Pongsumpun and R.Kongnuy, Mathematical model between mother and infant with antibodies, *Proceeding of the 16th Annual Meeting in Mathematics(AMM2011)*, March 10-11, 2011, Khon Kaen University, Khon Kaen, Thailand, pp.171-182.
27. สิริพัชร แสงสว่าง และ พันธนี พงศ์สัมพันธ์, แบบจำลองตามโครงสร้างอายุสำหรับการระบาดของโรคชิคุนกุนยา, *Proceeding of the 16th Annual Meeting in Mathematics(AMM2011)*, March 10-11, 2011, Khon Kaen University, Khon Kaen, Thailand, หน้า 327-340.
28. เขาวนิตี เทียมแพ, พันธนี พงศ์สัมพันธ์ และ ปรียาภรณ์ มุมทอง, แบบจำลองทางคณิตศาสตร์ของการเคลื่อนที่สำหรับโรคมาลาเรียชนิดเชื้อไวรัสเวกซ์, *Proceeding of the 16th Annual Meeting in Mathematics(AMM2011)*, March 10-11, 2011, Khon Kaen University, Khon Kaen, Thailand; หน้า 363-372.
29. C.Teampae and P.Pongsumpun, The Relapsed Transmission Model of Plasmodium Vivax, *Proceedings of the 37th Congress on Science and Technology of Thailand*, October 10-12, 2011, A_A0031, pp.1-6.
30. S.Sangsawang and P.Pongsumpun, Transmission Model of Chikungunya in Thailand, *Proceeding of the 37th Congress on Science and Technology of Thailand*, October 10-12, 2011, A_A0037, pp.1-6.
31. P.Pongsumpun, Mathematical model of Influenze A(H1N1) virus transmission, *Proceeding of International Conference in Mathematics and Applications* (UEL,VNU-HCMC 2011), Hochi Minh city, December 20-22, 2011, pp.184-194.
32. P.Pongsumpun and P.Mumtong, Malaria transmission model of juvenile and adult humans, *Proceeding of The 4th Biomedical Engineering International Conference* (BMEiCON-2011), Chiangmai, Thailand, January 29-31, 2012, pp.11-16.

33. P.Pongsumpun, Malaria transmission model of juvenile and adult humans, *Proceedings of World Academy of Science, Engineering and Technology*, Copenhagen, Denmark, Issue 66, June 2012, pp.234-239.
34. P.Pongsumpun, The Reinfectious Model of H1N1 Virus Transmission, *Proceedings of World Academy of Science, Engineering and Technology*, Copenhagen, Denmark, Issue 66, June 2012, pp.240-246.
35. R.Sungchakit and P.Pongsumpun, Transmission Model of Dengue Disease with the Different Contact Rates of three Seasons in Thailand, *Proceedings of the 38th Congress on Science and Technology of Thailand*, October 17-19, 2012, A_A0008, pp.1-7.
36. W.Mumtong and P.Pongsumpun, Local Stability Analysis of the Mathematical Model for Menstrual Cycle, *Proceedings of the 1st Mae Fah Luang University International Conference 2012*, November 29-December 1, 2012, P-SC-A_2, pp.1-10.
37. R.Sungchakit and P.Pongsumpun, Dengue Transmission Model with the Different Incubation Rate for each Season, *Proceedings of the 1st Mae Fah Luang University International Conference 2012*, November 29-December 1, 2012, P-SC-A_3, pp.1-12.
38. P.Pongsumpun, Mathematical Model for the Transmission of Leptospirosis in Juvenile and Adults Humans, *Proceedings of World Academy of Science, Engineering and Technology*, Perth, Australia, Issue 72, December 2012, pp.266-271.
39. P.Pongsumpun, Dynamical Network Transmission of H1N1 Virus at the local level, *Proceedings of World Academy of Science, Engineering and Technology*, Perth, Australia, Issue 72, December 2012, pp.272-277.
40. พันธุ์ พงศ์สัมพันธ์, เขานิติ เทียมแพ, แบบจำลองทางคณิตศาสตร์สำหรับการฟักตัวของเชื้อโรคมาเลเรียชนิดไวแวกซ์, *Proceeding of the 18th Annual Meeting in Mathematics (AMM2013)* Thaksin University, Phatthalung, Thailand, march 14-16, 2013; pp.639-651.
41. Puntani Pongsumpun, Stability analysis of H1N1 transmission model between two population groups, *Proceedings of Asian Mathematical Conference 2013*, Bexco, Pusan, Korea, 30 June-4 July 2013.
42. Puntani Pongsumpun, Rattiya Sungchakit, Mathematical model of dengue disease with the different

seasons, *Proceedings of the Fourth TKU-KMITL Joint Symposium on Mathematics and Applied Mathematics(MAM 2014)*, 19-20 March 2014; pp.25-33.

43. Thurdkwun Changpuek, Puntani Pongsumpun, SEIQR model with its Global stability, *Proceedings of the Fourth TKU-KMITL Joint Symposium on Mathematics and Applied Mathematics(MAM 2014)*, 19-20 March 2014; pp.39-49.

44. Wannissa Mumtong and Puntani Pongsumpun, Limit Cycle Behaviour Of Menstrual Cycle Model, *Proceedings of the Burapa university International Conference 2014, Global Warming and Its impact*, 3 - 4 July 2014, Dusit Thani Pattaya, Thailand; pp.3-12.

45. Pratchaya Chanprasopchai and Puntani Pongsumpun, The transmission dynamics of SIR modeling for dengue fever with vector born infection, *Proceedings of the Burapa university International Conference 2014, Global Warming and Its impact*, 3 - 4 July 2014, Dusit Thani Pattaya, Thailand; pp.295-301.

46. จิราพร ล้าวงษ์ และ พันธณี พงศ์สัมพันธ์, แบบจำลองการถ่ายทอดของเชื้อไวรัสไข้หวัดนก H5N1 กับการฟักตัวของเชื้อ, การประชุมวิชาการนเรศวรวิจัยครั้งที่ 10, มหาวิทยาลัยนเรศวร; pp.2-9.

47. Pratchaya Chanprasopchaia, Puntani Pongsumpun, The SEIR dynamical model of dengue disease with the effect of new infected vectors, *The 12th International Symposium on Biocontrol and Biotechnology*, Dec 11-13, 2014, Chumphon, Thailand.; pp.28

48. Puntani Pongsumpun, Mathematical Model of Cervical Cancer due to Human Papillomavirus Infection, *Proceedings of the 1st International Conference on Mathematical Methods & Computational Techniques in Science & Engineering (MMCTSE 2014)*, November 28-30, Athens, Greece 2014; pp.157-161.

49. Puntani Pongsumpun, Transmission Model of dengue disease with the effect of Raining in Thailand, *Proceedings of International Symposium on Fundamental and Applied Sciences (ISFAS2015)*, Osaka, Japan; pp.883-893.

50. Tareerat Tanutpanit and Puntani Pongsumpun, A delay mathematical model for the operating characteristics of the male hormonal regulation, *2015 International Conference on Food, Ecological and Life Sciences (FELS- 2015)*, June 15-16, 2015 Bangkok, Thailand, pp.44-50.

51. Tareerat Tanutpanit and Puntani Pongsumpun, A modified mathematical model interpreting the Quantitative Behavior of Testosterone in the male hormonal regulation, *2015 International*

Conference on Food, Ecological and Life Sciences (FELS- 2015), June 15-16, 2015 Bangkok, Thailand, pp.51-56.

52. Wannissa Mumtong and Puntani Pongsumpun, Numerical Analysis of Menstrual cycle Model with the Effect of Diabetes, 2015 International Conference on Food, Ecological and Life Sciences (FELS- 2015), June 15-16, 2015 Bangkok, Thailand, pp.62-68.

53. Puntani Pongsumpun, Dengue model in the flooding area, ST-P-027, Proceedings of the Burapha University International Conference 2015, 10-12 July 2015, Bangsaen, Chonburi, Thailand.

54. Puntani pongsumpun, Mathematical model of Malaria with flooding in Thailand, Proceeding of 2015 International Conference on Data Mining, Electronics and Information Technology (DMEIT'15), August 10-11, 2015 Pattaya, Thailand, pp. 88-94

55. Rattiya Sungchakit, Puntani Pongsumpun, Effect of season on the transmission model of dengue disease, Proceedings of The 1st International Conference on Interdisciplinary Development Research (IDR2015) organized by Social Research Institute, Chiang Mai University, Chiang Mai, Thailand, 17-18 September 2015, pp.268-275

56. Rattiya Sungchakit, Puntani Pongsumpun, Analyzing of model for Dengue with its characteristics, , Proceedings of The 1st International Conference on Interdisciplinary Development Research (IDR2015) organized by Social Research Institute, Chiang Mai University, Chiang Mai, Thailand, 17-18 September 2015, pp.276-286.

57. Puntani Pongsumpun, Transmission model of Dengue disease with the effect of temperature in Thailand, Proceedings of the 2nd International Conference on Interdisciplinary Research and Development 2015, 29-31 October, 2015, Maejo University, Chiang Mai, Thailand, pp.128-137.

58.D. Chitcharoen, P. Pongsumpun and I.M. Tang, Analysis of mathematical modelling of Mers, The 11th IMT-GT International Conference on Mathematics, Statistics and its Applications, 23-25 November 2015, Ambassador City Jomtien Hotel, Pattaya, Thailand.

59. Puntani Pongsumpun, Mathematical Model of diphtheria with vaccination in Thailand, Proceedings of International Symposium on Fundamental and Applied Sciences (ISFAS2016), March 29-31, 2016, Kyoto, Japan, pp.1255-1262.

60. Puntani Pongsumpun, Analysis of Difference Equations for Population Genetics, Proceedings of the 1st International Conference of Genetics and its Role in Life Science Development 'Applications and Future Prospects 2016, 19-22 April, 2016, Alexandria, Egypt.
61. P. Pongsumpun, "Household Distribution of Dengue Epidemic of the Flooding Area," Lecture Notes in Engineering and Computer Science: Proceedings of The World Congress on Engineering 2016, 29 June - 1 July, 2016, London, U.K., pp65-68.
62. พันชนิ พงศ์สัมพันธ์, การสร้างแบบจำลองทางคณิตศาสตร์ของโรคธาลัสซีเมียในประเทศไทย (Mathematical Model Formulation of Thalassemia Disease in Thailand),การประชุมวิชาการ งานวิจัยและพัฒนาเชิงประยุกต์ ครั้งที่ 9, 9th ECTI-CARD 2017, Chiang khan Thailand, 25-28 กรกฎาคม 2017.
63. P.Pongsumpun, Mathematical model of Influenza with seasons in Thailand, The 6th Burapha University International Conference 2017, "Creativity, Innovation, and Smart Culture for the Better Society", Proceedings of the Burapha University International Conference 2017, 3-4 August 2017, Bangsaen, Chonburi, Thailand, 537-544.
64. P.Pongsumpun, Difference Equations for the Transmission of Beta Thalassemia, The 6th Burapha University International Conference 2017, "Creativity, Innovation, and Smart Culture for the Better Society", Proceedings of the Burapha University International Conference 2017, 3-4 August 2017, Bangsaen, Chonburi, Thailand, pp.494-502.
65. Puntani Pongsumpun, Prediction the probability of Hemophilia cases by using difference equations The sixth TKU-KMITL Joint Symposium on Mathematics and Applied Mathematics (MAM2018), 23-24 June 2018, pp.1=6.
66. Puntani Pongsumpun, Transmission Model of HIV with and without Antiretroviral Drugs. 13th PATTAYA Int'l Conference on "Advances in Science, Engineering and Technology" (ASET-18) Aug. 6-8, 2018 Pattaya (Thailand), pp.28-31.