



## รายงานการวิจัยฉบับสมบูรณ์

แบบจำลองทางคณิตศาสตร์ของโรคธาลัสซีเมียที่เกิดจากพันธุกรรมของประชากร  
ในประเทศไทย

**Mathematical model of Thalassemia caused by genetics of population in  
Thailand**

นางสาว พันธนี พงศ์สัมพันธ์  
(หัวหน้าโครงการ)

ได้รับทุนสนับสนุนงานวิจัยจากเงินงบประมาณรายได้ประจำปีงบประมาณ 2560

คณะวิทยาศาสตร์

สถาบันเทคโนโลยีพระจอมเกล้าเจ้าคุณทหารลาดกระบัง

ชื่อโครงการ (ภาษาไทย) แบบจำลองทางคณิตศาสตร์ของโรคธาลัสซีเมียที่เกิดจากพันธุกรรมของ  
ประชากรในประเทศไทย

ชื่อโครงการ(ภาษาอังกฤษ) Mathematical model of Thalassemia caused by genetics of population in  
Thailand

แหล่งเงิน คณะวิทยาศาสตร์ สถาบันเทคโนโลยีพระจอมเกล้าเจ้าคุณทหารลาดกระบัง

ประจำปีงบประมาณ 2560 จำนวนเงินที่ได้รับการสนับสนุน 50,000 บาท

ระยะเวลาทำการวิจัย 1 ปี ตั้งแต่เดือน ตุลาคม ปี 2559 ถึงเดือน กันยายน ปี 2560

หัวหน้าโครงการ รองศาสตราจารย์ ดร.พันธิ พงศ์สัมพันธ์

ภาควิชาคณิตศาสตร์ คณะวิทยาศาสตร์

สถาบันเทคโนโลยีพระจอมเกล้าเจ้าคุณทหารลาดกระบัง

e-mail: kppuntan@kmitl.ac.th

## บทคัดย่อ

ธาลัสซีเมีย เป็นกลุ่มของความผิดปกติทางพันธุกรรมของเม็ดเลือดแดง โดยสามารถก่อให้เกิดพยาธิสภาพแทบทุกอวัยวะทั่วทั้งร่างกาย โรคนี้พบมากในแถบทะเลเมดิเตอร์เรเนียนเช่นประเทศอิตาลี กรีซ ช่วงแรกๆ จึงใช้ชื่อว่า “เมดิเตอร์เรเนียนแอนิเมีย (Mediterranean anemia)” หรือ “คูลีย์แอนิเมีย (Cooley,s- anemia)” หลังจากนั้นยังสามารถพบโรคนี้ได้ในประเทศต่างๆแถบเอเชียเช่นประเทศไทยและจีน ในประเทศไทย มีผู้ที่มีกรรมพันธุ์หรือยีน (Gene) ธาลัสซีเมียกว่า10 ล้านคน ผู้ที่มียีนธาลัสซีเมียมีทั้งผู้ที่เป็นโรคและไม่เป็นโรค ผู้ที่เป็นโรคมีอาการต่างๆ กัน ตั้งแต่มีโลหิตจางเล็กน้อย โลหิตจางมาก ไปจนถึงเป็นโรคที่รุนแรงมาก จนเสียชีวิตทั้งหมดตั้งแต่อยู่ในครรภ์หรือหลังคลอดไม่กี่นาที โรคโลหิตจางธาลัสซีเมีย เกิดจากความผิดปกติของการสร้างฮีโมโกลบิน เป็นผลให้เม็ดเลือดแดงมีลักษณะผิดปกติ และมีอายุสั้น โรคธาลัสซีเมียมีการถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบยีนด้อย กล่าวคือ ทั้งบิดาและมารดาของผู้ที่เป็นโรคธาลัสซีเมียจะมีธาลัสซีเมียแฝง หรือเรียกว่าเป็นพาหะของธาลัสซีเมีย หรือเป็นโรคธาลัสซีเมีย ดังนั้นถ้าหากผู้เป็นพาหะมาแต่งงานกัน และพบยีนผิดปกติร่วมกัน ลูกก็มีโอกาส 1 ใน 4 ที่เป็นโรคธาลัสซีเมียได้ ธาลัสซีเมียจึงแบ่งออกเป็น 2 กลุ่มใหญ่ตามลักษณะทางพันธุกรรม คือแอลฟาธาลัสซีเมีย และ เบต้าธาลัสซีเมีย ซึ่งก็คือ ถ้ามีความผิดปกติของสายแอลฟา ก็เรียกแอลฟาธาลัสซีเมีย และถ้ามีความผิดปกติของสายเบต้าก็เรียกเบต้าธาลัสซีเมีย ในงานวิจัยนี้ได้ทำการศึกษาแบบจำลองทางคณิตศาสตร์ของโรคธาลัสซีเมีย ในประเทศไทย เพื่อศึกษาทำนายหาความเสี่ยงของการเป็นโรคนี้

**คำสำคัญ** ความเสี่ยง จุดสมดุล ธาลัสซีเมีย แบบจำลองคณิตศาสตร์

**Research Title:** Mathematical model of Thalassemia caused by genetics of population in Thailand

**Researcher:** Assoc.Prof.Dr.Puntani Pongsumpun

**Faculty:** Faculty of Science      **Department:** Department of Mathematics

King Mongkut's Institute of Technology Ladkrabang

## ABSTRACT

Thalassemia is a group of genetic disorders of the red blood cells that can cause the pathology of almost all organs throughout the body. This disease is found in the Mediterranean Sea, such as Italy, Greece. This disease was initially called as the "Mediterranean anemia" or "Cooley, s-anemia". It can also be found in Asian countries such as Thailand and China. In Thailand, there are more than 10 million people who have thalassemia gene are both diseased and non-diseased. People with the disease have different symptoms ranging from mild anemia to very severe disease. Thalassemia caused by abnormal hemoglobin formation. As a result, the red blood cells look abnormal and is short-lived. Thalassemia has inherited genetic defects, ie, both fathers and mothers of thalassemia have thalassemia latent, also known as thalassemia carriers. If the carrier is married and common gene abnormalities, children have the chance of 1 in 4 for being thalassemia patients. Thalassemia is divided into two groups based on genetic characteristics such as alpha thalassemia and beta thalassemia. That is, if there is the abnormal of alpha gene, we called as alpha thalassemia. If there is a disorder of beta gene, we called as beta thalassemia. In this research, a mathematical model of thalassemia in Thailand will be investigated to predict the risk of this disease.

**Keywords :** Risk, steady state, Thalassemia, mathematical model

## กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอกราบขอบพระคุณ Professor Dr. I-Ming Tang และ Professor Dr. Marc A. Dubois เป็นอย่างสูง ที่กรุณาให้คำแนะนำต่างๆ ในการทำงานวิจัย พร้อมทั้ง ให้ความรู้ และประสบการณ์ในการทำวิจัยที่ดี

ขอขอบพระคุณคณาจารย์สาขาคณิตศาสตร์ รวมถึงเจ้าหน้าที่ประจำสาขาวิชาทุกท่าน ที่ช่วยเหลือในด้านการอำนวยความสะดวกเกี่ยวกับอุปกรณ์ที่จำเป็นต่างๆ

ขอกราบขอบพระคุณครอบครัว ที่ได้ให้การสนับสนุนทุกประการทางด้านการทำวิจัย และยังให้กำลังใจตลอดมาจนถึงปัจจุบัน และต้องขอขอบคุณเพื่อนๆ ทุกคนที่ช่วยเหลือให้คำแนะนำต่างๆ จนงานวิจัยสำเร็จสมบูรณ์ยิ่งขึ้น

คุณค่าและประโยชน์อันพึงมีจาก งานวิจัยฉบับนี้ ผู้จัดทำขออุทิศแด่ บิดา มารดา และผู้มีพระคุณทุกท่าน

สุดท้ายนี้ ผู้วิจัยขอกราบขอบพระคุณ คณะวิทยาศาสตร์ สถาบันเทคโนโลยีพระจอมเกล้าเจ้าคุณทหารลาดกระบัง ที่ได้ให้ทุนสนับสนุนการทำงานวิจัยนี้

รองศาสตราจารย์ ดร. พันธนี 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 โรคธาลัสซีเมีย	4
บทที่ 3 แบบจำลองทางคณิตศาสตร์ของโรคธาลัสซีเมียและทฤษฎีที่เกี่ยวข้อง	13
บทที่ 4 แบบจำลองทางคณิตศาสตร์ของโรคธาลัสซีเมียและการวิเคราะห์	20
บทที่ 5 สรุป วิจารณ์ และเสนอแนะงานวิจัยในอนาคต	40
เอกสารอ้างอิง	41
ภาคผนวก ก ผลงานการวิจัย	43
ภาคผนวก ข ข้อมูลประวัติผู้วิจัย	56

## บทที่ 1

### บทนำ

#### 1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหาที่ทำการวิจัย

แบบจำลองทางคณิตศาสตร์นิยมใช้ในการอธิบายปัญหาต่างๆ แบบจำลองที่ใช้ในการจำลองปัญหาจะช่วยให้เข้าใจในปัญหาจริงได้ เพื่อประโยชน์ในการอธิบายพฤติกรรม และเพื่อปรับปรุงพร้อมทั้งแก้ไขปัญหานั้น ฉะนั้นการจำลองแบบปัญหาจะเน้นถึงการสร้างแบบจำลองและการทดลองเพื่อศึกษาปัญหาต่างๆ ที่ต้องการเรียนรู้ และแสดงผลลัพธ์ออกมาซึ่งสามารถนำไปประยุกต์ใช้งานได้

ในงานวิจัยฉบับนี้เป็นการสร้าง พัฒนาและศึกษาแบบจำลองทางคณิตศาสตร์ สำหรับโรคธาลัสซีเมียที่เกิดจากพันธุกรรมของประชากรในประเทศไทย และเขียนโปรแกรมเพื่อประเมินโอกาสของการเกิดโรค โดยใช้ทฤษฎีทางคณิตศาสตร์มาวิเคราะห์แบบจำลอง และแสดงผลการวิเคราะห์ที่ได้

#### 1.2 วัตถุประสงค์ของโครงการวิจัย

1. เพื่อศึกษาการเกิดโรคธาลัสซีเมีย
2. เพื่อสร้างแบบจำลองทางคณิตศาสตร์สำหรับการเกิดโรคธาลัสซีเมียของประชากรในประเทศไทย
3. เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างแบบจำลองทางคณิตศาสตร์กับการเกิดโรคธาลัสซีเมียของประชากรในประเทศไทย
4. เพื่อศึกษาและค้นคว้าหาปัจจัยที่ทำให้เกิดโรคนี้ พร้อมทั้งหาแนวทางในการลดการเกิดโรคธาลัสซีเมียของประชากรในประเทศไทย โดยนำความรู้และทฤษฎีทางคณิตศาสตร์มาประยุกต์ใช้
5. เพื่อนำศาสตร์และทฤษฎีทางคณิตศาสตร์มาประยุกต์ใช้กับวิทยาศาสตร์ทางการแพทย์
6. เพื่อเป็นแนวทางลดการระบาดของโรคธาลัสซีเมียของประชากรในประเทศไทย

#### 1.3 ขอบเขตของโครงการวิจัย

1. ศึกษาและค้นคว้าข้อมูลเกี่ยวกับโรคธาลัสซีเมีย ลักษณะการระบาดของโรค และสถิติทางพันธุกรรมของผู้ป่วยโรคธาลัสซีเมียในประเทศไทยตั้งแต่ปี พ.ศ. 2548 จนถึงปัจจุบัน จากโรงพยาบาลต่างๆ ในประเทศไทยและจากสำนักกระบวนวิชา กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข

2. ศึกษาและค้นคว้าถึงปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดโรคธาลัสซีเมีย
3. ศึกษาและสร้างแบบจำลองทางคณิตศาสตร์ของโรคธาลัสซีเมีย
4. วิเคราะห์แบบจำลองทางคณิตศาสตร์ของโรคธาลัสซีเมีย
5. แก้ไขและปรับปรุงแบบจำลองทางคณิตศาสตร์ให้เหมาะสมและสอดคล้องกับลักษณะการเกิดโรคธาลัสซีเมียของประชากรในประเทศไทย

#### 1.4 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

1. เพื่อเพิ่มความรู้ ความเข้าใจเกี่ยวกับโรคธาลัสซีเมีย
2. เพื่อสร้างแบบจำลองเชิงคณิตศาสตร์สำหรับศึกษาการระบาดของโรคธาลัสซีเมียในประเทศไทย
3. เพื่อนำคณิตศาสตร์มาประยุกต์ใช้ในการศึกษา การวิจัย ทางด้านแบบจำลองทางคณิตศาสตร์
4. เพื่อให้สอดคล้องกับแผนพัฒนาเศรษฐกิจและสังคมแห่งชาติ ฉบับที่ 11 ยุทธศาสตร์การพัฒนาคนสู่สังคมแห่งการเรียนรู้ตลอดชีวิตอย่างยั่งยืน ประเภทการวิจัยประยุกต์
5. เพื่อให้ผลที่ได้จากการวิเคราะห์แบบจำลองทางคณิตศาสตร์นำไปใช้ให้เป็นประโยชน์ทางการแพทย์ได้
6. เพื่อหาแนวทางใหม่ที่จะช่วยในการลดการระบาดของโรค โดยใช้เทคนิคและทฤษฎีโรคธาลัสซีเมีย ในประเทศไทย ซึ่งอาจเป็นการช่วยลดงบประมาณในการควบคุมการระบาดของโรคนี้
7. ผลิตบทความตีพิมพ์เพื่อเผยแพร่ในระดับชาติ และนานาชาติ พร้อมทั้งผลิตบัณฑิต

#### 1.5 ระเบียบวิธีการวิจัย

1. ศึกษา ค้นคว้าเกี่ยวกับโรคธาลัสซีเมีย และลักษณะการแพร่ระบาดของโรคธาลัสซีเมีย
2. ศึกษา เก็บรวบรวมข้อมูลผู้ป่วยจากโรงพยาบาลต่างๆ ในประเทศไทยและจากสำนักระบาดวิทยา กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข พร้อมทั้งวิเคราะห์ข้อมูลของผู้ป่วยโรคธาลัสซีเมีย
3. กำหนดตัวแปรในการวิจัย โดยที่ตัวแปรต้นคือ อายุของผู้ป่วย ประวัติทางพันธุกรรมของผู้ป่วย และความเสี่ยงในการเกิดโรคนี้  
ตัวแปรตามคือ จำนวนผู้ป่วย โรคธาลัสซีเมีย
4. สร้างแบบจำลองทางคณิตศาสตร์ของโรคธาลัสซีเมียของประชากรในประเทศไทย
5. วิเคราะห์แบบจำลองทางคณิตศาสตร์ โดยใช้ทฤษฎีทางคณิตศาสตร์ และประมวลผลที่ได้โดยใช้โปรแกรมคอมพิวเตอร์

6. พัฒนา และแก้ไขปรับปรุงแบบจำลองทางคณิตศาสตร์ที่ได้ให้เหมาะสม
7. วิเคราะห์ และสรุปผลที่ได้จากการวิเคราะห์แบบจำลองทางคณิตศาสตร์ที่ได้ พร้อมทั้งเสนอแนวทางในการลดการระบาดของโรคนี้โดยอ้างอิงความรู้ ทฤษฎีทางคณิตศาสตร์ และวิทยาศาสตร์ทางการแพทย์
8. สรุป เขียนบทความวิจัย และรายงานผลการวิจัย

## 1.6 ทฤษฎีหรือกรอบแนวคิดของโครงการวิจัย

1. Difference equations
2. Genetics theorem

## บทที่ 2

### โรคธาลัสซีเมีย

ธาลัสซีเมีย เป็นกลุ่มของความคิดปกติทางพันธุกรรมของเม็ดเลือดแดงอันสามารถก่อให้เกิดพยาธิสภาพแทบทุกอย่างทั่วทั้งร่างกาย โรคนี้พบมากในแถบทะเลเมดิเตอร์เรเนียน เช่น ประเทศอิตาลี กรีซ ครั้งแรกๆจึงใช้ชื่อว่า “เมดิเตอร์เรเนียน แอนิเมีย (Mediterranean anemia)” หรือ “คูลีย์แอนิเมีย (Cooley’s anemia)” หลังจากนั้นยังพบได้ในประเทศต่างๆ แถบเอเชีย เช่น ประเทศไทย และจีน เป็นต้น ธาลัสซีเมียพบชุกชุมมากในประชากรของประเทศไทย ในประเทศไทยมีผู้ที่มีกรรมพันธุ์หรือยีน (Gene) ธาลัสซีเมียกว่า 10 ล้านคน ผู้ที่มียีนธาลัสซีเมียมีทั้งผู้ที่เป็นโรคและไม่เป็นโรค ผู้ที่เป็นโรคมมีอาการต่างๆ กัน ตั้งแต่มีโลหิตจางเล็กน้อย โลหิตจางมาก ไปจนถึงเป็นโรคที่รุนแรงมากจนเสียชีวิตทั้งหมดตั้งแต่อยู่ในครรภ์ หรือหลังคลอดไม่กี่นาที [1,2]

คำว่า “ธาลัสซีเมีย” มาจากภาษากรีก “thalassa + emia” นั่นคือ thalassa หมายถึงทะเล ส่วน emia เป็นคำต่อท้ายคำหรือข้อความ หมายถึงเลือด ตัวอย่างเช่นคำว่า anemia มาจาก 2 คำ an + emia (an หมายถึงไม่ emia หมายถึงเลือด) จึงหมายถึง ไม่มีเลือดหรือโรคซิดหรือโลหิตจาง ดังนั้น “ธาลัสซีเมีย” จึงหมายถึง โรคโลหิตจางที่พบในแถบผู้ที่อยู่อาศัยติดกับทะเล ซึ่งพบครั้งแรกในผู้ที่อยู่อาศัยแถบทะเลเมดิเตอร์เรเนียนจึงมีอีกชื่อหนึ่งว่า “Med-iteranian anemia” ประวัติความเป็นมาของโรคนี้กล่าวคือถูกค้นพบครั้งแรก โดยกุมารแพทย์ชื่อโทมัสเบนตันคูลีย์ (Thomas Benton Cooley) ในปี พ.ศ. 2468 ได้บรรยายผู้ป่วยที่มีอาการซิดตั้งแต่อายุ 3-4 เดือนและจะซิดลงอย่างมากเรื่อยๆ การเจริญเติบโตและพัฒนาการจะน้อยกว่าเด็กปกติ ผู้ป่วยจะมีปัญหาเรื่องหัวใจล้มเหลวจากภาวะซิดและติดเชื้อง่ายซึ่งเป็นสาเหตุให้การเสียชีวิตที่สำคัญตั้งแต่วัยเด็ก จึงตั้งชื่อโรคนี้ว่า “คูลีย์แอนิเมีย” (Cooley’s anemia) เพื่อเป็นการให้เกียรติแก่ นายแพทย์ คูลีย์ ปัจจุบันโรคนี้จัดอยู่ในกลุ่มของเบต้าธาลัสซีเมีย (beta-thalassaemia) เนื่องจากความคิดปกติเกิดจากไม่มีการสร้างสายเบต้า โกลบิน ซึ่งเป็นส่วนประกอบที่สำคัญของฮีโมโกลบิน (haemo-globin, Hb) และเนื่องจากโรคนี้มีอาการรุนแรงมากจึงมีชื่อเรียกอีกอย่างหนึ่งว่า “ธาลัสซีเมียเมเจอร์” (thalassaemia major) [3,4]

โรคโลหิตจางธาลัสซีเมีย เกิดจากความคิดปกติของการสร้างฮีโมโกลบิน เป็นผลให้เม็ดเลือดแดงมีลักษณะผิดปกติ และมีอายุสั้น โรคธาลัสซีเมียมีการถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบยีนด้อย กล่าวคือ ทั้งบิดาและมารดาของผู้ที่เป็นโรคธาลัสซีเมียจะมีธาลัสซีเมียแฝง หรือเรียกว่าเป็นพาหะของธาลัสซีเมีย หรือเป็นโรคธาลัสซีเมีย ดังนั้นถ้าหากผู้เป็นพาหะมาแต่งงานกัน และพบยีนผิดปกติร่วมกัน บุตรก็มีโอกาส 1 ใน 4 ที่เป็นโรคธาลัสซีเมียได้ ธาลัสซีเมียจึงแบ่งออกเป็น 2 กลุ่มใหญ่ตามลักษณะทางพันธุกรรม คือแอลฟาธาลัสซีเมีย และ เบต้าธาลัสซีเมีย ซึ่งก็คือ ถ้ามีความผิดปกติของสายแอลฟา ก็เรียกแอลฟาธาลัสซีเมีย และถ้ามีความผิดปกติของสายเบต้าก็เรียกเบต้าธาลัสซีเมีย [4]

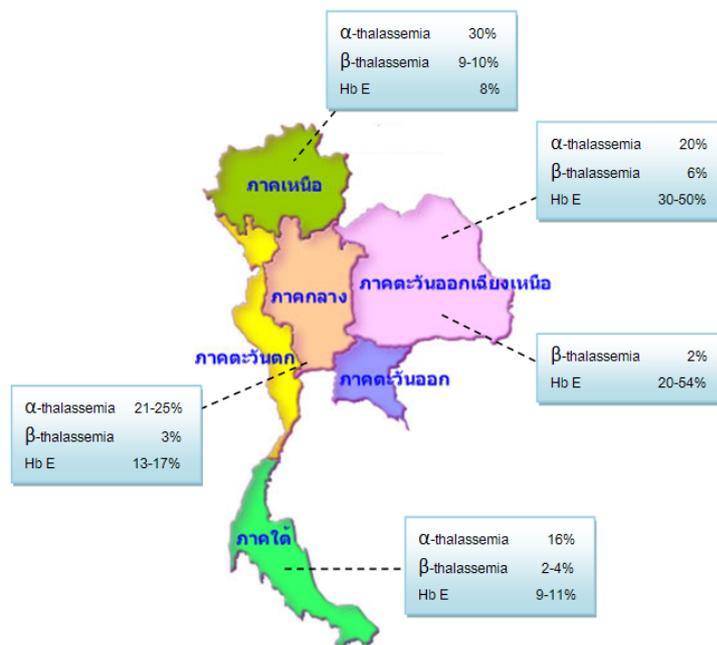
ยีน (Gene) หน่วยพันธุกรรมที่กำหนดลักษณะต่างๆ ของสิ่งมีชีวิต หรือกำหนด ขบวนการสร้างโปรตีนชนิดต่างๆในร่างกายมนุษย์ ตัวอย่างเช่น ยีนสีของตา สีผม หมู่เลือด ชนิด ของฮีโมโกลบิน รวมทั้งโรคบางอย่าง เช่น โรคธาลัสซีเมีย เป็นต้น ยีนของมนุษย์อยู่ บน โครโมโซม จะร่วมกันทำงานเป็นคู่ ดังนั้นยีนของคนจะเป็นจำนวนคู่ หรือมี 2 ยีน โดยยีนหนึ่งได้รับการถ่ายทอดมาจากมารดาและอีกยีนได้รับมาจากบิดา [5,6]

สำหรับผู้มีธาลัสซีเมียมีได้สองแบบที่สำคัญ[7,8] คือ

1. เป็นพาหะ หมายถึง ผู้ที่มียีนผิดปกติหรือพันธุกรรมของโรคธาลัสซีเมียเพียงยีนเดียว ยีน ที่คู่กันปกติ เรียกว่า เป็นเฮเทอโรไซโกตหรือเทรต (heterozygote, trait) หรือมียีนธาลัสซีเมียแฝง อยู่ จะมีสุขภาพดี ปกติ ต้องตรวจเลือดโดยวิธีพิเศษ เป็นการตรวจธาลัสซีเมียโดยเฉพาะ จึงจะบอก ได้ เรียกว่า เป็นพาหะ เพราะสามารถถ่ายทอดยีนผิดปกตินี้ไปให้บุตรได้ พาหะอาจให้ยีนที่ปกติ หรือ ยีนที่ผิดปกติไปให้บุตรก็ได้

2. เป็นโรค หมายถึง ผู้ที่รับยีนผิดปกติหรือพันธุกรรมของโรคธาลัสซีเมียพวกเดียวกันมา จากทั้งบิดาและมารดา ผู้ป่วยจึงมียีนที่คู่กันผิดปกติทั้งสองยีน และจะถ่ายทอดยีนที่ผิดปกติยีนใดยีน หนึ่งต่อไปให้บุตรแต่ละคนด้วย

ผู้ที่ เป็น โรคธาลัสซีเมียชนิดต่างๆ รวมกันมีสัดส่วนประมาณร้อยละ 1 ของประชากร ด้วย จำนวนประชากรขณะนี้จำนวนประมาณ 60 ล้านคน ก็จะมีจำนวนผู้ป่วยธาลัสซีเมียประมาณ 600,000 คน



รูปที่ 1 แสดงความชุกชุมของโรคธาลัสซีเมียในประเทศไทย [9]

ตารางที่ 1 แสดงความชุกชุมของโรคธาลัสซีเมียและฮีโมโกลบินผิดปกติที่พบบ่อยในประเทศไทย

ประเภท	ร้อยละในประชากร
แอลฟา ธาลัสซีเมีย	20% ในกรุงเทพฯ 30% ในเชียงใหม่
เบต้า ธาลัสซีเมีย	3-9%
ฮีโมโกลบิน อี	13% โดยเฉลี่ย 50% ในอีสานใต้

แอลฟา ธาลัสซีเมีย [10-11] พบสูงมากในคนไทยภาคเหนือและลาว ที่เวียงจันทน์พบสูงถึง 40% ส่วนฮีโมโกลบิน อี นั้นพบสูงในคนเชื้อสายเขมร ตรงรอยต่อระหว่างไทย-ลาว-เขมร พบฮีโมโกลบินอี สูงถึง 50-60% ในประชากร ส่วนในคนจีนแท้เกือบไม่พบฮีโมโกลบินอีเลย

ในผู้ที่ เป็นพาหะของยีน คือมียีนปกติเหล่านี้ตัวใดตัวหนึ่งจะไม่มีอาการผิดปกติ แต่จะถ่ายทอดยีนปกติให้หลานเรื่อยลง ไป แต่ถ้าทั้งบิดาและมารดามียีนผิดปกติ บุตรบางคนจะได้ยีนผิดปกติตั้งแต่ 2 ยีนขึ้นไปซึ่งอาจทำให้เกิด โรคขึ้นได้ โรคธาลัสซีเมียจึงเกิดจากการมียีนผิดปกติบางชนิดอยู่พร้อมกันมากกว่าหนึ่งยีน

โรคธาลัสซีเมียที่พบบ่อยในประเทศไทยมี 4 ประเภทใหญ่ ๆ คือ

1. เบต้า ธาลัสซีเมีย
2. เบต้า ธาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบินอี
3. ฮีโมโกลบินบาร์ทส
4. ฮีโมโกลบิน เอ็ช

ตารางที่ 2 แสดงจำนวนผู้ป่วยธาลัสซีเมียแต่ละชนิดที่เกิดในแต่ละปีและจำนวนที่คาดว่าจะยังมีชีวิตอยู่

ชนิด	จำนวนคู่เสี่ยงต่อปี	จำนวนเด็กที่เกิดเป็นโรคต่อปี	จำนวนคนไข้ทั้งหมดที่ยังมีชีวิตอยู่
1. เบต้า ธาลัสซีเมีย	2,500	625	6,250
2. เบต้า ธาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบินอี	13,000	3,250	97,500
3. ฮีโมโกลบินบาร์ทส	5,000	1,250	0
4. ฮีโมโกลบิน เอ็ช	26,000	7,000	420,000
<b>รวม</b>	<b>48,500</b>	<b>12,125</b>	<b>523,750</b>

รวมผู้ป่วยธาลัสซีเมียทุกประเภทที่คาดว่าจะยังมีชีวิตอยู่ในปัจจุบันประมาณ 523,750 คน [10] ในแต่ละปีทั่วโลกจะมีทารกเกิดใหม่เป็นโรคนี้ประมาณ 350,000 ราย ในจำนวนนี้ 1 ใน 3 หรือประมาณ 120,000 รายอยู่ในทวีปเอเชีย ผู้ที่เป็นโรคนี้จะมีคามผิดปกติของเม็ดเลือดแดง ซึ่งมีการแตกตัวเร็วกว่าปกติทำให้มีอาการซีด ต้องถ่ายเลือด หรือกินยาตลอดชีวิต และสุขภาพอ่อนแอ เจ็บป่วยบ่อย มีปัญหาในการทำงาน การเรียน หากเป็นรุนแรงจะเสียชีวิต

สำหรับประเทศไทยมีผู้เป็นพาหะโรคนี้ประมาณร้อยละ 35 ของประชากรทั้งหมดหรือประมาณ 22 ล้านคน พบมากในภาคเหนือและภาคตะวันออกเฉียงเหนือ ซึ่งจะไม่ปรากฏความผิดปกติให้เห็นภายนอก แต่มียีน(Gene) โรคนี้แอบแฝง กล่าวได้ว่าในประชากรทุก 3 คน จะมีคนเป็นพาหะ 1 คน และมีผู้เป็นโรคธาลัสซีเมียร้อยละ 1 หรือประมาณ 700,000 คน แต่ละปีมีหญิงตั้งครรภ์ประมาณ 8 แสนคน ในจำนวนนี้มีโอกาสคลอดบุตรเป็นธาลัสซีเมีย 50,000 คน คาดว่าแต่ละปีจะมีเด็กทารกไทยเกิดใหม่เป็นโรคนี้ประมาณ 12,500 คน ในจำนวนนี้มีโอกาสเป็นโรคธาลัสซีเมียชนิดรุนแรงต้องได้รับการรักษาในโรงพยาบาล จำนวน 4,250 คนต่อปี หรือเฉลี่ยพบได้ 5 คนต่อเด็กเกิดใหม่ทุกๆ 1,000 คน [12-14]

ธาลัสซีเมียจึงอาจแบ่งได้เป็น 2 กลุ่มใหญ่ตามลักษณะทางพันธุกรรม (genotypic diagnosis) คือแอลฟาธาลัสซีเมียและเบต้าธาลัสซีเมียแต่การดูแลรักษาโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียจำเป็นต้องตัดสินใจบนพื้นฐานของความรุนแรงของโรค (phenotypic diagnosis) ว่าเป็นโรคโลหิตจางรุนแรงเพียงใดดังตารางที่ 2.2 ความสัมพันธ์ของพันธุกรรมและความรุนแรงของโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียที่พบบ่อยในประเทศไทยที่สำคัญมีดังนี้

1. โรคทารกบวมน้ำขนิคบาร์ท **Bart's hydrops fetalis** หรือ **homozygous alpha-thalassemia 1** มี genotype เป็น  $\alpha$ -thal 1/ $\alpha$ -thal 1 หรือ - - / - - เป็นชนิดที่รุนแรงที่สุดเด็กทารกจะเสียชีวิตตั้งแต่อยู่ในครรภ์หรือตายทันทีหลังคลอด (ตายคลอด) อาจปัญหาที่พบในแม่ระหว่างตั้งครรภ์คือครรภ์เป็นพิษความดันโลหิตสูงบวมการคลอดผิดปกติและตกเลือดหลังคลอด
2. โรคโลหิตจางธาลัสซีเมียชนิดเบต้า ('Homozygous' beta-thalassemia;  $\beta$ -thal/ $\beta$ -thal) มีโลหิตจางมากระดับฮีโมโกลบินระหว่าง 3-6 กรัมต่อเดซิลิตรมักเริ่มมีอาการซีดตั้งแต่ขวบปีแรกหากไม่ได้รับการรักษาจะมีตับม้ามโตกระดูกขยายกว้างทำให้รูปใบหน้าเปลี่ยนแบบ thalassemic facies ร่างกายเจริญเติบโตช้าจำเป็นต้องให้เลือดและเมื่อถึงวัยรุ่นและวัยผู้ใหญ่ มักมีภาวะแทรกซ้อนจากธาตุเหล็กเกินได้แก่ตับแข็งเบาหวานและหัวใจล้มเหลว
3. โรคโลหิตจางธาลัสซีเมียชนิดเบต้า -อี (Beta-thalassemia/Hb E,  $\beta$ -thal/ E) อาการทางคลินิกมีตั้งแต่เล็กน้อยปานกลางจนถึงรุนแรงมากเช่นเดียวกับHomozygous beta-thalassemia
4. โรคโลหิตจางธาลัสซีเมียชนิดเอช Hb H disease ( $\alpha$ -thal 1/  $\alpha$ -thal 2, or  $\alpha$ -thal 1/Hb CS) ส่วนใหญ่มีอาการน้อยถึงปานกลางได้แก่ซีดเหลืองตับม้ามโตแต่ถ้ามีไขสูงจะมีภาวะซีดลงอย่างรวดเร็วทำให้มีอาการทางสมองและหัวใจวายได้

รูปที่ 2.5 ระดับฮีโมโกลบินในสภาวะปกติ (baseline Hb level) ในโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียที่พบบ่อย และการจำแนกความรุนแรงของโรคธาลัสซีเมีย (phenotypic diagnosis) ว่าเป็นโรคโลหิตจางรุนแรง น้อย (mild) ปานกลาง (moderate) หรือชนิดรุนแรง (severe)

โรคธาลัสซีเมียและฮีโมโกลบินชนิดผิดปกติในประเทศไทยมีมากกว่า 60 ชนิดเป็นโรคกรรมพันธุ์ที่เป็นตลอดชีวิต ที่พบมี 2 ชนิด คือแอลฟาและเบต้าธาลัสซีเมียมีความรุนแรงของโรคที่แตกต่างกันตั้งแต่ มีอาการน้อยมากจนถึงรุนแรงมากถึงขั้นเสียชีวิตในวัยแรกเกิด วัยเด็ก ผู้ป่วยธาลัสซีเมียชนิดเดียวกันยังมีความรุนแรงของโรคคล้ายคลึงกัน แต่มีข้อยกเว้นบ้าง สามารถแบ่งชนิดโรคธาลัสซีเมียที่พบบ่อยในประเทศไทย

และความรุนแรงเป็น 2 กลุ่ม ได้แก่

1. แอลฟาธาลัสซีเมีย โรคธาลัสซีเมียที่มีการลดลงของสายโกลบินที่เรียกว่า แอลฟา ที่พบบ่อยมี 2 ชนิดคือ

1.1. ฮีโมโกลบิน บาร์ท (Hemoglobin Bart's disease) ผู้ป่วยมักเสียชีวิตตั้งแต่อยู่ในครรภ์หรือภายใน 1-2 ชั่วโมงหลังคลอด และในระยะที่เด็กเหล่านี้อยู่ในครรภ์มารดาอาจมีอาการครรภ์เป็นพิษ มารดามักจะมีอาการบวม ท้องโตมากเนื่องจากมีน้ำมาก มีความดันเลือดสูง และแท้งบุตรบ่อย

1.2. ฮีโมโกลบิน เอช (Hemoglobin H disease) เป็นโรคธาลัสซีเมียที่รุนแรงน้อยที่สุด ซีดเล็กน้อย มีตาเหลืองเล็กน้อย ตับม้ามโตไม่มาก ไม่ค่อยต้องให้เลือด โทจนเป็นผู้ใหญ่มีลูกมีหลานได้น้อยกว่าร้อยละ 30 ของผู้ป่วยซึ่งมักจะเป็นชนิด เอช /คอนสแตนต์สปริง (H/Constant Spring) ที่มีอาการรุนแรงคือ ซีดมาก ตับม้ามโตมาก ผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงเหล่านี้มักได้ผลดีจากการตัดม้าม หลังตัดม้ามระดับฮีโมโกลบินอยู่ระหว่าง 11-12 ก./ดล. (คนปกติ 12-13 ก./ดล.) หรือฮีมาโตคริตระหว่าง 33-35% คือซีดเล็กน้อยถึงปกติ

2. เบต้าธาลัสซีเมีย โรคธาลัสซีเมียที่มีการลดลงหรือสร้างสายโกลบินผิดปกติที่เรียกว่า เบต้าที่พบบ่อยมี 2 ชนิด

2.1. เบต้าธาลัสซีเมียเมเจอร์ (beta-thalassemia major หรือ Cooley's anemia) เป็นโรคที่มีความรุนแรงมาก ผู้ป่วยจะซีดมาก ตับม้ามโตมาก ต้องให้เลือดบ่อย บางรายมีชีวิตอยู่ได้นาน ต้องรักษาโดยการให้เลือดและยาขับเหล็กทุกวันมิฉะนั้นอาจจะเสียชีวิตก่อนอายุ 20 ปี เกิดจากทั้งบิดาและมารดามียีนแฝงชนิดเบต้า

2.2. เบต้าธาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบินอี (beta-thalassemia/hemoglobin E disease) เป็นโรคที่มีความรุนแรงปานกลาง ผู้ป่วยซีด ตับม้ามโต บางรายอาจต้องให้เลือดบ่อย ผู้ใหญ่ที่หน้าตาเป็นธาลัสซีเมียในประเทศไทย จึงมักจะเป็นชนิดเบต้าธาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบินอี เกิดจากบิดาและมารดามียีนแฝงชนิดเบต้าคนหนึ่งอีกคนมียีนอี

ถ้าทั้งบิดาและมารดามียีนแฝงชนิดอี อีกทั้งคู่ 25% ของการมีครรภ์แต่ละครั้งลูกจะมียีนชนิดอี อีบุคคลเหล่านี้จะมีซีดเล็กน้อย ตับม้ามไม่โต หรือโตเล็กน้อย เม็ดเลือดแดงไม่ค่อยแตก ยกเว้น

เวลาผ่านไป เรามักจะไม่นับเป็นธาลัสซีเมีย นับว่าเป็นความผิดปกติของฮีโมโกลบิน ซึ่งคนไทยทางภาคตะวันออกเฉียงเหนือพบได้บ่อยกว่าภาคอื่น คนเหล่านี้ถ้าไปแต่งงานกับผู้ที่มิใช่คนเผ่าของเบต้าแต่ละครั้งของการมีครรภ์ ก็มีโอกาстиูกจะเป็นธาลัสซีเมียชนิดเบต้า อี ได้ 25%

3. แอลฟาผสมเบต้า เช่น ธาลัสซีเมียชนิดเออีบาร์ท หรืออีเอฟบาร์ท ผู้ป่วยเหล่านี้จะมีอาการซีดปานกลาง ตับม้ามโตไม่มาก ตาเหลืองไม่มากนัก เช่น ฮีโมโกลบินผิดปกติผสมกับยีนของธาลัสซีเมียเป็นต้น

**อาการของผู้ป่วยธาลัสซีเมีย** ส่วนใหญ่มีอาการซีดภายในขวบปีแรกเนื่องจากเม็ดเลือดแดงมีรูปร่างผิดปกติจึงถูกทำลายที่ม้ามทำให้เม็ดเลือดแดงอายุสั้นผู้ป่วยมีอาการซีดมากม้ามโตตับโตกระดูกหน้าแปลนรูปกระดูกบางเปราะหักง่ายผู้ป่วยจะเสียชีวิตจากภาวะซีดมากและหัวใจล้มเหลวหากไม่ได้รับการรักษา

### อาการแทรกซ้อน

ผู้ป่วยธาลัสซีเมียมีอาการแทรกซ้อนหลายอย่าง เช่น

- เป็นโรคติดเชื้อต่างๆ ได้ง่าย
- ความดันโลหิตสูงภายหลังการรับการถ่ายเลือดหลายยูนิต
- การมีระดับออกซิเจนในเลือดต่ำและการอุดตันของหลอดเลือดแดงปอด
- การมี Oxidation stress เพิ่มขึ้นทั่วร่างกาย

### โอกาสเสี่ยง

คู่สามีภรรยาที่เสี่ยงต่อการมีลูกเป็นโรคธาลัสซีเมียชนิดรุนแรง ได้แก่

- คู่สามีภรรยาที่เป็นพาหะชนิดแอลฟาธาลัสซีเมีย 1 กับแอลฟาธาลัสซีเมีย 1 เสี่ยงต่อการมีลูกเป็นโรคเด็กบวมน้ำจากฮีโมโกลบินบาร์ทส์

- คู่สามีภรรยาที่เป็นพาหะชนิดเบต้าธาลัสซีเมีย กับเบต้าธาลัสซีเมีย เสี่ยงต่อการมีลูกเป็นโรคเบต้าธาลัสซีเมียชนิดโฮโมซัยกัส

- คู่สามีภรรยาที่เป็นพาหะชนิดเบต้าธาลัสซีเมีย กับฮีโมโกลบินอี เสี่ยงต่อการมีลูกเป็นโรคธาลัสซีเมียชนิดมีฮีโมโกลบินอี

คู่สามีภรรยาที่ไม่ใช่พาหะข้างต้นเป็นคู่สามีภรรยาที่เสี่ยงต่อการมีลูกเป็นโรคธาลัสซีเมียชนิดไม่รุนแรง และคู่สามีภรรยาที่ไม่ใช่คู่เสี่ยง

### ระยะติดต่อ

เมื่อเป็นโรคธาลัสซีเมียจะเป็นไปตลอดชีวิต และผู้ที่เป็นพาหะก็จะเป็นตลอดไป

### การวินิจฉัยและการรักษา

การวินิจฉัยโรคธาลัสซีเมียอาศัยอาการและลักษณะทางคลินิก เป็นข้อมูลที่สำคัญ แต่ในรายที่เป็นโรคชนิดไม่รุนแรง ต้องตรวจทางห้องปฏิบัติการจึงจะสามารถวินิจฉัยและแยกชนิดต่างๆ ของโรคได้ การวินิจฉัยภาวะพาหะ ใช้วิธีการตรวจกรองอย่างง่าย เช่น การตรวจค่าดัชนีเม็ดเลือดแดง (red cell indices) การทดสอบความเปราะของเม็ดเลือดแดง (Osmotic Fragility Test) การตกตะกอนด้วยสาร DCIP (DCIP Precipitation Test) และตรวจยืนยันด้วยวิธีมาตรฐาน ได้แก่ การตรวจหาชนิดและปริมาณของฮีโมโกลบินถ้าทั้งสามมี-ภรรยาเป็นพาหะและเป็นคู่เสี่ยง ต่อการมีบุตรเป็นโรคธาลัสซีเมีย สามารถเลือกใช้การวินิจฉัยโรคก่อนคลอด คือการตรวจเด็กในครรภ์ว่าเป็นโรคหรือไม่ได้ โดยการตรวจวิเคราะห์ยีน

การรักษาโรคธาลัสซีเมียเป็นการรักษาตามอาการ เช่น ให้เลือดอย่างสม่ำเสมอ ให้ยาขับเหล็กในระยะยาว โดยฉีดเข้าใต้ผิวหนังการรักษาภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้น เช่น การติดเชื้อ กระดูกบาง และแตกหักง่าย นิ้วงอ น้ำดี แผลเรื้อรังที่ขา อัมพาต

ข้อมูลการศึกษาจากประเทศแถบตะวันตกพบว่า ผู้ป่วย -Thalassemia ชนิดรุนแรง ถ้าไม่ได้รับการรักษา มักเสียชีวิตเมื่ออายุราว 2- 8 ปี ถ้าได้รับการรักษาโดยการให้เลือดเพียงอย่างเดียว ไม่ได้รับยาขับธาตุเหล็ก จะเสียชีวิตเมื่ออายุ 20 ปี จากภาวะหัวใจล้มเหลว การได้รับเลือดอย่างสม่ำเสมอ และได้รับยาขับธาตุเหล็ก สามารถช่วยให้มีชีวิตรอดยืนยาวขึ้น การปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดจากไขกระดูก หรือเลือดสายสะดือ ซึ่งบริจาคโดยพี่น้องที่เข้ากันได้กับผู้ป่วย (HLA Match) เป็นการรักษาที่ช่วยให้ผู้ป่วยบางรายหายขาดได้ แต่มีค่าใช้จ่ายสูงและก็เสี่ยงต่อภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรงถึงแก่ชีวิตได้เช่นกัน

### การป้องกันโรคธาลัสซีเมียมีขั้นตอนดังต่อไปนี้

1. การคัดกรองหญิงตั้งครรภ์ (pregnancy screening) หมายถึงการตรวจเลือดหญิงตั้งครรภ์เริ่มตั้งแต่ว่า ตัวหญิงผู้ตั้งครรภ์เองเป็นพาหะของยีนธาลัสซีเมียหรือฮีโมโกลบินผิดปกติอย่างไรอย่างหนึ่งดังต่อไปนี้หรือไม่ คือ

- $\alpha$ -thalassemia 1
- $\beta$ -thalassemia
- Hb E

ถ้าไม่พบว่าเป็นพาหะของยีนชนิดใดชนิดหนึ่งดังกล่าวข้างต้น กล่าวคือ ลูกที่อยู่ในครรภ์ จะไม่มีความเสี่ยงว่าจะเป็นโรคธาลัสซีเมีย ไม่ต้องตรวจสามีว่ามียีนธาลัสซีเมียหรือไม่ แต่ถ้าพบว่ายีนผู้ตั้งครรภ์ผู้ใดคนหนึ่งเป็นพาหะสำหรับยีนอย่างใดอย่างหนึ่งดังกล่าวข้างต้น ขอตรวจเลือดสามีว่าเป็นพาหะของยีนดังกล่าวหรือไม่ถ้าสามีปกติ แปลว่าคู่แต่งงานนี้ไม่ใช่คู่เสี่ยง (couple at risk) ที่จะมีลูกเป็นโรคธาลัสซีเมีย แต่ถ้าสามีเป็นพาหะต่อยีนอย่างใดอย่างหนึ่งดังกล่าวข้างต้น อาจเป็นคู่เสี่ยงว่าจะมีลูกเป็นธาลัสซีเมีย

2. การให้คำปรึกษาหารือ (counseling) ต้องมีผู้เชี่ยวชาญในการให้คำปรึกษาทางพันธุกรรม (genetic counselor) คู่เสียงหมายถึงคู่ที่แสดงในตาราง ดังต่อไปนี้

ภรรยาที่เป็นพาหะยีน	สามีเป็นพาหะยีน	ลูกในครรภ์เสี่ยงที่จะเป็นโรค
$\alpha$ -thalassemia 1	$\alpha$ -thalassemia 1	Hb Bart' s hydrops
$\beta$ -thalassemia	$\beta$ -thalassemia	Homozygous $\beta$ -thalassemia
$\beta$ -thalassemia	Hb E	$\beta$ -thalassemia/Hb E
Hb E	$\beta$ -thalassemia	$\beta$ -thalassemia/Hb E

3. การวินิจฉัยก่อนคลอด สำหรับคู่เสี่ยงว่าลูกในท้องจะเป็น โรคธาลัสซีเมียที่ต้องการให้วินิจฉัยว่าบุตรในครรภ์ เป็น โรคหรือไม่เป็น โรคสามารถทำการวินิจฉัยก่อนคลอดได้ ซึ่งมี 2 ขั้นตอน คือ

ก. การเอาเซลล์ของทารกในครรภ์ (fetal sampling) ต้องมีสูติแพทย์ที่ได้รับการฝึกมาโดยเฉพาะที่จะเจาะเลือดจากสายสะดือทารกที่อยู่ในครรภ์หรือไปตัดเนื้อ chorionic villi

ข. การตรวจทางห้องปฏิบัติการ ต้องมีนักวิทยาศาสตร์ที่ชำนาญการตรวจ DNA หา ยีนผิดปกติ และแปลผลได้แม่นยำว่าทารกในครรภ์เป็น โรคธาลัสซีเมียหรือไม่

4. การให้คำปรึกษาและให้ทางเลือกในการทำแท้ง (selective abortion) อธิบายผลการตรวจให้ทั้งภรรยาและสามีฟังพร้อมกันอย่างละเอียด ในกรณีที่ผลการตรวจบอกว่าเด็กในครรภ์เป็น โรคธาลัสซีเมียและสามีภรรยาเข้าใจถึงผลของมัน มักจะขอให้แพทย์ทำแท้งให้ ในกรณีอย่างนี้ก็จะเป็นการช่วยให้คู่เสี่ยงมีลูกเฉพาะที่ไม่เป็น โรคธาลัสซีเมียเท่านั้น

จากหญิงตั้งครรภ์ประมาณ 1,000,000 คน จะตรวจพบคู่เสี่ยงที่จะมีลูกเป็นธาลัสซีเมียรุนแรงประมาณ 20,500 คู่ ทั้ง 20,500 คู่นี้ต้องการบริการการตรวจวินิจฉัยก่อนคลอด ถ้าแต่ละศูนย์ที่สามารถทำการวินิจฉัยก่อนคลอดได้สัปดาห์ละ 10 คน หรือปีละ 500 คน จะต้องการศูนย์การแพทย์ที่สามารถให้การวินิจฉัยก่อนคลอดอย่างน้อย 40 ศูนย์ จึงจะสามารถให้บริการได้ทั่วถึงเพียงพอที่จะป้องกันและลดจำนวนผู้ป่วยธาลัสซีเมียในประเทศไทยได้จริง

จากข้อมูลของผู้ป่วยโรคธาลัสซีเมียของประชากรในประเทศไทยพบว่า แนวโน้มจำนวนคนที่เป็นโรคธาลัสซีเมีย มีแนวโน้มเพิ่มขึ้นทุกๆปี การรักษาผู้ป่วยแต่ละคนใช้งบประมาณสูง ในงานวิจัยนี้ ผู้วิจัยจึงมีความสนใจที่จะศึกษาแบบจำลองทางคณิตศาสตร์ของการเกิดโรคธาลัสซีเมีย ใช้ทฤษฎีทางคณิตศาสตร์มาวิเคราะห์การเสี่ยงการเกิดโรคนี้อันเกิดจากพันธุกรรม

### บทที่ 3

#### แบบจำลองทางคณิตศาสตร์ของโรคธาลัสซีเมียและทฤษฎีที่เกี่ยวข้อง

ในงานวิจัยนี้ ผู้วิจัยจะสร้างแบบจำลองสำหรับการเกิดโรคธาลัสซีเมียโดยพิจารณาจากพันธุกรรมของประชากรในประเทศไทยเพื่อศึกษาหาความเสี่ยงของการเกิดโรคธาลัสซีเมีย การถ่ายทอดโรคธาลัสซีเมียจากบิดาและมารดาสู่บุตรสามารถแยกเป็นกรณีได้ดังนี้ [1-2]

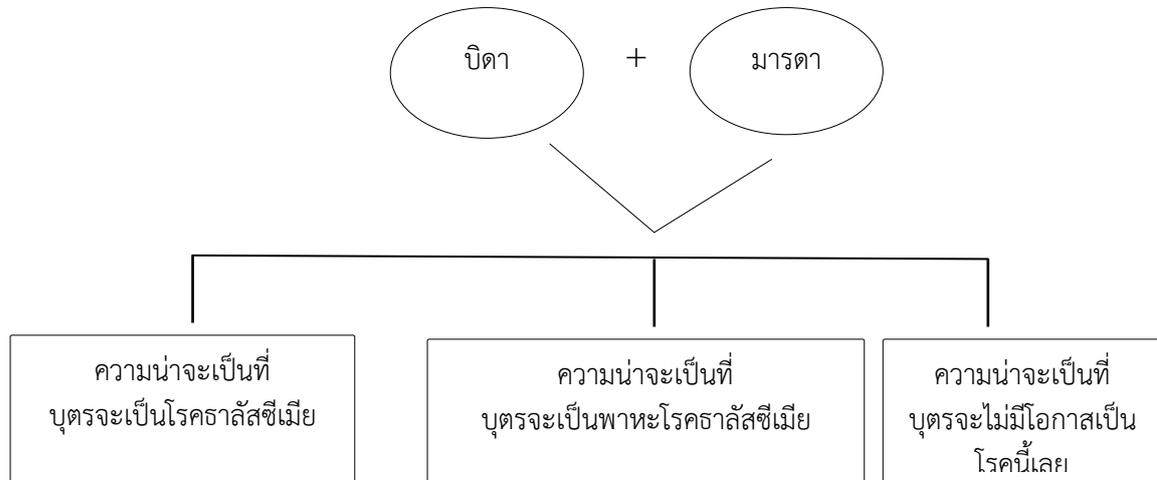
1. บิดาและมารดาปกติทั้งคู่ บุตรจะปกติทั้งหมด 100%
2. ถ้าบิดาหรือมารดาคนใดคนหนึ่งเป็นพาหะของโรคธาลัสซีเมียและอีกคนหนึ่งปกติทุกครั้งที่มีการตั้งครรภ์จะมีโอกาสได้ 2 อย่างคือ 50% มีบุตรเป็นปกติ และ 50% มีบุตรเป็นพาหะของฮีโมโกลบินอี
3. บิดาหรือมารดาเป็นปกติหนึ่งคน อีกคนหนึ่งเป็นโรค ทุกครั้งที่มีการตั้งครรภ์จะมีโอกาส 100% มีบุตรเป็นพาหะของโรคธาลัสซีเมีย
4. ถ้าบิดาและมารดาต่างเป็นพาหะของโรคธาลัสซีเมียทั้งคู่ ทุกครั้งที่มีการตั้งครรภ์จะมีโอกาสได้ 3 อย่างคือ 25% มีบุตรเป็นปกติ 50% มีบุตรเป็นพาหะของฮีโมโกลบินอี และ 25% มีบุตรเป็นฮีโมซัยกัสของเบต้า ธาลัสซีเมีย และฮีโมโกลบินอี
5. ถ้าบิดาหรือมารดาคนใดคนหนึ่งเป็นพาหะ และอีกคนหนึ่งเป็นโรคธาลัสซีเมีย ทุกครั้งที่มีการตั้งครรภ์จะมีโอกาสได้ 2 อย่างคือ 50% มีบุตรเป็นปกติ 50% เป็นพาหะของโรค และ 50% มีบุตรเป็นโรค
6. บิดาและมารดาเป็นโรคธาลัสซีเมียทั้งคู่ บุตรจะเป็นโรคธาลัสซีเมียทั้งหมด 100%

ในงานวิจัยนี้ใช้สมมติฐานข้างต้นในการสร้างแบบจำลองทางคณิตศาสตร์เพื่อศึกษาหาความเสี่ยงของการเกิดโรคนี้

โดยมีระเบียบวิธีการสร้างแบบจำลองทางคณิตศาสตร์ดังนี้

- 1) ศึกษาโรคธาลัสซีเมียอย่างละเอียดโดยพิจารณากระบวนการ และเหตุผลทางชีวภาพ สำหรับการระบาดของโรคนี้
- 2) ศึกษาข้อมูลของโรคธาลัสซีเมียรวมทั้งพิจารณาถึงความเสี่ยงของผู้ป่วยที่ได้รับเชื้อนี้
- 3) ศึกษาและพิจารณาแบบจำลองของโรคธาลัสซีเมียที่มีผู้เคยศึกษามาแล้ว
- 4) พัฒนาแบบจำลองของโรคธาลัสซีเมียให้เหมาะสมกับสถานการณ์การเกิดโรคนี้ของประชากรในประเทศไทย
- 5) วิเคราะห์และสรุปแบบจำลองที่ได้พัฒนาขึ้นมาใหม่

แนวคิดสำหรับงานวิจัยนี้แสดงได้ด้วยแผนภาพดังนี้



## รูปที่ 2 แผนภาพแสดงแบบจำลองของโรคธาลัสซีเมียในงานวิจัยนี้

สำหรับงานวิจัยนี้ จะพิจารณาจากอายุ เพศ พันธุกรรมของประชากรในประเทศไทยเพื่อศึกษาหาความเสี่ยงของการเกิด โรค ธาลัสซีเมีย แล้วนำมาสร้างแบบจำลองทางคณิตศาสตร์ เขียนโปรแกรมเพื่อวิเคราะห์หาจำนวนผู้ที่เสี่ยงต่อการเกิดโรค เพื่อเป็นแนวทางการควบคุม และป้องกันการเกิดโรคธาลัสซีเมีย นำผลที่ได้มาหาแนวทางลดการเกิดโรคนี้ เพื่อเป็นทางเลือกใหม่ อีกทางเลือกหนึ่งที่ใช้ทฤษฎีทางคณิตศาสตร์ หลังจากนั้น จะนำผลจากการวิเคราะห์มาทดสอบกับข้อมูลจริง สร้างทฤษฎีใหม่ที่เกี่ยวข้อง เมื่อได้ผลลัพธ์เป็นที่เรียบร้อยแล้ว สรุปผลที่ได้ โดยใช้ความรู้ทางการแพทย์มาประยุกต์ เพื่อช่วยในการลดการเกิดโรค ผลที่ได้สามารถใช้เป็นข้อมูลทางวิชาการควบคู่กับสถิติการเกิดโรคในประเทศไทย

**ทฤษฎีการศึกษาพันธุศาสตร์ประชากร**

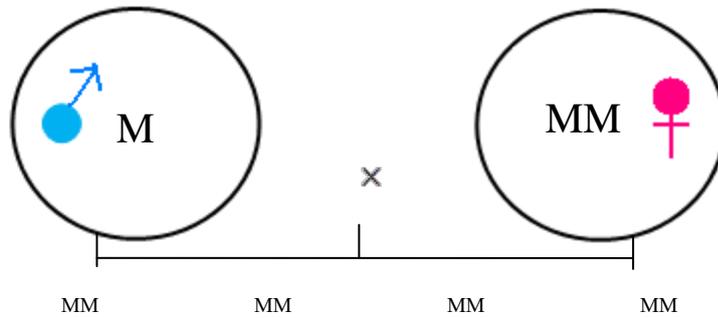
กำหนด  $x = MM$

$Y = Mn$

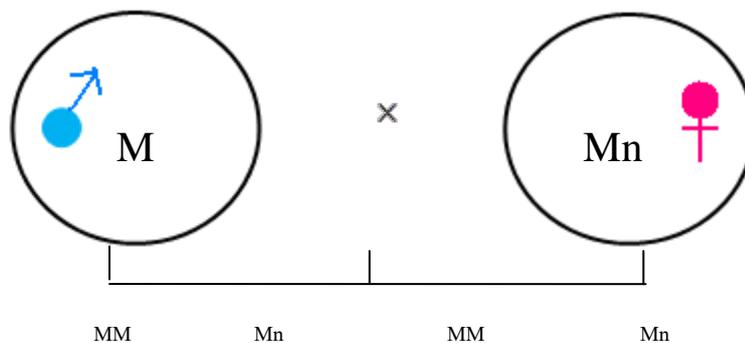
$Z = nn$

การถ่ายทอดโรคจากพ่อแม่สู่ลูกสามารถแยกเป็นกรณีได้ดังนี้

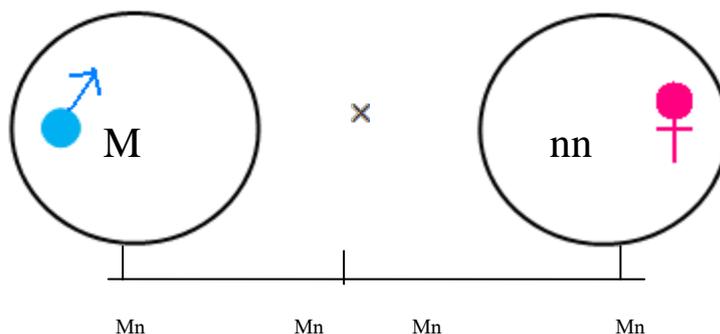
1. พ่อและแม่ปกติทั้งคู่ ลูกจะปกติทั้งหมด 100%



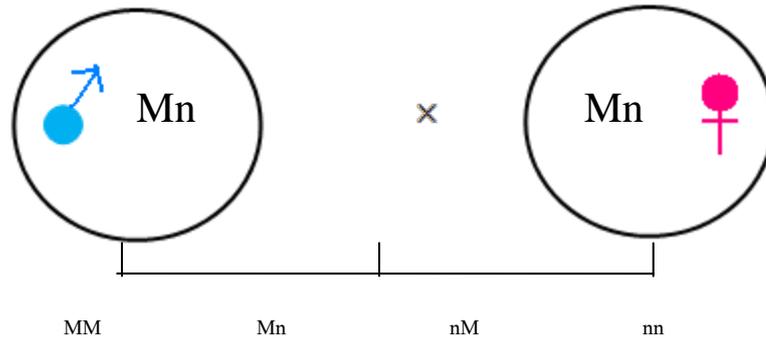
2. ถ้าพ่อหรือแม่คนใดคนหนึ่งเป็นพาหะของโรคธาลัสซีเมียและอีกคนหนึ่งปกติทุกครั้งที่มีการตั้งครรภ์จะมีโอกาสได้ 2 อย่างคือ 50% มีบุตรเป็นปกติและ 50% มีบุตรเป็นพาหะของฮีโมโกลบินอี



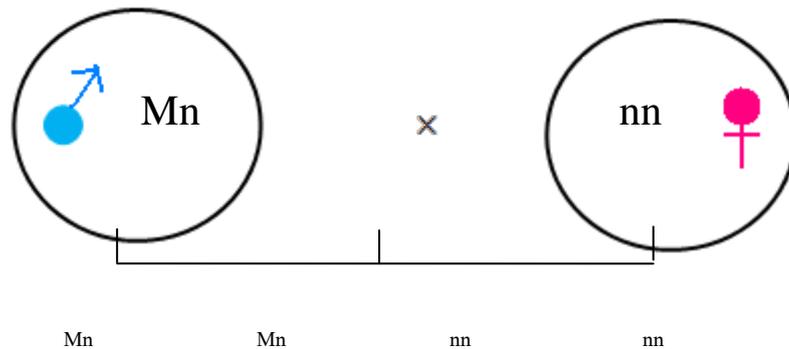
3. พ่อหรือแม่เป็นปกติหนึ่งคน อีกคนหนึ่งเป็นโรค ทุกครั้งที่มีการตั้งครรภ์จะมีโอกาส 100% มีบุตรเป็นพาหะของโรคธาลัสซีเมีย



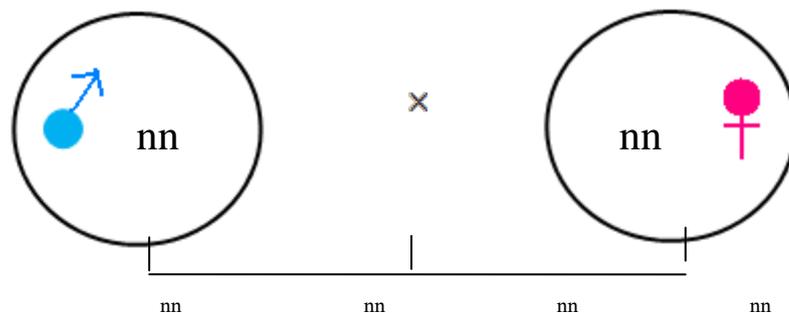
4. ถ้าพ่อและแม่ต่างเป็นพาหะของโรคธาลัสซีเมียทั้งคู่ทุกครั้งที่มีการตั้งครรภ์จะมีโอกาสได้ 3 อย่างคือ 25% มีบุตรเป็นปกติ 50% มีบุตรเป็นพาหะของฮีโมโกลบินอีและ 25% มีบุตรเป็นโฮโมซัยกัสของโรคดังกล่าว



5. ถ้าพ่อหรือแม่คนใดคนหนึ่งเป็นพาหะ และอีกคนเป็นโรคธาลัสซีเมีย ทุกครั้งที่มีการตั้งครรภ์จะมีโอกาสได้ 2 อย่างคือ 50% มีบุตรเป็นปกติ 50% เป็นพาหะของโรคและ 50% มีบุตรเป็นโรค



6. พ่อและแม่ปกติเป็นโรคธาลัสซีเมียทั้งคู่ ลูกจะเป็นโรคธาลัสซีเมียทั้งหมด 100%



สมมติว่ามียีน 2 อัลลีล นิยามเป็น a และ A และยีนทั้งสองอัลลีลจะส่งต่อไปยังประชากรในรุ่นถัดไป เมื่อนำยีนมาจับคู่กันจะได้ลักษณะ AA, aa หรือ aA ซึ่งสนใจการถ่ายทอดของยีนรุ่นต่อไป

เราจะศึกษาความสัมพันธ์ของสัดส่วนของยีนที่จะเปลี่ยนไป ปี 1914 ผู้คนเชื่อว่าอัลลีลที่หายากอาจจะค่อยๆหายไปจากประชากร ถ้าคู่ยีนถูกเลือกโดยการสุ่มและทุกลักษณะของยีนมีค่าเท่ากันพอดี แล้วสัดส่วนของยีนไม่มีการเปลี่ยนแปลง ข้อเท็จจริงนี้เป็นที่เรารู้กันว่าเป็นกฎของฮาร์ดี-ไวน์เบิร์ก

ในหลายนิยามและสมมติฐาน ได้กำหนดสัดส่วนของอัลลีล  $A$  และ  $a$  ในรุ่นที่  $n$  ดังต่อไปนี้

$$p = \text{สัดส่วนของอัลลีล } A = \frac{\text{จำนวนทั้งหมดของอัลลีล } A}{2N}$$

$$q = \text{สัดส่วนของอัลลีล } a = \frac{\text{จำนวนทั้งหมดของอัลลีล } a}{2N}$$

เมื่อ  $p + q = 1$  และ  $N =$  ขนาดประชากร

เราจะได้สมมติฐานดังนี้

1. จับคู่ยีนด้วยวิธีการสุ่ม
2. ไม่มีการเปลี่ยนแปลงยีนของรุ่นลูกหลานในบิดา-มารดาที่มียีนลักษณะต่างกัน
3. ยีนรุ่นลูกหลานมีค่าเท่ากัน มีโอกาสสออยู่รอดเท่ากัน
4. ไม่มีการผ่าเหล่า

กำหนดให้สัดส่วนของลักษณะของยีนเป็น  $AA, aA$  และ  $aa$  ของประชากร

$u =$  สัดส่วนของ  $AA$

$v =$  สัดส่วนของ  $aA$

$w =$  สัดส่วนของ  $aa$

แล้ว  $u + v + w = 1$  ซึ่ง  $aA$  มีค่าเท่ากับ  $Aa$  แสดงว่า

$$p = u + \frac{1}{2}v$$

$$q = \frac{1}{2}v + w$$

ขั้นตอนต่อไปคือคำนวณค่าความน่าจะเป็นของบิดา-มารดาโดยเฉพาะลักษณะที่จะเกิดคู่ ถ้าการจับคู่เป็นแบบสุ่ม คู่ที่เหมือนกันจะขึ้นอยู่กับเพียงแค่คู่ที่มีลักษณะเหมือนกันจับกัน

**ตารางการจับคู่**

ลักษณะของยีน สัดส่วนของยีน%			บิดา		
			AA	Aa	aa
			u	v	w
มารดา	AA	u	$u^2$	uv	uw
	Aa	v	uv	$v^2$	vw
	aa	w	uw	vw	$w^2$

**ตารางของรุ่นลูก**

ชนิดยีนของบิดา-มารดา		สัดส่วน	สัดส่วนของลักษณะยีนในรุ่นลูก		
			AA	Aa	aa
AA × AA	$u^2$	$u^2$	0	0	
AA × Aa	2uv	$uv/2$	$uv/2$	0	
AA × aa	2uw	0	2uw	0	
Aa × Aa	$v^2$	$v^2/4$	$v^2/2$	$v^2/4$	
Aa × aa	2vw	0	vw	vw	
Aa × aa	$w^2$	0	0	$w^2$	
รวม		$u^2 + \frac{uv}{2} + v^2/4$	$\frac{uv}{2} + 2uw + \frac{v^2}{2} + vw$	$\frac{v^2}{4} + vw + w^2$	

การนับผลรวมสัดส่วนของรุ่นลูกแต่ละแบบของยีน เราจะได้ค่าสำหรับ u,v และ w เพื่อคิดต่อในรุ่นถัดไป ซึ่งคือ  $u_{n+1}$  ,  $v_{n+1}$  และ  $w_{n+1}$  สามารถแสดงความสัมพันธ์ของสัดส่วนในลูกรุ่นที่ n ด้วยสมการดังนี้

$$\begin{aligned}u_{n+1} &= u_n^2 + u_n v_n + \frac{1}{4} v_n^2 \\v_{n+1} &= u_n v_n + 2u_n w_n + \frac{1}{2} v_n^2 + u_n w_n \\w_{n+1} &= \frac{1}{4} v_n^2 + v_n w_n + w_n^2\end{aligned}$$

สมการข้างต้นนำไปสู่บทสรุปเรื่องงัสต์ส่วนอื่น  $p$  และ  $q$  ตลอดจนสัดส่วนของ  $u, v$  และ  $w$  จะไม่เกิดการเปลี่ยนแปลงภายใต้การจับคู่แบบสุ่มโดยมีค่าความเหมาะสมที่เท่ากัน นอกจากนี้สมมูลของฮาร์ดี-ไวน์เบิร์กยังบรรจุเป้าหมายในการผสมยีนในรุ่นแรก

## บทที่ 4

## แบบจำลองทางคณิตศาสตร์ของโรคธาลัสซีเมียและการวิเคราะห์

แบบจำลองทางคณิตศาสตร์สำหรับโรคธาลัสซีเมียที่พิจารณาในงานวิจัยนี้ มีการพิจารณาแบบจำลอง 2 แบบคือแบบแรกไม่ได้พิจารณาชนิดย่อยของธาลัสซีเมีย และแบบที่สองพิจารณาชนิดย่อยของธาลัสซีเมีย

## 4.1 แบบจำลองของธาลัสซีเมียที่ไม่ได้พิจารณาชนิดย่อยของธาลัสซีเมีย

ในบทความนี้พิจารณาการสร้างแบบจำลองของประชากรโดยพิจารณาความเสี่ยงในการถ่ายทอดทางพันธุกรรมของโรคธาลัสซีเมีย

กำหนดให้หน่วยพันธุกรรมหรือยีน (gene) แทนโดย

$MM$  แทน คนปกติ

$Mm$  แทนคนที่ เป็นพาหะของโรคธาลัสซีเมีย;  $Mm$  เท่ากับ  $mM$

$mm$  แทนคนที่ เป็นโรคธาลัสซีเมียและ

$a$  แทนสัดส่วนของยีน  $MM$

$b$  แทนสัดส่วนของยีน  $Mm$

$c$  แทนสัดส่วนของยีน  $mm$

ตารางที่ 1 ตารางลักษณะทางพันธุกรรม

ลักษณะทางพันธุกรรม			บิดา		
			$MM$	$Mm$	$mm$
สัดส่วนของยีน%			$a$	$b$	$c$
มารดา	$MM$	$a$	$a^2$	$ab$	$ac$
	$Mm$	$b$	$ba$	$b^2$	$bc$
	$mm$	$c$	$ca$	$cb$	$c^2$

ตารางที่ 1 สามารถอธิบายโดยแผนภาพแสดงความเสี่ยงในการถ่ายทอดทางพันธุกรรมของโรคธาลัสซีเมีย กำหนดสัญลักษณ์ดังนี้



แทน คนปกติ



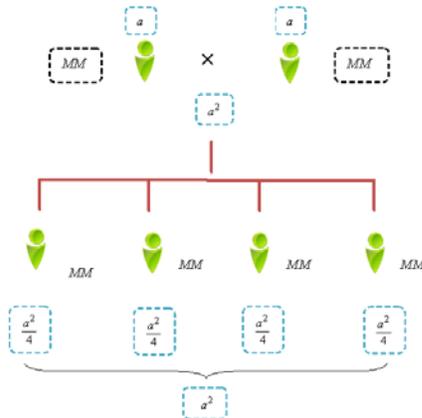
แทน คนที่เป็นพาหะของโรคธาลัสซีเมีย



แทน คนที่เป็นโรคธาลัสซีเมีย

โดยพิจารณาเป็นกรณีได้ ดังนี้

**กรณีที่ 1** กรณีที่บิดา และมารดาปกติทั้งคู่ สำหรับกรณีนี้ให้ ยีนบิดา คือ  $x$  และยีนมารดา คือ  $a$  ดังนั้น การจับคู่ของยีนบิดาและมารดา จะได้  $a^2$



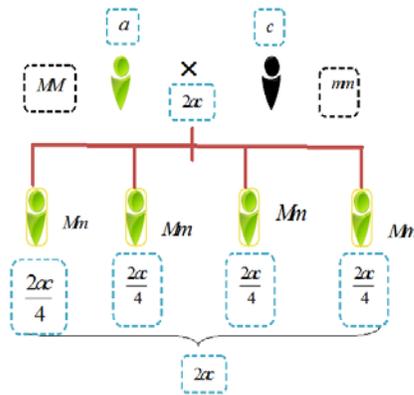
**รูปที่ 1** กรณีที่ทั้งบิดาและมารดาปกติทั้งคู่ในการตั้งครรภ์แต่ละครั้ง โอกาสที่บุตรจะเป็นปกติ เท่ากับร้อยละ 100 ในกรณีนี้จึง ไม่มีบุตรที่ป่วยเป็นพาหะของ โรคธาลัสซีเมีย และไม่มีบุตรที่เป็น โรคธาลัสซีเมีย

**กรณีที่ 2** กรณีที่บิดา หรือมารดาปกติ และอีกฝ่ายเป็นพาหะธาลัสซีเมียเพียงคนเดียว สำหรับกรณีนี้สามารถคิดได้ 2 กรณี คือ กรณีแรกให้ ยีนบิดา คือ  $a$  และยีนมารดา คือ  $b$  จะได้การจับคู่ของยีนบิดาและมารดา  $ab$  อีกกรณีคือให้ ยีนบิดา คือ  $b$  และยีนมารดา คือ  $a$  จะได้การจับคู่ของยีนบิดาและมารดา  $ba$  ซึ่ง  $ab=ba$  ดังนั้น การจับคู่ของยีนบิดาและมารดา จะได้  $ab+ba=2ab$



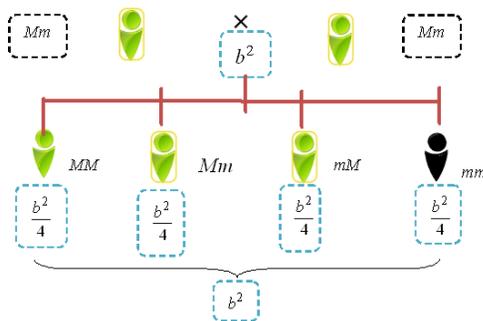
**รูปที่ 2** กรณีที่บิดา หรือมารดาปกติ และอีกฝ่ายเป็นพาหะซาล์สซีเมียเพียงคนเดียว (ปกติ 1 คน เป็นพาหะ 1 คน) ในการตั้งครรภ์แต่ละครั้ง โอกาสที่จะมีบุตรปกติเท่ากับร้อยละ 50 หรือ  $\frac{1}{2}$  ใน 4 ของการตั้งครรภ์แต่ละครั้ง โอกาสที่บุตรจะเป็นพาหะของโรคซาล์สซีเมียเท่ากับ ร้อยละ 50 หรือ  $\frac{1}{2}$  ใน 4

**กรณีที่ 3** กรณีที่บิดาปกติ หรือมารดาปกติ และอีกฝ่ายเป็นโรคซาล์สซีเมียเพียงคนเดียว สำหรับกรณีนี้สามารถคิดได้ 2 กรณี คือ กรณีแรกให้ ยีนบิดา คือ  $a$  และยีนมารดา คือ  $c$  จะได้การจับคู่ของยีนบิดาและมารดา  $ac$  อีกกรณีคือ ให้ยีนบิดา คือ  $c$  และยีนมารดา คือ  $a$  จะได้การจับคู่ของยีนบิดาและมารดา  $ca$  ซึ่ง  $ac=ca$  ดังนั้น การจับคู่ของยีนบิดาและมารดา จะได้  $ac+ca=2ac$



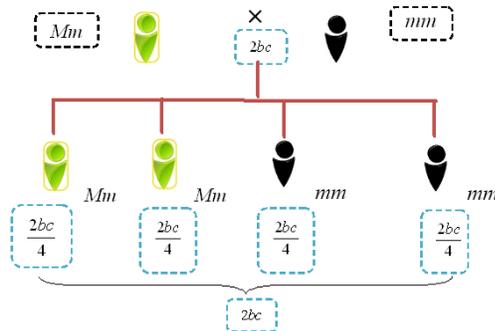
**รูปที่ 3** กรณีที่บิดาปกติ หรือมารดาปกติ และอีกฝ่ายเป็นโรคซาล์สซีเมียเพียงคนเดียว (ปกติ 1 คนเป็นโรค 1 คน) ในการตั้งครรภ์แต่ละครั้งบุตรทุกคนจะเป็นพาหะเท่ากับร้อยละ 100 ในกรณีนี้จึงไม่มีบุตรที่ป่วยเป็นโรคซาล์สซีเมีย และไม่มีบุตรที่เป็นปกติด้วย

**กรณีที่ 4** กรณีที่บิดา และมารดาเป็นพาหะของโรคซาล์สซีเมียทั้งคู่ สำหรับกรณีนี้ให้ยีนบิดา คือ  $b$  และยีนมารดา คือ  $b$  ดังนั้น การจับคู่ของยีนบิดาและมารดา จะได้  $b^2$



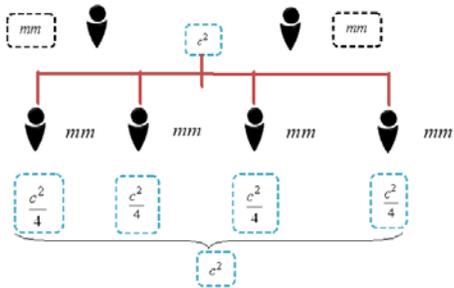
**รูปที่ 4** กรณีที่บิดา และมารดาเป็นพาหะของโรคธาลัสซีเมียทั้งคู่ในการตั้งครรภ์แต่ละครั้ง โอกาสที่บุตรจะเป็นปกติเท่ากับ ร้อยละ 25 หรือ 1 ใน 4 ในการตั้งครรภ์แต่ละครั้ง โอกาสที่บุตรจะเป็นพาหะเท่ากับ ร้อยละ 50 หรือ 2 ใน 4 ในการตั้งครรภ์แต่ละครั้ง โอกาสที่จะมีบุตรจะเป็นโรคธาลัสซีเมียเท่ากับ ร้อยละ 25 หรือ 1 ใน 4

**กรณีที่ 5** กรณีที่บิดา หรือมารดาเป็นพาหะของโรคธาลัสซีเมีย และอีกฝ่ายเป็นโรคธาลัสซีเมียเพียงคนเดียว สำหรับกรณีนี้สามารถคิดได้ 2 กรณี คือ กรณีแรกให้ ยีนบิดา คือ  $b$  และยีนมารดา คือ  $c$  จะได้รับการจับคู่ของยีนบิดาและมารดา  $bc$  กรณีที่ 2 ให้ยีนบิดา คือ  $c$  และยีนมารดา คือ  $b$  จะได้รับการจับคู่ของยีนบิดาและมารดา  $cb$  ซึ่ง  $bc = cb$  ดังนั้น การจับคู่ของยีนบิดาและมารดา จะได้  $bc + cb = 2bc$



**รูปที่ 5** กรณีที่บิดา หรือมารดาเป็นพาหะของโรคธาลัสซีเมีย และอีกฝ่ายเป็นโรคธาลัสซีเมียเพียงคนเดียว(เป็นพาหะ 1 คน เป็นโรค 1 คน) ในการตั้งครรภ์แต่ละครั้ง โอกาสที่บุตรจะป่วยเป็นโรคเท่ากับร้อยละ 50 หรือ 1 ใน 2 ในการตั้งครรภ์แต่ละครั้ง โอกาสที่บุตรจะเป็นพาหะเท่ากับร้อยละ 50 หรือ 1 ใน 2 ในกรณีนี้จึงไม่มีบุตรที่เป็นปกติเลย

**กรณีที่ 6** กรณีที่บิดา และมารดาเป็นโรคธาลัสซีเมียทั้งคู่ สำหรับกรณีนี้ให้ยีนบิดา คือ  $c$  และยีนมารดา คือ  $c$  ดังนั้น การจับคู่ของยีนบิดาและมารดา จะได้  $c^2$



**รูปที่ 6** กรณีสืบบิดา และมารดาเป็นโรคหาลัสซีเมียทั้งคู่ ในการตั้งครรภ์แต่ละครั้งบุตรทุกคนจะป่วยเป็นโรคหาลัสซีเมียเท่ากับ ร้อยละ 100 ในกรณีนี้จึงไม่มีบุตรที่เป็นปกติเลย

**ตารางที่ 2** สัดส่วนของพันธุกรรมในรุ่นลูก

ชนิดยีนของบิดา-มารดา	ผลรวม สัดส่วน ของยีน	สัดส่วนของลักษณะทางพันธุกรรมใน รุ่นลูก		
		<i>MM</i>	<i>Mm</i>	<i>mm</i>
<i>MM</i> × <i>MM</i>	$a^2$	$a^2$	0	0
<i>MM</i> × <i>Mm</i>	$2ab$	$ab$	$ab + 2ac$	0
<i>MM</i> × <i>mm</i>	$2ac$	0	$b^2/2$	0
<i>Mm</i> × <i>Mm</i>	$b^2$	$b^2/4$	$bc$	$b^2/4$
<i>Mm</i> × <i>mm</i>	$2bc$	0	0	$bc$
<i>mm</i> × <i>mm</i>	$c^2$	0		$c^2$
<b>ผลลัพธ์</b>		$a^2 + ab + b^2/4$	$ab + 2ac + b^2/2 + bc$	$b^2/4 + bc + c^2$

จากตารางที่ 2 นำมาเขียนแบบจำลองได้ ดังนี้

$$\begin{aligned}
 a_{n+1} &= a_n^2 + a_n b_n + \frac{b_n^2}{4}, \\
 b_{n+1} &= a_n b_n + 2a_n c_n + \frac{b_n^2}{2} + b_n c_n, \\
 c_{n+1} &= \frac{b_n^2}{4} + b_n c_n + c_n^2
 \end{aligned}
 \tag{1}$$

โดยที่  $a_n + b_n + c_n = 1$  และ  $n$  แทน ประชากรรุ่นที่  $n$  ( $n = 0, 1, 2, \dots$ )

**- ผลเฉลยเชิงตัวเลข**

ในหัวข้อนี้แสดงการประยุกต์ระบบสมการ (1) กับการเกิดโรคหาลัสซีเมีย **กรณีที่ 1** สมมติให้บิดาและมารดาไม่เป็นโรคทั้งคู่ จะได้สัดส่วนของยีนดังนี้

สัดส่วนของยีน *MM* เท่ากับ 1 หรือ  $a_0 = 1$

สัดส่วนของยีน *Mm* เท่ากับ 0 หรือ  $b_0 = 0$

สัดส่วนของยีน *mm* เท่ากับ 0 หรือ  $c_0 = 0$  จากระบบสมการ (1) จะได้สัดส่วนของยีนสำหรับรุ่นลูกแต่ละคนคือ

สัดส่วนของยีน  $MM$  เท่ากับ 1

สัดส่วนของยีน  $Mm$  เท่ากับ 0

สัดส่วนของยีน  $mm$  เท่ากับ 0 หรือ

เปอร์เซ็นต์ที่บุตรแต่ละคนจะไม่มีโรคือ 100%

**กรณีที่ 2** สมมติให้บิดาและมารดาเป็นโรคทั้งคู่ จะได้สัดส่วนของยีนดังนี้

สัดส่วนของยีน  $MM$  เท่ากับ 0 หรือ  $a_0 = 0$

สัดส่วนของยีน  $Mm$  เท่ากับ 0 หรือ  $b_0 = 0$

สัดส่วนของยีน  $mm$  เท่ากับ 1 หรือ  $c_0 = 1$  จากระบบสมการ (1) จะได้สัดส่วนของยีนสำหรับรุ่นลูกแต่ละคนคือ

สัดส่วนของยีน  $MM$  เท่ากับ 0

สัดส่วนของยีน  $Mm$  เท่ากับ 0

สัดส่วนของยีน  $mm$  เท่ากับ 1 หรือ

เปอร์เซ็นต์ที่บุตรแต่ละคนจะเป็นโรคือ 100%

**กรณีที่ 3** สมมติให้บิดาหรือมารดาเป็นพาหะคนใดคนหนึ่ง และอีกคนไม่เป็นโร จะได้สัดส่วนของยีนดังนี้

สัดส่วนของยีน  $MM$  เท่ากับ 0.5 หรือ  $a_0 = 0.5$

สัดส่วนของยีน  $Mm$  เท่ากับ 0.5 หรือ  $b_0 = 0.5$

สัดส่วนของยีน  $mm$  เท่ากับ 0 หรือ  $c_0 = 0$  จากระบบสมการ (1) จะได้สัดส่วนของยีนสำหรับรุ่นลูกแต่ละคนคือ

สัดส่วนของยีน  $MM$  เท่ากับ 0.56

สัดส่วนของยีน  $Mm$  เท่ากับ 0.38

สัดส่วนของยีน  $mm$  เท่ากับ 0.06 หรือ

เปอร์เซ็นต์ที่บุตรแต่ละคนจะไม่มีโรคือ 56% บุตรแต่ละคนจะเป็นพาหะคือ 38% และบุตรแต่ละคนจะเป็นโรคือ 6%

**กรณีที่ 4** สมมติให้บิดาหรือมารดาเป็นโรคคนใดคนหนึ่ง และอีกคนไม่เป็นโร จะได้สัดส่วนของยีนดังนี้

สัดส่วนของยีน  $MM$  เท่ากับ 0.5 หรือ  $a_0 = 0.5$

สัดส่วนของยีน  $Mm$  เท่ากับ 0 หรือ  $b_0 = 0$

สัดส่วนของยีน  $mm$  เท่ากับ 0.5 หรือ  $c_0 = 0.5$  จากระบบสมการ (1) จะได้สัดส่วนของยีนสำหรับรุ่นลูกแต่ละคนคือ

สัดส่วนของยีน  $MM$  เท่ากับ 0.25

สัดส่วนของยีน  $Mm$  เท่ากับ 0.5

สัดส่วนของยีน  $mm$  เท่ากับ 0.25 หรือ

เปอร์เซ็นต์ที่บุตรแต่ละคนจะไม่เป็นโรคคือ 25% บุตรแต่ละคนจะเป็นพาหะคือ 50% และบุตรแต่ละคนจะเป็นโรคคือ 25%

**กรณีที่ 5** สมมติให้บิดาและมารดามีสัดส่วนของยีนดังนี้

สัดส่วนของยีน  $MM$  เท่ากับ 0.25 หรือ  $a_0 = 0.25$

สัดส่วนของยีน  $Mm$  เท่ากับ 0.25 หรือ  $b_0 = 0.25$

สัดส่วนของยีน  $mm$  เท่ากับ 0.5 หรือ  $c_0 = 0.5$  จากระบบสมการ (1) จะได้สัดส่วนของยีนสำหรับรุ่นลูกแต่ละคนคือ

สัดส่วนของยีน  $MM$  เท่ากับ 0.14

สัดส่วนของยีน  $Mm$  เท่ากับ 0.47

สัดส่วนของยีน  $mm$  เท่ากับ 0.39 หรือ

เปอร์เซ็นต์ที่บุตรแต่ละคนจะไม่เป็นโรคคือ 14% บุตรแต่ละคนจะเป็นพาหะคือ 47% และบุตรแต่ละคนจะเป็นโรคคือ 39%

สำหรับกรณีอื่นๆสามารถคำนวณความน่าจะเป็นการเกิดโรคจากระบบสมการ(1) ดังกล่าวข้างต้น

สรุปได้ว่า พันธุกรรมคือลักษณะต่างๆของสิ่งมีชีวิตที่ได้รับการถ่ายทอดจากสิ่งมีชีวิตรุ่นก่อนหน้าโดยสามารถถ่ายทอดส่งต่อจากรุ่นหนึ่งไปสู่อีกรุ่นหนึ่งได้ ศตวรรษที่ 18 เมนเดล เป็นผู้ที่ได้ค้นพบและอธิบายหลักของการถ่ายทอดลักษณะทางพันธุกรรม โรคหาลัสซีเมียเป็นโรคที่ติดต่อทางพันธุกรรม ในงานวิจัยฉบับนี้ แบบจำลองทางคณิตศาสตร์นำมาประยุกต์กับการเกิดโรคนี้ ผลที่ได้สามารถเป็นแนวทางศึกษาความน่าจะเป็นของการเป็นโรคของบุตรที่เกิดจากบิดา มารดาที่เป็นโรคนี้หรือเป็นพาหะของโรคนี้ซึ่งสามารถพยากรณ์ผู้ที่เป็โรคนี้ได้ในอนาคต

#### 4.2 แบบจำลองของธาลัสซีเมียที่พิจารณาชนิดย่อยของธาลัสซีเมีย

โรคธาลัสซีเมียที่พบบ่อยในประเทศไทยมี 4 ประเภทใหญ่ ๆ คือ

1. เบต้า ธาลัสซีเมีย
2. เบต้า ธาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบินอี
3. ฮีโมโกลบินบาร์ทส
4. ฮีโมโกลบิน เอ็ช

ก่อนที่จะสร้างแบบจำลองทางคณิตศาสตร์ นิยามตัวแปรดังนี้ ตารางที่ 3 นิยามของตัวแปรและพารามิเตอร์ในแบบจำลองนี้

ตัวแปรและพารามิเตอร์	นิยาม
$\beta/\beta$	คนที่สุขภาพดี
$\beta/\beta^0 = \beta^0/\beta$	คนที่เป็นพาหะของ $\beta$ -thalassemia
$\beta/\beta^E = \beta^E/\beta$	คนที่เป็นพาหะของ $\beta$ -thalassemia Haemoglobin E
$\beta^0/\beta^0$	คนที่เป็นพาหะของ Homozygous $\beta$ -thalassemia
$\beta^0/\beta^E = \beta^E/\beta^0$	คนที่เป็นพาหะของ $\beta$ -thalassemia / Haemoglobin E
$\beta^E/\beta^E$	คนที่เป็นพาหะของ Homozygous / Haemoglobin E
<b>e</b>	สัดส่วนของประชากรที่มียีน $\beta/\beta$
<b>f</b>	สัดส่วนของประชากรที่มียีน $\beta/\beta^0$
<b>g</b>	สัดส่วนของประชากรที่มียีน $\beta/\beta^E$
<b>h</b>	สัดส่วนของประชากรที่มียีน $\beta^0/\beta^0$
<b>i</b>	สัดส่วนของประชากรที่มียีน $\beta^0/\beta^E$
<b>j</b>	สัดส่วนของประชากรที่มียีน $\beta^E/\beta^E$

ตารางที่ 4 แสดงความถี่ของลูกหลานที่เกิดจากบิดาและมารดาที่มียีนต่าง ๆ กันดังนี้

Gene		Father			
		$\beta/\beta$	$\beta/\beta^0$	$\beta/\beta^E$	
Gene frequency(%)		$e$	$f$	$g$	
Mother	$\beta/\beta$	$e$	$e^2$	$ef$	$eg$
	$\beta/\beta^0$	$f$	$fe$	$f^2$	$fg$
	$\beta/\beta^E$	$g$	$ge$	$gf$	$g^2$

ตารางที่ 5 สัญลักษณ์ที่แสดงสำหรับแต่ละกลุ่มประชากร

สัญลักษณ์	ความหมาย
😊	คนที่มีสุขภาพดี
😐	คนที่เป็นพาหะของ $\beta$ -thalassemia
😞	คนไข้โรค $\beta$ -thalassemia

การแบ่งประเภทของผู้ป่วยโรค  $\beta$ -thalassemia สามารถแบ่งเป็นกรณีต่างๆ ได้ดังนี้

กรณีที่ 1 บิดาและมารดาสุขภาพดี

กรณีที่ 2 บิดาหรือมารดาสุขภาพดี และอีกคนเป็นพาหะของ  $\beta$ -thalassemia

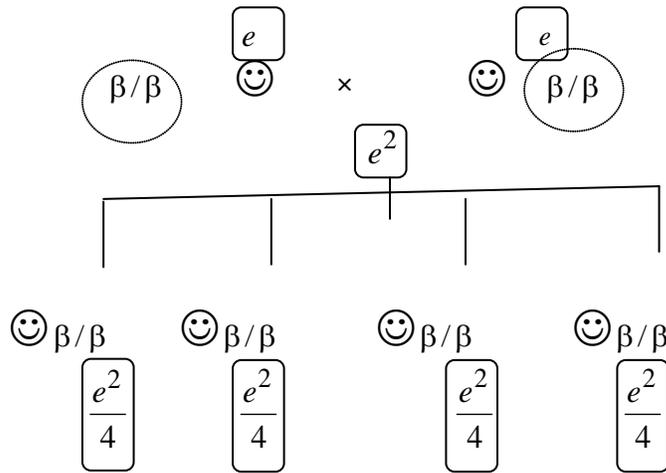
กรณีที่ 3 บิดาหรือมารดาสุขภาพดี และอีกคนเป็นพาหะของ  $\beta$ -thalassemia Haemoglobin E

กรณีที่ 4 ทั้งบิดาและมารดาเป็นพาหะของ  $\beta$ -thalassemia

กรณีที่ 5 บิดาหรือมารดาเป็นพาหะของ  $\beta$ -thalassemia และอีกคนเป็นพาหะของ  $\beta$ -thalassemia Haemoglobin E

กรณีที่ 6 ทั้งบิดาและมารดาเป็นพาหะของ  $\beta$ -thalassemia Haemoglobin E

**กรณีที่ 1** บิดาและมารดาสุขภาพดี



**รูปที่ 7** กรณีที่ทั้ง บิดาและมารดา มีสุขภาพดี แสดงว่าบุตรที่เกิดมา 100% มีสุขภาพดี

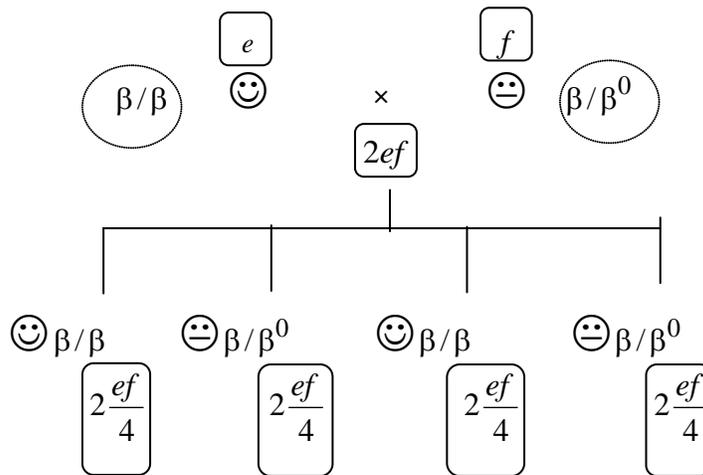
**กรณีที่ 2** บิดาหรือมารดาสุขภาพดี และอีกคนเป็นพาหะของ  $\beta$ -thalassemia

พิจารณา 2 กรณีย่อยๆ ดังนี้

กรณีย่อยที่ 1 สมมติความถี่ของยีนสำหรับบิดาคือ  $e$  และมารดา คือ  $f$  นั่นก็คือความถี่ของยีนในรุ่นลูกคือ  $ef$

กรณีย่อยที่ 2 สมมติความถี่ของยีนสำหรับบิดาคือ  $f$  และมารดา คือ  $e$  นั่นก็คือความถี่ของยีนในรุ่นลูกคือ  $fe$

จาก 2 กรณีย่อยดังกล่าวแสดงว่า ความถี่ของยีนสำหรับกรณีที่ 1 คือ  $ef + fe = 2ef$



**รูปที่ 8** บิดาหรือมารดาสุขภาพดี และอีกคนเป็นพาหะของ  $\beta$ -thalassemia กรณีนี้จะได้ว่าบุตรที่เกิดมาจะเป็นพาหะของโรคธาลัสซีเมีย 50%

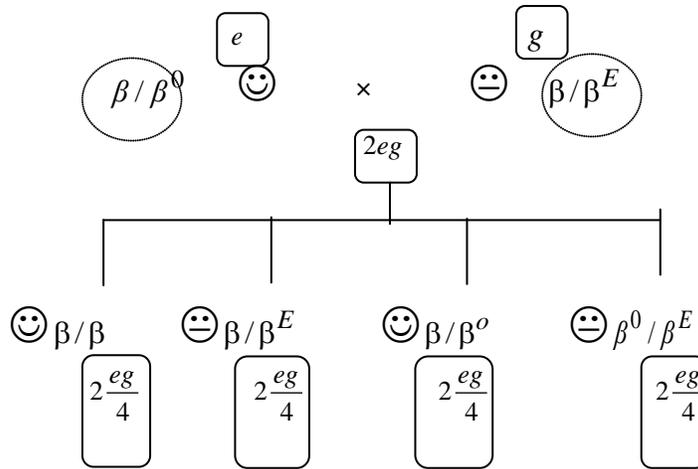
**กรณีที่ 3** บิดาหรือมารดาสุขภาพดี และอีกคนเป็นพาหะของ  $\beta$ -thalassemia Haemoglobin E

พิจารณา 2 กรณีย่อยๆ ดังนี้

กรณีย่อยที่ 1 สมมติความถี่ของยีนสำหรับบิดาคือ  $e$  และมารดา คือ  $g$  นั่นก็คือความถี่ของยีนในรุ่นลูกคือ  $eg$

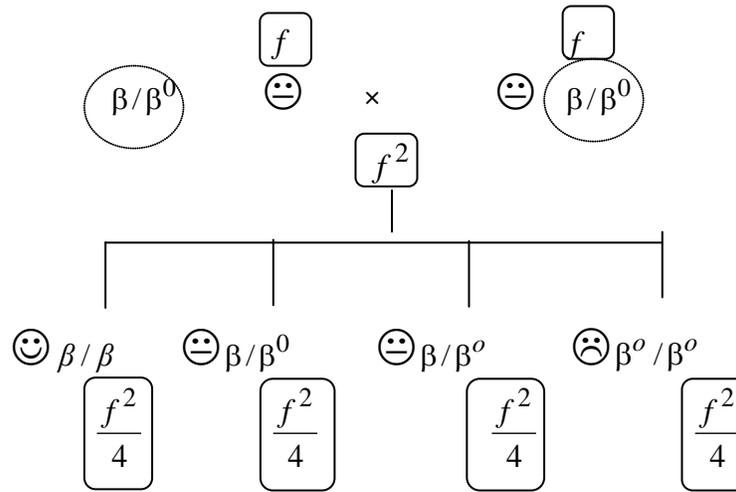
กรณีย่อยที่ 2 สมมติความถี่ของยีนสำหรับบิดาคือ  $g$  และมารดา คือ  $e$  นั่นก็คือความถี่ของยีนในรุ่นลูกคือ  $ge$

แสดงว่า ความถี่ของยีนสำหรับกรณีที่ 1 คือ  $eg + ge = 2eg$



**รูปที่ 9** ความถี่ของบุตรในกรณีบิดาหรือมารดาสุขภาพดี และอีกคนเป็นพาหะของ  $\beta$ -thalassemia Haemoglobin E กรณีนี้จะได้ว่าบุตรที่เกิดมาจะเป็นพาหะของโรคธาลัสซีเมีย 50%

**กรณีที่ 4** ทั้งบิดาและมารดาเป็นพาหะของ  $\beta$ -thalassemia สมมติความถี่ของยีนสำหรับบิดาคือ  $f$  และมารดา คือ  $f$  นั่นก็คือความถี่ของยีนในรุ่นลูกคือ  $f^2$



**รูปที่ 10** ความถี่สำหรับกรณีทั้งบิดาและมารดาเป็นพาหะของ  $\beta$ -thalassemia กรณีนี้จะได้ว่าบุตรที่เกิดมาจะมี สุขภาพดี 25% เป็นพาหะของโรคธาลัสซีเมีย 50% และ 25% เป็นโรค  $\beta$ -thalassemia

**กรณีที่ 5** บิดาหรือมารดาเป็นพาหะของ  $\beta$ -thalassemia และอีกคนเป็นพาหะของ  $\beta$ -thalassemia

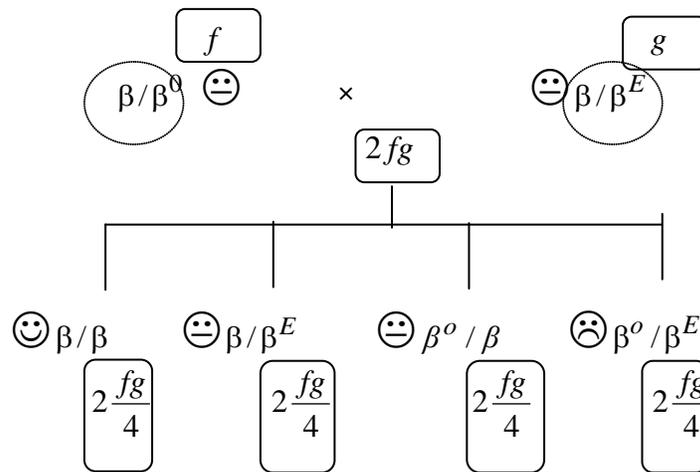
Haemoglobin E

พิจารณา 2 กรณีย่อยๆ ดังนี้

กรณีย่อยที่ 1 สมมติความถี่ของยีนสำหรับบิดาคือ  $f$  และมารดา คือ  $g$  นั่นก็คือความถี่ของยีนในรุ่นลูกคือ  $fg$

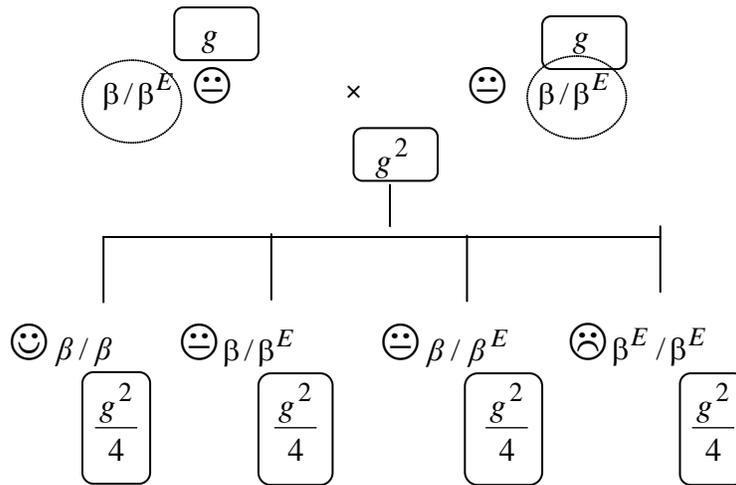
กรณีย่อยที่ 2 สมมติความถี่ของยีนสำหรับบิดาคือ  $g$  และมารดา คือ  $f$  นั่นก็คือความถี่ของยีนในรุ่นลูกคือ  $gf$

แสดงว่า ความถี่ของยีนสำหรับกรณีที่ 1 คือ  $fg + gf = 2fg$



**รูปที่ 11** ความถี่สำหรับกรณีทั้งบิดาหรือมารดาเป็นพาหะของ  $\beta$ -thalassemia และอีกคนเป็นพาหะของ  $\beta$ -thalassemia Haemoglobin E กรณีนี้จะได้ว่าบุตรที่เกิดมาจะมีสุขภาพดี 25% เป็นพาหะของโรคธาลัสซีเมีย 50% และ 25% เป็นโรค  $\beta$ -thalassemia

**กรณีที่ 6** ทั้งบิดาและมารดาเป็นพาหะของ  $\beta$ -thalassemia Haemoglobin E ในกรณีนี้ สมมติความถี่ของยีนสำหรับบิดาคือ  $g$  และมารดาคือ  $g$  นั่นก็คือความถี่ของยีนในรุ่นลูกคือ  $g^2$



**รูปที่ 12** ความถี่สำหรับกรณีทั้งบิดาและมารดาเป็นพาหะของ  $\beta$ -thalassemia Haemoglobin E กรณีนี้จะได้ว่าบุตรที่เกิดมาจะมีสุขภาพดี 25% เป็นพาหะของ  $\beta$ -thalassemia Haemoglobin E 50% และ 25% เป็นพาหะของ  $\beta$ -thalassemia

ตารางที่ 6 ตารางแสดงความถี่ของยีนในบุตรที่เกิดขึ้นสำหรับกรณีต่างๆ

ชนิดของยีน	ความถี่ของยีน	ความถี่ของยีนในบุตร					
		$\beta / \beta$	$\beta / \beta^0$	$\beta / \beta^E$	$\beta^0 / \beta^0$	$\beta^0 / \beta^E$	$\beta^E / \beta^E$
$\beta / \beta \times \beta / \beta$	$e^2$	$e^2$	0	0	0	0	0
$\beta / \beta \times \beta / \beta^0$	$2ef$	$ef$	$ef$	0	0	0	0
$\beta / \beta^0 \times \beta / \beta^E$	$2fg$	$\frac{fg}{2}$	$\frac{fg}{2}$	$\frac{fg}{2}$	0	$\frac{fg}{2}$	0
$\beta / \beta^0 \times \beta / \beta^0$	$f^2$	$\frac{f^2}{4}$	$\frac{f^2}{2}$	0	$\frac{f^2}{4}$	0	0
$\beta / \beta^0 \times \beta / \beta^E$	$2fg$	$\frac{fg}{2}$	$\frac{fg}{2}$	$\frac{fg}{2}$	0	$\frac{fg}{2}$	0
$\beta / \beta^E \times \beta / \beta^E$	$g^2$	$\frac{g^2}{4}$	0	$\frac{g^2}{2}$	0	0	$\frac{g^2}{4}$

จากตารางข้างบนนี้ จะได้สมการผลต่างดังนี้

$$e_{n+1} = e_n^2 + e_n f_n + f_n g_n + \frac{f_n^2}{4} + \frac{g_n^2}{4}$$

$$f_{n+1} = e_n f_n + f_n g_n + \frac{f_n^2}{2}$$

$$g_{n+1} = f_n g_n + \frac{g_n^2}{2}$$

$$h_{n+1} = \frac{1}{4} f_n^2$$

$$i_{n+1} = f_n g_n$$

$$j_{n+1} = \frac{1}{4} g_n^2$$

โดยที่  $n$  เป็นรุ่นของบุตร

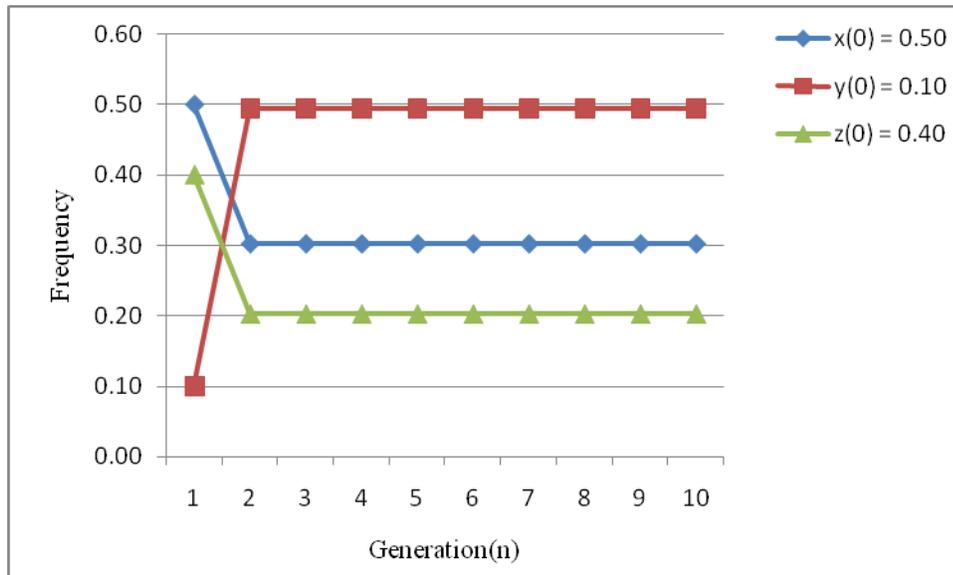
คณิตศาสตร์นำมาใช้กับหลายสาขาวิชา มีงานวิจัยจำนวนมากใช้แบบจำลองทางคณิตศาสตร์ที่ใช้ในการถ่ายทอดโรค วิทยาศาสตร์การถ่ายทอดทางพันธุกรรมหรือพันธุกรรมเกิดขึ้นในศตวรรษที่ 19 สมการความแตกต่างนี้ใช้ในการอธิบายความน่าจะเป็นของความถี่ในการเกิดโรคหาลัสซีเมียในประชากรรุ่นต่อไป

**ตัวอย่างการวิเคราะห์เชิงตัวเลขสำหรับแบบจำลองที่ 1**

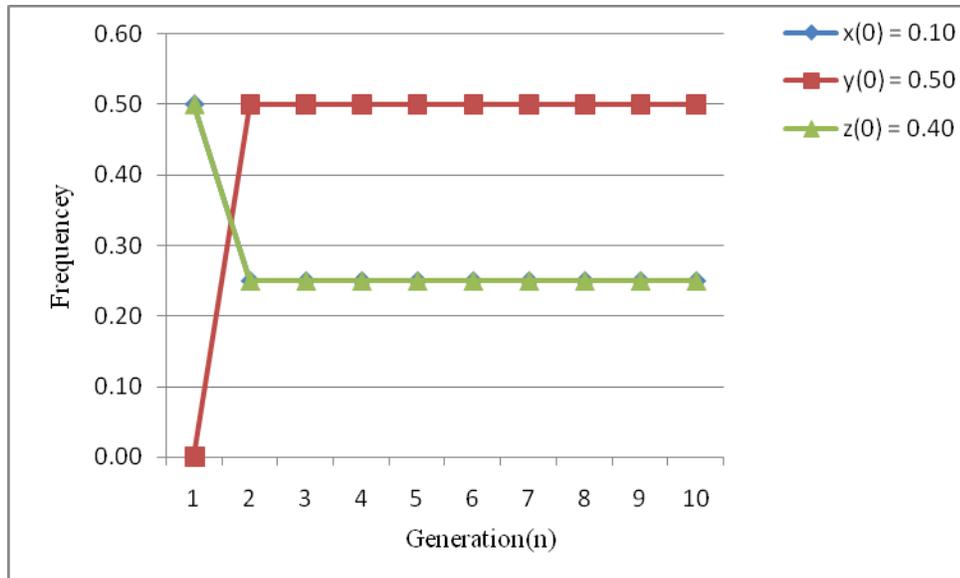
กรณีที่ 1 ให้  $x$  แทนสัดส่วนของยีน  $MM$

$y$  แทนสัดส่วนของยีน  $Mm$

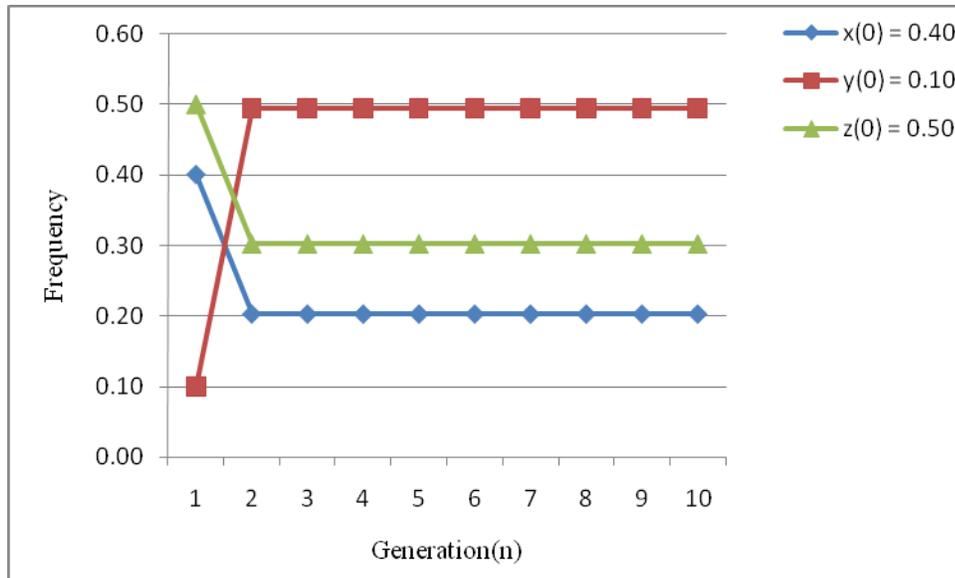
$z$  แทนสัดส่วนของยีน  $mm$



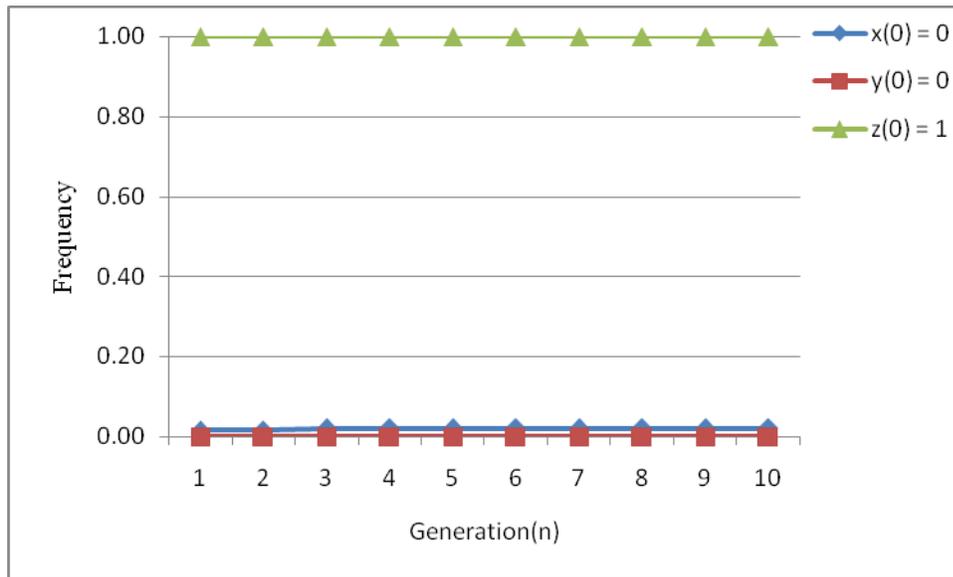
**รูปที่ 13** แสดงความถี่ของบุตรที่เกิดขึ้นกรณีที่มีบิดาและมารดามีสัดส่วนของยีน  $MM = 0.50$  สัดส่วนของยีน  $Mm = 0.10$  และสัดส่วนของยีน  $mm = 0.40$



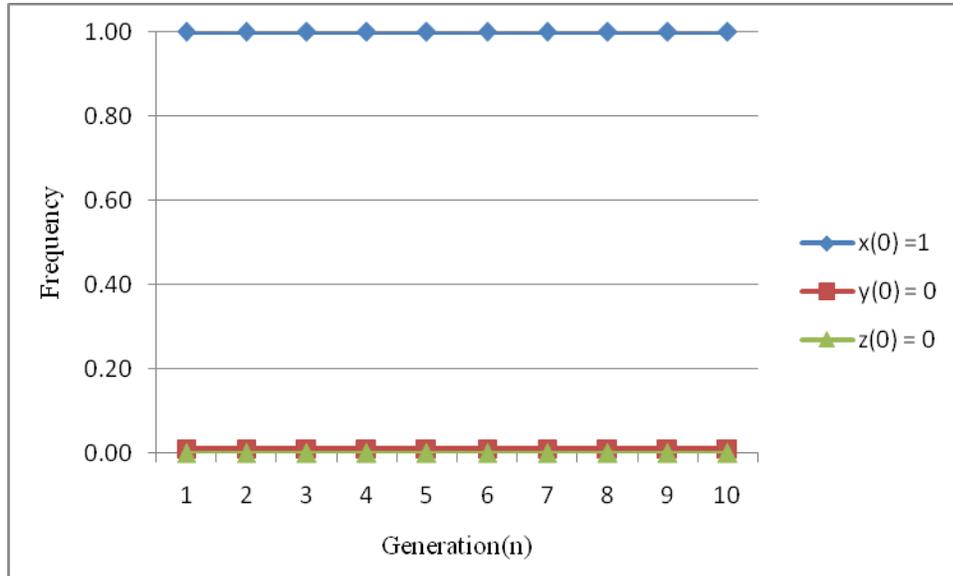
รูปที่ 14 แสดงความถี่ของบุตรที่เกิดขึ้นกรณีที่มีบิดาและมารดามีสัดส่วนของยีน  $MM = 0.10$  สัดส่วนของยีน  $Mm = 0.50$  และสัดส่วนของยีน  $mm = 0.40$



รูปที่ 15 แสดงความถี่ของบุตรที่เกิดขึ้นกรณีที่เป็นพาหะและมารดามีสัดส่วนของยีน  $MM = 0.40$  สัดส่วนของยีน  $Mm = 0.10$  และสัดส่วนของยีน  $mm = 0.50$



รูปที่ 16 แสดงความถี่ของบุตรที่เกิดขึ้นกรณีที่มีบิดาและมารดามีสัดส่วนของยีน  $MM = 0$  สัดส่วนของยีน  $Mm = 0$  และสัดส่วนของยีน  $mm = 1$



รูปที่ 17 แสดงความถี่ของบุตรที่เกิดขึ้นกรณีที่มีบิดาและมารดามีสัดส่วนของยีน  $MM = 1$  สัดส่วนของยีน  $Mm = 0$  และสัดส่วนของยีน  $mm = 0$

## บทที่ 5

### สรุป วิจารณ์ และเสนอแนะงานวิจัยในอนาคต

ในงานวิจัยฉบับนี้ได้ ศึกษาแบบจำลองทางคณิตศาสตร์เพื่อศึกษาความเสี่ยงของการเป็นโรคธาลัสซีเมียในประเทศไทย โดยมีแบบจำลอง 2 แบบคือ แบบที่ไม่พิจารณาชนิดของเชื้อธาลัสซีเมีย และที่พิจารณาชนิดของเชื้อธาลัสซีเมีย สมการผลต่างนำมาอธิบายความเสี่ยงของการเป็นโรคนี้โดยพิจารณาจากพันธุกรรมของบิดา มารดา ในแบบจำลองนี้เมื่อทราบสัดส่วนของยีนบิดาและมารดาที่เป็นโรคนี้หรือเป็นพาหะของโรคนี้ก็จะทำให้ทราบความเสี่ยงของบุตรที่เกิดมาว่าจะเป็นโรคนี้หรือเป็นพาหะของโรคนี้ ซึ่งจะเป็นประโยชน์ในการวางแผนการมีบุตรต่อไป ผลจากงานวิจัยนี้จะเป็นประโยชน์ในการลดการระบาดของโรคนี้

อย่างไรก็ตาม ในงานวิจัยชิ้นนี้ยังไม่ได้คำนึงถึงอายุ และปัจจัยอื่นๆที่อาจมีผลต่อโรคนี้งานวิจัยในอนาคตนั้นควรมีการคำนึงถึงอิทธิพลนี้

## เอกสารอ้างอิง

- [1] ต่อพงศ์ สงวนเสริมศรี และคณะ. ธาลัสซีเมีย คู่มือการวินิจฉัยทางห้องปฏิบัติการ. พิมพ์ครั้งที่ 1. กรุงเทพมหานคร: เครือข่าย งานธาลัสซีเมียและมูลนิธิโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียแห่งประเทศไทย 2541.
- [2] เพ็ญแข แดงสุวรรณ. โรคธาลัสซีเมีย. กรุงเทพฯ : ไกล่หมอ, 2548. มูลนิธิโลหิตจางธาลัสซีเมียแห่งประเทศไทย. ห้องสมุด กระทรวงสาธารณสุข.
- [3] โรคเลือดจางธาลัสซีเมีย Thalassemia (ออนไลน์) สืบค้นจาก: <http://www.thaiclinic.com/thalassemia.html>
- [4] เรื่องน่ารู้เกี่ยวกับโรคธาลัสซีเมีย (ออนไลน์) สืบค้นจาก: <http://www.si.mahidol.ac.th/sidoctor/e-pl/articledetail.asp>
- [5] การถ่ายทอดทางพันธุกรรมของโรคธาลัสซีเมีย (ออนไลน์) สืบค้นจาก: <http://biology.ipst.ac.th/index.php>
- [6] ผู้ที่เป็นพาหะของโรคธาลัสซีเมีย (ออนไลน์) สืบค้นจาก: [webdb.dmhc.moph.go.th](http://webdb.dmhc.moph.go.th)
- [7] ศูนย์ข้อมูลโรคติดเชื้อและพาหะนำโรค (ออนไลน์) สืบค้นจาก: [webdb.dmhc.moph.go.th/ifc\\_nih/a\\_nih\\_1\\_001c.asp?info\\_id](http://webdb.dmhc.moph.go.th/ifc_nih/a_nih_1_001c.asp?info_id)
- [8] ซีโมโกลบินอี(ออนไลน์) [www.thalassemia.or.th/magazine/17-2/tf-magazine-10-07.pdf](http://www.thalassemia.or.th/magazine/17-2/tf-magazine-10-07.pdf)
- [9] ประเวศ วะสี. ความรู้ทั่วไปเกี่ยวกับโรคติดเชื้อและพาหะนำโรคแลกเปลี่ยนประสพการณ์เกี่ยวกับโรคติดเชื้อ (ออนไลน์) สืบค้นจาก [http://webdb.dmhc.moph.go.th/ifc\\_nih/a\\_nih\\_1\\_001c.asp?info\\_id=403](http://webdb.dmhc.moph.go.th/ifc_nih/a_nih_1_001c.asp?info_id=403)
- [10] แอลฟาธาลัสซีเมีย (Alpha Thalassemia) (ออนไลน์) สืบค้นจาก [medinfo2.psu.ac.th/pathology/Education/Thal/Alpha.html](http://medinfo2.psu.ac.th/pathology/Education/Thal/Alpha.html)
- [11] Alpha-thalassemia(ออนไลน์) สืบค้นจาก: [www.thalassemia.or.th/magazine/20-3/tf-magazine-20-08.pdf](http://www.thalassemia.or.th/magazine/20-3/tf-magazine-20-08.pdf)
- [12] อุบัติการณ์ของธาลัสซีเมียและการถ่ายทอดทางพันธุกรรม(ออนไลน์) สืบค้นจาก [kanchanapisek.or.th/kp6/New/sub/book/book.php](http://kanchanapisek.or.th/kp6/New/sub/book/book.php)
- [13] โรคธาลัสซีเมีย(ออนไลน์) สืบค้นจาก: <http://www.healthkonthai.com>
- [14] อาการโรคธาลัสซีเมีย(ออนไลน์) สืบค้นจาก: [medinfo2.psu.ac.th/pathology/Education/Thal/Symptom.html](http://medinfo2.psu.ac.th/pathology/Education/Thal/Symptom.html)
- [15] Edelstein-Keshet L., Mathematical models in biology. 1 st ed. New York :

Random House, 1989.

[16] Hoffman JD., *Numerical Methods for Engineers and Scientists*, Sigapore: McGraw-Hill,

[17] ปราโมทย์ เดชะอำไพ และ นิพนธ์ วรรณโสภากย์. *ระเบียบวิธีเชิงตัวเลขในงานวิศวกรรม*. พิมพ์ครั้งที่ 8. กรุงเทพฯ : จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย, 2555.

[18] Sargolzaie N., Miri-Moghaddam E., A local equation for differential diagnosis of  $\beta$ -thalassemia trait and iron deficiency anemia by logistic regression analysis in Southeast Iran, *Hemoglobin*. 2014; 38(5): pp.355-8.

[19] Sirachainan N., et al., New Mathematical Formula for Differentiating Thalassemia Trait and Iron Deficiency Anemia in Thalassemia Prevalent Area: A study in Healthy School-Age Children, *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2014; 45(1): pp.174-182.

## ภาคผนวก ก

### ผลงานการวิจัย

1. พันธณี พงศ์สัมพันธ์, การสร้างแบบจำลองทางคณิตศาสตร์ของโรคธาลัสซีเมียในประเทศไทย (Mathematical Model Formulation of Thalassemia Disease in Thailand), การประชุมวิชาการงานวิจัยและพัฒนาเชิงประยุกต์ ครั้งที่ 9, 9th ECTI-CARD 2017, Chiang khan Thailand, 25-28 กรกฎาคม 2017, หน้า 677-680.
2. P.Pongsumpun, Difference Equations for the Transmission of Beta Thalassemia, The 6<sup>th</sup> 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.



Available online at [www.buuconference.buu.ac.th](http://www.buuconference.buu.ac.th)

The 6<sup>th</sup> Burapha University International Conference 2017

*"Creativity, Innovation, and Smart Culture for the Better Society"*

OTP-054-10



## Difference Equations for the Transmission of Beta Thalassemia

P.Pongsumpun

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

Email: [kppuntan@kmitl.ac.th](mailto:kppuntan@kmitl.ac.th)

---

### Abstract

The inherited blood disorder in which the body makes an abnormal form of hemoglobin is called as Thalassemia. Hemoglobin is protein molecule that carries oxygen. Anemia is the results from excessive destruction of red blood cells which can make people have not normal and healthy red blood cells. Thalassemia is inherited. If at least one of parents be a carrier of the disease, then the offspring may be thalassemia. There are two main types of thalassemia, alpha thalassemia and beta thalassemia. In this study, we use the knowledge of inherited theory to formulate the difference equations for describing the transmission of Beta Thalassemia. The results of this study can predict the number of Beta Thalassemia persons.

© 2017 Published by Burapha University.

*Keywords:* Difference equations ,hemoglobin, inherite, thalassemia;

---

## 1. Introduction

Thalassemia is a group of inherited diseases of the blood that affect the ability of people to produce hemoglobin. Hemoglobin is a protein in red blood cells. It carries oxygen and nutrients to cells in the body. Worldwide, there are about 100,000 babies are born with severe forms of thalassemia per year. It can be found in people of Italian, Greek, Middle Eastern, Southern Asian and African Ancestry [National human genome research institute, 2013]. Different lack part of an oxygen-carrying protein in the red blood cells can make the different two types of Thalassemia. There are two different types of Thalassemia, called as beta thalassemia and alpha thalassemia. The people with alpha thalassemia have milder form of the disease. The degree is varying with the occurrence of anemia. The most severe form of alpha thalassemia can be occurred in Southeast Asian, Chinese and Filipino ancestry, results in newborn death. The symptoms of thalassemia major generally appear before a child's second birthday. The signs and symptoms are fussiness, paleness, appetite, failure to thrive, jaundice, enlarged organs. Thalassemia intermediate is a less severe form of beta-thalassemia. There is no need of blood transfusion for people with thalassemia intermediate. Alpha-thalassemia also has two serious types, which are hemoglobin H and hydrops fetalis. Hemoglobin H can cause bone issues. The cheeks, forehead, and jaw may all overgrow. Moreover, hemoglobin H disease can cause jaundice, which is a yellowing of the skin or the whites of the eyes, an extremely enlarged spleen and malnourishment. Hydrops fetalis is the most severe form of thalassemia. It happens before birth. Most people with this condition are either born or die shortly after born [Holm and Cherney .2017]. There are about 1 percent of Thai human who can be thalassemia disease. Almost 50,000 pregnancies are at risk for having an affected fetus per year. Both alpha thalassemia and beta thalassemia, including hemoglobins E and Constant Spring, are found in Thailand. This disease can be found varies from region to region and different ethnic groups. The people who carriers of at least one of the abnormal genes are about 30-40% of the population [Panich, Pornpatkul and W.Sriroongrueng, 1992]. In 2013, Lee et al. developed a model for human beta thalassemia by knocking down beta-globin gene and protein expression in cultured CD34+ cells obtained from healthy human [Lee et al., 2013]. In 2016, we analyzed the difference equations for describing population genetics [Pongsumpun, 2016]. Mathematical models are used for describing the transmission of many diseases. Recently, we formulated the zika virus transmission model and standard dynamical modeling method is used for analysis our model [Lamwong and Pongsumpun, 2017]. Then, the transmission model of dengue disease is analyzed with the numerical solutions to see the different situations [Sungchasi and Pongsumpun, 2017]. After that, we apply the differential equations with the transmission of respiratory diseases [Pongsumpun, 2017]. In this paper, we describe the transmission of beta thalassemia by formulating the difference equations. The results should be the way for predicting the number of thalassemia cases of the next generations.

## 2. Mathematical model

We define the variables for each type of population as in table 1:

Table 1: The definitions of variables for our difference equations.

Variables/parameters	Definitions
$\beta / \beta$	Healthy person
$\beta / \beta^0 = \beta^0 / \beta$	$\beta$ -thalassemia carrier person
$\beta / \beta^E = \beta^E / \beta$	$\beta$ -thalassemia Haemoglobin E carrier person

Proceedings of the Burapha University International Conference 2017, 3-4 August 2017, Bangsaen, Chonburi, Thailand

$\beta^o / \beta^o$	Homozygous $\beta$ -thalassemia carrier person
$\beta^o / \beta^E = \beta^E / \beta^o$	$\beta$ -thalassemia / Haemoglobin E carrier person
$\beta^E / \beta^E$	Homozygous / Haemoglobin E carrier person
e	Fraction of population for $\beta / \beta$ person
f	Fraction of population for $\beta / \beta^o$ person
g	Fraction of population for $\beta / \beta^E$ person
h	Fraction of population for $\beta^o / \beta^o$ person
i	Fraction of population for $\beta^o / \beta^E$ person
j	Fraction of population for $\beta^E / \beta^E$ person

Table2: The gene frequency of offspring for  $\beta$ -thalassemia from the normal person and carrier person

Gene Gene frequency(%)			Father		
			$\beta / \beta$	$\beta / \beta^o$	$\beta / \beta^E$
			e	f	g
Mother	$\beta / \beta$	e	$e^2$	ef	eg
	$\beta / \beta^o$	f	fe	$f^2$	fg
	$\beta / \beta^E$	g	ge	gf	$g^2$

We denote symbols as in this table:

Table 3 : The symbols for each type of population

Symbol	Meaning
☺	Healthy person
☹	$\beta$ -thalassemia carrier person
☹	$\beta$ -thalassemia patient

The classification of Beta Thalassemia is considered from the characteristics of father and mother. Thus, we consider 6 cases by considering the normal and carrier persons as follows:

**Case 1** Father and mother are healthy persons.

**Case 2** Father or mother is healthy person and another is  $\beta$ -thalassemia carrier person.

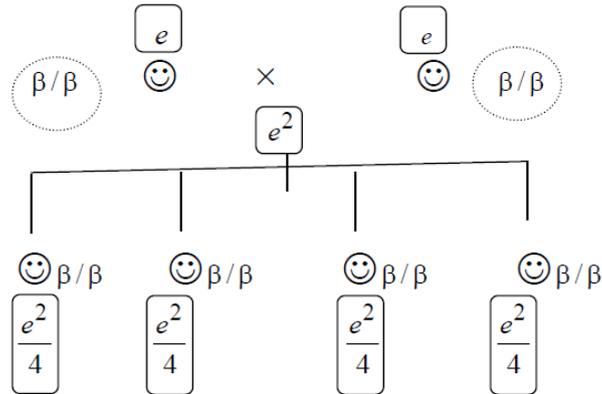
**Case 3** Father or mother is healthy person and another is  $\beta$ -thalassemia Haemoglobin E carrier person.

**Case 4** Both of father and mother are  $\beta$ -thalassemia carrier persons.

**Case 5** Father or mother is  $\beta$ -thalassemia and another is  $\beta$ -thalassemia Haemoglobin E carrier person.

**Case 6** Both of father and mother are  $\beta$ -thalassemia Haemoglobin E carrier persons.

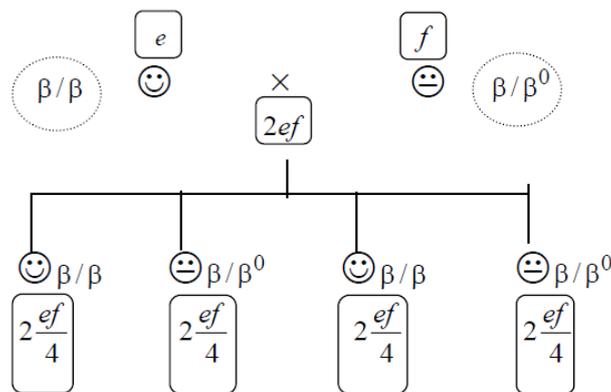
**Case 1** Father and mother are healthy persons



**Fig.1.**Offspring frequency for the case of both father and mother are healthy persons. We can see that the percentage of offspring to be healthy persons is 100%.

**Case 2** Father or mother is healthy person and the another is  $\beta$ -thalassemia carrier person.

We consider for 2 sub-cases 1) Suppose the gene frequency of father is  $e$  and mother is  $f$ , then we can have the frequency of offspring is  $ef$  2) Suppose the gene frequency of mother is  $e$  and father is  $f$ , then we can have the frequency of offspring is  $fe$ . Because  $ef = fe$ , thus, the total frequency in this case is  $ef + fe = 2ef$ .

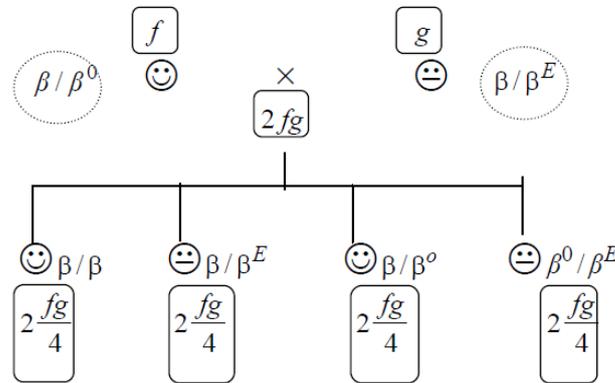


**Fig.2.**Offspring frequency for the case of father or mother is healthy person and the another is  $\beta$ -thalassemia carrier person. For each pregnancy, percentage of each offspring to be thalassemia carrier is 50%.

**Case 3** Father or mother is healthy person and the another is  $\beta$ -thalassemia haemoglobin E carrier person. We

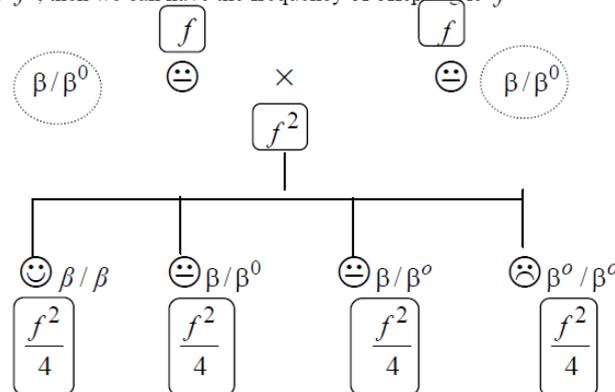
*Proceedings of the Burapha University International Conference 2017, 3-4 August 2017, Bangsaen, Chonburi, Thailand*

consider for 2 sub-cases. 1) Suppose the gene frequency of father is  $e$  and mother is  $g$ , then we can have the frequency of offspring is  $eg$  2) Suppose the gene frequency of father is  $g$  and mother is  $e$ , then we can have the frequency of offspring is  $ge$ . Because  $eg = ge$ , thus, the total frequency in this case is  $eg + ge = 2eg$ .



**Fig.3.**Offspring frequency for the case of father or mother is healthy person and the another is  $\beta$ -thalassemia haemoglobin E carrier person. For each pregnancy, percentage of each offspring to be thalassaemia carrier is 50%.

**Case 4** Father and mother are  $\beta$ -thalassaemia carrier persons. In this case, we suppose the gene frequency of father is  $f$  and mother is  $f$ , then we can have the frequency of offspring is  $f^2$

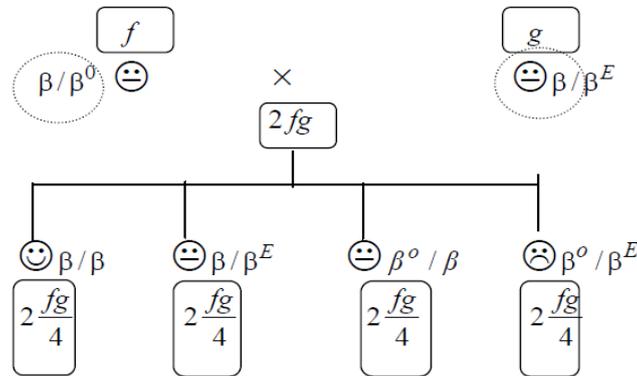


**Fig. 4.**Offspring frequency for the case of both father and mother are thalassaemia patients. Each pregnancy, probability of offspring to be healthy persons are 25%, 50% are carrier persons, 25% are  $\beta$ -thalassaemia patients.

**Case 5** Father or mother is  $\beta$ -thalassaemia and the another is  $\beta$ -thalassaemia Haemoglobin E carrier person. In this case, we consider for 2 sub-cases. 1) Suppose the gene frequency of father is  $f$  and mother is  $g$ , then we

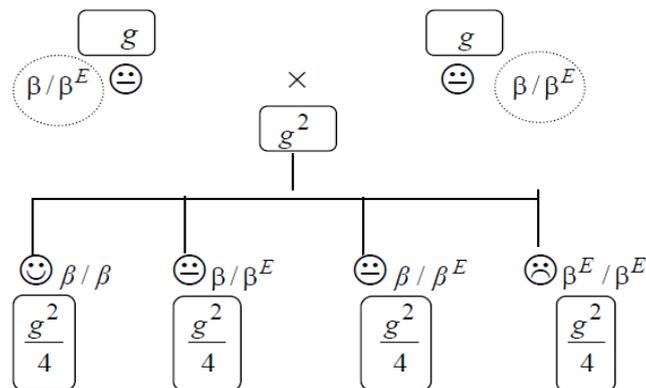
*Proceedings of the Burapha University International Conference 2017, 3-4 August 2017, Bangsaen, Chonburi, Thailand*

can have the frequency of offspring is  $fg$ . 2) Suppose the gene frequency of father is  $g$  and mother is  $f$ , then we can have the frequency of offspring is  $gf$ . Because  $fg = gf$ , thus, the total frequency in this case is  $fg + gf = 2fg$ .



**Fig. 5.** Offspring frequency for the case of father or mother is  $\beta$ -thalassemia carrier person and the another is  $\beta$ -thalassemia haemoglobin E carrier person. For each pregnancy, percentage of each offspring to be healthy persons is 25%, 50% are carrier persons, 25% are  $\beta$ -thalassemia patients.

**Case 6** Both of father and mother are  $\beta$ -thalassemia Haemoglobin E carrier persons. In this case, we suppose the gene frequency of father is  $g$  and mother is  $g$ , then we can have the frequency of offspring is  $g^2$



**Fig.6.** Offspring frequency for the case of father and mother are  $\beta$ -thalassemia Haemoglobin E carrier persons. For each pregnancy, percentage of each offspring to be healthy persons is 25%. Percentage of each offspring to be  $\beta$ -thalassemia Haemoglobin E carrier persons are 50%. Percentage of each offspring to be  $\beta$ -

thalassemia carrier persons is 25%.

**Table 4 : Offspring frequencies.**

Type of gene	Gene frequency	Offspring frequencies					
		$\beta / \beta$	$\beta / \beta^0$	$\beta / \beta^E$	$\beta^0 / \beta^0$	$\beta^0 / \beta^E$	$\beta^E / \beta^E$
$\beta / \beta \times \beta / \beta$	$e^2$	$e^2$	0	0	0	0	0
$\beta / \beta \times \beta / \beta^0$	$2ef$	$ef$	$ef$	0	0	0	0
$\beta / \beta^0 \times \beta / \beta^E$	$2fg$	$\frac{fg}{2}$	$\frac{fg}{2}$	$\frac{fg}{2}$	0	$\frac{fg}{2}$	0
$\beta / \beta^0 \times \beta / \beta^0$	$f^2$	$\frac{f^2}{4}$	$\frac{f^2}{2}$	0	$\frac{f^2}{4}$	0	0
$\beta / \beta^0 \times \beta / \beta^E$	$2fg$	$\frac{fg}{2}$	$\frac{fg}{2}$	$\frac{fg}{2}$	0	$\frac{fg}{2}$	0
$\beta / \beta^E \times \beta / \beta^E$	$g^2$	$\frac{g^2}{4}$	0	$\frac{g^2}{2}$	0	0	$\frac{g^2}{4}$

From the above table, we can have the difference equations for each type of genotype as follows:

$$e_{n+1} = e_n^2 + e_n f_n + f_n g_n + \frac{f_n^2}{4} + \frac{g_n^2}{4}$$

$$f_{n+1} = e_n f_n + f_n g_n + \frac{f_n^2}{2}$$

$$g_{n+1} = f_n g_n + \frac{g_n^2}{2}$$

$$h_{n+1} = \frac{1}{4} f_n^2$$

*Proceedings of the Burapha University International Conference 2017, 3-4 August 2017, Bangsaen, Chonburi, Thailand*

$$i_{n+1} = f_n g_n$$

$$j_{n+1} = \frac{1}{4} g_n^2 \text{ where } n \text{ is the generation, } e_n, f_n, g_n, h_n, i_n, j_n \text{ are defined in section 2.}$$

## Conclusion

Mathematics is applied to many fields. There are many research using mathematical models applied to the transmission of the disease. The science of heredity or genetics was originated in the 19th century. Beta thalassemia can transmit between human by heredity. The difference equations are used to describe how population reproduce to their offspring. The results of this paper should be the way for predicting the thalassemia cases for offspring.

## Acknowledgements

The author would like to thank faculty of Science, King Mongkut's Institute of Technology Ladkrabang for financial support.

## References

- Holm, G. and Cherney, K., Thalassemia, available from [https://www.genome.gov/10001221/learning-about-thalassemia/](http://www.healthline.com/desktop-article/thalassemia?m=0&variation=nolb&lazyloadscrolldepth=40&stickytime1=3&stickytmr=tmr22,tmr23,tmr24&stickydepthtmr={%22tmr22%22:25,%22tmr23%22:%2025,%22tmr24%22:%2025}&lazyloadviewportperad=tmr27:400/tmr28:400/tmr29:400/tmr30:%20400/tmr31:400/tmr32:400/tmr33:400/tmr34:400/tmr35:400/tmr36:400/tmr37:400/tmr38:400/tmr39:400/tmr40:400&rw2, 2017.</a></p>
<p>Lamwong, J., Pongsumpun, P., 2017. The Zika Virus Transmission Model, <i>International Journal of Bioscience, Biochemistry and Bioinformatics</i> 7(2), p.66-73.</p>
<p>National human genome research institute, 2013. Learning About Thalassemia, available from <a href=).
- Pongsumpun, P., 2016. Analysis of Difference Equations for Population Genetics, *KMITL Science and Technology Journal* 16(2), p.12-19.
- Pongsumpun, P., 2017. Simple Model for Respiratory Diseases, *International Journal of Bioscience, Biochemistry and Bioinformatics* 7(2), p.118-124.
- Sungchait, R., Pongsumpun, P., 2017. Numerical Analysis of the Transmission Model of Dengue on SEIR Model, *International Journal of Bioscience, Biochemistry and Bioinformatics* 7(2), p.93-101.
- Panich, V., Pornpatkul, M. and Sriroongrueng, W., 1992. The problem of thalassemia in Thailand., *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2, p.1-6.
- Lee, T., Kim, K.S., Byrnes, C., Vasconcellos, J.F., Noh, S.J., Rabel, A., Emily, Meier, R. and Miller, L.J., 2013. A Synthetic Model of Human Beta-Thalassemia Erythropoiesis Using CD34+ Cells from Healthy Adult Donors, *PLOS ONE* 8(7), p.1-7.

บทความวิจัย

การประชุมวิชาการ งานวิจัยและพัฒนาเชิงประยุกต์ ครั้งที่ 9

9<sup>th</sup>ECTI-CARD 2017, Chiang Khan Thailand

การสร้างแบบจำลองทางคณิตศาสตร์ของ โรคธาลัสซีเมียในประเทศไทย  
 Mathematical Model Formulation of Thalassemia Disease in Thailand

พันธณี พงศ์สัมพันธ์

ภาควิชาคณิตศาสตร์ คณะวิทยาศาสตร์ สถาบันเทคโนโลยีพระจอมเกล้าเจ้าคุณทหารลาดกระบัง

ถนนฉลองกรุง เขตลาดกระบัง จังหวัดกรุงเทพฯ E-mail: kppuntan@kmitl.ac.th

**บทคัดย่อ**

บทความฉบับนี้ได้จัดทำขึ้นเพื่อใช้เป็นแนวทางในการลดแนวโน้มของจำนวนผู้ที่ป่วยเป็นโรคธาลัสซีเมียในประเทศไทย ผู้จัดทำได้ประยุกต์ใช้องค์ความรู้ทางคณิตศาสตร์มาสร้างแบบจำลองทางคณิตศาสตร์ขึ้นเพื่อเป็นประโยชน์ต่อการลดการระบาดของโรคทางพันธุกรรมชนิดนี้ การสร้างแบบจำลองทางคณิตศาสตร์นี้ได้จากการศึกษากลไกการจับคู่กันของยีนที่ทำให้เกิดโรคธาลัสซีเมีย และผลเฉลยเชิงตัวเลขได้นำมาแสดงเพื่อใช้เป็นแนวทางหาวิธีการลดจำนวนผู้ป่วยโรคธาลัสซีเมียในประเทศไทย

คำสำคัญ: แบบจำลองทางคณิตศาสตร์, โรคธาลัสซีเมีย, โรคทางพันธุกรรม

**Abstract**

The purpose of this article is to decrease the trend of Thalassemia disease in Thailand. We apply the mathematical knowledge for finding the appropriated model. This will be helpful for reducing genetic disease in Thailand. The mathematical model is created by learning mechanism of genetic transmission of Thalassemia disease. The numerical results are shown to be the way for decreasing the cases of Thalassemia disease in Thailand.

Keywords: Mathematical model, Thalassemia, Genetic disease

**1. บทนำ**

โรคธาลัสซีเมีย (Thalassaemia) เป็นโรคเลือดจางที่มีสาเหตุมาจากความผิดปกติทางพันธุกรรม ทำให้มีการสร้างโปรตีนที่เป็นส่วนสำคัญของเม็ดเลือดผิดปกติ จึงทำให้เม็ดเลือดแดงมีอายุสั้นกว่าปกติ แดงง่าย และถูกทำลายง่าย ผู้ป่วยที่เป็นโรคนี้จึงมีเลือดจางสามารถพบได้ทั้งหญิงและชายปริมาณเท่าๆ กัน โรคนี้ถ่ายทอดมาจากพ่อ และแม่ทางพันธุกรรม [1-2] โรคนี้พบได้ทั่วโลก และพบมากในประเทศไทย เมื่อบุตรได้รับการถ่ายทอดจะทำให้มีการสร้างฮีโมโกลบินที่ผิดปกติส่งผลให้เม็ดเลือดแดงแตกง่าย และมีอายุสั้นลง ซึ่งเป็นสาเหตุทำให้ผู้ป่วยเกิดภาวะ

ซิดหรือมีโลหิตจางเรื้อรัง ระดับความรุนแรงของโรคนี้จะแตกต่างกันโดยที่หากผู้ป่วยอาการรุนแรงจะมีอาการซิด ตาเหลือง ตับโต ม้ามโต ใบหน้าเปลี่ยน คั่งงอกบนใบหน้า กะโหลกศีรษะหนา โหนกแก้มสูง คางและขากรรไกรกว้าง ฟันบนยื่น กระดูกบางเปราะง่าย ผิวหนังดำคล้ำ ร่างกายเจริญเติบโตช้ากว่าปกติ ในบางรายอาจมีอาการรุนแรงมาจนถึงขั้นเสียชีวิตตั้งแต่อยู่ในครรภ์หรือหลังคลอดภายใน 24 ชั่วโมงได้ [3] การถ่ายทอดทางพันธุกรรมเกิดขึ้นเนื่องจากยีนที่ควบคุมการสร้างฮีโมโกลบินที่มีเป็นคู่กันเกิดการผิดปกติ โดยคนที่มียีนการสร้างฮีโมโกลบินผิดปกติเพียงข้างเดียวจะไม่แสดงอาการของโรคแต่ยังคงมียีนผิดปกติแฝงอยู่ ซึ่งเรียกว่าเป็นพาหะ (thalassaemia trait หรือ thalassemia carrier) การเป็นพาหะนี้สามารถถ่ายทอดไปสู่บุตรหลานได้ โดยมีอัตราร้อยละ 30-40 คือประมาณ 20-25 ล้านคน โดยประเทศไทยพบผู้ป่วยโรคนี้ร้อยละ 1 หรือประมาณ 6 แสนคน เมื่อคนที่เป็นพาหะแต่งงานกันและพบยีนผิดปกติร่วมกัน ก็อาจมีบุตรที่เกิดโรคนี้ได้ โรคธาลัสซีเมียในประเทศไทยมีมากกว่า 60 ชนิดเป็นโรคกรรมพันธุ์ที่เป็นตลอดชีวิต ที่พบมี 2 ชนิด คือแอลฟาและเบต้าธาลัสซีเมีย มีความรุนแรงของโรคที่แตกต่างกันตั้งแต่ มีอาการน้อยมากจนถึงรุนแรงมาจนถึงขั้นเสียชีวิตในวัยแรกเกิด วัยเด็ก ผู้ป่วยธาลัสซีเมียชนิดเดียวกันยังมีความรุนแรงของโรคคล้ายคลึงกัน คนไทยทางภาคตะวันออกเฉียงเหนือพบได้บ่อยกว่าภาคอื่น คนเหล่านี้ถ้าไปแต่งงานกับผู้ที่มียีนแฝงแต่ละครั้งของการมีครรภ์ ก็มีโอกาสที่บุตรจะเป็นธาลัสซีเมีย ได้ 25% [4] Fisher, Haldane, and Wright เป็นผู้ริเริ่มการประยุกต์ใช้ความรู้ทางแบบจำลองคณิตศาสตร์กับพันธุกรรม [5-6] หลังจากนั้นพบงานวิจัยทางด้านนี้เพิ่มขึ้น [7-8] ในงานวิจัยฉบับนี้นำเสนอแบบจำลองทางคณิตศาสตร์ของโรคธาลัสซีเมีย โดยพิจารณาความเสี่ยงของการเป็นโรคนี้และนำเสนอความน่าจะเป็นที่บุตรสามารถเป็นโรคนี้จากการถ่ายทอดทางพันธุกรรม

**2. แบบจำลองทางคณิตศาสตร์**

ในบทความนี้พิจารณาการสร้างแบบจำลองของประชากรโดยพิจารณา ความเสี่ยงในการถ่ายทอดทางพันธุกรรมของโรคธาลัสซีเมีย กำหนดให้หน่วยพันธุกรรมหรือยีน (gene) แทนโดย

9<sup>th</sup>ECTI-CARD 2017 "การประชุมประยุกต์ใช้เทคโนโลยีเพื่อตอบสนองท้องถิ่นและภาคอุตสาหกรรม"

บทความวิจัย  
การประชุมวิชาการ งานวิจัยและพัฒนาเชิงประยุกต์ ครั้งที่ 9  
9<sup>th</sup>ECTI-CARD 2017, Chiang Khan Thailand

- MM แทน คนปกติ
- Mm แทน คนที่เป็นพาหะของโรคธาลัสซีเมีย; Mm เท่ากับ mM
- mm แทน คนที่เป็นโรคธาลัสซีเมีย และ
- a แทนสัดส่วนของยีน MM
- b แทนสัดส่วนของยีน Mm
- c แทนสัดส่วนของยีน mm

ตารางที่ 1 ตารางลักษณะทางพันธุกรรม

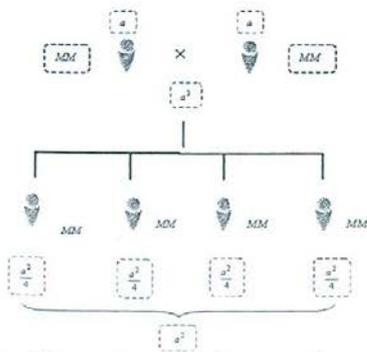
ลักษณะทางพันธุกรรม		บิดา			
		MM	Mm	mm	
สัดส่วน		a	b	c	
ของยีน%					
มารดา	MM	a	a <sup>2</sup>	ab	ac
	Mm	b	ba	b <sup>2</sup>	bc
	mm	c	ca	cb	c <sup>2</sup>

ตารางที่ 1 สามารถอธิบายโดยแผนภาพแสดงความเชื่อมโยงการถ่ายทอดทางพันธุกรรมของโรคธาลัสซีเมีย

- กำหนดสัญลักษณ์ดังนี้
- แทน คนปกติ
  - แทน คนที่เป็นพาหะของโรคธาลัสซีเมีย
  - แทน คนที่เป็นโรคธาลัสซีเมีย

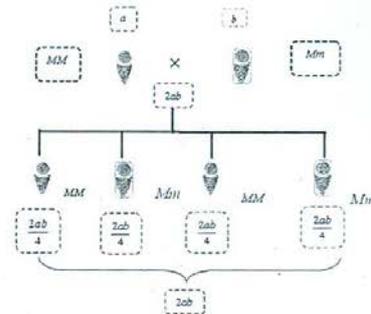
โดยพิจารณาเป็นกรณีได้ ดังนี้

กรณีที่ 1 กรณีที่บิดา และมารดาปกติทั้งคู่ สำหรับกรณีนี้ให้ ยีนบิดา คือ x และยีนมารดา คือ a ดังนั้น การจับคู่ของยีนบิดาและมารดา จะได้ a<sup>2</sup>



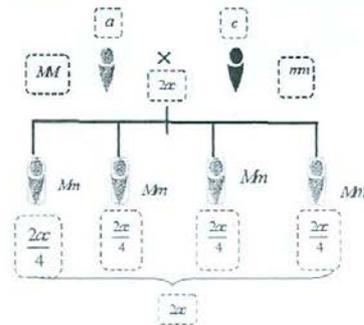
รูปที่ 1 กรณีที่ทั้งบิดาและมารดาปกติทั้งคู่ ในการตั้งครกแต่ละครั้ง โอกาสที่บุตรจะเป็นปกติ เท่ากับร้อยละ 100 ในกรณีนี้จึงไม่มีบุตรที่ป่วยเป็นพาหะของโรคธาลัสซีเมีย และไม่มีบุตรที่เป็นโรคธาลัสซีเมีย

กรณีที่ 2 กรณีที่บิดา หรือมารดาปกติ และอีกฝ่ายเป็นพาหะธาลัสซีเมียเพียงคนเดียว สำหรับกรณีนี้สามารถคิดได้ 2 กรณี คือ กรณีแรกให้ ยีนบิดา คือ a และยีนมารดา คือ b จะได้การจับคู่ของยีนบิดาและมารดา ab อีกกรณีคือ ให้ ยีนบิดา คือ b และยีนมารดา คือ a จะได้การจับคู่ของยีนบิดาและมารดา ba ซึ่ง  $ab = ba$  ดังนั้น การจับคู่ของยีนบิดาและมารดา จะได้  $ab + ba = 2ab$



รูปที่ 2 กรณีที่บิดา หรือมารดาปกติ และอีกฝ่ายเป็นพาหะธาลัสซีเมียเพียงคนเดียว (ปกติ 1 คน เป็นพาหะ 1 คน) ในการตั้งครกแต่ละครั้งโอกาสที่จะมีบุตรปกติเท่ากับร้อยละ 50 หรือ 2 ใน 4 ของการตั้งครกแต่ละครั้งโอกาสที่บุตรจะเป็นพาหะของโรคธาลัสซีเมียเท่ากับ ร้อยละ 50 หรือ 2 ใน 4

กรณีที่ 3 กรณีที่บิดาปกติ หรือมารดาปกติ และอีกฝ่ายเป็นโรคธาลัสซีเมียเพียงคนเดียว สำหรับกรณีนี้สามารถคิดได้ 2 กรณี คือ กรณีแรกให้ ยีนบิดา คือ a และยีนมารดา คือ c จะได้การจับคู่ของยีนบิดาและมารดา ac อีกกรณีคือ ให้ยีนบิดา คือ c และยีนมารดา คือ a จะได้การจับคู่ของยีนบิดาและมารดา ca ซึ่ง  $ac = ca$  ดังนั้น การจับคู่ของยีนบิดาและมารดา จะได้  $ac + ca = 2ac$



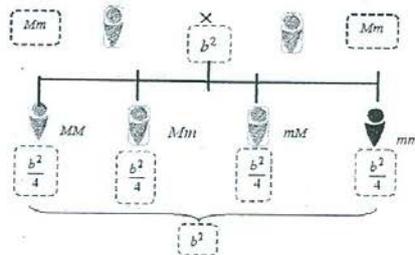
รูปที่ 3 กรณีที่บิดาปกติ หรือมารดาปกติ และอีกฝ่ายเป็นโรคธาลัสซีเมียเพียงคนเดียว (ปกติ 1 คนเป็นโรค 1 คน) ในการตั้งครกแต่ละครั้งบุตร

บทความวิจัย

การประชุมวิชาการ งานวิจัยและพัฒนาเชิงประยุกต์ ครั้งที่ 9  
9<sup>th</sup>ECTI-CARD 2017, Chiang Khan Thailand

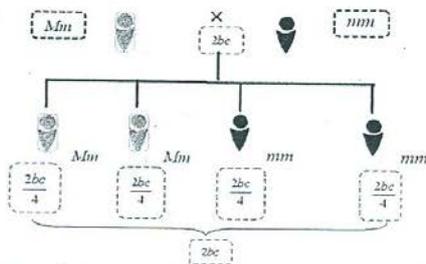
ทุกคนจะเป็นพาหะเท่ากับร้อยละ 100 ในกรณีนี้จึงไม่มีบุตรที่ป่วยเป็นโรคธาลัสซีเมีย และไม่มีบุตรที่เป็นปกติด้วย

กรณีที่ 4 กรณีที่บิดา และมารดาเป็นพาหะของโรคธาลัสซีเมียทั้งคู่ สำหรับกรณีนี้ให้ฮีนบีดา คือ  $b$  และฮีนมารดา คือ  $b$  ดังนั้น การจับคู่ของฮีนบีดาและมารดา จะได้  $b^2$



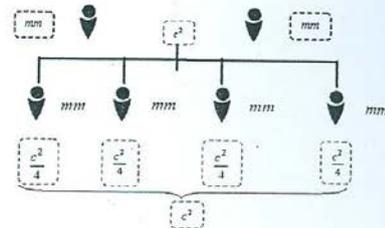
รูปที่ 4 กรณีที่บิดา และมารดาเป็นพาหะของโรคธาลัสซีเมียทั้งคู่ ในการตั้งครภ์แต่ละครั้งโอกาสที่บุตรจะเป็นปกติ เท่ากับ ร้อยละ 25 หรือ 1 ใน 4 ในการตั้งครภ์แต่ละครั้งโอกาสที่บุตรจะเป็นพาหะ เท่ากับ ร้อยละ 50 หรือ 2 ใน 4 ในการตั้งครภ์แต่ละครั้งโอกาสที่จะมีบุตรจะเป็นโรคธาลัสซีเมียเท่ากับ ร้อยละ 25 หรือ 1 ใน 4

กรณีที่ 5 กรณีที่บิดา หรือมารดาเป็นพาหะของโรคธาลัสซีเมีย และอีกฝ่ายเป็นโรคธาลัสซีเมียเพียงคนเดียว สำหรับกรณีนี้สามารถคิดได้ 2 กรณี คือ กรณีแรกให้ ฮีนบีดา คือ  $b$  และฮีนมารดา คือ  $c$  จะได้การจับคู่ของฮีนบีดาและมารดา  $bc$  กรณีที่ 2 ให้ ฮีนบีดา คือ  $c$  และฮีนมารดา คือ  $b$  จะได้การจับคู่ของฮีนบีดาและมารดา  $cb$  ซึ่ง  $bc = cb$  ดังนั้น การจับคู่ของฮีนบีดาและมารดา จะได้  $bc + cb = 2bc$



รูปที่ 5 กรณีที่บิดา หรือมารดาเป็นพาหะของโรคธาลัสซีเมีย และอีกฝ่ายเป็นโรคธาลัสซีเมียเพียงคนเดียว(เป็นพาหะ 1 คน เป็นโรค 1 คน) ในการตั้งครภ์แต่ละครั้งโอกาสที่บุตรจะป่วยเป็นโรคเท่ากับร้อยละ 50 หรือ 1 ใน 2 ในการตั้งครภ์แต่ละครั้งโอกาสที่บุตรจะเป็นพาหะเท่ากับร้อยละ 50 หรือ 1 ใน 2 ในกรณีนี้จึงไม่มีบุตรที่เป็นปกติเลย

กรณีที่ 6 กรณีที่บิดา และมารดาเป็นโรคธาลัสซีเมียทั้งคู่ สำหรับกรณีนี้ให้ฮีนบีดา คือ  $c$  และฮีนมารดา คือ  $c$  ดังนั้น การจับคู่ของฮีนบีดาและมารดา จะได้  $c^2$



รูปที่ 6 กรณีที่บิดา และมารดาเป็นโรคธาลัสซีเมียทั้งคู่ ในการตั้งครภ์แต่ละครั้งบุตรทุกคนจะป่วยเป็นโรคธาลัสซีเมียเท่ากับ ร้อยละ 100 ในกรณีนี้จึงไม่มีบุตรที่เป็นปกติเลย

ตารางที่ 2 สัดส่วนของพันธุกรรมในรุ่นลูก

ชนิดฮีนของบิดา-มารดา	ผลรวมสัดส่วนของฮีน	สัดส่วนของลักษณะทางพันธุกรรมในรุ่นลูก		
		MM	Mm	mm
MM × MM	$a^2$	$a^2$	0	0
MM × Mm	$2ab$	$ab$	$ab$	0
MM × mm	$2ac$	0	$2ac$	0
Mm × Mm	$b^2$	$b^2/4$	$b^2/2$	$b^2/4$
Mm × mm	$2bc$	0	$bc$	$bc$
mm × mm	$c^2$	0	0	$c^2$
ผลลัพธ์		$a^2 + ab + b^2/4$	$ab + 2ac + b^2/2 + bc$	$b^2/4 + bc + c^2$

จากตารางที่ 2 นำมาเขียนแบบจำลองได้ ดังนี้

$$a_{n+1} = a_n^2 + a_n b_n + \frac{b_n^2}{4},$$

$$b_{n+1} = a_n b_n + 2a_n c_n + \frac{b_n^2}{2} + b_n c_n, \quad (1)$$

$$c_{n+1} = \frac{b_n^2}{4} + b_n c_n + c_n^2$$

บทความวิจัย  
การประชุมวิชาการ งานวิจัยและพัฒนาเชิงประยุกต์ ครั้งที่ 9  
9<sup>th</sup> ECTI-CARD 2017, Chiang Khan Thailand

โดยที่  $a_n + b_n + c_n = 1$  และ  $n$  แทน ประชากรรุ่นที่  $n$   
( $n = 0, 1, 2, \dots$ )

3. ผลเฉลยเชิงตัวเลข

ในหัวข้อนี้แสดงการประยุกต์ระบบสมการ (1) กับการเกิดโรคธาลัสซีเมีย ที่พิจารณากรณีต่างๆดังนี้

กรณีที่ 1 สัดส่วนของยีน  $MM$  เท่ากับ 1 หรือ  $a_0 = 1$   $Mm$  เท่ากับ 0 หรือ  $b_0 = 0$   $mm$  เท่ากับ 0 หรือ  $c_0 = 0$  จากระบบสมการ (1) จะได้สัดส่วนของยีนสำหรับรุ่นลูกแต่ละคนคือ สัดส่วนของยีน  $MM$  เท่ากับ 1  $Mm$  เท่ากับ 0 หรือ

เปอร์เซ็นต์ที่บุตรแต่ละคนจะไม่เป็นโรครคือ 100%

กรณีที่ 2 สัดส่วนของยีน  $MM$  เท่ากับ 0 หรือ  $a_0 = 0$   $Mm$  เท่ากับ 0 หรือ  $b_0 = 0$   $mm$  เท่ากับ 1 หรือ  $c_0 = 1$  จากระบบสมการ (1) จะได้สัดส่วนของยีนสำหรับรุ่นลูกแต่ละคนคือ สัดส่วนของยีน  $MM$  เท่ากับ 0  $Mm$  เท่ากับ 0  $mm$  เท่ากับ 1 หรือ

เปอร์เซ็นต์ที่บุตรแต่ละคนจะเป็นโรครคือ 100%

กรณีที่ 3 สัดส่วนของยีน  $MM$  เท่ากับ 0.5 หรือ  $a_0 = 0.5$   $Mm$  เท่ากับ 0.5 หรือ  $b_0 = 0.5$   $mm$  เท่ากับ 0 หรือ  $c_0 = 0$  จากระบบสมการ (1) จะได้สัดส่วนของยีนสำหรับรุ่นลูกแต่ละคนคือ สัดส่วนของยีน

$MM$  เท่ากับ 0.56  $Mm$  เท่ากับ 0.38  $mm$  เท่ากับ 0.06 หรือ

เปอร์เซ็นต์ที่บุตรแต่ละคนจะไม่เป็นโรครคือ 56% บุตรแต่ละคนจะเป็นพาหะคือ 38% และบุตรแต่ละคนจะเป็นโรครคือ 6%

กรณีที่ 4 สัดส่วนของยีน  $MM$  เท่ากับ 0.5 หรือ  $a_0 = 0.5$   $Mm$  เท่ากับ 0 หรือ  $b_0 = 0$   $mm$  เท่ากับ 0.5 หรือ  $c_0 = 0.5$  จากระบบสมการ (1) จะได้สัดส่วนของยีนสำหรับรุ่นลูกแต่ละคนคือ

สัดส่วนของยีน  $MM$  เท่ากับ 0.25  $Mm$  เท่ากับ 0.5  $mm$  เท่ากับ 0.25 หรือ

เปอร์เซ็นต์ที่บุตรแต่ละคนจะไม่เป็นโรครคือ 25% บุตรแต่ละคนจะเป็นพาหะคือ 50% และบุตรแต่ละคนจะเป็นโรครคือ 25%

กรณีที่ 5 สัดส่วนของยีน  $MM$  เท่ากับ 0.25 หรือ  $a_0 = 0.25$   $Mm$  เท่ากับ 0.25 หรือ  $b_0 = 0.25$   $mm$  เท่ากับ 0.5 หรือ  $c_0 = 0.5$  จากระบบสมการ (1) จะได้สัดส่วนของยีนสำหรับรุ่นลูกแต่ละคนคือ

สัดส่วนของยีน  $MM$  เท่ากับ 0.14  $Mm$  เท่ากับ 0.47  $mm$  เท่ากับ 0.39 หรือ

เปอร์เซ็นต์ที่บุตรแต่ละคนจะไม่เป็นโรครคือ 14% บุตรแต่ละคนจะเป็นพาหะคือ 47% และบุตรแต่ละคนจะเป็นโรครคือ 39%

สำหรับกรณีอื่นๆสามารถคำนวณความน่าจะเป็นการเกิดโรครจากระบบสมการ(1) ดังกล่าวข้างต้น สังเกตได้ว่าอัตราส่วนเริ่มต้น  $a_0, b_0$  และ  $c_0$  มีผลต่ออัตราส่วนของยีนในรุ่นถัดไปและพบว่า เมื่อเวลาผ่านไป ผลที่ได้จากสมการจะเข้าสู่ค่าคงที่ค่าหนึ่ง

4. สรุป

พันธุกรรมคือ ลักษณะต่างๆของสิ่งมีชีวิตที่ได้รับการถ่ายทอดจากสิ่งมีชีวิตรุ่นก่อนหน้าโดยสามารถถ่ายทอดส่งต่อจากรุ่นหนึ่งไปสู่อีกรุ่นหนึ่งได้ ศตวรรษที่ 18 เมเนเดล เป็นผู้ที่ได้ค้นพบและอธิบายหลักของการถ่ายทอดลักษณะทางพันธุกรรม [9] โรคธาลัสซีเมียเป็นโรคที่ติดต่อกทางพันธุกรรม ในงานวิจัยฉบับนี้ แบบจำลองทางคณิตศาสตร์นำมาประยุกต์กับการเกิดโรครนี้ ผลที่ได้สามารถเป็นแนวทางศึกษาความน่าจะเป็นของการเป็นโรครของบุตรที่เกิดจากบิดา มารดาที่เป็นโรครนี้หรือเป็นพาหะของโรครนี้ ซึ่งสามารถพยากรณ์ผู้ที่เป็นโรครนี้ได้ในอนาคต

4. กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณนางสาวจรรุภพร หอมภูงา นางสาววิยะดา ถนอมเกียรติ และนางสาวศิริลักษณ์ แก้วมณี และ คณะวิทยาศาสตร์ สถาบันเทคโนโลยีพระจอมเกล้าเจ้าคุณทหารลาดกระบัง

เอกสารอ้างอิง

[1] “โรคเลือดจางธาลัสซีเมีย Thalassemia” (ออนไลน์)  
สืบค้นจาก: [http:// www.thaiclinic.com/thalassemia.html](http://www.thaiclinic.com/thalassemia.html)

[2] “เรื่องน่ารู้เกี่ยวกับโรคธาลัสซีเมีย” (ออนไลน์)  
สืบค้นจาก: [http:// www.si.mahidol.ac.th/sidoctor/e-pl/articleDetail.asp](http://www.si.mahidol.ac.th/sidoctor/e-pl/articleDetail.asp)

[3] ต่อพงษ์ สงวนเสริมศรี และคณะ, “ธาลัสซีเมีย คู่มือการวินิจฉัยทางห้องปฏิบัติการ”, พิมพ์ครั้งที่ 1. กรุงเทพมหานคร: เครือข่ายงานธาลัสซีเมียและมูลนิธิโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียแห่งประเทศไทย, 2541.

[4] เทียนแจ แดงสุวรรณ, “โรคธาลัสซีเมีย”, กรุงเทพฯ : ไกล้มอ, 2548. มูลนิธิโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียแห่งประเทศไทย.ห้องสมุดกระทรวงสาธารณสุข.

[5] J.F. Crow and M.Kimura, An Introduction to population genetics theory, Harper and Row, New York, 1970

[6] Mathematical Genetics, [online] Available at: [http://www.genetics.ucla.edu/courses/hg236b/Lange\\_Chapter\\_PopGenetics.pdf](http://www.genetics.ucla.edu/courses/hg236b/Lange_Chapter_PopGenetics.pdf)

[7] N.Sargolzaie and E.Miri-Moghaddam, “A local equation for differential diagnosis of  $\beta$ -thalassemia trait and iron deficiency anemia by logistic regression analysis in Southeast Iran”, Hemoglobin, 38(5): 2014, pp.355-358.

[8] P.Pongsumpun, “Analysis of Difference Equations for Population Genetics”, KMITL Sci. Tech. J. 16(2), 2016, pp.12-19.

[9] พันธุกรรม คือ อะไร (ออนไลน์) สืบค้นจาก: <http://www.thaibiotech.info/what-is-heredity.php>

ภาคผนวก ข

ข้อมูลประวัติผู้วิจัย

## ข้อมูลประวัติผู้วิจัย

### ประวัติส่วนตัว

ชื่อ-สกุล รองศาสตราจารย์ ดร.พันธินี พงศ์สัมพันธ์

### ประวัติการศึกษา

ชื่อย่อปริญญา	สาขา	สถาบันที่จบ	ปีที่จบ
ปร.ด.	คณิตศาสตร์ (หลักสูตรนานาชาติ)	มหาวิทยาลัยมหิดล	๒๕๔๓
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

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

#### 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 Medicine 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. Sungchakit, 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. Jiraporn Lamwong, Puntani Pongsumpun, The Zika Virus Transmission Model, *International Journal of Bioscience, Biochemistry and Bioinformatics* vol. 7, no. 2, pp. 66-73, 2017.

55. Rattiya Sungchaisit, Puntani 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. Puntani Pongsumpun, Simple Model for Respiratory Diseases, *International Journal of Bioscience, Biochemistry and Bioinformatics* vol. 7, no. 2, pp. 118-124, 2017.

57. P.Pongsumpun Pratchaya 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. Puntani Pongsumpun, The dynamical model of dengue vertical transmission ,*KMITL Sci. Tech. J.* Vol.17 No.1 Jan.-Jun. 2017, pp.48-61.

59. Pratchaya Chanprasopchai, Puntani 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>

#### 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 และพันธินี พงศ์สัมพันธ์, การวิเคราะห์การแพร่เชื้อพลาสมาเดียมไวแวกซ์ โดยใช้ตัวแบบจำลองทางคณิตศาสตร์, *The 15<sup>th</sup> 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 พันชนิ 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, พันชนิ พงศ์สัมพันธ์ และ ปรียาภรณ์ มุมทอง, แบบจำลองทางคณิตศาสตร์ของการเคลื่อนที่สำหรับโรคมาลาเรียชนิดเชื้อไวแวกซ์, *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 4<sup>th</sup> 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.Sungchasit 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.Sungchasit 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. พันธณี พงศ์สัมพันธ์, เซวานิติ เทียมแพ, แบบจำลองทางคณิตศาสตร์สำหรับการฟักตัวของเชื้อโรคมาลาเรียชนิดไวแวกซ์, *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 Sungchasit, 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 ล້าวงษ์ 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 2<sup>nd</sup> 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. พันธณี 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 6<sup>th</sup> 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 6<sup>th</sup> 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.