COMPUTATIONAL OF THYROID FUNCTIONING

MATHEMATICAL MODEL

ANUSORN HOMSUWAN

A THESIS SUBMITTED IN PARTIAL FULFILLMEMT OF THE REQUIREMENT FOR THE

DEGREE OF MASTER OF SCIENCE IN APPLIED MATHEMATICS

DEPARTMENT OF MATHEMATICS

FACULTY OF SCIENCE

KING MONGKUT'S INSTITUTE OF TECHNOLOGY LADKRABANG

2019

KMITL-2019-SC-M-001-041

การคำนวณของตัวแบบเชิงคณิตศาสตร์เชิงฟังก์ชันไทรอยด์

COMPUTATIONAL OF THYROID FUNCTIONING MATHEMATICAL MODEL

อนุสรณ์ หอมสุวรรณ

ANUSORN HOMSUWAN

หัวข้อวิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตร
ปริญญาวิทยาศาสตร์มหาบัณฑิต สาขาวิชาคณิตศาสตร์ประยุกต์
ภาควิชาคณิตศาสตร์ คณะวิทยาศาสตร์
สถาบันเทคโนโลยีพระจอมเกล้าเจ้าคุณทหารลาดกระบัง
พ.ศ.2562

KMITL-2019-SC-M-001-041

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

COMPUTATIONAL OF THYROID FUNCTIONING MATHEMATICAL MODEL

ANUSORN HOMSUWAN

A THESIS SUBMITTED IN (PARTIAL) FULFILLMENT OF THE
REQUIREMENT FOR THE DEGREE OF MASTER OF SCIENCE
APPLIED MATHEMATICS
DEPARTMENT OF MATHEMATICS, FACULTY OF SCIENCE
KING MONGKUT'S INSTITUTE OF TECHNOLOGY LADKRABANG
YEAR 2019
KMITL-2019-SC-M-001-041

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

COPYRIGHT 2019
FACULTY OF SCIENCE
KING MONGKUT'S INSTITUTE OF TECHNOLOGY LADKRABANG
เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

Thesis Title	Computational of Thyroid Functioning Mathematical Model
Student Name	Mr.Anusorn Homsuwan
Student ID	60605021
Degree	Master Degree of Science (Applied Mathematics)
Department	Mathematics
Faculty	Science
University	King Mongkut's Institute of Technology Ladkrabang (KMITL)
Year	2019
Thesis Advisor	Asst.Prof.Dr.Kanchana Kumnuengkit

Abstract

The thyroid gland is an essential organ in the endocrine system. It produces and secretes hormone which regulates the growth and metabolic rates in the body. Thyroid disorders are conditions that affect body function and can cause diseases. Hyperthyroidism(overactive thyroid) occurs when your thyroid gland produces too much of the hormone thyroxine (T4). In this research, the mathematical model of thyroid process in term of two nonlinear differential equation systems was interesting. Only hyperthyroidism case was simulated by using RK4 and Adams-Bashforth-Moulton methods. The results were to approximate T4-hormone level that thyroid released and find thyroid recovery time. There were uncomplicated T4 hormone released trajectories of 3 treatment cases; no drug, constant does, and changed dose.

Keywords :Thyroid regulate, Hyperthyroidism, Runge Kuttha 4^{th} method, Adam Bashforth Moulton method, Trajectories

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

หัวข้อวิทยานิพนธ์	การคำนวณของตัวแบบเชิงคณิตศาสตร์เชิงฟังก์ชันไทรอยด์
ชื่อนักศึกษา	นาย อนุสรณ์ หอมสุวรรณ
รหัสประจำตัว	60605021
ปริญญา	วิทยาศาสตรมหาบัณฑิต สาขาวิชาคณิตศาสตร์ประยุกต์
ภาควิชา	คณิตศาสตร์
คณะ	วิทยาศาสตร์
มหาวิทยาลัย	สถาบันเทคโนโลยีพระจอมเกล้าเจ้าคุณทหารลาดกระบัง (สจล.)
พ.ศ.	2562
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์	ผศ.ดร.กาญจนา คำนึงกิจ

บทคัดย่อ

ต่อมไทรอยด์เป็นอวัยวะหนึ่งในระบบต่อมไร้ท่อของร่างกาย ทำหน้าที่ผลิตและปล่อยฮอร์โมนที่ควบคุมอัตราการเจริญเติบโตและอัตราการเผาผลาญพลังงานของร่างกาย ถ้าหากต่อมไทรอยด์ทำงานผิดปกติมันจะส่งผลโดยตรงต่อร่างกายและนำไปสู่การเกิดโรคต่างๆ ภาวะที่ต่อมไทรอยด์ทำงานมากผิดปกตินั้นต่อมไทรอยด์จะผลิตฮอร์โมนไทรอกซินหรือ T4 เป็นจำนวนมาก ในงานวิจัยนี้ได้ทำการศึกษาแบบจำลองทางคณิตศาสตร์ของการทำงานของต่อมไทรอยด์ซึ่งเป็นสมการเชิงอนุพันธ์ไม่เชิงเส้น 2 ระบบ และการหาผลเฉลยจะพิจารณาเฉพาะกรณีที่ต่อมไทรอยด์อยู่ในภาวะทำงานมากกว่าปกติเท่านั้น โดยใช้วิธีเชิงตัวเลข Runge Kuttha 4^{th} และ Adams-Bashforth-Moulton method และพบว่าผลลัพธ์ที่ได้สามารถทราบการประมาณระดับฮอร์โมนไทรอกซินที่4 (T4) ที่ต่อมไทรอยด์ปล่อยออกมารวมถึงประมาณระยะเวลาที่ต่อมไทรอยด์กลับสู่สภาวะปกติ และวิธีนำเสนอที่ง่ายต่อการเข้าใจคือใช้ทางเดินวิถีของระดับฮอร์โมน T4 ที่ใช้วิธีการรักษา 3 วิธีคือ ไม่ให้ยารักษา รักษาด้วยยาระดับคงที่ และรักษาด้วยยาในระดับที่เปลี่ยนแปลง

คำสำคัญ : ไทรอยด์ โรคไทรอยด์ สภาวะต่อมไทรอยด์ทำงานมากผิดปกติ วิธีรุงเงคุตทาอันดับ4 วิธีอดัมส์ แบทฟอร์ท โมลตัน เส้นวิถี

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

Acknowledgements

I would like to thank to the many people who have helped me reach this point. My advisor Asst.Prof.Dr.Kanchana Kumnuengkit, for taking me on as a student, introducing me to mathematics and methodology knowledge and enduring my frequent tardiness. Asst.Prof.Dr.Nopparat Pochai, for giving me a scholarship. Dr.Wannaporn Sanprasert (a numerical knowledge for me). Mrs.Jintana Bhudhakosai, Ms.Siriphon Kumnerdkiattisak for give me the opportunity to study. My family no matter where I have gone, home has always been with you. Mr.Plangkul Rodchanaudomwuthikul, drug information to me and finally, Ms.Pannarat Budsayaphanpong,(a thyroid function knowledge). My classmate for our friendship, supportiveness and helping me find my way through graduate.

Anusorn Homsuwan

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

Table of Contents

Page

Abstract in English i
Abstract in Thai ii
Acknowledgements iii
Table of Contents iv
List of Tables vi
List of Figures vii
Abbreviations/Symbols (if any) ix
Chapter 1. Introduction 1
1.1 Research Motivation 1
1.2 Objectives of the study 10
1.3 Scopes of the study 10
1.4 Research methodology 10
1.5 Benefits of the study 10
Chapter 2. Basic knowledge and Literature Reviews 12
2.1 Basic knowledge about thyroid gland 12
2.1.1 Thyroid gland 12
2.1.2 Thyroid function and thyroid malfunction 12
2.1.3 Thyroid disease 14
2.1.4 Thyroid treatment 15
2.1.5 Mathematical model of thyroid function 17
2.2 Numerical method for solving Ordinary differential equation 20
2.2.1 Taylor's method 20
2.2.2 Runge-Kuttha 4^{th} method 20
2.2.3 Multi step method : Adam Bashforth and Adams Moulton method 22
2.3 Literature Reviews 22
Chapter 3. Research Methodology 24
3.1 Modification Hyperthyroid Functioning Mathematical Model 24
Chapter 4. Main Results and Discussion 26
4.1 To use Adams-Bashfourth and Adams-Moulton method to solve a modified abnormal Thyroid functioning mathematical model 26
Chapter 5. Conclusions and Suggestions 31
5.1 Conclusions 31
5.2 Suggestions 31

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

References 32
Appendix/Appendices 33
Appendix 34
Author Biography 40

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

List of Tables

Table **Page**

4.1 Numerical simulation of T4 hormone level: No drug case($Drug = 0, \Delta t = 0.05$) 26

4.2 Numerical simulation of T4 hormone level: constant dose case($Drug = 1, \Delta t = 0.05$) 27

4.3 Numerical simulation of T4 hormone level: Variant dose case($Drug = 1, \Delta t = 0.05$) 27

4.4 Comparison of three numerical simulation cases 28

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

List of Figures

Figure **Page**

1.1 Bangkok air pollution PM2.5 1
1.2 Water pollution 2
1.3 Soil pollution 2
1.4 Food contaminant 3
1.5 Food contaminant 2 3
1.6 Food contaminant 3 4
1.7 Chemical in food 4
1.8 Thyroid function 5
1.9 Iodine promotes a brain 5
1.10 Iodine protects the body from toxins 6
1.11 Iodine raise radiation resistance 6
1.12 Iodine is a natural antiseptic 7
1.13 Iodine maintains strong teeth and bones 8
1.14 Iodine helps stabilize emotion 8

2.1 Thyroid gland 12
2.2 Thyroid function 13
2.3 Iodine food 13
2.4 Multinodular 14
2.5 Symptom of thyroid disease 15
2.6 Methimazole 15
2.7 Thyroid Surgery 16
2.8 Radioactive Iodine 17
2.9 Thyroid function 1 17
2.10 Thyroid function 2 18
2.11 Thyroid function 3 18
2.12 Thyroid function 4 19

3.1 An effective of drug effect to Thyroxine(T4) 24

4.1 Numerical simulation of T4 hormone level: No drug case($Drug = 0, \Delta t = 0.05$) 26
4.2 Numerical simulation of T4 hormone level: constant dose case($Drug = 1, \Delta t = 0.05$) 27
4.3 Numerical simulation of T4 hormone level: Variant dose case($Drug = 1, \Delta t = 0.05$) 27

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

4.4 Comparison of three numerical simulation cases 28
4.5 Numerical solution graph of no drug case at $t = 2 - 4$ 28
4.6 Comparison of three cases at $t = 1.5 - 3.5$ 29
4.7 Comparison of constant drug dosage and varying drug dosage at $t = 2.5 - 4.5$ 29
4.8 Comparison of constant drug dosage and varying drug dosage at $t = 5 - 7$ 30
4.9 Numerical solution graph of no drug case at $t = 7 - 9$ 30

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

Abbreviations/Symbols

u_I^0 Iodine concentration in blood flow getting into first layer by velocity v

u_I Iodine concentration in first layer

u_{Tg} Thyroglobulin concentration in first layer

u_{Tg}^c Thyroglobulin concentration in second layer

u_{T4} Thyroxine concentration in second layer

u_I^p Iodine concentration form drug

P_{Tg} Thyroglobulin permeability

P_{T4} T4 hormone permeability

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

Chapter 1

Introduction

In this section, we will review the reasons for studying a mathematical model of the human thyroid, the motivation for changing some of the computational methods used to analyze the model and the objectives we hope to achieve. We will point out the possible benefits of our study.

1.1 Research Motivation

These days, the world is being exposed to many man-made pollutions. The pollution will affect the lives of people throught increases in the incidence of genetic disease, in the appearance of age-old plauge or in the exposure to environment toxic. Water pollution , air pollution, soil pollution and other thype of pollution have made life impossible in many parts of the world.

Figure 1.1: Bangkok air pollution PM2.5

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

Figure 1.2: Water pollution

Figure 1.3: Soil pollution

Moreover, there are some pollutants which have been by many people. These are any food pollution or food contaminant.

Food contamination refers to the presence of harmful chemicals and microorganisms in food. The impact of chemical contaminants on consumer health and well-being is often apparent only after many years of processing and prolonged exposure at low levels (e.g., cancer). Unlike food-borne pathogens, chemical contaminants present in foods are often unaffected by thermal processing. Foods that contain a lot of certain chemicals can cause disease as well. As the following figure

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

Figure 1.4: Food contaminant

Figure 1.5: Food contaminant 2

The two pictures above are examples of food that can cause disease in the long term because they have too many nutrients and chemicals that the body does not need.

Some chemicals that are mixed in food have both benefits and penalties such as an Iodine.

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

Figure 1.6: Food contaminant 3

Figure 1.7: Chemical in food

There are benefits of Iodine

1. Iodine is necessary for metabolism and thyroid function

   Metabolism is the process of converting food into basic chemicals components which your body needs to function. Iodine is one of these chemicals needed in the process. It helps the body break down food into nutrients via the thyroid gland and other organs. Iodine is the literal fuel for the thyroid. Triiodothyronine (T3) and Thyroxine (T4) are the main hormones that the thyroid produces.

2. Iodine promotes a brain activity

   Iodine deficiency has been linked to cognitive decline in countless studies and is one of the world's most prevalent, yet easily preventable, causes of brain damage, according to the world health organization.

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

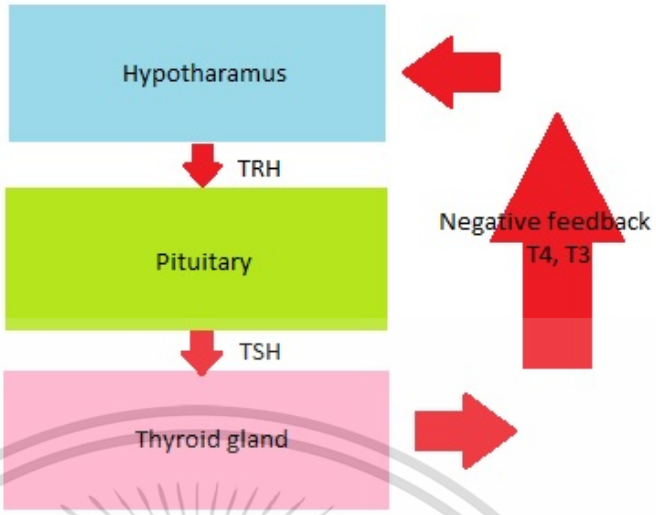


Figure 1.8: Thyroid function

Figure 1.9: Iodine promotes a brain

3. Iodine protects the body from toxins

Iodine can also protect against xenoestrogens – "chemical mimics" – that can lead to reproductive conditions like ovarian cysts and uterine fibroids. Some experts, such as the author and natural health advocate Dr. Mark Sircus, point to the possibility that iodine may also help with mercury detoxification.

4. Iodine raise radiation resistance

Iodine supplementation can also be used to help individuals suffering from long-term radiation exposure. The effects of too much radiation may happen due to accidents, overexposure to medical devices, and the radiation emitted by TSA scanners at airports.

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

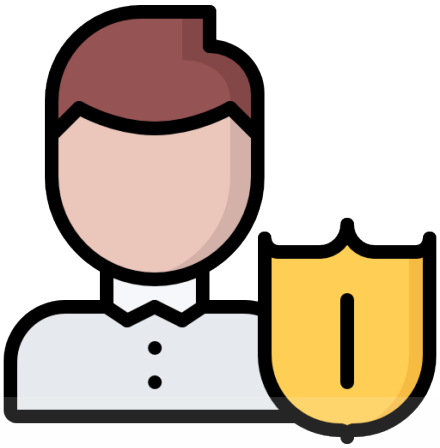


Figure 1.10: Iodine protects the body from toxins

Figure 1.11: Iodine raise radiation resistance

5. Iodine is a natural antiseptic

   Iodine is a sterilizing substance that can kill unhealthy organisms, bacteria and viruses.

6. Iodine is a powerful antioxidant

   Iodine may be as powerful in this regard as vitamin C. It can help reduce free radical damage that may lead to gene mutation and disease. It is a great boon for the immune system as it helps clean the blood of harmful pathogens.

7. Iodine ensures reproductive health

   Iodine is fuel for reproductive glands as well as the thyroid gland. Studies suggest that getting enough iodine can help prevent fibrocystic breast disease, preeclampsia, ovarian cancer, ovarian cysts, vaginitis, polycystic ovary syndrome, and even breast cancer. Enough iodine in the body is also one aspect of a healthy pregnancy.

8. Iodine helps prevents hair loss

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

Figure 1.12: Iodine is a natural antiseptic

Besides protecting the skin and eyes from UV radiation, adequate levels of iodine can give your skin and hair a healthy glow. This is because iodine is involved in cellular rejuvenation. Healthy iodine levels also prevent hair loss because of the nutrients supplied to the thyroid gland. Iodine in combination with other essential minerals such as iron, magnesium, and zinc can be a powerful internal tonic for thinning hair.

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

9. Iodine maintains strong teeth and bones

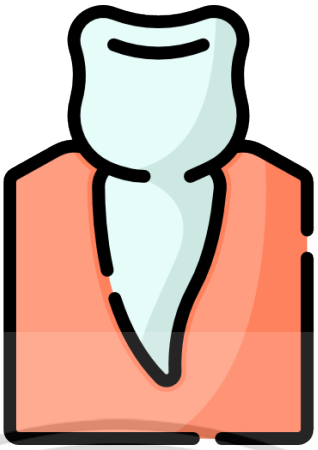


Figure 1.13: Iodine maintains strong teeth and bones

One of the functions of the thyroid is the production of calcitonin, a hormone which helps balance blood calcium levels. This mechanism not only leads to maintain strong bones; it also plays a role in healthy functioning of the nervous system, heart and muscles.

10. Iodine helps stabilize emotion

Figure 1.14: Iodine helps stabilize emotion

TSH is produced by the pituitary gland to signal the thyroid to produce more thyroid hormones. Fluctuations in TSH are often an indication that the thyroid is not getting enough iodine to do its job.

Although, Iodine is very useful to body, but it is noxious when we consume more iodine more than is necessary and this may lead to thyroid disease.

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

Thyroid disease iccurs when there is disorder in the thyroid gland when there is ocer or under productionof the hormones produced by the gland. When there is an over production of the hormones, the person suffers from Hyperthyroidism, when there is under production, the person suffers from Hypothyroidism. One reason for the former thypes of diseases of the thyroid is amount of iodine being consumed. Symptom of hyperthyroidism are hair loss, bulging eyes, goiter, muscle weakness, anxiety, weight loss. Symptoms of Hypothyroidism are the opposites. After extensive observations of patients suffering from Hyperthyroidism, three options for treatment have been developed. Thy are to take the some frug such as Trapizole drug, removal of the thyroid using radioactive iodine ablation, or by surgery. All three treartments are very effective in patients with Hyperthyroidism such as Graves' disease, toxic adenoma (Goiter) and multi-nodular goiter or patients before surgery. In this research, Two mathematical models of thyroid function are used. The first model are used to described the thyroid function and the second, the dysfunction of the gland, both in term of non-linear ordinary differential equations systems.

The first set of equations is

$$\begin{aligned}
\frac{du_I}{dt} &= v(u_I^0 - u_I) - a_1 u_I \frac{u_{Tg}}{b_2 + u_{Tg}} \\
\frac{du_{Tg}}{dt} &= \alpha a_1 u_I \frac{u_{Tg}}{b_2 + u_{Tg}} - P_{Tg} u_{Tg} \\
\frac{du_{Tg}^c}{dt} &= -a_2 u_{Tg}^c \frac{u_{T4}^c}{b_3 + u_{T4}^c} + P_{Tg} u_{Tg} \\
\frac{du_I}{dt} &= \beta a_2 u_{Tg}^c \frac{u_{T4}^c}{b_3 + u_{T4}^c} - P_{T4} u_{T4}^c
\end{aligned} \tag{1.1}$$

This system describe the thyroid normal functioning and the second system describes the thyroid dysfunction respectively which two functioning are occur at thyroid gland.

The second set describes the dysfunction of the gland is system

$$\begin{aligned}
\frac{du_I}{dt} &= v(u_I^0 + u_I^p - u_I) - a_1 u_I \frac{u_{Tg}}{b_2 + u_{Tg}}, \\
\frac{du_{Tg}}{dt} &= \alpha a_1 u_I \frac{u_{Tg}}{b_2 + u_{Tg}} - a_2 u_{Tg}^c \frac{u_{T4}^c}{b_3 + u_{T4}^c}, \\
\frac{du_{T4}}{dt} &= \beta a_2 u_{Tg}^c \frac{u_{T4}^c}{b_3 + u_{T4}^c} - P_{T4} u_{T4}^c, \\
\frac{du_I^p}{dt} &= -u_I^p f\,(t, Drug)
\end{aligned} \tag{1.2}$$

The numerical solution will be obtained for two drug taking regimes using a multi-step formula within the Adams-Bashfourth and Adam-Moulton method.

***Remark : Variables description can see in an abbreviations/symbols page 8.**

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

1.2 Objectives of the study

1) To study a mathematical model of the thyroid functioning processes.
2) To apply numerical method to solving solution for an abnormal thyroid function(Hyperthyroidism) using Adams-Bashfourth and Adam-Moulton method.

1.3 Scopes of the study

1) To study principle of human thyroid function, normal and abnormal cases.
2) To modify the new human thyroid function.
3) To adapt Adams-Bashfourth and Adam-Moulton method to find the numerical solution.
4) Analyze the result of Adam Bashforth Moulton method.

(Only solutions of abnormal thyroid case(Hyperthyroidism) no drug, constant dose, change amount dose)

1.4 Research methodology

1) To study a the Mathematical Model of the thyroid functioning.
2) Study and analyze the mathematical model of thyroid functioning .
3) To modify the abnormal thyroid functioning(Hyperthyroidism) model.
4) To analysis the new mathematical model to determine values of the parameters.
5) Apply the Runge-Kuttha 4^{th} method to the Adams-Bashforth and Adams-Moulton method and discuss the numerical solution.
6) Discussion the results of 5) with the medical criteria.

1.5 Benefits of the study

1) To get principle of thyroid and disease of thyroid.
2) To developed better numerical concepts bases on the
   - Runge-Kutta 4^{th} method.
   - Adam Bashforth Moulton method.
3) To obtain a better understanding of ordinary differential equation system(linear and nonlinear) concepts.

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

4) To develop programming skill.

5) To simulate the several treatment of hyperthyroidism in 3 cases

- No drug.
- Constant drug dosage.
- Varying drug dosage.

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

Chapter 2

Basic knowledge and Literature Reviews

In this chapter present some basic facts of the thyroid gland, some mathematical model of thyroid function, some of the numerical analysis done of these model and literature reviews done on the model.

2.1 Basic knowledge about thyroid gland

2.1.1 Thyroid gland

Thyroid gland is a one of endocrine system of human. The gland has a butterfly shape and is located at the front of neck. It is composed of two lobes.The gland is usually larger in women, and increases in size during pregnancy.

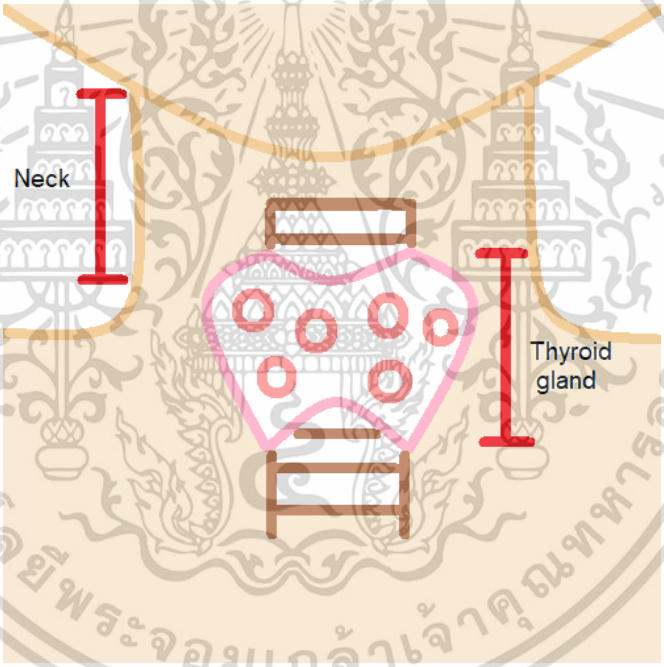


Figure 2.1: Thyroid gland

2.1.2 Thyroid function and thyroid malfunction

Thyroid gland produces and secretes two primary hormones, **Triiodothyronine (T3)** and **Thyroxine (T4)**. They made from the **Iodine (I)** that entering in to body by eating and the **Tyroglobulin (Tg)** which are part of the thyroid gland.

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

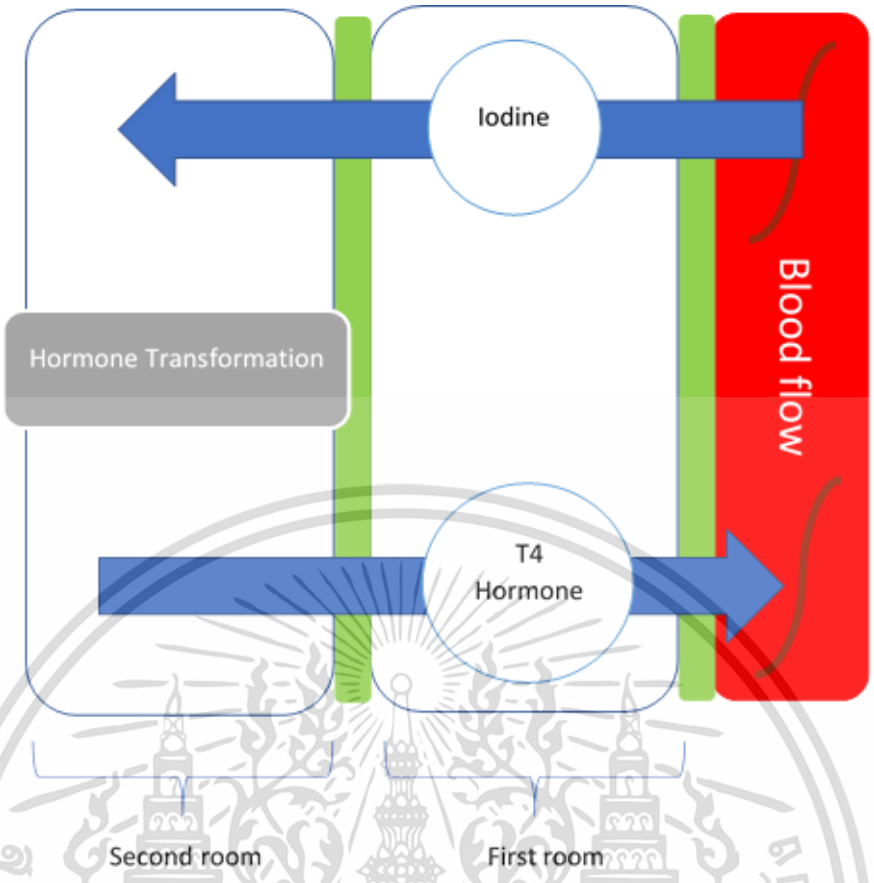


Figure 2.2: Thyroid function

The thyroid gland can be divided into 2 layers, the first being the **Thyroid follicular cells** and the second being the **follicle colloid**. These two layers are separated by a membrane. **Iodine (I)** passes into the first layer after which the **Iodine (I)** will swallowed up by the **Thyroglobulin (Tg)** and passes into second layer. It is now transformed into **Triiodothyronine (T3)** and **Thyroxine (T4)** by biochemical reaction which occurs in the second layer. When the **Triiodothyronine (T3)** and **Thyroxine (T4)** levels in the blood decrease, thyroid gland will secrete these two hormones into blood stream.

Figure 2.3: Iodine food

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

Thyroid malfunction occurs for many reasons. The primary reasons are changes in the amount of **Iodine (I)** entering into thyroid or changes in the biochemical reaction rate. These two changes are the causes of thyroid disease mentioned earlier and which will now be described.

2.1.3 Thyroid disease

Thyroid disease occurs when the thyroid does not work correctly. As we have already mentioned, the symptoms of thyroid disease can be separated into two cases;

- **Hyperthyroidism**

  Thyroid produced and secreted hormone more than normal. Disease example of hyperthyroidism are as following

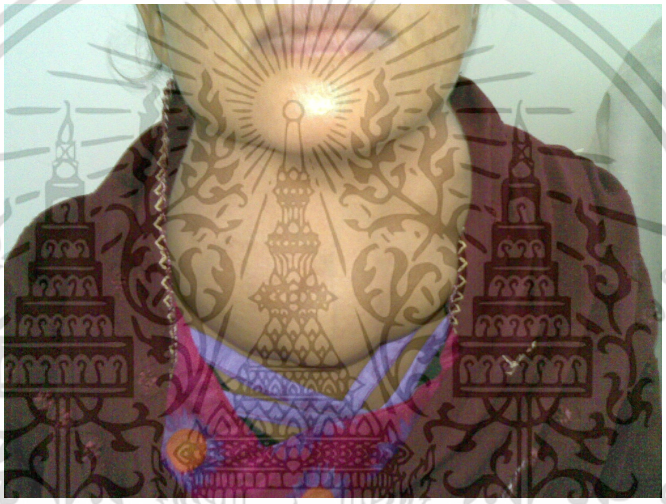


Figure 2.4: Multinodular

  - **Goiter (Nodular)** is an abnormal enlargement of thyroid gland.
  - **Multinodular** is a one type of goiter, in which an enlarged thyroid will have separate bumps(Nodules).
  - **Grave's disease** is an immune system disorder that results in the overproduction of thyroid hormones (hyperthyroidism).

- **Hypothyroidism**

  Thyroid produced and secreted hormone less than normally.

Symptom of thyroid disease

The signs and symptoms of thyroid disease, depend on the severity of the hormone deficiency. In general, most problems tend to develop slowly, often a number of years. Symptom of thyroid disease may be seen in the following figure

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

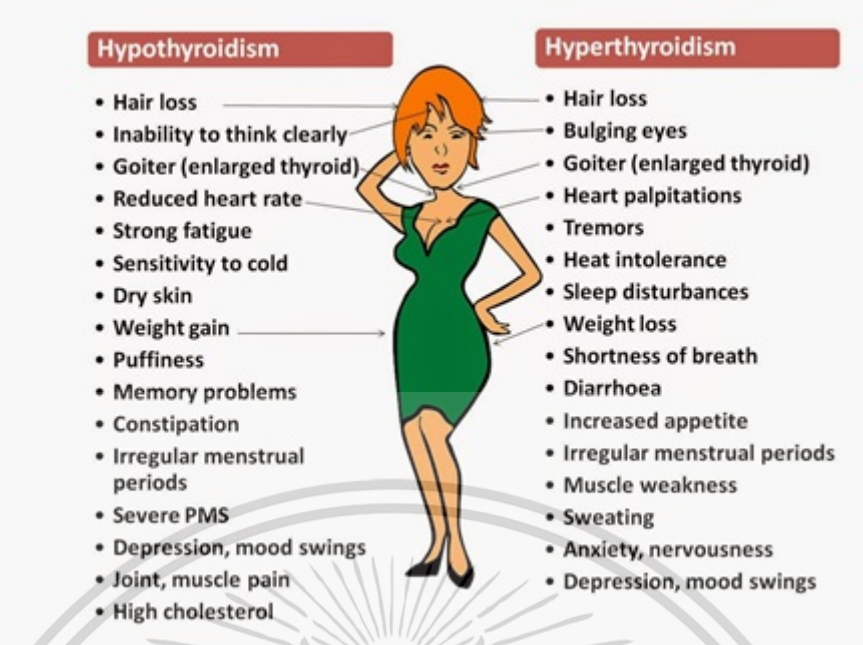


Figure 2.5: Symptom of thyroid disease

2.1.4 Thyroid treatment

There are many ways to treat disease of the thyroid. There three most common ways are

Figure 2.6: Methimazole

1. **Medication therapy**

   Methimazole (Tapzole) is a medicine that will decrease hormone production rate. Methimazole is indicated:

   - In patients with hyperthyroidism or toxic multinodular goiter for whom surgery or radioactive iodine therapy is not an appropriate treatment option.
   - To ameliorate symptoms of hyperthyroidism in preparation for thyroidectomy or radioactive iodine therapy.

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

Precautions

- If Methimazole is used during the first trimester of pregnancy or if the patient becomes pregnant while taking this drug, the patient should be warned of the potential hazard to the fetus.

- In pregnant women with untreated or inadequately treated Graves' disease, there is an increased risk of adverse events of maternal heart failure, spontaneous abortion, preterm birth, stillbirth and fetal or neonatal hyperthyroidism.

2. **Surgery**

Doctor may recommend that you consider thyroid surgery for 4 main reasons :

- Patient will has a nodule that might be thyroid cancer.
- Patient will has a diagnosis of thyroid cancer.
- Patient will has a nodule or goiter that is causing local symptoms – compression of the trachea, difficulty swallowing or a visible or unsightly mass.
- Patient will has a nodule or goiter that is causing symptoms due to the production and release of excess thyroid hormone – either a toxic nodule, a toxic multinodular goiter or Graves' disease.

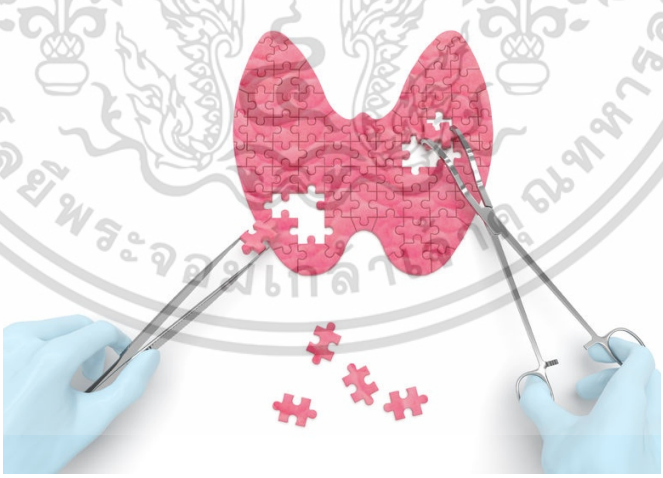


Figure 2.7: Thyroid Surgery

3. **Radioactive iodine**

This treatment can be used to ablate (destroy) any thyroid tissue not removed by surgery or to treat some types of thyroid cancer that have spread to lymph nodes and other parts of the body. Most doctors also recommend that the patient follow a low iodine diet for 1 or 2 weeks before treatment. This means

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

avoiding foods that contain iodized salt and red dye, as well as dairy products, eggs, seafood, and soy.

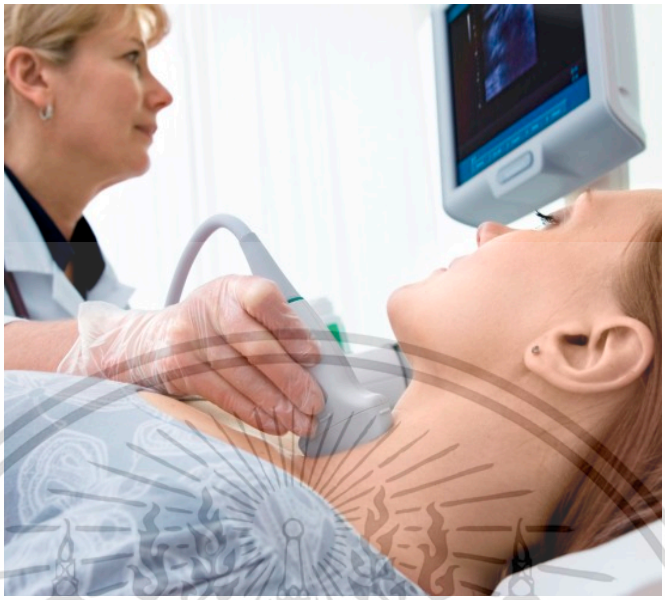


Figure 2.8: Radioactive Iodine

2.1.5 Mathematical model of thyroid function

Considering **figure 2.2 Iodine (I)** gets into first layer by **velocity** v and it is swallowed up by the **Thyroglobulin (Tg)** present in the layer.

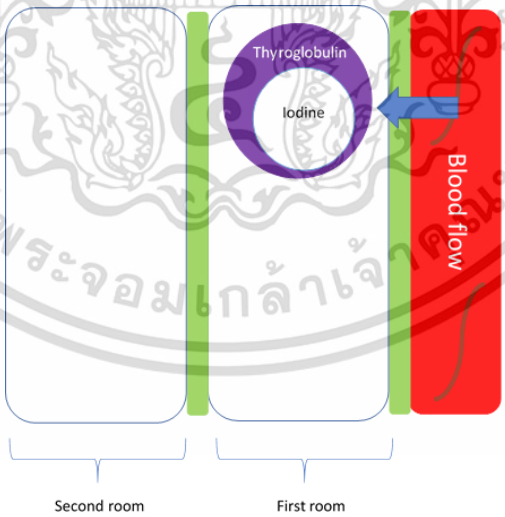


Figure 2.9: Thyroid function 1

After that **Thyroglobulin (Tg)** passes into second layer with a **permeability** P_{Tg}.

It is transformed to **Thyroxine (T4)** in this layer.

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

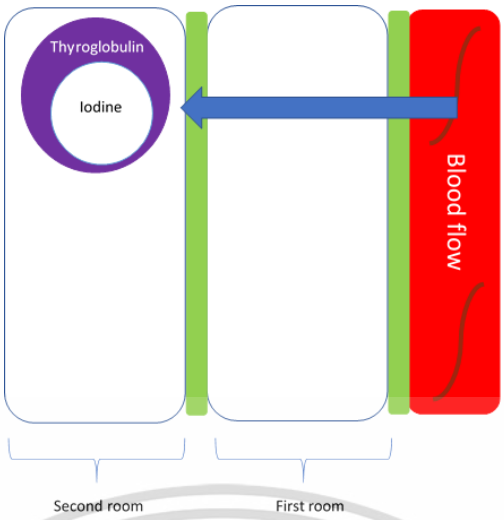


Figure 2.10: Thyroid function 2

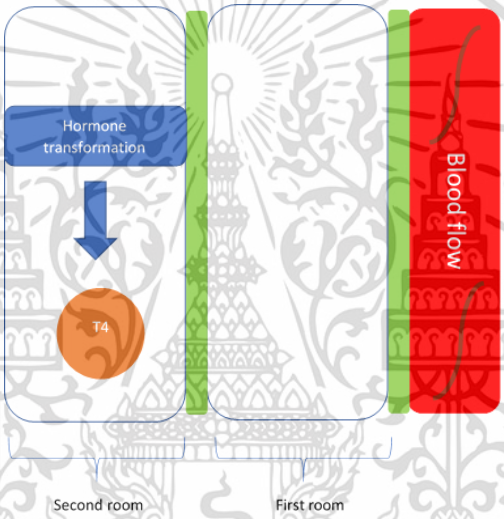


Figure 2.11: Thyroid function 3

When **Thyroxine (T4)** level in blood decreased, thyroid gland will secrete **Thyroxine (T4)** out to blood flow.

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

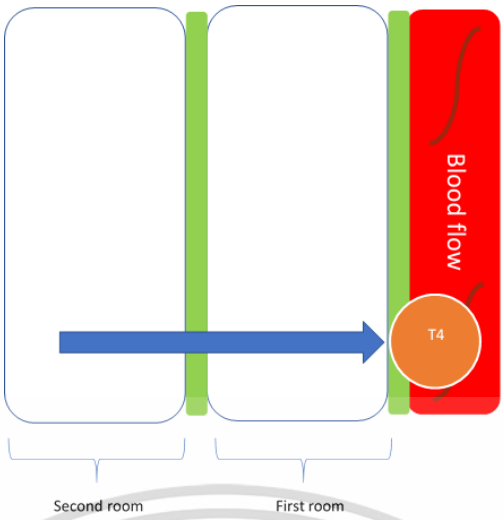


Figure 2.12: Thyroid function 4

By **[2]** we get two systems as following

$$\begin{aligned}
\frac{du_I}{dt} &= v(u_I^0 - u_I) - a_1 u_I \frac{u_{Tg}}{b_2 + u_{Tg}} \\
\frac{du_{Tg}}{dt} &= \alpha a_1 u_I \frac{u_{Tg}}{b_2 + u_{Tg}} - P_{Tg} u_{Tg} \\
\frac{du^c_{Tg}}{dt} &= -a_2 u^c_{Tg} \frac{u^c_{T4}}{b_3 + u^c_{T4}} + P_{Tg} u_{Tg} \\
\frac{du_I}{dt} &= \beta a_2 u^c_{Tg} \frac{u^c_{T4}}{b_3 + u^c_{T4}} - P_{T4} u^c_{T4}.
\end{aligned} \tag{2.1}$$

The summand $v(u_I^0 - u_I)$ is rate of **Iodine (I)** change got passes into first layer by **velocity** v, the summand $a_1 u_I \frac{u_{Tg}}{b_2 + u_{Tg}}$ is rate of swallowed by **Iodine (I)** decrease swallowed by **Thyoglobulin (Tg)**, the summand $\alpha a_1 u_I \frac{u_{Tg}}{b_2 + u_{Tg}}$ is rate of **Thyoglobulin (Tg)** increase from **Iodine (I)**, the summand $P_{Tg} u_{Tg}$ is the velocity of **Thyoglobulin (Tg)** leaving the first layer to second layer with **permeability** P_{Tg}, the summand $-a_2 u^c_{Tg} \frac{u^c_{T4}}{b_3 + u^c_{T4}}$ is rate of **Thyoglobulin (Tg)** change to **Thyroxine (T4)**, the summand $\beta a_2 u^c_{Tg} \frac{u^c_{T4}}{b_3 + u^c_{T4}}$ is rate of the **Thyoglobulin (Tg)** in second layer transformed to **Thyroxine (T4)** and the summand $P_{T4} u^c_{T4}$ is the velocity of **Thyroxine (T4)** leaving the first layer to second layer with **permeability** P_{T4}.

The second system

$$\begin{aligned}
\frac{du_I}{dt} &= v(u_I^0 + u_I^p - u_I) - a_1 u_I \frac{u_{Tg}}{b_2 + u_{Tg}}, \\
\frac{du_{Tg}}{dt} &= \alpha a_1 u_I \frac{u_{Tg}}{b_2 + u_{Tg}} - a_2 u_{Tg} \frac{u_{T4}}{b_3 + u_{T4}}, \\
\frac{du_{T4}}{dt} &= \beta a_2 u_{Tg} \frac{u_{T4}}{b_3 + u_{T4}} - P_{T4} u_{T4}, \\
\frac{du_I^p}{dt} &= -u_I^p f\left(t, Drug\right).
\end{aligned} \tag{2.2}$$

the summand $f\left(t, Drug\right)$ is treatment with drugs by we define two functions that are

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนลิขสิทธิ์สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

constant dose function, change amount dose function. Constant dose function by **[2]** $f\,(t, Drug) = Drug$ and change amount function we define it in term of trigonometry function $f\,(t, Drug) = Drug\frac{1+sin\omega t}{2}$.

2.2 Numerical method for solving Ordinary differential equation

In this section we will review some of the numerical methods commonly used to solve ordinary differential equation. First of all, Ordinary differential equation(ODE) is a differential equation containing one or more functions of one independent variable and its derivatives. It is an usually in the form

$$a_0(t)y + a_1(t)y' + a_2(t)y'' + \cdots + a_n(t)y^n + b(t) = 0 \tag{2.3}$$

where $a_0(t), ..., a_n(t)$ and $b(t)$ are arbitary differentiable functions and $y', ..., y^{(n)}$ are successive derivatives of the unknown function y of variable t. Partial differential equations are differential equations involving more than one independent variables.

Given a first order ordinary differential equation

$$y'(t) = \frac{dy}{dt} = F(y, t) \quad , y \in [a, b] \tag{2.4}$$

with initial condition $y(a) = y_0$, we can find a numerical solution of Eq.(2.4) by using several different methods such as;

2.2.1 Taylor's method

The basis of all numerical methods for numerically solving an ordinary differential equation is the **Taylor series expansion**.The ffundamental theory in ODE is that any analytic function can be expanded in a Taylor series expansion about an analytical point, t_i, i.e.,

$$y(t) = y_i + (t-t_i)y_i' + \frac{1}{2!}(t-t_i)^2y_i'' + \frac{1}{3!}(t-t_i)^3y_i''' + \ldots + + \frac{1}{n!}(t-t_i)^n y_i^{(n)} + \frac{(t-t_i)^{n+1}}{(n+1)!}y_i^{(n+1)}(\xi) \tag{2.5}$$

since : Initial value problem $y' = f(y_i, t_i)$, and each higher order derivatives by approximate order total derivative $\frac{d}{dt}$ of f

$$\frac{w_{i+1} - w_i}{h} = f(w_i, t_i) + \frac{h^2}{2!}\frac{df(w_i, t_i)}{dt} + \frac{h^3}{3!}\frac{d^2f(w_i, t_i)}{dt} + \ldots + \frac{h^{n-1}}{(n-1)!}\frac{d^{n-1}f(w_i, t_i)}{dt}$$

$$w_{i+1} = w_i + h[f(w_i, t_i) + \frac{h^2}{2!}\frac{df(w_i, t_i)}{dt} + \frac{h^3}{3!}\frac{d^2f(w_i, t_i)}{dt} + \ldots + \frac{h^{n-1}}{(n-1)!}\frac{d^{n-1}f(w_i, t_i)}{dt}]$$

It's called "The n^{th} order Taylor method". The local truncation error is $O(h^n)$

2.2.2 Runge-Kuttha 4^{th} method

Since Taylor's method has the big disadvantaged of the need to compute derivatives of the right hand side function in initial value problem. We will develop a

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

class of higher order ine step methods the use value of f without derivative calaultions.

Consider these equation

$$y_{i+1} = y_i + aF + bG \tag{2.6}$$

where $F = hf(y_i, t_i)$ and $G = hf(y_i + ch, t_i + dF)$

Consider,$f(y_i + ch, t_i + dF)$

The Taylor series expansion f become (about ch and dF),

$$f(y_i + ch, t_i + dF) = f(y_i, t_i) + chf_y(y_i, t_i) + dFf_t(y_i, t_i) + \frac{1}{2}[(ch)^2 f_{yy}(y_i, t_i)$$

$$+2(ch)(dF)f_{yt}(y_i, t_i) + (dF)^2 f_{tt}(y_i, t_i)] + O(h^3)$$

since $F = hf$, we have $dF = dhf$ then,

$$f(y_i + ch, t_i + dF) = f(y_i, t_i) + chf_y(y_i, t_i) + dhf(y_i, t_i)f_t(y_i, t_i) + \frac{1}{2}[(ch)^2 f_{yy}(y_i, t_i)$$

$$+2(ch)(dhf(y_i, t_i))f_{yt}(y_i, t_i) + (dhf(y_i, t_i))^2 f_{tt}(y_i, t_i)] + O(h^3)$$

substitute into Eq.(3.4), we get Runge Kuttha expansion

$$y_{i+1} = y_i + ahf(y_i, t_i) + bhf(y_i, t_i) + chf_y(y_i, t_i) + dhf(y_i, t_i)f_y(y_i, t_i) + \frac{1}{2}((ch)^2 f_{yy}(y_i, t_i)$$

$$+2chdhf(y_i, t_i)f_{xy}(y_i, t_i) + (dhf(y_i, t_i))^2 f_{yy}(y_i, t_i) + O(h^3))$$

Using Taylor series expansion, then

$$y_{i+1} = y_i + hf + \frac{h^2}{2!}(f_y + ff_t) + \frac{h^3}{3!}(f_{yy} + 2ff_{yt} + f^2 f_{yy} + f_y f_t + ff_{yy}^2) + O(h^4)$$

that are the right hand side for Runge Kuttha expansion and the right hand side for second order Taylor series expansion will be compared. Evaluating the coefficients of like terms between both expansion provides the equation

$$a = 1 - b$$

$$c = d = \tfrac{1}{2b}$$

The fourth order Runge Kuttha becomes,

$$y_{i+1} = y_i + \tfrac{1}{6}(F_1 + 2F_2 + 2F_3 + F_4)$$

Where

$$F_1 = hf(y_i, t_i)$$

$$F_2 = hf(y_i + \tfrac{h}{2}, t_i + \tfrac{F_1}{2})$$

$$F_3 = hf(y_i + \tfrac{h}{2}, t_i + \tfrac{F_2}{2})$$

$$F_4 = hf(y_i + h, t_i + F_3)$$

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

2.2.3 Multi step method : Adam Bashforth and Adams Moulton method

Consider Eq.(2.4) another way to solve this problem is to use Adams-Bashforth and Adams-Moulton method which it is a predictor-collector method. Now, we integrate both side of Eq.(2.4), we will get this equation

$$y(t_{i+1}) = y(t_i) + \int_{t_i}^{t_{i+1}} f(y,t)dt \tag{2.7}$$

To find the integral term, the function $f(y,t)$ is approximated by Newton's Backward interpolation formula by the following equation

$$f = f_i + v\nabla f_i + \frac{v(v+1)}{2!}\nabla^2 f_i + \frac{v(v+1)(v+2)}{3!}\nabla^3 f_i \tag{2.8}$$

where $v = \dfrac{t-t_i}{h}$ and $f_i = f(y_i, t_i)$. Thus,

$$\begin{aligned} y_{i+1} &= y_i + h\int_0^1 [f_i + v\nabla f_i + \frac{v^2+v}{2}\nabla^2 f_i + \frac{v^3+3v^2+2v}{6}\nabla^3 f_i]dv \\ &= y_i + hf_i + \frac{1}{2}h\nabla f_i + \frac{5}{12}h\nabla^2 f_i + \frac{3}{8}\nabla^3 f_i \\ &= y_i + \frac{h}{24}[55f_i - 59f_{i-1} + 37f_{i-2} - 9f_{i-3}] \end{aligned} \tag{2.9}$$

Thus, **Adams Bashforth predictor** formula denoted by y_{i+1}^p is

$$y_{i+1}^p = y_i + \frac{h}{24}[55f(y_i,t_i) - 59f(y_{i-1},t_{i-1}) + 37f(y_{i-2},t_{i-2}) - 9f(y_{i-3},t_{i-3})] \tag{2.10}$$

Corresponding, the collector method is obtained by using Newton's Backward interpolation polynomial. Thus,

$$\begin{aligned} y_{i+1} &= y_i + h\int_{-1}^0 [f_i + v\nabla f_i + \frac{v^2+v}{2}\nabla^2 f_i + \frac{v^3+3v^2+2v}{6}\nabla^3 f_i]dv \\ &* Remark : t = t_n + vh, dx = hdv \\ &= y_i + h[f_{i+1} - \frac{1}{2}\nabla f_{i+1} - \frac{1}{12}\nabla^2 f_{i+1} - \frac{1}{24}\nabla^3 f_{i+1}] \\ &= y_i + \frac{h}{24}[f_{i-2} - 5f_{i-1} + 19f_i - 9f_{i+1}] \end{aligned} \tag{2.11}$$

Hence, **Adams Moulton collector** formula denoted by y_{i+1}^c is

$$y_{i+1}^c = y_i + \frac{h}{24}[f(y_{i-2},t_{i-2}) - 5f(y_{i-1},t_{i-1}) + 19f(y_i,t_i) + 9f(y_{i+1},t_{i+1})] \tag{2.12}$$

2.3 Literature Reviews

1. In 2008, Mike Degon, Stuart R. Chipkin, C.V. Hollot, R. Thomas Zoeller and Yossi Chait wrote a paper titled **"A computational model of the human thyroid"** which described the overall function of thyroid gland in human. This paper pointed out the importance of the hypothalamus to the physiological functioningof the thyroid gland. It described the physiological functioning of the thyroid gland in term of ordinary differential equation.

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

2. In 2014, Yulia Efimovna Balykina, Eugeny Petrovich Kolpak and Elena Dmitrievna Kotina wrote a paper **"Mathematical Model of Thyroid Function"** on the treatment of the dysfunction of the thyroid gland using only medication. Interestingly, the treatment was described it in term of ordinary differential equation with the result of the treatment presented in graphical form.

3. In 2016, Simone De Leo, Sun Y. Lee, and Lewis E. Braverman wrote **"Hyperthyroidism"** in which the symptoms of Hyperthyroidism, how to diagnose and what thyroid hormones are needed were mentioned.

4. In 2017, Azizi F., and Malboosbaf R. wrote the paper **"Long-Term Antithyroid Drug Treatment: A Systematic Review and Meta-Analysis"**. This and several orther studies have reported inconsistent findings on the advantages and disadvantages of long-term treatment with antithyroid drugs (ATD). A systematic review and meta-analysis was undertaken to clarify the numerous aspects of long-term treatment with ATD. Conclusion, Long-term ATD treatment is effective and safe, especially in adults, indicating that it should be considered as an alternative treatment for Graves' disease.

In this research we will bring an Adams-Bashforth and Adams-Moulton method to find a numerical solution for approximate time to thyroid recovery and compare performance of both methods.

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

Chapter 3

Research Methodology

3.1 Modification Hyperthyroid Functioning Mathematical Model

In this section, we modify some term in abnormal thyroid functioning mathematical model for the model is consistent with the actual working principle of the drug.

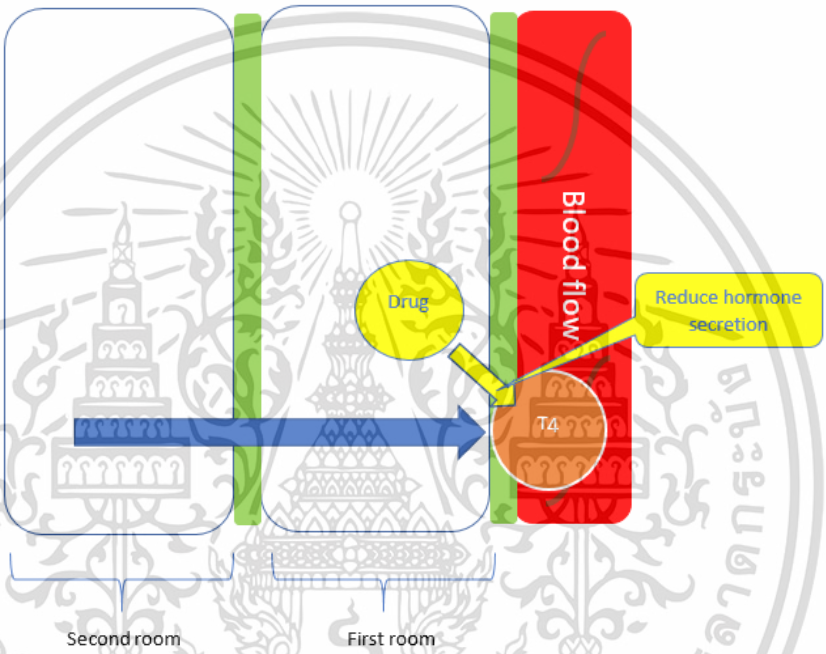


Figure 3.1: An effective of drug effect to Thyroxine(T4)

As figure 3.1, we now consider following equation in system (2.2)

$$\frac{du_{T4}}{dt} = \beta a_2 u^c_{Tg} \frac{u^c_{T4}}{b_3 + u^c_{T4}} - P_{T4} u^c_{T4} \tag{3.1}$$

We first look at the Thyroxine secretion term.

$$- P_{T4} u_{T4} \tag{3.2}$$

From the study of the effect of the drug [5]. We are aware that after taking the medicine, the thyroid gland will reduce the rate of Thyroxine hormone secretion. Consequently, we will modify Thyroxine secretion term to this term to

$$- P_{T4}(u_{T4} - u^p_I) \tag{3.3}$$

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

Then, the modified abnormal thyroid functioning system becomes,

$$\begin{aligned}
\frac{du_I}{dt} &= v(u_I^0 + u_I^p - u_I) - a_1 u_I \frac{u_{Tg}}{b_2 + u_{Tg}}, \\
\frac{du_{Tg}}{dt} &= \alpha a_1 u_I \frac{u_{Tg}}{b_2 + u_{Tg}} - a_2 u_{Tg} \frac{u_{T4}}{b_3 + u_{T4}}, \\
\frac{du_{T4}}{dt} &= \beta a_2 u_{Tg} \frac{u_{T4}}{b_3 + u_{T4}} - P_{T4}(u_{T4} - u_I^p), \\
\frac{du_I^p}{dt} &= -u_I^p f\,(t, Drug)
\end{aligned} \tag{3.4}$$

In the next chapter, we will use numerical technique in this chapter to solve a modified abnormal Thyroid functioning mathematical model.

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

Chapter 4

Main Results and Discussion

In this section, we compute the numerical results obtained by solving our mathematical model for an abnormal functioning thyroid using Adams-Bashfourth and Adams-Moulton method. We consider three drug regimes; No drugs being used, Constant drug dosage and, a varying drug dosage usage. We take the starting for numerical calculations to be the equilibrium point of a mathematical model of a normally functioning thyroid, one in which $u_I = 0, u_{Tg} = 1, u_{T4} = 1, u_I^p = 1$ and other parameters are: $u_I^0 = 1, a_1 = 50, a_2 = 1, b_2 = 1.1, b_3 = 0.3, \alpha = 0.2, \beta = 5.5, \omega = 0.4, Drug = (0, 1)$. The concentration of the chemicals are taken to be dimensionless.

4.1 To use Adams-Bashfourth and Adams-Moulton method to solve a modified abnormal Thyroid functioning mathematical model

We get the numerical simulation of T4 hormone level in three cases: No drug case(Fig 4.1 and Table 4.1), Constant dose case(Fig 4.2 and Table 4.2) and Variant dose case(Fig 4.3 and Table 4.3) and all of T4 hormone level numerical simulations(Fig 4.4 and Table 4.4).

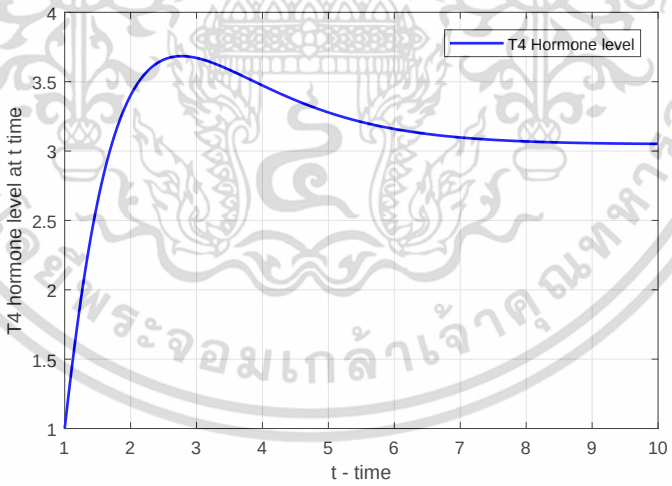


Figure 4.1: Numerical simulation of T4 hormone level: No drug case($Drug = 0, \Delta t = 0.05$)

Table 4.1: Numerical simulation of T4 hormone level: No drug case($Drug = 0, \Delta t = 0.05$)

t	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
u_{T4}	1	3.4016	3.6712	3.473	3.2783	3.1593	3.098	3.0694	3.0569	3.0519

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

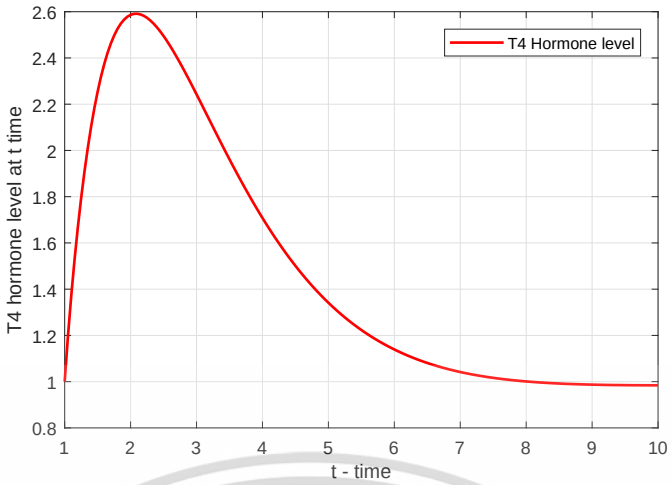


Figure 4.2: Numerical simulation of T4 hormone level: constant dose case($Drug = 1, \Delta t = 0.05$)

Table 4.2: Numerical simulation of T4 hormone level: constant dose case($Drug = 1, \Delta t = 0.05$)

t	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
u_{T4}	1	2.5865	2.2427	1.7079	1.3414	1.1392	1.0417	1.0009	0.9871	0.9842

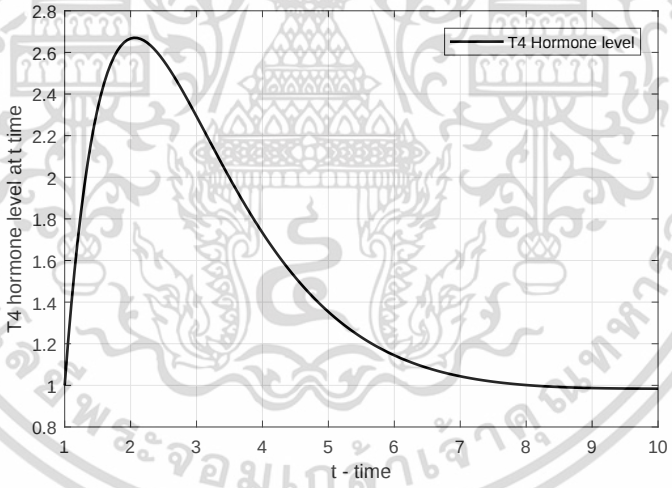


Figure 4.3: Numerical simulation of T4 hormone level: Variant dose case($Drug = 1, \Delta t = 0.05$)

Table 4.3: Numerical simulation of T4 hormone level: Variant dose case($Drug = 1, \Delta t = 0.05$)

t	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
u_{T4}	1	2.6669	2.2925	1.7334	1.3532	1.1442	1.0436	1.0014	0.9871	0.9841

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

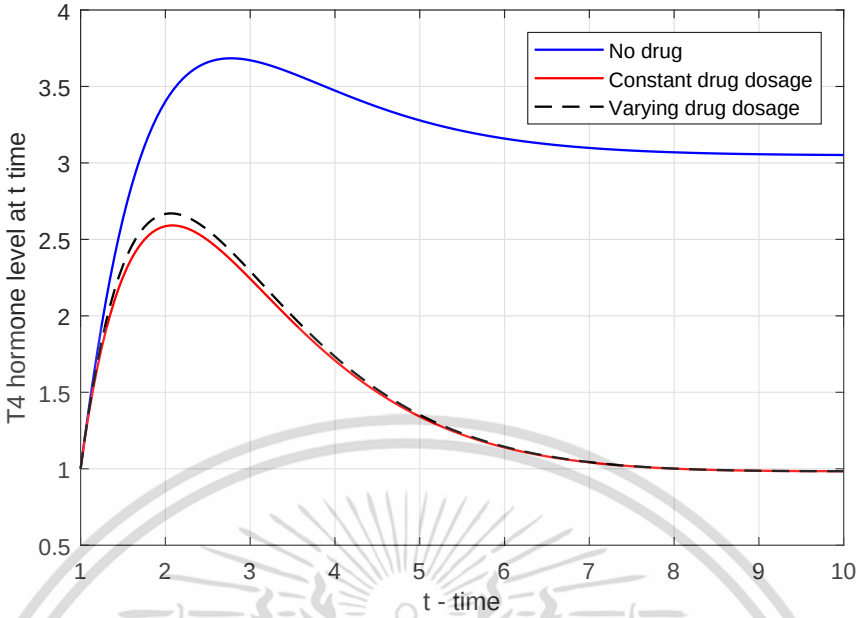


Figure 4.4: Comparison of three numerical simulation cases

Table 4.4: Comparison of three numerical simulation cases

t	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
u_{T4^N}	1	3.4016	3.6712	3.473	3.2783	3.1593	3.098	3.0694	3.0569	3.0519
u_{T4}^{C}	1	2.5865	2.2427	1.7079	1.3414	1.1392	1.0417	1.0009	0.9871	0.9842
u_{T4}^{V}	1	2.6669	2.2925	1.7334	1.3532	1.1442	1.0436	1.0014	0.9871	0.9841

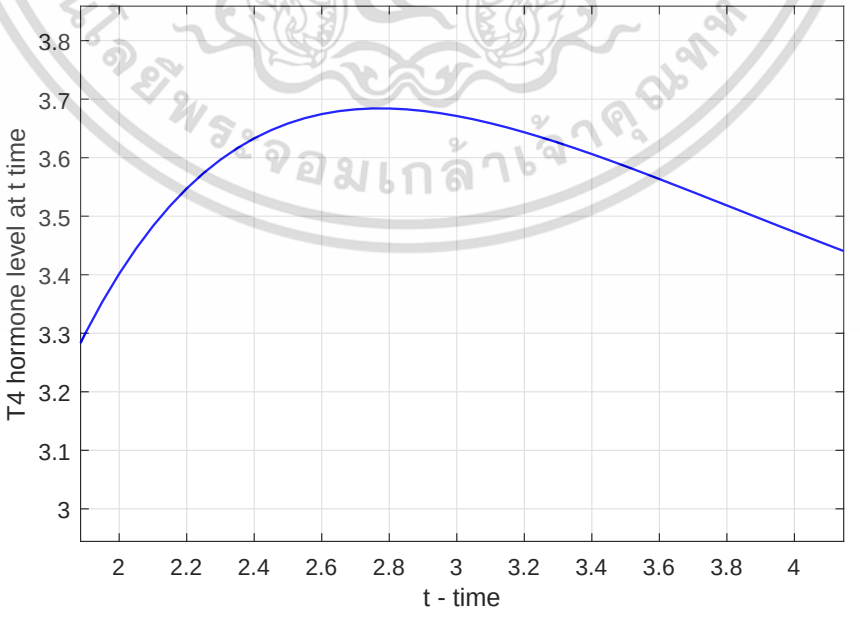


Figure 4.5: Numerical solution graph of no drug case at $t = 2 - 4$

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

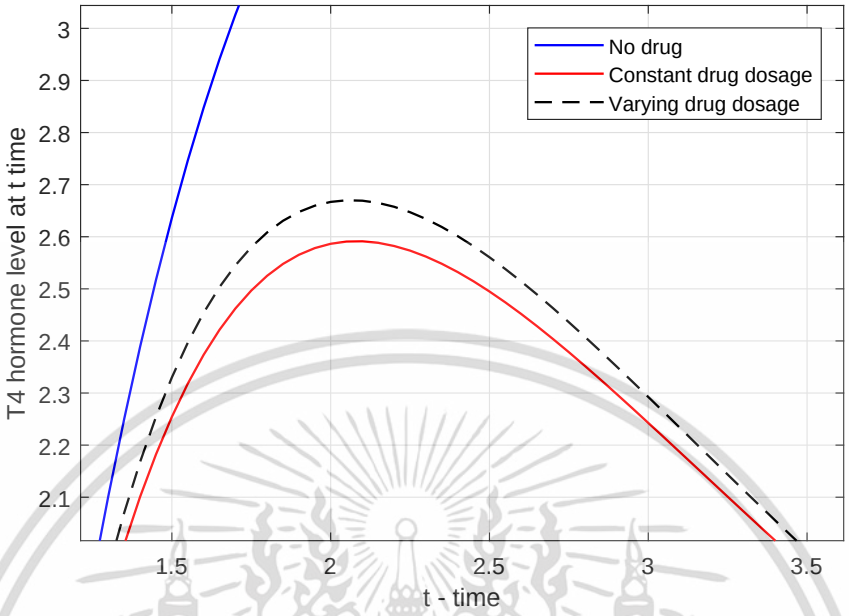


Figure 4.6: Comparison of three cases at $t = 1.5 - 3.5$

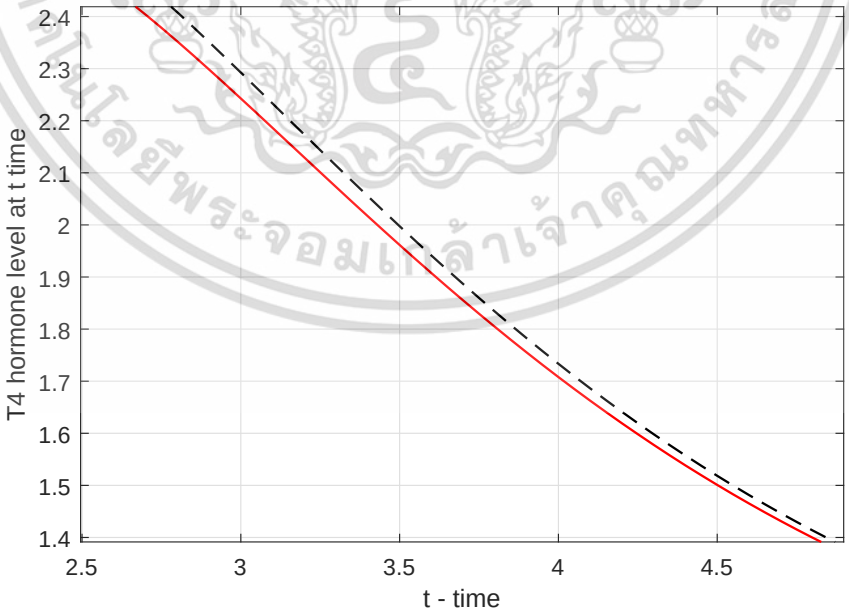


Figure 4.7: Comparison of constant drug dosage and varying drug dosage at $t = 2.5 - 4.5$

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

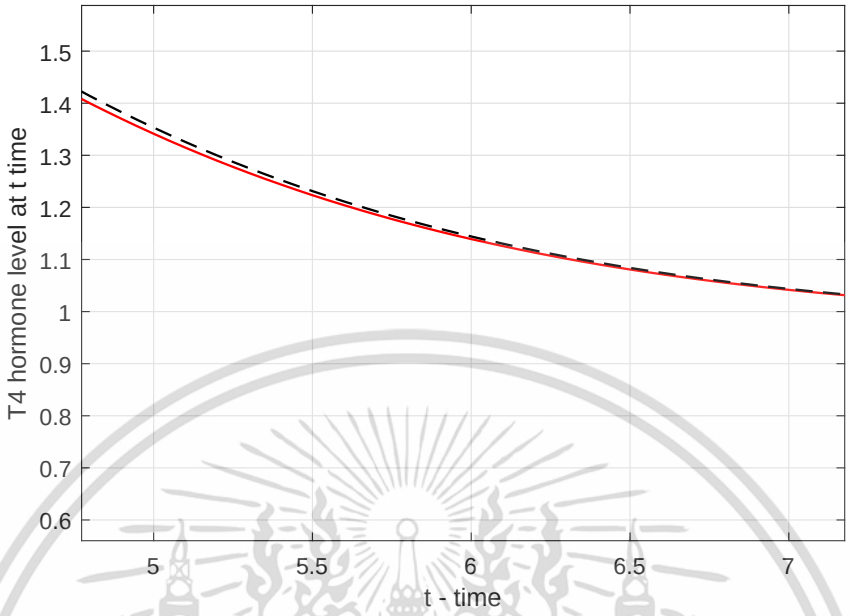


Figure 4.8: Comparison of constant drug dosage and varying drug dosage at $t = 5 - 7$

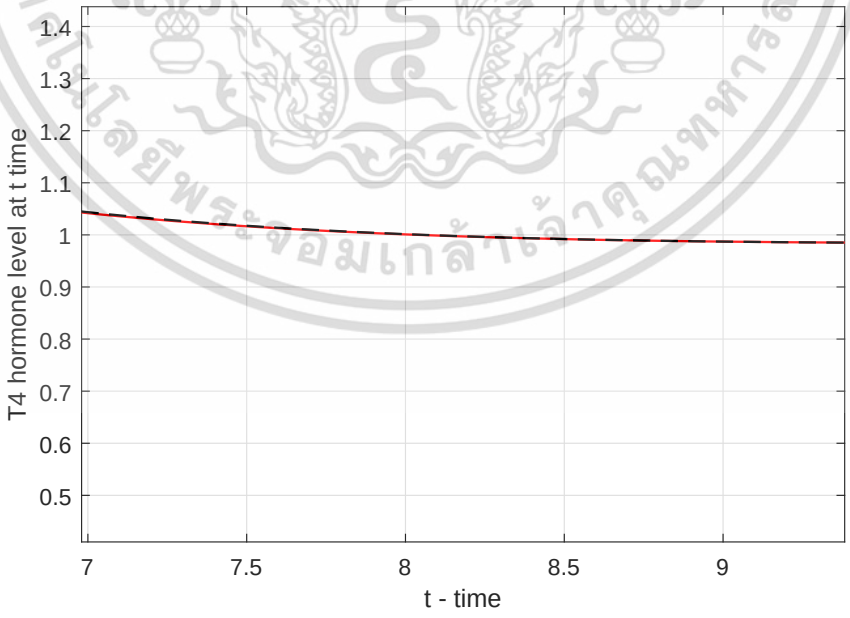


Figure 4.9: Numerical solution graph of no drug case at $t = 7 - 9$

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

Chapter 5

Conclusions and Suggestions

5.1 Conclusions

In this research, we have used Adams-Bashforth and Adams-Moulton method(ABM method) to simulate the numerical solution of Thyroid dysfunction mathematical model for periods of approximate the time it takes for the recovery of the thyroid function.

The numerical solution obtained by ABM method. The numerical solutions are consistent with the physical meaning that is T4 hormone level use at least 5 - 6 unit times (around 5 - 6 months) to decrease itself.

For people who suffer from hyperthyroidism, taking a constant dose that treated by doctor or variant dosage which it treated by endocrinologist can make patients return to good health as well in 5 - 6 months.

The value obtained from this mathematical model is just an estimate. The time it takes to treat thyroid disease can be mistaken depending on the discipline of eating and medicine.

5.2 Suggestions

From this research which shown numerical solutions of Thyroid mathematical model by using Adams-Bashforth and Adams-Moulton method. For some one who interest in Thyroid disease or numerical analysis, you can bring this model to improve by addition time-delay term to this model or use another numerical method to solve this problem or anything that you can do.

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

References

[1] Yulia E. Balykina, Eugeny P. Kolpak 2013. **Mathematical Model of Thyroid follicle functioning** Vest St. Petersburg University(Russia).Ser.10(3):20-31.

[2] Yulia E. Balykina, Eugeny P. Kolpak and Elena D. Kotina 2014. **Mathematical Model of Thyroid Function** Middle-East Journal of Scientific Research 19.

[3] Degon,M.,S.R.Chipkin,C.V.Hollot,R.T.Zoeller and Y.Chait, 2008.**A computational model of the human thyroid.** Math.Biosci,212(1): 22-53.

[4] Simone De Leo, Sun Y Lee, and Lewis E Braverman, 2016.**Hyperthyroidism** NCBI:Lancet,388(10047): 906–918.

[5] Azizi F, and Malboosbaf R., 2017.**Long-Term Antithyroid Drug Treatment: A Systematic Review and Meta-Analysis.** NCBI:Thyroid,27(10):1223-1231.

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

[7] Balamurugan P., B.S. and M.S. 2016. **Mathematical Modeling and Dynamical Analysis of the Operation of the Hypothalamus–Pituitary–Thyroid (HPT) Axis in Autoimmune (Hashimoto's) Thyroiditis**, Dissertations, Marquette University, Milwaukee: 67.

[8] Bahn R.S., Burch H.B., Cooper D.S., Garber J.R., Greenlee M.C., Klein I. and Et AL. 2011. **Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists**. Endoc Pract. 17(3):456 – 520;

[9] Steven C. Chapra, Raymond P. Canale. 2015. **Numerical Method for engineers**. McGraw-Hill Education.

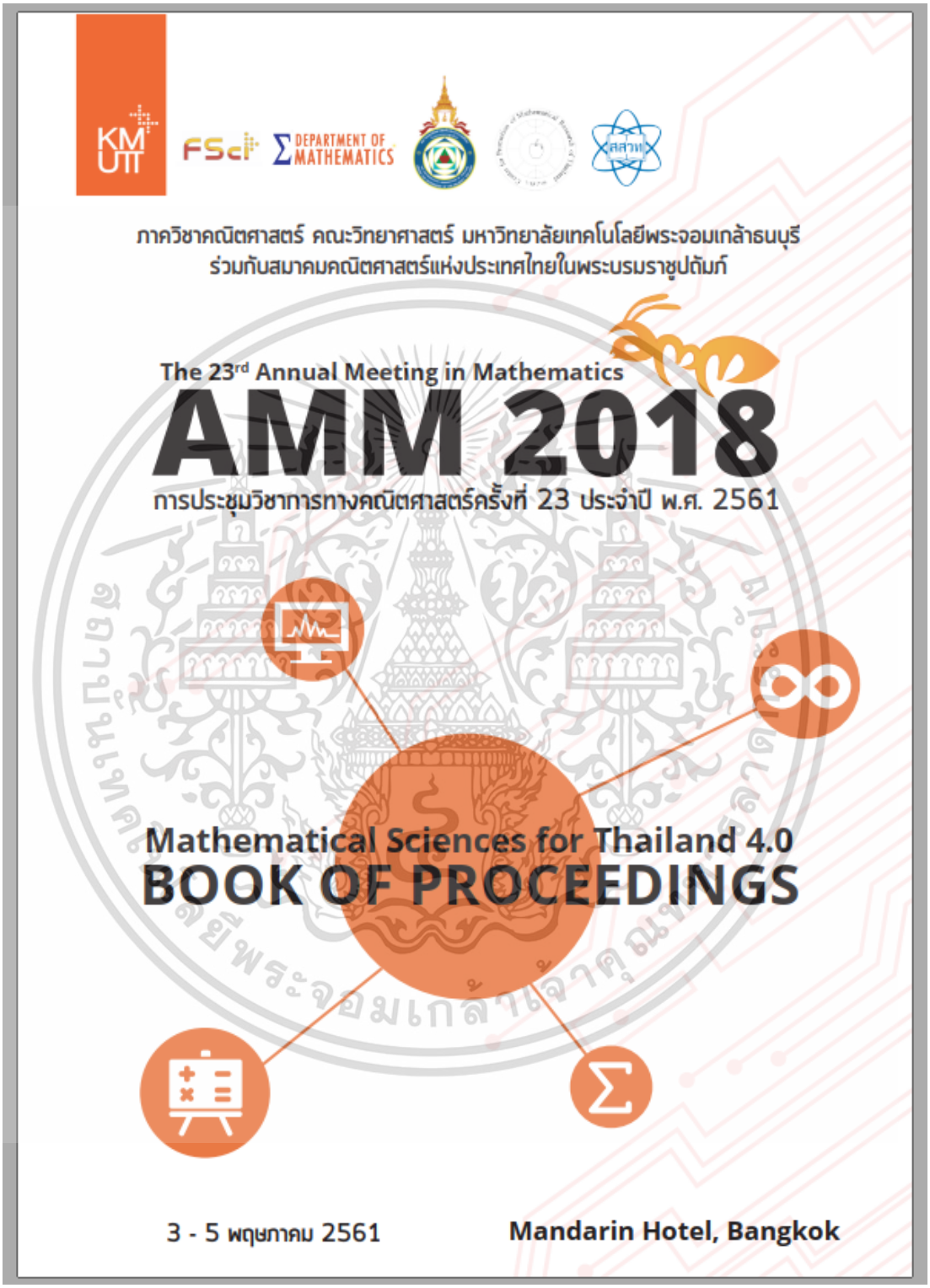
[10] Wu Y., Pei Y., Wang F., Xu D., Cui W. 2016. **Higher FT4 or TSH below the normal range are associated with increased risk of dementia: a meta-analysis of 11 studies**. Sci-Rep 6: 31975.

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

Appendix

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

Appendix A



เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

A Study of Mathematical Model of Thyroid Function

อนุสรณ์ หอมสุวรรณ[1*], กาญจนา คำนึงกิจ[2]
[1*]ภาควิชาคณิตศาสตร์, คณะวิทยาศาสตร์, สถาบันเทคโนโลยีพระจอมเกล้าเจ้าคุณทหารลาดกระบัง, aporch.70@gmail.com
[2]ภาควิชาคณิตศาสตร์, คณะวิทยาศาสตร์, สถาบันเทคโนโลยีพระจอมเกล้าเจ้าคุณทหารลาดกระบัง, kanchana.ku@kmitl.ac.th

บทคัดย่อ

การศึกษาการวิจัยนี้เป็นเรื่องแบบจำลองทางคณิตศาสตร์ของการทำงานของต่อมไทรอยด์ ซึ่งเป็นต่อมหนึ่งในระบบต่อมไร้ท่อของมนุษย์ การทำงานของต่อมไทรอยด์ที่มีความสำคัญต่อการดำรงชีวิตนี้จะทำหน้าที่ในการผลิตและปล่อยฮอร์โมน โดยฮอร์โมนหลักที่ต่อมไทรอยด์ผลิตมี 2 ชนิด คือ Thyroxine (T4) และ Triiodothyronine (T3) ซึ่งทำหน้าที่ควบคุมการเจริญเติบโต และระบบการเผาผลาญของร่างกาย จากการศึกษานี้พบว่าการทำงานของต่อมไทรอยด์ปรากฏเป็นระบบสมการเชิงอนุพันธ์แบบไม่เชิงเส้น 2 ระบบสมการ จากนั้นสามารถใช้ทฤษฎีของระบบสมการเชิงอนุพันธ์วิเคราะห์ และแสดงผลแนวทางการรักษาสภาวะต่อมไทรอยด์ทำงานเกินได้ด้วยกราฟซึ่งเห็นได้ชัดและง่ายต่อการทำความเข้าใจ

คำสำคัญ : ไทรอยด์; โรคไทรอยด์ภาวะเกิน; ระบบสมการเชิงอนุพันธ์ไม่เชิงเส้น; แบบจำลองทางคณิตศาสตร์

*ผู้แต่งหลัก E-mail Address: aporch.70@gmail.com

A study of this research, mathematical model of functions of Thyroid, a part of an endocrine system, is studied. These functions which are hormone production and secretion, play a very important role to all human beings. The two primary hormones, Thyroxine (T4) and Triiodothyronine (T3), control the growth and metabolism regulation. Two systems of nonlinear ordinary differential equations are found in this study to represent the Thyroid functions. Then, ordinary differential equation theory is used to analyze and demonstrate the hyperthyroidism treatment plan by graphs which are transparent and easy to understand.

Keywords— Thyroid; Hyperthyroidism; Systems of nonlinear ordinary differential equations, mathematical model

1.บทนำ

ต่อมไทรอยด์เป็นหนึ่งในระบบต่อมไร้ท่อของมนุษย์ ซึ่งอยู่บริเวณด้านหน้าของลำคอ มีลักษณะคล้ายกับผีเสื้อ โดยหน้าที่หลักของต่อมไทรอยด์ คือ การผลิต และ ปล่อยฮอร์โมน เมื่อระดับฮอร์โมนในเลือดต่ำ ต่อมไทรอยด์จะทำการปล่อยฮอร์โมนออกมาเพื่อรักษาสมดุลฮอร์โมนในร่างกาย โดยฮอร์โมนหลักที่ต่อมนี้ปล่อยออกมา คือ Thyroxine หรือ T4 และ Triiodothyronine หรือ T3 ซึ่งทำหน้าที่ควบคุมการเจริญเติบโตของร่างกาย และ ควบคุมการเผาผลาญในร่างกาย ซึ่งเมื่อต่อมไทรอยด์เกิดการทำงานที่ผิดปกติขึ้นจะนำไปสู่การเกิดโรคไทรอยด์ขึ้นมา โดยโรคที่เกิดขึ้นจะแบ่งออกเป็น 2 แบบ นั่นคือ สภาวะต่อมไทรอยด์ทำงานมากเกิน (Hyperthyroidism) และ สภาวะไทรอยด์ทำงานน้อยเกิน (Hypothyroidism) โดยจะส่งผลต่อร่างกายแตกต่างกัน โดยสาเหตุที่ทำให้เกิดสภาวะต่อมไทรอยด์ทำงานผิดปกตินั้นมีได้หลายสาเหตุ เช่น การเปลี่ยนแปลงอัตราการเกิดปฏิกิริยาภายในต่อมไทรอยด์ การรับประทานอาหารที่มีธาตุไอโอดีนมากเกินไป หรือ น้อยเกินไป หรือ การได้รับยาปฏิชีวนะที่ไม่ได้ผ่านการรับรอง หรือ การได้รับยาเกินขนาด ซึ่งจากการศึกษาแบบจำลองทางคณิตศาสตร์[2] ซึ่งเป็นจำลองทางคณิตศาสตร์ที่อธิบายภาพรวมกลไกการทำงานของต่อมไทรอยด์ ซึ่งสร้างแบบจำลองโดยการสังเกตการณ์ทำงานระดับโมเลกุล ควบคู่ไปกับการใช้ข้อมูลทางการแพทย์ โดยภายในได้อธิบายถึงการทำงานของต่อมไทรอยด์ เช่น การเปลี่ยนแปลงไปของปริมาณไอโอดีนชนิดต่างๆ พลศาสตร์ของสารชีวเคมีที่ใช้ในการสังเคราะห์ฮอร์โมน ที่มีความเกี่ยวข้องกับต่อมได้สมองที่ทำงานร่วมกับต่อมไทรอยด์ด้วย แต่ด้วยความที่เป็นแบบจำลองที่มากไปด้วยสมการจึงส่งผลให้ขั้นตอนการหาผลเฉลยนั้นยากและซับซ้อนขึ้น ดังนั้นจาก

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

การศึกษา[1] ซึ่งสามารถเขียนเป็นแบบจำลองทางคณิตศาสตร์ที่เป็นระบบสมการเชิงอนุพันธ์ไม่เชิงเส้น[1] ที่ประกอบด้วยค่าตัวแปรและค่าพารามิเตอร์ต่างๆ ซึ่งน้อยกว่าแบบจำลองจาก[2] และมุ่งเป้าไปที่การทำงานของต่อมไทรอยด์โดยเฉพาะ แต่ตัวแปรต่างๆ และกลไกของแบบจำลอง[1]ยังมีความสัมพันธ์กับกลไกการทำงานของต่อมไทรอยด์ [2,3]

2. วิธีการดำเนินงาน

การดำเนินการโดยการพิจารณาถึงหลักการทำงานปกติของต่อมไทรอยด์ แล้วเขียนเป็นแบบจำลองทางคณิตศาสตร์ในรูปของระบบสมการไม่เชิงเส้น โดยที่มีงานวิจัยของ Balamuruşan Pandiyan Marquette University, 2011 [9] เป็นการวิเคราะห์แบบจำลองทางคณิตศาสตร์ของการทำงานของต่อมไทรอยด์เช่นกันแต่แตกต่างด้วยการให้ความสำคัญของพจน์บางพจน์ในระบบสมการที่ให้ความสำคัญต่างกัน และการวิเคราะห์ [9] ใช้การวิเคราะห์ด้วยวิธี the Singularly Perturbed (4d) Model ค่าพารามิเตอร์ต่างๆ ที่ใช้ในการวิเคราะห์นี้เป็นการพิจารณา ค่าพารามิเตอร์ต่างๆ ด้วยวิธีการ Simulation และข้อมูลในบางส่วนมาจากทางคลินิกทางการแพทย์ แต่ในการศึกษาวิจัยนี้พบว่ามีแบบจำลองการทำงานของไทรอยด์ยังมีหลักการหลักๆ ที่คล้ายคลึงกับ [9] แต่มีบางพจน์ของระบบสมการมีการปรับเปลี่ยนบ้างดังรายละเอียด ดังนี้

แบบจำลองทางคณิตศาสตร์

ก่อนจะเข้าสู่แบบจำลองทางคณิตศาสตร์ ตัวแปรที่เกี่ยวข้องในแบบจำลองทางคณิตศาสตร์จะมีดังนี้

u_I^0 ความเข้มข้นของไอโอดีนในกระแสเลือด ที่กำลังเข้าห้องที่ 1 ด้วยความเร็ว v

u_{Tg} ความเข้มข้นของ Thyroglobulin ในห้องที่ 1

u_{Tg}^c ความเข้มข้นของ Thyroglobulin ในห้องที่ 2

u_{T4}^c ความเข้มข้นของ T4 ในห้องที่ 2

P_{Tg} ความสามารถในการแทรกตัวผ่านเนื้อเยื่อของ Thyroglobulin

P_{T4} ความสามารถในการแทรกตัวผ่านเนื้อเยื่อของ T4

หลักการทำงานชนิดปกติของต่อมไทรอยด์นั้น พิจารณาจากการที่จะแบ่งต่อมไทรอยด์ออกเป็น 2 ห้องเพื่อความสะดวกต่อการเข้าใจ โดยที่การทำงานต่างๆ ได้ต้องมีกระแสเลือดเป็นสิ่งที่นำพาไปให้เกิดเหตุการณ์ต่างๆ ทั้งที่เป็นภาวะปกติ และไม่ปกติ โดยที่ภาวะปกติสามารถอธิบายได้จากเมื่อไอโอดีนไหลมาตามกระแสเลือด ไอโอดีนจะเข้าไปในห้องที่ 1 ด้วยปริมาณ u_I^0 ด้วยความเร็ว v ดังนั้นจะได้พจน์ $v\left(u_I^0 - u_I\right)$ หลังจากนั้น ไอโอดีนจะถูกฮอร์โมน Thyroglobulin กลืนเข้าไป โดยพจน์ $a_1 u_I \dfrac{u_{Tg}}{b_2 + u_{Tg}}$ คือ ความเร็วที่ไอโอดีนถูก Thyroglobulin กลืน หลังจากกลืนแล้ว Thyroglobulin จะทำการแทรกตัวผ่านเนื้อเยื่อระหว่างห้องที่ 1 กับ ห้องที่ 2 ต่อจากนั้น Thyroglobulin จะทำการแปลงตัวเองจะได้พจน์ $\alpha a_1 u_I \dfrac{u_{Tg}}{b_2 + u_{Tg}}$ แทนการแปลงตัวของThyroglobulin และพจน์ $P_{Tg} u_{Tg}$ คือ ความเร็วที่ Thyroglobulin แทรกตัวผ่านเนื้อเยื่อเข้าไปสู่ห้องที่ 2 ด้วยความสามารถในการแทรกตัว P_{Tg} โดยระบบสมการภายในห้องที่ 1 จะเป็นดังนี้

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

$$\frac{du_{Tg}}{dt} = \alpha a_1 u_I \frac{u_{Tg}}{b_2 + u_{Tg}} - P_{Tg} u_{Tg} \qquad (1)$$

หลังจากแปลงตัวแล้วจะได้ฮอร์โมน 2 ชนิดนั่นคือ Thyroxine (T4) และ Triiodothyronine (T3) เมื่อระดับฮอร์โมนในเลือดต่ำลง ต่อมไทรอยด์จะทำการปล่อยฮอร์โมนออกไปสู่กระแสเลือดเพื่อรักษาระดับฮอร์โมนในเลือด โดยพจน์ $-a_2 u_{Tg} \dfrac{u_{T4}^c}{b_3 + u_{T4}^c}$ และ $\beta a_2 u_{Tg}^c \dfrac{u_{T4}^c}{b_3 + u_{T4}^c}$ คือ ความเร็วที่ Thyroglobulin แปลงตัวเองให้กลายเป็นฮอร์โมน T4 ในห้องที่ 2 และ พจน์ $P_{T4} u_{T4}^c$ คือ ความเร็วที่ T4 แทรกตัวผ่านเนื้อเยื่อออกไปสู่กระแสเลือด ด้วยความสามารถในการแทรกตัว P_{T4} ซึ่ง $a_1, a_2, b_2, b_3, \alpha, \beta$ จะเป็นค่าคงที่บวก โดยระบบสมการภายในห้องที่ 2 จะเป็นดังนี้

$$\frac{du_{Tg}^c}{dt} = -a_2 u_{Tg}^c \frac{u_{T4}^c}{b_3 + u_{T4}^c} + P_{Tg} u_{Tg}$$

$$\frac{du_{T4}^c}{dt} = \beta a_2 u_{Tg}^c \frac{u_{T4}^c}{b_3 + u_{T4}^c} - P_{T4} u_{T4}^c \qquad (2)$$

ซึ่งระบบสมการ $(1)-(2)$ ข้างต้น คือระบบสมการที่อธิบายการทำงานของต่อมไทรอยด์ได้อย่างครอบคลุม ซึ่งต่างจาก [2] ซึ่งอธิบายภาพรวมของการทำงานของไทรอยด์ รวมไปถึง ต่อมใต้สมองด้วย

การวิเคราะห์

จากระบบสมการ (1) และ (2) ที่ได้อธิบายจากการทำงานของต่อมไทรอยด์แล้ว การวิเคราะห์ระบบสมการเริ่มด้วยการหาจุดสมดุลของระบบสมการเชิงอนุพันธ์ไม่เชิงเส้นของระบบ $(1)-(2)$ ทำให้ได้จุดสมดุล 2 จุด โดยจุดแรกคือ

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

ซึ่งทำให้ค่าลักษณะเฉพาะออกมามี 2 ค่า คือ

$$\lambda_1 = -v \quad \text{และ} \quad \lambda_2 = u_I^0 \frac{\alpha a_1}{b_2} - P_{Tg}$$

โดยจุดสมดุลนี้จะเสถียรเมื่อสมการต่อไปนี้เป็นจริง

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

$$u_I^0 < b_2 \frac{P_{Ig}}{\alpha a_1}$$

เมื่อสมการข้างต้นเป็นจริงจะทำให้ค่าลักษณะเฉพาะมีค่าติดลบ หรือ มีส่วนจริงติดลบ [2]

จุดที่ 2 คือ จุดที่สอดคล้องกับระบบสมการต่อไปนี้

$$u_{Ig} = \frac{\nu\left(u_I^0 - b\frac{P_{Ig}}{\alpha a_1}\right)}{\frac{P_{Ig}}{\alpha a_1}\left(a_1+\nu\right)} \qquad u_I = \frac{P_{Ig}}{\alpha a_1}\left(b_2 + u_{Ig}\right)$$

$$u_{T4}^c = \beta \frac{P_{Ig}}{P_{T4}} u_{Ig} \qquad u_{Ig}^c = \frac{b_3 + u_{T4}^c}{a_2 u_{T4}^c} P_{Ig} u_{Ig} \quad (3)$$

ซึ่งจากทั้ง 4 จุดข้างต้นจะต้องสอดคล้องกับอสมการดังต้องไปนี้

$$u_I^0 > b_2 \frac{P_{Ig}}{\alpha a_1} \quad (4)$$

โดยค่าลักษณะเฉพาะทั้ง 4 ค่า สามารถหาได้จากค่ารากของสมการพหุนามกำลังสองต่อไปนี้

$$\lambda^2 + \lambda\left(\nu\frac{u_I^0}{u_I} + P_{Ig}\left(1 - \frac{b_2}{b_2+u_{Ig}}\right)\right) + a_1\frac{u_{Ig}}{b_2+u_{Ig}}P_{Ig} = 0$$

$$\lambda^2 + \lambda\left(P_{T4}\left(1 - \frac{b_3}{b_3+u_{T4}^c}\right) + a_2\frac{u_{T4}^c}{b_3+u_{T4}^c}\right) + a_2\frac{u_{T4}^c}{b_3+u_{T4}^c}P_{T4} = 0 \quad (5)$$

ซึ่งจากการวิเคราะห์ค่าลักษณะเฉพาะของ (5) จุดสมดุลจุดที่สองจะสมดุลเมื่อมีค่าติดลบ หรือ มีส่วนจริงติดลบ [3]

เมื่อพิจารณาการทำงานปกติของต่อมไทรอยด์แล้ว ต่อไปพิจารณาการทำงานที่ผิดปกติของต่อมไทรอยด์ ดังนี้

การทำงานผิดปกติของต่อมไทรอยด์

การทำงานผิดปกติของต่อมไทรอยด์สามารถเกิดได้จากทั้งปัจจัยภายนอกและปัจจัยภายใน ซึ่งปัจจัยภายในที่สำคัญคือ อัตราการเกิดปฏิกิริยาเคมีในร่างกายเปลี่ยนไป และ ระบบภายในร่างกายเฉพาะตัวบุคคล ปัจจัยภายนอกคือ ปริมาณไอโอดีนที่เข้าไปในต่อมไทรอยด์ และผลข้างเคียงของสารเคมีที่มีอันตรายต่อการทำงานของอวัยวะภายใน ซึ่งโดยปกติแล้วร่างกายสามารถฟื้นฟูตัวเองให้กลับมาสุขภาพดีได้ ซึ่งอาจจะใช้เวลานานกว่าการรักษาโดยใช้ยา แต่การรักษาโดยใช้ยาจะมีผู้ป่วยส่วนหนึ่งซึ่งได้รับยาแล้วต่อมไทรอยด์ไม่กลับมาทำงานปกติ หรือกลับมาทำงานปกติช้ากว่าผู้ป่วยอื่น โดยสาเหตุมาจากการไม่มีวินัยในการใช้ยา ดื้อยา หรืออื่นๆ โดยการทดลองจะทดลอง 2 แบบ นั่นคือ

1.) ทดลองกับผู้ที่อยู่ในกลุ่มเสี่ยงที่จะเป็นโรคไทรอยด์
2.) ผู้ที่เป็นโรคไทรอยด์อยู่แล้ว

จะเริ่มจากการให้ ไอโอดีนในปริมาณ u_I^P เพื่อให้การทานของต่อมไทรอยด์ออกจากสภาวะสมดุล โดยระบบสมการเชิงอนุพันธ์ไม่เชิงเส้น ของการทำงานผิดปกติของต่อมไทรอยด์จะเป็นดังนี้

$$\frac{du_I}{dt} = \nu\left(u_I^0 + u_I^P - u_I\right) - a_1 u_I \frac{u_{Ig}}{b_2+u_{Ig}}$$

$$\frac{du_{Ig}}{dt} = \alpha a_1 u_I \frac{u_{Ig}}{b_2+u_{Ig}} - a_2 u_{Ig}^c \frac{u_{T4}^c}{b_3+u_{T4}^c}$$

$$\frac{du_{T4}^c}{dt} = \beta a_2 u_{Ig} \frac{u_{T4}}{b_3+u_{T4}} - P_{T4} u_{T4}$$

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

โดยที่พจน์ $f\left(t, Drug\right)$ แทนการให้ยาซึ่งมี 2 แบบ คือ

1.) ให้ยาในปริมาณที่คงที่ แทนด้วยสูตร

$$f\left(t, Drug\right) = Drug$$

2.) ให้ยาโดยการเปลี่ยนปริมาณยาตามเวลา

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

โดยตัวยาที่ใช้รักษาสภาวะต่อมไทรอยด์ทำงานเกิน คือตัวยา Methimazole โดยฤทธิ์ของยาจะลดอัตราการผลิตฮอร์โมนลงซึ่งสามารถวิธีใช้ยาจะแบ่งดังนี้

1.) สำหรับผู้ใหญ่ ขนาดเริ่มต้นของการรับประทาน 15 - 60 มิลลิกรัม/วัน จากนั้นปรับขนาดการรับ ประทานเป็น 5 - 15 มิลลิกรัม/วัน

2.) สำหรับเด็ก ขนาดเริ่มต้นของการรับประทาน 0.4 มิลลิกรัม/น้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม/วัน จากนั้นปรับขนาดการรับประทานเป็น 0.2 มิลลิกรัม/น้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม/วัน [5]

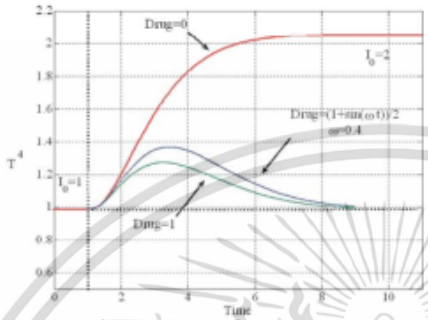
ผลลัพธ์

จากการศึกษาแบบจำลองทางคณิตศาสตร์และวิเคราะห์ทำให้ได้ผลลัพธ์ที่สามารถหาค่าพารามิเตอร์ต่างๆ โดยที่ค่าพารามิเตอร์ต่างๆ สามารถอ้างอิงได้จากงานวิจัยของ [6],[7] และ [8] สามารถสรุปดังต่อไปนี้

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

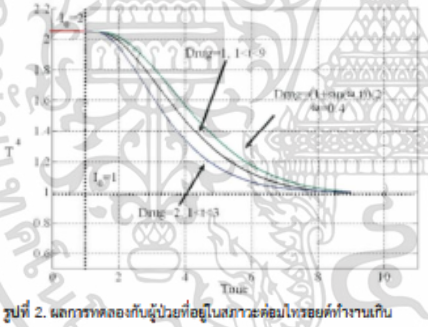
$b_3 = 0.3\frac{mU}{L}, \alpha = 0.2, \beta = 5.5, P_{T4} = 1$ และสามารถแสดงผลลัพธ์ดังรูปภาพต่อไปนี้

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้



รูปที่ 1. ผลการทดลองกับผู้ที่มีสุขภาพปกติ

จากรูปที่ 1 Drug = 0 คือผลการทดลองแบบไม่ให้ยาจึงส่งผลให้ปริมาณฮอร์โมน T4 สูง Drug = 1 คือให้ยาในปริมาณคงที่ซึ่งขึ้นอยู่กับปริมาณยาที่กล่าวก่อนหน้านี้ และ Drug $=(1+\sin\omega t)/2, \omega=0.4$ เป็นการให้ยาแบบเปลี่ยนแปลงปริมาณยาที่รับโดยจะกำหนดฟังก์ชันตรีโกณมิติขึ้นมาช่วยในการกำหนดปริมาณยาที่รับ



รูปที่ 2. ผลการทดลองกับผู้ป่วยที่อยู่ในสภาวะต่อมไทรอยด์ทำงานเกิน

จากรูปที่ 2 Drug = 1 คือผลการทดลองโดยการให้ยาในปริมาณคงที่ ทำให้ปริมาณฮอร์โมน T4 ลดลงในช่วงเวลา $1<t<9$
Drug $=(1+\sin\omega t)/2, \omega=0.4$ เป็นการให้ยาแบบเปลี่ยนแปลงปริมาณยา และ Drug = 2 คือผลการทดลองโดยการให้ยาในปริมาณมากกว่าแบบที่ Drug = 1 สองเท่า

จากรูปที่ 1 แนวทางการรักษาผู้ที่มีสุขภาพปกติทำให้เราทราบว่าการรับยาในปริมาณที่เท่ากันตลอดเวลารักษาส่งผลให้อัตราการผลิตฮอร์โมน T4 ลดลงเร็วกว่าผู้ที่รับยาแบบเปลี่ยนแปลงปริมาณยา และ จากรูปที่ 2 และ แนวทางการรักษาผู้ที่อยู่ในสภาวะต่อมไทรอยด์ทำงานเกินทำให้เราทราบว่าการรับยาในปริมาณคงที่ตลอดการรักษาส่งผลให้อัตราการผลิตฮอร์โมน T4 ลดลงเร็วกว่าการเปลี่ยนแปลงปริมาณยา ยิ่งไปกว่านั้นถ้ารับยาในปริมาณที่มากกว่าเดิม 2 เท่า จะช่วยลดอัตราการผลิตฮอร์โมนได้เร็วกว่าปกติ

3.บทสรุป

จากการศึกษาทำให้เราทราบว่าแบบจำลองทางคณิตศาสตร์ของการทำงานของต่อมไทรอยด์สามารถอธิบายมาจากการทำงานของระบบต่อมไร้ท่อของมนุษย์ และถูกพิจารณาด้วยฮอร์โมนที่ต่อมไทรอยด์ปล่อยออกมาคือ Thyroxine หรือ T4 และ Triiodothyronine หรือ T3 ซึ่งทำหน้าที่ควบคุมการเจริญเติบโตของร่างกาย และ ควบคุมการเผาผลาญในร่างกาย ซึ่งเมื่อต่อมไทรอยด์เกิดการทำงานที่ผิดปกติขึ้นจะนำไปสู่การเกิดโรคไทรอยด์ขึ้นได้ โดยที่ในการศึกษาวิจัยนี้พบว่าระบบการทำงานดังกล่าวอยู่ในรูปของระบบสมการเชิงอนุพันธ์ไม่เชิงเส้นดังระบบสมการ (1) และ (2) และจากการวิเคราะห์พบว่า แนวทางการรักษาผู้ที่อยู่ในกลุ่มเสี่ยงที่จะเป็นโรคไทรอยด์และผู้ที่เป็นโรคไทรอยด์อยู่แล้ว โดยสามารถพิจารณาจากกราฟจาก[1] ซึ่งในการรักษาผู้ที่อยู่ในกลุ่มเสี่ยงที่จะเป็นโรคไทรอยด์ ควรรักษาโดยการให้ยาในปริมาณคงที่ไปเรื่อยๆ ตั้งแต่ระยะต้นของการตรวจพบผู้ที่เป็นโรคไทรอยด์ซึ่งในที่นี้หมายถึงผู้ที่เป็นโรคไทรอยด์ชนิดทำงานมากเกิน สำหรับอีกกรณีคือการให้ยาเมื่อปล่อยให้คนไข้เป็นโรคไทรอยด์ชนิดทำงานเกินมากๆ ในระยะเวลานานแล้วค่อยรักษานั้นประมาณการการเตรียมหรือปรับยาให้กับคนไข้ให้กลับมาคล้ายกับคนปกติที่ไม่เป็นโรคไทรอยด์จะไม่ดีเท่าที่ควรดังกราฟ [2] เพราะการที่จะทำให้ร่างกายกลับมามีสภาพปกติได้ต้องให้เวลา วางแผนที่ดีในการให้ยา เช่นการคำนวณน้ำหนักของคนไข้ กับระยะเวลาในการ test ยาแต่ละครั้งแล้วค่อยตรวจสอบซ้ำใหม่อีก และสุดท้ายคือเพราะต้องใช้เวลาในการรักษาต้องพิจารณาสถานะทางการเงินของคนไข้ด้วยเช่นกัน โดยที่สุดท้ายสามารถสรุปได้คือ ผู้ป่วยที่อยู่ในสภาวะต่อมไทรอยด์ทำงานมากเกินนั้นถึงพบว่าการให้ยาด้วยประมาณคงที่ เป็นแนวทางการรักษาที่ดีที่สุด

หมายเหตุ สำหรับการรับยาที่ปริมาณมากเกินไป เช่นมีปริมาณมากกว่าปกติ 2 เท่านั้นอาจส่งผลให้อวัยวะอื่นในร่างกายทำงานหนัก แต่หากจำเป็นต้องเป็นเช่นนั้นควรได้รับคำแนะนำจากแพทย์ที่มีความเชี่ยวชาญเฉพาะทางโดยตรง

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบพระคุณ ผศ.ดร.ภาญจนา คำนึงกิจ ในฐานะอาจารย์ที่ปรึกษาและเป็นผู้ให้ความรู้เรื่องทฤษฎี ขั้นตอนการหาผลเฉลยของระบบสมการเชิงอนุพันธ์ และแนวทางในการดำเนินงานในการทำวิทยานิพนธ์ รวมถึงการแก้ไขความถูกต้องของการศึกษางานวิจัยนี้ด้วย และ ขอขอบคุณ นศพ.พรรณรัตน์ บุษยพรรณพงศ์ ซึ่งเป็นผู้ที่ให้ความรู้เกี่ยวกับการทำงานของต่อมไทรอยด์ และ โรคไทรอยด์ ในทางการแพทย์ได้เป็นอย่างดี และ นศภ.พลางกูร โรจนอุดมวุฒิกุล ซึ่งเป็นผู้ให้ความรู้เกี่ยวกับยาปฏิชีวนะเกี่ยวกับโรคไทรอยด์ และ แนวทางในการค้นหางานวิจัยทางด้านเภสัชกรรมคลินิก

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

เอกสารอ้างอิง

[1] Yulia E. Balykina, Eugeny P. Kolpak, and Elena D. Kotina . Mathematical model of thyroid function *Middle-East Journal of Scientific Research*.2014;vol.19, no .3, pp .429-433.

[2] Mike Degon, Stuart R. Chipkin, C.V. Hollot, R. Thomas Zoeller and Yossi Chait.A computational model of the human thyroid.*Mathematical Biocience*.2008;vol.212, no .1, pp . 22-53.

[3] Balykina, Yu.E .and E.P .Kolpak, Mathematical 15 .Hood, A., Y.P .Liu, V.H .Gattone and G.D .Klassen, Mathematical models of thyroid follicle functioning. Vestnik S.-Peterburg Univ.2010; Ser. 10. 20-31.

[4] David S. Cooper and M.D., Drug Therapy Antithyroid Drugs . *The New England Journal of Medicine*.2005; vol.352, no .9, pp .905-917.

[5] King, A.C., J. Billingham and S.R. Otto. Differential equation. Linear, Nonlinear, Ordinary, Partial. Cambridge, University Press, pp: 541, May. 2003.

[6] Mathematical Modeling and Dynamical Analysis of the Operation of the Hypothalamus - Pituitary - Thyroid (HPT) Axis in Autoimmune (Hashimoto's) Thyroiditis" (2011)

[7] Bahn RS, Burch HB, Cooper DS, Garber JR, Greenlee MC, Klein I, et al. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. Endoc Pract (2011) 17(3):456 – 520.10.4158/EP.17.3.456

[8] Dietrich JW, Landgrafe G, Fotiadou EH. TSH and thyrotropic agonists: key actors in thyroid homeostasis. J Thyroid Res (2012) 2012:351864.10.1155/2012/351864

[9]https://epublications.marquette.edu/cgi/viewcontent.cgi?article=1133&context=dissertations_mu

(Balamurugan Pandiyan, Mathematical Modeling and Dynamical Analysis of the Operation of the Hypothalamus - Pituitary - Thyroid (HPT) Axis in Autoimmune (Hashimoto ' s) Thyroiditis, (2011). Dissertations (2009 -). Paper 139.)

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

Author Biography

Name	Mr.Anusorn Homsuwan
Date of Birth	11 April 1995
Address	304/26-27, Chainat Province, Look-Sua 2 Road Mueng Chainat District, 17000
Education	2016 Bachelor of Science in Applied Mathematics GPA 3.03 King Mongkut's Institute of Technology Ladkrabang 2018 Master of Science in Applied Mathematics GPA 3.5x King Mongkut's Institute of Technology Ladkrabang
Scholarship(s)	Assistant Researcher by Centre of Excellence in Mathematics(CEM) Mahidol university.

Academic Publication(s)

1.A Study of Mathematical Model of Thyroid Function.
Annual Meeting in Mathematics 2018 Proceeding.(AMM 2018)

2. Computational of Thyroid Functioning Mathematical Model.
Annual Meeting in Mathematics 2019 Proceeding.(AMM 2019)

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้