

การหาแบบจำลองทางคณิตศาสตร์และการควบคุมของการติดเชื้อเอชไอวี

นายพูนศักดิ์ เตชะเลิศไพศาล

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิศวกรรมศาสตรมหาบัณฑิต  
สาขาวิชาวิศวกรรมไฟฟ้า ภาควิชาวิศวกรรมไฟฟ้า  
คณะวิศวกรรมศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
ปีการศึกษา 2555

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทคัดย่อและแฟ้มข้อมูลฉบับเต็มของวิทยานิพนธ์ตั้งแต่ปีการศึกษา 2554 ที่ให้บริการในคลังปัญญาจุฬาฯ (CUIR)

เป็นแฟ้มข้อมูลของนิสิตเจ้าของวิทยานิพนธ์ที่ส่งผ่านทางบัณฑิตวิทยาลัย

The abstract and full text of theses from the academic year 2011 in Chulalongkorn University Intellectual Repository (CUIR) are the thesis authors' files submitted through the Graduate School.

Mathematical Modeling and Control of HIV Infection

Mr. Poonpak Taechalertpaisarn

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements  
for the Degree of Master of Engineering Program in Electrical Engineering  
Department of Electrical Engineering  
Faculty of Engineering  
Chulalongkorn University  
Academic Year 2012  
Copyright of Chulalongkorn University



พูนภักดี เตชะเลิศไพศาล: การหาแบบจำลองทางคณิตศาสตร์และการควบคุมของการติดเชื้อเอชไอวี (Mathematical Modeling and Control of HIV Infection)  
 อ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก: รศ.ดร. วัชรพงษ์ ไชวิฑูรกิจ, 49หน้า

วิทยานิพนธ์นี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาการหาแบบจำลองทางคณิตศาสตร์และการควบคุมของการติดเชื้อเอชไอวี นอกจากนี้ยังปรับปรุงแบบจำลองทางคณิตศาสตร์ของการติดเชื้อเอชไอวีให้มีความสมจริงมากขึ้น สามารถใช้อธิบายการคัดเลือกโดยธรรมชาติของเอชไอวี และเพื่อเปรียบเทียบผลของสูตรยาแบบต่างๆที่ใช้ในการบำบัดผู้ป่วยเอชไอวี ด้วยการจำลองแบบด้วยคอมพิวเตอร์ ผลการจำลองแบบแสดงให้เห็นถึงปริมาณไวรัสในกระแสเลือดในสถานะที่มีแรงกดดันและไม่มีแรงกดดัน ซึ่งสามารถใช้อธิบายการคัดเลือกโดยธรรมชาติของเอชไอวีได้

ภาควิชา: ..... วิศวกรรมไฟฟ้า .....  
 สาขาวิชา: ..... วิศวกรรมไฟฟ้า .....  
 ปีการศึกษา: ..... 2555 .....

ลายมือชื่อนิสิต .....  
 ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก .....

# # 5210682021 : MAJOR ELECTRICAL ENGINEERING

KEYWORDS : HIV / NATURAL SELECTION / MATHEMATICAL MODEL / VIRAL LOAD  
/ CTL PRESSURE

POONPAK TAECHALERTPAISARN: MATHEMATICAL MODELING AND  
CONTROL OF HIV INFECTION. ADVISOR : ASSOC.PROF. WATCHARAPONG KHOVID-  
HUNGIJ Ph.D., 49 pp.

The purpose of this research was to study mathematical modeling and control of HIV infection, to enhance the model and to compare the effects of antiviral drug formulas used in HIV patients by computer simulation.

Simulation results showed the quantities of CD4+T cells and virus in peripheral blood in two conditions, under pressure and without pressure, which can explain the natural selection process of HIV infection.

Department : . . . . . Electrical Engineering  
Field of Study : . . . . . Electrical Engineering  
Academic Year : . . . . . 2012

Student's Signature . . . . .  
Advisor's Signature . . . . .

## กิตติกรรมประกาศ

วิทยานิพนธ์ฉบับนี้สำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยความกรุณาและความช่วยเหลือของรองศาสตราจารย์ ดร. วัชรพงษ์ โขวิฑูรกิจ และผู้ช่วยศาสตราจารย์ นพ.ดร. ปกรณ์ หังสสุต อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ ซึ่งได้สละเวลาให้คำสั่งสอน แนะนำและให้ข้อคิดเห็นต่างๆ ที่ทำให้นิสิตมีมุมมองและแนวความคิด ในการทำวิจัยและวิทยานิพนธ์ ผู้วิจัยใคร่ขอขอบพระคุณไว้ ณ ที่นี้

ขอขอบพระคุณ ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.มานพ วงศ์สายสุวรรณ ประธานกรรมการสอบวิทยานิพนธ์ ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.อนุสรณ์ ชนวีระยุทธ และรองศาสตราจารย์ ดร.วารี กงประเวชนนท์ ที่ได้สละเวลาตรวจสอบและให้คำแนะนำเพื่อให้วิทยานิพนธ์ฉบับนี้สมบูรณ์ยิ่งขึ้น และขอขอบพระคุณ คณาจารย์ทุกท่านในสาขาระบบควบคุม ภาควิชาวิศวกรรมไฟฟ้า ที่ได้ประสิทธิ์ประสาทความรู้ทาง ระบบควบคุม อันเป็นพื้นฐานในการทำวิทยานิพนธ์นี้

ขอขอบพระคุณ บิดา มารดา ที่เป็นกำลังใจ ส่งเสริม และให้คำปรึกษาตลอดมา จนทำให้ข้าพเจ้า ได้ทำวิจัยจนเสร็จลุล่วงไปได้ด้วยดี

ขอขอบคุณเพื่อนๆ รุ่นพี่ รุ่นน้องในห้องปฏิบัติการวิจัยระบบควบคุม ภาควิชาวิศวกรรมไฟฟ้า ที่ได้ให้กำลังใจและคำปรึกษา จนข้าพเจ้าได้ทำวิทยานิพนธ์นี้ได้จนเสร็จสมบูรณ์

สุดท้ายนี้ ขอขอบคุณห้องปฏิบัติการวิจัยระบบควบคุม ภาควิชาวิศวกรรมไฟฟ้า คณะวิศวกรรม-ศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัยที่สนับสนุนสถานที่ อุปกรณ์ และหนังสือเพื่อการค้นคว้าและวิจัย

# สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย . . . . .	iv
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ . . . . .	v
กิตติกรรมประกาศ . . . . .	vi
สารบัญ . . . . .	vii
สารบัญตาราง . . . . .	ix
สารบัญรูป . . . . .	x
รายการอ้างอิง . . . . .	48
บทที่	
<b>1 บทนำ . . . . .</b>	<b>1</b>
1.1 ที่มาและความสำคัญของวิทยานิพนธ์ . . . . .	1
1.2 งานวิจัยที่ผ่านมา . . . . .	1
1.3 วัตถุประสงค์ . . . . .	1
1.4 ขอบเขตของวิทยานิพนธ์ . . . . .	2
1.5 ขั้นตอนศึกษาและวิธีดำเนินงาน . . . . .	2
1.6 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากวิทยานิพนธ์ . . . . .	2
<b>2 ทฤษฎีเบื้องต้น . . . . .</b>	<b>3</b>
2.1 ความรู้เกี่ยวกับโรคเอดส์ . . . . .	3
2.2 ประเภทของเม็ดเลือดขาวในระบบภูมิคุ้มกัน . . . . .	3
2.3 เอชไอวี . . . . .	4
2.4 การติดเชื้อเอชไอวี . . . . .	5
2.5 การกลายพันธุ์ . . . . .	6
2.6 ยาต้านไวรัส . . . . .	6
2.7 ผลลัพธ์ทางคลินิกของผู้ติดเชื้อ . . . . .	7
<b>3 แบบจำลองการติดเชื้อเอชไอวีที่ผ่านมา . . . . .</b>	<b>9</b>
3.1 แบบจำลองของ Craig, Xia และ Venter . . . . .	9

บทที่		หน้า
3.2	แบบจำลองของ Fister และ Panetta . . . . .	14
3.3	แบบจำลองของ Chang และ Astolfi . . . . .	18
3.4	แบบจำลองของ Ganusov, Neher, Perelson . . . . .	22
3.4.1	สถานะที่ไม่มีแรงกดดันจาก CTL . . . . .	23
3.4.2	สถานะที่มีแรงกดดันจาก CTL . . . . .	23
<b>4</b>	<b>แบบจำลองการติดเชื้อเอชไอวีที่ปรับปรุงจากเดิม . . . . .</b>	<b>27</b>
4.1	สถานะที่ไม่มีแรงกดดัน . . . . .	28
4.2	สถานะที่มีแรงกดดันจาก CTL . . . . .	30
4.3	สถานะที่มีแรงกดดันจากยาต้านไวรัส . . . . .	35
<b>5</b>	<b>บทสรุป . . . . .</b>	<b>47</b>
	<b>ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์ . . . . .</b>	<b>49</b>



## สารบัญตาราง

ตารางที่		หน้า
3.1	ค่าพารามิเตอร์สำหรับระบบ (3.1) .....	10
3.2	ค่าพารามิเตอร์สำหรับระบบ (3.7) .....	15
3.3	ค่าพารามิเตอร์สำหรับระบบ (3.8) .....	19
3.4	ค่าพารามิเตอร์สำหรับระบบ (3.9) .....	23
4.1	ค่าพารามิเตอร์สำหรับระบบ (4.1) เมื่อพิจารณาผลของ CTL .....	28

## สารบัญรูป

รูปที่		หน้า
2.1	ระบบภูมิคุ้มกันและการทำงานของเม็ดเลือดขาว . . . . .	4
2.2	องค์ประกอบของเชื้อเอชไอวี . . . . .	5
2.3	การติดเชื้อเอชไอวี . . . . .	6
2.4	ผลลัพธ์ทางคลินิกของผู้ติดเชื้อ(จาก [4]) . . . . .	7
3.1	แบบจำลองการติดเชื้อเอชไอวีจาก ([1] และ [2]) . . . . .	9
3.2	ผลการจำลองแบบระบบ (3.1) (ก) จำนวน CD4+T cell (๗) จำนวนไวรัส . .	11
3.3	แบบจำลองการติดเชื้อเอชไอวี (จาก [1] และ [2]) เมื่อพิจารณาผลของยา ต้านไวรัส . . . . .	12
3.4	แบบจำลองการติดเชื้อเอชไอวี (จาก [5]) . . . . .	14
3.5	ผลการจำลองแบบระบบ (3.7) (ก) ขนาดของสัญญาณเข้า (๗) จำนวน CD4+T cell ที่ติดเชื้อ (ค) จำนวนไวรัส [5] . . . . .	17
3.6	ผลการจำลองแบบระบบ (3.8) สัญญาณเข้า ( $u$ ), CD4+T cell ที่ไม่ติดเชื้อ ( $x$ ), CD4+T cell ที่ติดเชื้อ ( $y$ ), CTL precursor ( $w$ ) จาก [6] . . . . .	21
3.7	ผลการจำลองแบบระบบ (3.8) ความสัมพันธ์ระหว่าง CD4+T cell ที่ไม่ ติดเชื้อ ( $x$ ) และ CD4+T cell ที่ติดเชื้อ ( $y$ ) จาก [6] โดย ส่วนที่อยู่เหนือ เส้นจุดคือ $K > 0$ . . . . .	21
3.8	แบบจำลองการติดเชื้อเอชไอวี (จาก [3]) . . . . .	22
3.9	ผลการจำลองแบบระบบ (3.9) ในสถานะที่ไม่มีแรงกดดันจาก CTL (ก) จำนวน CD4+T cell (๗) จำนวนไวรัสประเภท wild type (ค) จำนวนไวรัสประเภท mutant . . . . .	25
3.10	ผลการจำลองแบบระบบ (3.9) ในสถานะที่มีแรงกดดันจาก CTL (ก) จำนวน CD4+T cell (๗) จำนวนไวรัสประเภท wild type (ค) จำนวนไวรัสประเภท mutant . . . . .	26
4.1	แบบจำลองการติดเชื้อเอชไอวีที่ปรับปรุงจากเดิมเมื่อพิจารณาผลของ CTL .	27
4.2	ผลการจำลองแบบระบบ (4.1) ในสถานะที่ไม่มีแรงกดดันจาก CTL (ก) จำนวน CD4+T cell (๗) จำนวนไวรัสประเภท wild type (ค) จำนวนไวรัสประเภท mutant . . . . .	29
4.3	ผลการจำลองแบบระบบ (4.1) ในสถานะที่มีแรงกดดันจาก CTL เมื่อกำหนด ให้ $k = 0.06$ (ก) จำนวน CD4+T cell (๗) จำนวนไวรัสประเภท wild type (ค) จำนวนไวรัสประเภท mutant . . . . .	32

4.4	ผลการจำลองแบบระบบ (4.1) ในสถานะที่มีแรงกดดันจาก CTL เมื่อกำหนดให้ $k = 0.048$ (ก) จำนวน CD4+T cell (ข) จำนวนไวรัสประเภท wild type (ค) จำนวนไวรัสประเภท mutant . . . . .	33
4.5	ผลการจำลองแบบระบบ (4.1) ในสถานะที่มีแรงกดดันจาก CTL เมื่อกำหนดให้ $k = 0.072$ (ก) จำนวน CD4+T cell (ข) จำนวนไวรัสประเภท wild type (ค) จำนวนไวรัสประเภท mutant . . . . .	34
4.6	แบบจำลองการติดเชื้อเอชไอวีที่นำเสนอเมื่อพิจารณาผลของยาต้านไวรัส . .	35
4.7	ผลการจำลองแบบระบบ (4.2) ในสถานะที่มีแรงกดดันจากยาต้านไวรัสเมื่อกำหนดให้ $e_{RTI} = 0.2$ (ก) จำนวน CD4+T cell (ข) จำนวนไวรัสประเภท wild type (ค) จำนวนไวรัสประเภท mutant . . . . .	38
4.8	ผลการจำลองแบบระบบ (4.2) ในสถานะที่มีแรงกดดันจากยาต้านไวรัสเมื่อกำหนดให้ $e_{PI} = 0.2$ (ก) จำนวน CD4+T cell (ข) จำนวนไวรัสประเภท wild type (ค) จำนวนไวรัสประเภท mutant . . . . .	39
4.9	ผลการจำลองแบบระบบ (4.2) ในสถานะที่มีแรงกดดันจากยาต้านไวรัสเมื่อกำหนดให้ $e_{RTI} = 0.4$ (ก) จำนวน CD4+T cell (ข) จำนวนไวรัสประเภท wild type (ค) จำนวนไวรัสประเภท mutant . . . . .	40
4.10	ผลการจำลองแบบระบบ (4.2) ในสถานะที่มีแรงกดดันจากยาต้านไวรัสเมื่อกำหนดให้ $e_{PI} = 0.4$ (ก) จำนวน CD4+T cell (ข) จำนวนไวรัสประเภท wild type (ค) จำนวนไวรัสประเภท mutant . . . . .	41
4.11	ผลการจำลองแบบระบบ (4.2) ในสถานะที่มีแรงกดดันจากยาต้านไวรัสเมื่อกำหนดให้ $e_{RTI} = 0.2, e_{PI} = 0.2$ (ก) จำนวน CD4+T cell (ข) จำนวนไวรัสประเภท wild type (ค) จำนวนไวรัสประเภท mutant . . . . .	42
4.12	ผลการจำลองแบบระบบ (4.2) ในสถานะที่มีแรงกดดันจากยาต้านไวรัสเมื่อกำหนดให้ $e_{RTI} = 0.2$ ในช่วงวันที่ 0-400 (ก) จำนวน CD4+T cell (ข) จำนวนไวรัสประเภท wild type (ค) จำนวนไวรัสประเภท mutant . . . . .	44
4.13	ผลการจำลองแบบระบบ (4.2) ในสถานะที่มีแรงกดดันจากยาต้านไวรัสเมื่อกำหนดให้ $e_{RTI} = 0.2$ ในช่วงวันที่ 400 เป็นต้นไป (ก) จำนวน CD4+T cell (ข) จำนวนไวรัสประเภท wild type (ค) จำนวนไวรัสประเภท mutant . .	45
4.14	ผลการจำลองแบบระบบ (4.2) ในสถานะที่มีแรงกดดันจากยาต้านไวรัสเมื่อกำหนดให้ $e_{RTI} = 0.2, e_{PI} = 0.2$ ในช่วงวันที่ 400 เป็นต้นไป (ก) จำนวน CD4+T cell (ข) จำนวนไวรัสประเภท wild type (ค) จำนวนไวรัสประเภท mutant . . . . .	46

# บทที่ 1

## บทนำ

### 1.1 ที่มาและความสำคัญของวิทยานิพนธ์

จากรายงานสถานการณ์เมื่อปี 2011 โดย UNAIDS & WHO พบว่าทั่วโลก มีผู้ติดเชื้อไวรัส เอชไอวีและผู้ป่วยโรคเอดส์ทั่วโลกประมาณ 34 ล้านคน มีผู้ป่วยที่เสียชีวิตประมาณ 1.7 ล้านคน และมีผู้ติดเชื้อรายใหม่ประมาณ 2.5 ล้านคน มีเพียงประมาณ 8 ล้านคนเท่านั้นที่ได้รับการรักษา [8]

โรคเอดส์เป็นปัญหาสังคมที่ทุกคนจะต้องช่วยกันป้องกันและหยุดยั้ง เพราะจะส่งผลโดยตรงต่อคุณภาพของทรัพยากรมนุษย์ ทุกวันนี้มีการเพิ่มมาตรการป้องกันการติดโรคเอดส์ เช่น การรณรงค์ให้ใช้ถุงยางอนามัย การรณรงค์ไม่ให้ใช้เข็มฉีดยาร่วมกัน การตรวจร่างกายก่อนมีบุตร แม้จะช่วยให้อัตราผู้ติดเชื้อลดลง แต่จำนวนผู้ติดเชื้อยังคงเพิ่มขึ้นเรื่อยๆ เราจึงจำเป็นต้องศึกษาวิจัยเพื่อหาวิธีบำบัดรักษาผู้ป่วยโรคเอดส์ไม่ให้เป็นปัญหาเรื้อรังของสังคม

ปัจจุบันมียาต้านไวรัสที่สามารถรักษาโรคเอดส์ได้ แต่ไม่สามารถกำจัดเชื้อเอชไอวีให้หมดไปจากร่างกาย กลไกของการติดเชื้อเอชไอวีเป็นสิ่งที่ไม่สามารถคาดเดาได้แน่นอน เพราะมีหลายปัจจัยที่ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลง ทำให้การจะผลลัพธ์ของสูตรยาใหม่ๆ เป็นสิ่งที่ทำได้ยาก ยิ่งกว่านั้น การทดลองสูตรยาต่างๆ กับผู้ป่วยจริงเป็นสิ่งที่ทำได้ยากเช่นกัน เพราะแพทย์ย่อมต้องรักษาผู้ป่วยให้ได้ สิ่งที่จะสามารถช่วยคาดเดาผลลัพธ์ที่จะเกิดขึ้นจากสูตรยาต่างๆ ได้คือ แบบจำลองทางคณิตศาสตร์

วิทยานิพนธ์นี้ได้ศึกษาแบบจำลองทางคณิตศาสตร์และการควบคุมของการติดเชื้อเอชไอวีที่มีอยู่ในงานวิจัยต่างๆ และพัฒนาแบบจำลองให้มีความสมจริงมากขึ้น และสามารถใช้อธิบายว่าเหตุใดภูมิคุ้มกันจึงไม่สามารถควบคุมเอชไอวีได้ ตลอดจนอธิบายถึงการคัดเลือกโดยธรรมชาติของ เอชไอวี รวมทั้งนำแบบจำลองที่ได้ไปจำลองแบบด้วยคอมพิวเตอร์ เพื่อเปรียบเทียบผลของการใช้สูตรยาแบบต่างๆ ในการบำบัดผู้ป่วยเอชไอวี

### 1.2 งานวิจัยที่ผ่านมา

ที่ผ่านมา มีงานวิจัยในเรื่องการสร้างแบบจำลองทางคณิตศาสตร์เพื่อช่วยในการศึกษาและวิเคราะห์การติดเชื้อเอชไอวี ตั้งแต่แบบจำลองอย่างง่าย เช่น [1], [2] ไปจนถึงแบบจำลองที่มีความซับซ้อนมากขึ้น เช่น [3], [5], [6] บางบทความเช่น [7] ได้นำเสนอวิธีการประมาณค่าพารามิเตอร์ต่างๆ ในระบบ แบบจำลองที่มีความซับซ้อนมากจะมีความสมจริงมากกว่า แต่วิเคราะห์ได้ยากขึ้นเช่นกัน

### 1.3 วัตถุประสงค์

1. เพื่อศึกษาการหาแบบจำลองทางคณิตศาสตร์และการควบคุมของการติดเชื้อเอชไอวี

2. เพื่อปรับปรุงและพัฒนาแบบจำลองทางคณิตศาสตร์ของการติดเชื้อเอชไอวีให้มีความสมจริงมากขึ้น และสามารถใช้อธิบายการคัดเลือกโดยธรรมชาติของเอชไอวี
3. เพื่อเปรียบเทียบผลของสูตรยาแบบต่างๆที่ใช้ในการบำบัดผู้ป่วยเอชไอวี ด้วยการจำลองแบบด้วยคอมพิวเตอร์

#### 1.4 ขอบเขตของวิทยานิพนธ์

1. พัฒนาแบบจำลองทางคณิตศาสตร์ของการติดเชื้อเอชไอวี
2. จำลองแบบด้วยคอมพิวเตอร์เพื่อ เปรียบเทียบสูตรการบำบัดด้วยยาต้านไวรัส สูตรต่างๆได้

#### 1.5 ขั้นตอนศึกษาและวิธีดำเนินงาน

1. ศึกษาและค้นคว้าทฤษฎีที่เกี่ยวข้อง
2. ศึกษาแบบจำลองทางคณิตศาสตร์ของการติดเชื้อเอชไอวีแบบต่างๆ
3. พัฒนาแบบจำลองให้สมจริงมากขึ้น
4. ทดสอบแบบจำลองที่พัฒนาขึ้น
5. วิเคราะห์และสรุปผล

#### 1.6 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากวิทยานิพนธ์

1. ความรู้เรื่องกลไกการติดเชื้อเอชไอวีและการบำบัดรักษา
2. แบบจำลองการติดเชื้อเอชไอวีที่มีความสมจริงมากขึ้น
3. ผลการเปรียบเทียบสูตรของยาที่ใช้ในการบำบัดแบบต่างๆ ที่ได้จากการจำลองแบบด้วยคอมพิวเตอร์

## บทที่ 2

### ทฤษฎีเบื้องต้น

#### 2.1 ความรู้เกี่ยวกับโรคเอดส์

โรคเอดส์ (Acquired Immune Deficiency Syndrome หรือ AIDS) เป็นกลุ่มอาการของโรคที่เกิดจากการติดเชื้อเอชไอวี (Human Immunodeficiency Virus หรือ HIV) ซึ่งจะเข้าไปทำลายเม็ดเลือดขาวชนิด CD4+T cell ที่เป็นเซลล์สำคัญในการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันโรค การทำลาย CD4+T cell ทำให้ภูมิคุ้มกันต่ำลงและอาจเกิดโรคจากการติดเชื้อฉวยโอกาส เช่น วัณโรค ปอดบวม เยื่อหุ้มสมองอักเสบ หรือมะเร็งบางชนิด ซึ่งเป็นสาเหตุของการเสียชีวิต โรคเอดส์สามารถติดต่อได้ผ่านสิ่งคัดหลั่ง (secretions) ในร่างกาย เช่น เลือด น้ำอสุจิ น้ำในช่องคลอด การมีเพศสัมพันธ์โดยไม่ใช้ถุงยางอนามัย การติดต่อจากแม่ไปสู่ลูกในครรภ์ และการใช้เข็มฉีดยาร่วมกัน เป็นต้น ปัจจุบันยังไม่สามารถกำจัดเชื้อเอชไอวีให้หมดจากร่างกายได้ แต่สามารถบำบัดได้ด้วยยาต้านไวรัสที่มีราคาแพงและต้องใช้ต่อเนื่องเป็นเวลานาน

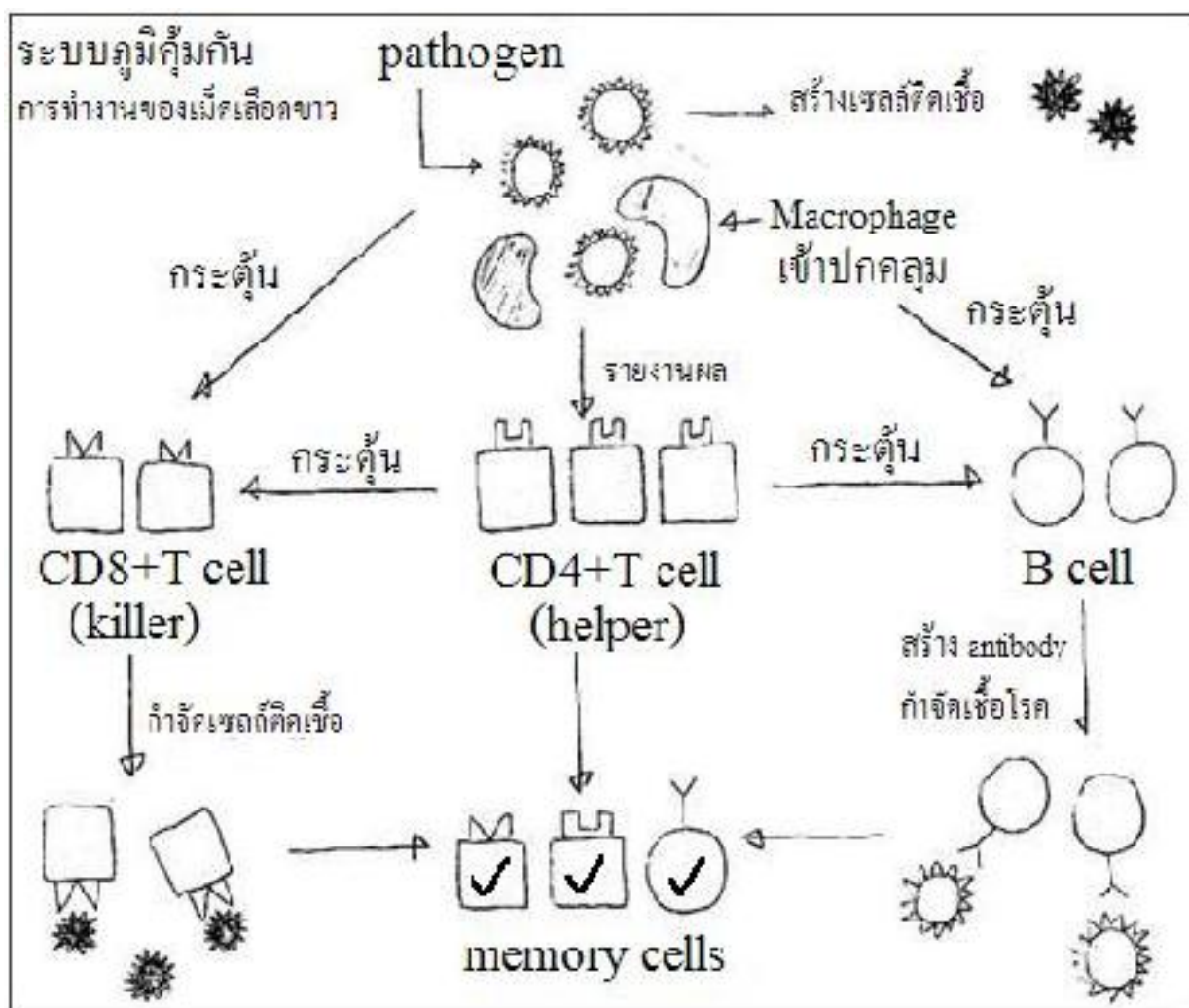
#### 2.2 ประเภทของเม็ดเลือดขาวในระบบภูมิคุ้มกัน

เม็ดเลือดขาวในระบบภูมิคุ้มกันที่จะกล่าวถึงในวิทยานิพนธ์นี้ได้แก่

1. เม็ดเลือดขาวชนิดทีเซลล์ที่มีซีดี 4 (CD4+T cell) ทำหน้าที่เป็นศูนย์กลางของระบบภูมิคุ้มกัน ทำให้ระบบภูมิคุ้มกันทำงานได้อย่างมีประสิทธิภาพ
2. เม็ดเลือดขาวชนิดทีเซลล์ที่มีซีดี 8 (CD8+T cell, Cytotoxic T Lymphocyte หรือ CTL) ทำหน้าที่ตรวจจับชิ้นส่วนของไวรัสเพื่อทำลายเซลล์ที่ติดเชื้อ CTL จะจดจำรูปแบบของชิ้นส่วนไวรัส ทำให้ทำงานครั้งต่อไปกับเชื้อตัวเดิมได้ดีขึ้น การทำงานของ CTL เป็นแรงกดดันให้เกิดการเปลี่ยนแปลงจำนวนเซลล์ที่ติดเชื้อ [4]

CD ย่อมาจาก cluster of differentiation เป็นชื่อเรียกกลุ่มโมเลกุลบนผิวของ T cell เพื่อใช้จำแนกประเภทของ T cell ตามหน้าที่ ระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายทำงานร่วมกันกับเม็ดเลือดขาวชนิดต่างๆ เพื่อป้องกันร่างกายจากสิ่งแปลกปลอมและเชื้อโรคชนิดต่างๆ CD4+T cell เป็นเม็ดเลือดขาวที่เราให้ความสนใจมากที่สุดเพราะเป็นเม็ดเลือดขาวที่เป็นศูนย์กลางการทำงานของระบบภูมิคุ้มกัน อีกทั้งยังเป็นเซลล์เม็ดเลือดขาวที่เอชไอวีจะเข้าไปทำลายโดยเฉพาะ การตรวจนับ CD4+T cell จึงเป็นการบ่งบอกสภาพการทำงานของระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย สำหรับคนปกติที่มีร่างกายแข็งแรงจะมีระดับ CD4+T cell ตั้งแต่ 500 cells/uL ขึ้นไป หากน้อยกว่าอาจบ่งบอกได้ว่าร่างกายอ่อนแอหรือมีอาการผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกัน สำหรับผู้ป่วยโรคเอดส์ ระดับ CD4+T cell จะค่อยๆลดลงมาเรื่อยๆ อยู่ที่ 200 cells/uL หรือต่ำกว่านั้น ขึ้นกับสภาพของร่างกายว่าติดเชื้อไปถึงขั้น

ใดแล้ว เมื่อร่างกายมีปริมาณ CD4+T cell ไม่เพียงพอต่อการต้านทานโรคต่างๆ ทำให้ร่างกายอ่อนแอ และจึงเกิดโรคแทรกซ้อนต่างๆได้ เกิดเป็นสภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่อง หรือโรคเอดส์ [4]



รูป 2.1: ระบบภูมิคุ้มกันและการทำงานของเม็ดเลือดขาว

### 2.3 เอชไอวี

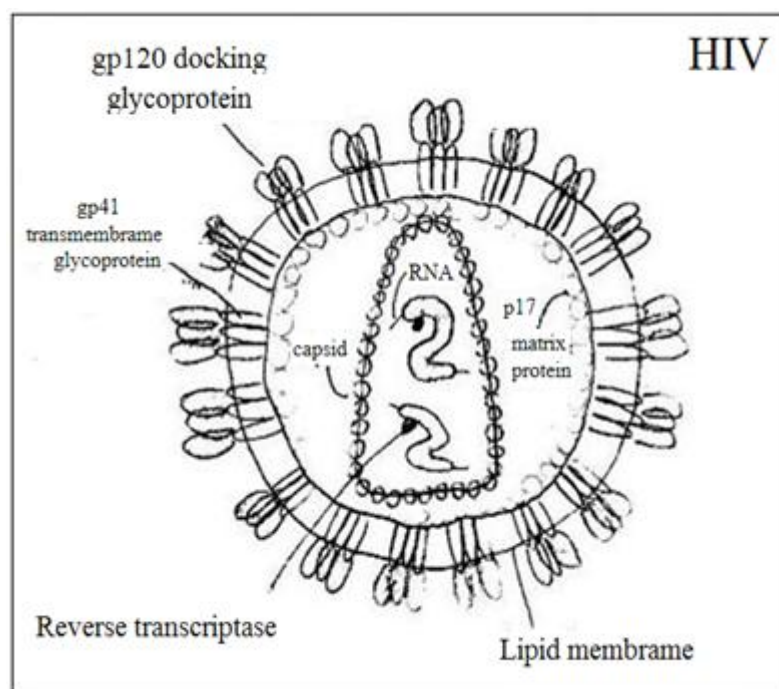
เอชไอวีเป็นไวรัสที่ทำลายระบบภูมิคุ้มกัน มีเป้าหมายหลักคือ CD4+T cell ไวรัสจะเข้าไปติดเชื้อใน CD4+T cell เพื่อเพิ่มจำนวน และทำให้เซลล์ที่ติดเชื้อตายลง

เอชไอวีเป็น Retrovirus (ไวรัสที่ประกอบด้วย RNA และ Reverse Transcriptase) มีโครงสร้างดังแสดงในรูป 2.1 RNA คือสารพันธุกรรมซึ่งถอดรหัสให้โปรตีนที่เป็นส่วนประกอบของเอชไอวี RNA นี้จะเป็นส่วนที่จะถ่ายสำเนาเพื่อเพิ่มจำนวนเอชไอวี เมื่อเอชไอวีติดเชื้อใน CD4+T cell สำเร็จ

ภายในนิวเคลียสของเอชไอวีประกอบด้วยเอนไซม์ 3 ชนิด คือ Reverse transcriptase, Protease และ Integrase เอนไซม์ทั้ง 3 ชนิดทำงานในแต่ละขั้นตอนของการติดเชื้อ

ผิวของเอชไอวีประกอบด้วย gp41 และ gp120 ดังแสดงในรูป 2.2 สารดังกล่าวเป็น glyco-

protein ที่มีความจำเพาะสูงกับ CD4 บนผิวของ CD4+T cell และมีบทบาทในการทำให้ไวรัสติดเชื้อเข้าไปใน CD4+T cell



รูป 2.2: องค์ประกอบของเชื้อเอชไอวี

## 2.4 การติดเชื้อเอชไอวี

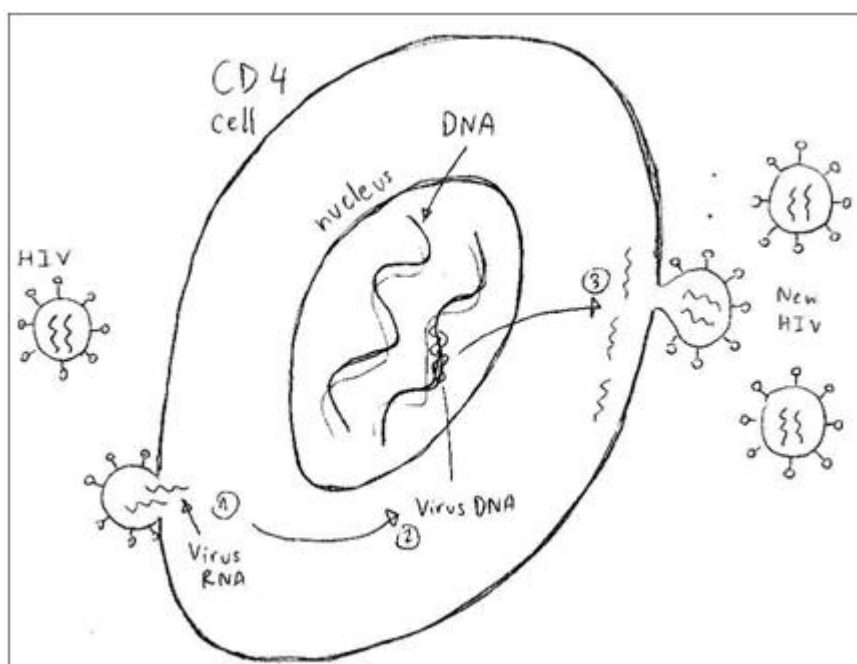
เอชไอวีสามารถติดเชื่อกับเซลล์ในร่างกายได้หลายประเภท แต่เนื่องจากเอชไอวีมีความจำเพาะกับ CD4+T cell จึงมักจะติดเชื่อกับ CD4+T cell เป็นหลัก เซลล์ที่ติดเชื้อจะกลายเป็นแหล่งผลิตเอชไอวี เมื่อเอชไอวีจับกับ CD4+T cell แล้ว จะเกิดการติดเชื่อดังแสดงในรูป 2.3 และมีขั้นตอนการติดเชื่อดังนี้

1. เมื่อเข้าสู่ร่างกาย เอชไอวีจะหลอมตัวเองเข้ากับผนังของ CD4+T cell และปล่อย RNA เข้าไปในนิวเคลียสของ CD4+T cell จากนั้นเอชไอวีจะใช้เอนไซม์ Reverse Transcriptase ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่จะช่วยในการคัดแปลง RNA ให้กลายเป็น DNA
2. DNA ของเอชไอวีจะเข้าจะเข้ามาประกบติดกับ DNA ของ CD4+T cell โดยใช้เอนไซม์ Integrase ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่จะช่วยในการประกบติด จากนั้น DNA จะถูกกระตุ้นให้เกิดการถ่ายสำเนา เกิดเป็น RNA ของเอชไอวีตัวใหม่
3. เอชไอวีตัวใหม่จะถูกประกอบร่าง โดยใช้เอนไซม์ Protease ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่จะช่วยให้เกิดการสังเคราะห์โปรตีน เกิดเป็นเอชไอวีตัวใหม่มากมาย แล้วออกจาก CD4+T cell ไป โดยจะดึงเอาผนังเซลล์ของ CD4+T cell ไปเป็นองค์ประกอบของไวรัสด้วย

ในขั้นตอนการถ่ายสำเนาอาจมีการเปลี่ยนแปลงลำดับสายโปรตีนของ RNA ที่เป็นส่วนประกอบของไวรัสทำให้ไวรัสตัวใหม่มีลักษณะที่เปลี่ยนแปลงไป กล่าวคือมีการกลายพันธุ์



เนื่องจากเอชไอวีมีการกลายพันธุ์ได้ และเซลล์ชนิดอื่นๆก็สามารถติดเอชไอวีได้ เช่น macrophages cells ทำให้ภูมิคุ้มกันของร่างกายไม่สามารถกำจัดเอชไอวีได้หมด



รูป 2.3: การติดเชื้อเอชไอวี

## 2.5 การกลายพันธุ์

ไวรัสตัวใหม่ที่ผลิตออกมา มีโอกาสที่จะเป็นได้ทั้งแบบไม่มีการกลายพันธุ์ (wild type) หรือแบบที่มีการกลายพันธุ์ (mutant)

โดยทั่วไปแล้วในสถานะที่ไร้แรงกดดัน ไวรัสประเภท wild type มีความสามารถในการเพิ่มจำนวน มากกว่าไวรัสประเภท mutant [4]

จำนวนของเซลล์ที่ติดเชื้อจะถูกควบคุมด้วย CTL โดยเซลล์ชนิดนี้จะตรวจจับชิ้นส่วนของไวรัสที่ปรากฏบนผิวของเซลล์ที่ติดเชื้อ CTL สามารถตรวจจับและกำจัดเซลล์ติดเชื้อจากไวรัสประเภท wild type ได้ แต่ไวรัสจะมีวิวัฒนาการเปลี่ยนแปลงรูปร่างโดยการกลายพันธุ์จนเกิดเป็นสายพันธุ์ mutant ที่มีรูปแบบซึ่ง CTL ไม่สามารถจดจำได้ [4]

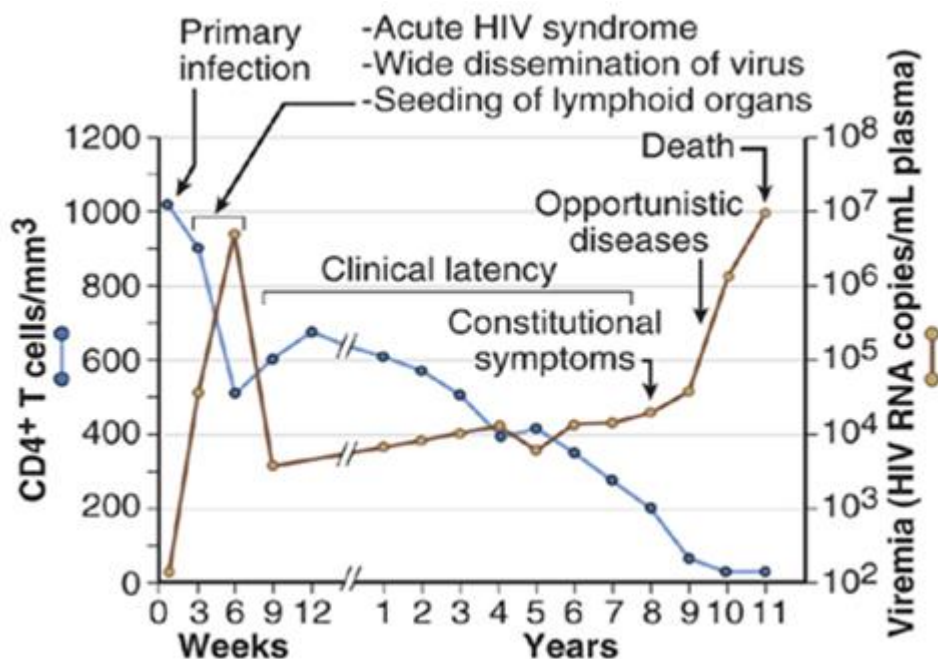
## 2.6 ยาด้านไวรัส

ยาด้านไวรัส มีคุณสมบัติในการยับยั้งการเพิ่มจำนวนของเอชไอวีในร่างกาย ยาด้านไวรัสที่จะพิจารณามี 2 ชนิด ได้แก่

1. Reverse Transcriptase Inhibitors (RTI) จะยับยั้งการเปลี่ยน RNA ของไวรัสให้กลายเป็น DNA ในขั้นตอนการติดเชื้อ ได้แก่ AZT, ddI, ddC, d4T, 3TC และ Nevirapine

2. Protease Inhibitors (PI) จะยับยั้งการสังเคราะห์โปรตีน ก่อนที่จะเกิดเป็นไวรัสตัวใหม่ ได้แก่ Saquinavir, Indinavir และ Ritonavir

## 2.7 ผลลัพธ์ทางคลินิกของผู้ติดเชื้อ



รูป 2.4: ผลลัพธ์ทางคลินิกของผู้ติดเชื้อ(จาก [4])

ผลลัพธ์ทางคลินิก (clinical outcome) คือค่าของตัวแปรต่างๆ ที่ได้จากการวัดในช่วงระยะเวลาที่มีการติดเชื้อ เช่น จำนวนไวรัส จำนวนเม็ดเลือดขาว [4]

เมื่อร่างกายติดเชื้อเอชไอวี จำนวนไวรัสและ CD4+T cell จะมีแนวโน้มที่จะแปรเปลี่ยนไปดังรูป 2.4 ซึ่งสามารถแบ่งระยะของการติดเชื้อได้ดังนี้

1. ระยะแรกเริ่มเฉียบพลัน (acute infection stage) เกิดขึ้นในช่วงประมาณ 12 สัปดาห์หลังจากได้รับเชื้อ ปริมาณไวรัสจะเพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็ว และจะลดลงในภายหลัง ในขณะที่ปริมาณ CD4+T cell จะลดลงจากค่าเริ่มต้น ในช่วงนี้อาจร่างกายจะเกิดอาการเหมือนไข้หวัด (flu like symptom)
2. ระยะไม่แสดงอาการ (asymptomatic stage) ร่างกายจะไม่แสดงอาการผิดปกติใดๆ เป็นเวลาหลายปี ปริมาณไวรัสและ CD4+T cell จะเหมือนเข้าสู่ค่าคงตัว โดยจะมีการเปลี่ยนแปลงเพียงเล็กน้อย ปริมาณไวรัสจะเพิ่มขึ้นอย่างช้าๆ ปริมาณ CD4+T cell จะลดลงอย่างช้าๆ ช่วงระยะนี้อาจใช้เวลาไม่เท่ากันในแต่ละคน โดยจะขึ้นกับสุขภาพและการดำเนินชีวิตของคนๆ นั้น ถ้าร่างกายมีปริมาณ CD4+T cell สูง ก็จะสามารถรักษาสถานะนี้ไปได้เป็นเวลานาน โดยอาจจะไม่เข้าสู่ภาวะก้าวหน้า แต่หากร่างกายมีปริมาณ CD4+T cell ต่ำ ก็อาจทำให้เข้าสู่ภาวะก้าวหน้าได้เร็วยิ่งขึ้น

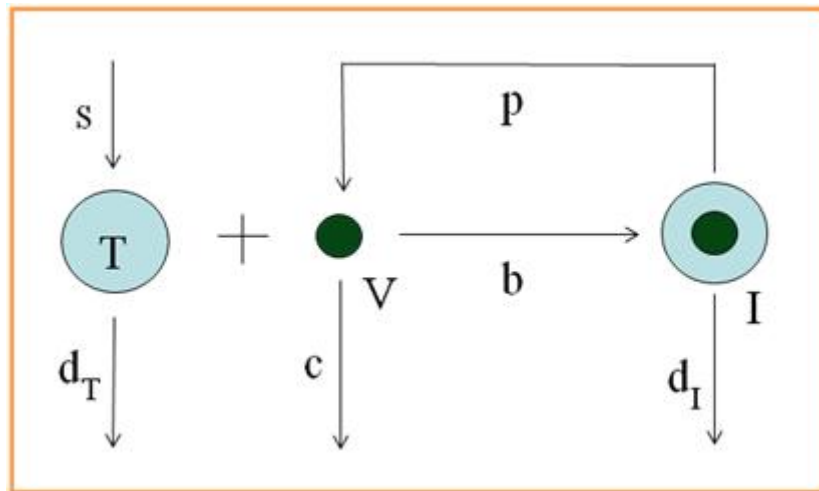
3. ระยะก้าวหน้า (advance stage) ปริมาณไวรัสจะเพิ่มขึ้นเรื่อยๆ ในขณะที่ปริมาณ CD4+T cell จะลดลงเรื่อยๆจนอยู่ในระดับที่ไม่เพียงพอที่จะทำให้ร่างกายต้านทานเชื้อโรคอื่นๆได้ กลายเป็นโรคเอดส์

## บทที่ 3

### แบบจำลองการติดเชื้อเอชไอวีที่ผ่านมา

แบบจำลองทางคณิตศาสตร์ที่ได้ศึกษามีมากมายหลายรูปแบบ ขึ้นกับตัวแปรที่พิจารณาแบบจำลองแต่ละแบบมักจะละเลยข้อเท็จจริงบางเรื่อง เช่น สภาพคือยาของไวรัสจนเกิดการกลายพันธุ์ (virus mutation) สภาพความเป็นพิษของยา (drug toxicity) การวัดค่าพารามิเตอร์จากร่างกายที่ไม่สามารถทำได้อย่างต่อเนื่อง แบบจำลองบางแบบไม่ได้พิจารณาตัวแปรที่เกี่ยวข้องกับระบบภูมิคุ้มกันทุกตัวแปร การละเลยเหล่านี้ ทำให้ผลลัพธ์ที่ได้จากแบบจำลองอาจจะแตกต่างกับความเป็นจริงอยู่บ้าง

#### 3.1 แบบจำลองของ Craig, Xia และ Venter



รูป 3.1: แบบจำลองการติดเชื้อเอชไอวีจาก ([1] และ [2])

แบบจำลองของ Craig, Xia และ Venter [1], [2] ดังรูป 3.1 แสดงความสัมพันธ์ระหว่าง CD4+T cell ( $T$ ), เซลล์ที่ติดเชื้อ ( $I$ ) และเอชไอวี ( $V$ ) ตัวแปรทุกตัวเป็นค่าในกระแสเลือด มีหน่วยเป็นจำนวนต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร โดยมีสมมติฐานในการสร้างแบบจำลอง ดังนี้

1. ร่างกายมนุษย์สามารถสร้าง CD4+T cell ได้ในอัตราคงตัวเท่ากับ  $s$  และตายไปด้วยอัตราที่เป็นสัดส่วนโดยตรงกับจำนวน CD4+T cell โดยมีค่าคงตัวอัตรา (rate constant) เป็น  $d_T$
2. เมื่อมีการติดเชื้อ เซลล์ที่ติดเชื้อที่เกิดขึ้นจะเป็นสัดส่วนโดยตรงกับผลคูณของจำนวนไวรัสและจำนวน CD4+T cell โดยมีค่าคงตัวอัตราเป็น  $b$  และตายไปด้วยอัตราที่เป็นสัดส่วนโดยตรงกับจำนวนเซลล์ที่ติดเชื้อ โดยมีค่าคงตัวอัตราเป็น  $d_I$
3. เอชไอวีเกิดขึ้นด้วยอัตราที่เป็นสัดส่วนโดยตรงกับจำนวนเซลล์ที่ติดเชื้อ โดยมีค่าคงตัวอัตรา

เป็น  $p$  และตายไปด้วยอัตราที่เป็นสัดส่วนโดยตรงกับจำนวนเอชไอวี โดยมีค่าคงตัวอัตราเป็น  $c$

เมื่อพิจารณาด้วย Law of mass action จะสามารถเขียนสมการเชิงอนุพันธ์ที่แสดงความสัมพันธ์ของพารามิเตอร์ต่างๆได้ดังสมการ (3.1)

$$\begin{aligned}\frac{dT}{dt} &= s - d_T T - bTV \\ \frac{dI}{dt} &= bTV - d_I I \\ \frac{dV}{dt} &= pI - cV\end{aligned}\tag{3.1}$$

เมื่อจำลองแบบด้วยคอมพิวเตอร์ โดยใช้โปรแกรม simulink (ODE45 solver) ใช้ค่าพารามิเตอร์ดังตาราง 3.1 ใช้ค่าเริ่มต้นคือ  $T = 1000, V = 100, I = 0$  จะได้ผลการจำลองแบบดังรูป 3.2

พารามิเตอร์	คำอธิบาย	ค่าปกติ และ หน่วย
$s$	อัตราการผลิต $T$ ของร่างกาย	$10 \text{ mm}^{-3} \text{ d}^{-1}$
$d_T$	อัตราการตายของ CD4+T cell	$0.02 \text{ d}^{-1}$
$b$	อัตราการติดเชื้อของเอชไอวี	$2.4 \cdot 10^{-5} \text{ mm}^{-5} \text{ d}^{-1}$
$d_I$	อัตราการตายของเซลล์ที่ติดเชื้อ	$0.24 \text{ d}^{-1}$
$p$	อัตราการผลิตไวรัส	$100 \text{ d}^{-1}$
$c$	อัตราการตายของไวรัส	$2.4 \text{ d}^{-1}$

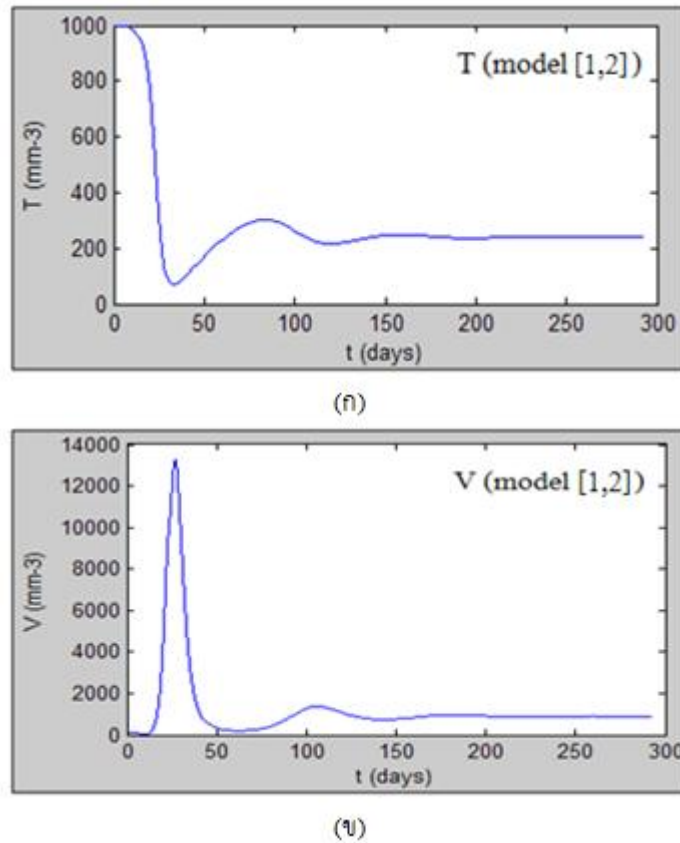
ตาราง 3.1: ค่าพารามิเตอร์สำหรับระบบ (3.1)

ผลการจำลองแบบดังรูป 3.2 แสดงให้เห็นข้อมูลเชิงคุณภาพของจำนวน CD4+T cell และไวรัสที่ใกล้เคียงกับผลลัพธ์ทางคลินิกดังรูป 2.4 แต่แบบจำลองนี้ไม่ได้จำแนกประเภทของไวรัส จึงไม่สามารถแสดงการคัดเลือกโดยธรรมชาติได้ หากพิจารณาแบบจำลองให้ละเอียดขึ้น จะได้แบบจำลองดังจะกล่าวในหัวข้อ 3.4

แบบจำลองนี้สามารถนำไปพิจารณาแรงกดดันจากยาค้านไวรัสได้ กำหนดให้ยาค้านไวรัสชนิด RTI มีประสิทธิภาพ  $e_{RTI}$  ซึ่งจะส่งผลให้เกิดเซลล์ที่ติดเชื้อน้อยลง ในขณะที่ยาค้านไวรัสชนิด PI มีประสิทธิภาพ  $e_{PI}$  ซึ่งจะส่งผลให้เกิดเอชไอวีน้อยลง จะเห็นว่า RTI เกี่ยวข้องกับค่าคงตัว  $b$  และ PI เกี่ยวข้องกับค่าคงตัว  $p$  เมื่อพิจารณาผลของยาค้านไวรัส จะได้กลไกดังรูป 3.3

กำหนดให้ประสิทธิภาพของ RTI และ PI มีค่า  $0 < e_{RTI} < 1$  และ  $0 < e_{PI} < 1$

เมื่อพิจารณาด้วย Law of mass action จะสามารถเขียนสมการเชิงอนุพันธ์แสดงความสัมพันธ์ของพารามิเตอร์ต่างๆได้ดังสมการ (3.2)



รูป 3.2: ผลการจำลองแบบระบบ (3.1) (ก) จำนวน CD4+T cell (ข) จำนวนไวรัส

$$\frac{dT}{dt} = s - d_T T - (1 - e_{RTI})bTV$$

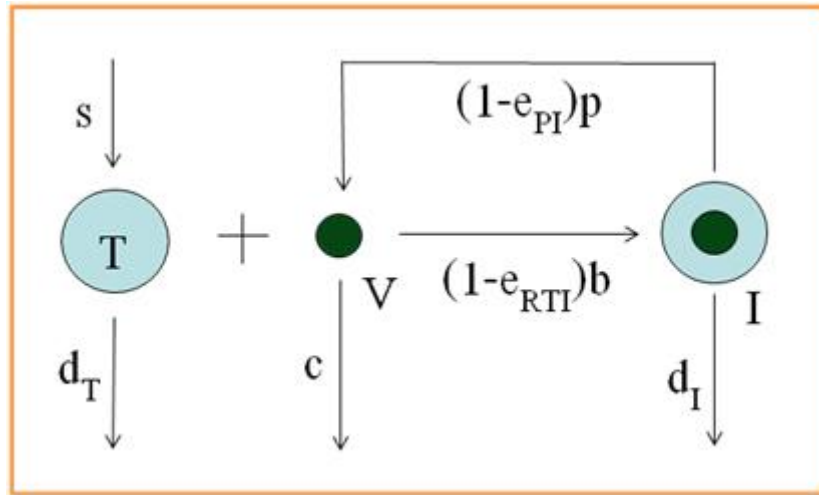
$$\frac{dI}{dt} = (1 - e_{RTI})bTV - d_I I \quad (3.2)$$

$$\frac{dV}{dt} = (1 - e_{PI})pI - cV$$

ถ้าให้อนุพันธ์ในสมการ (3.3) เป็นศูนย์ จะได้ว่าระบบมีจุดสมดุล  $(T_{eq}, T_{eq}^*, V_{eq})$  3 จุด ได้แก่

1.  $(T_{eq}, T_{eq}^*, V_{eq})_1 = (\frac{s}{d_T}, 0, 0) = (500, 0, 0)$  สำหรับผู้ไม่ติดเชื้อ ( $V=0, T^*=0$ )
2.  $(T_{eq}, T_{eq}^*, V_{eq})_2 = (\frac{cd_I}{bp}, \frac{s}{d_I} - \frac{d_{TC}}{bp}, \frac{ps}{cd_I} - \frac{d_T}{b}) = (240, 21.667, 902.778)$  สำหรับผู้ติดเชื้อที่ไม่ได้บำบัดด้วยยาต้านไวรัส ( $e_{RTI} = 0, e_{PI} = 0$ )
3.  $(T_{eq}, T_{eq}^*, V_{eq})_3 = (\frac{cd_I}{(1-e_{RTI})b(1-e_{PI})p}, \frac{s}{d_I} - \frac{d_{TC}}{(1-e_{RTI})b(1-e_{PI})p}, \frac{(1-e_{PI})ps}{cd_I} - \frac{d_T}{(1-e_{RTI})b})$  สำหรับผู้ติดเชื้อที่บำบัดด้วยยาต้านไวรัส ( $0 < e_{RTI} < 1, 0 < e_{PI} < 1$ )

เมื่อบำบัดโดยใช้ RTI เพียงชนิดเดียว ( $e_{PI} = 0$ ) และพิจารณา  $e_{RTI}$  เป็นสัญญาณเข้า จะสามารถจัดรูปสมการ (3.2) ได้ใหม่เป็นสมการ (3.3)



รูป 3.3: แบบจำลองการติดเชื้อเอชไอวี (จาก [1] และ [2]) เมื่อพิจารณาผลของยาต้านไวรัส

$$\begin{aligned}
 f_1 &= \frac{dT}{dt} = (s - d_T T - bTV) + bTV(e_{RTI}) \\
 f_2 &= \frac{dI}{dt} = (bTV - d_I I) - bTV(e_{RTI}) \\
 f_3 &= \frac{dV}{dt} = pI - cV
 \end{aligned} \tag{3.3}$$

กำหนดตัวแปรสถานะ  $x_1 = T, x_2 = I, x_3 = V$ , สัญญาณเข้า  $u = e_{RTI}$  และทำให้เป็นเชิงเส้นรอบจุด  $x_c = (T_{eq}, T_{eq}^*, V_{eq})_2 = (240, 21.667, 902.778)$  จะได้สมการ (3.4) ในรูปแบบของสมการสถานะ

$$\delta \dot{x} = A\delta x + Bu \tag{3.4}$$

โดยที่

$$\delta x = \left[ T - \left(\frac{u_1 u_2}{bk}\right) \quad T^* - \left(\frac{s}{u_2} - \frac{du_1}{bk}\right) \quad v - \left(\frac{ks}{u_1 u_2} - \frac{d}{b}\right) \right]^T, \quad u = e_{RTI},$$

$$A = \begin{bmatrix} \frac{\partial f_1}{\partial x_1} & \frac{\partial f_1}{\partial x_2} & \frac{\partial f_1}{\partial x_3} \\ \frac{\partial f_2}{\partial x_1} & \frac{\partial f_2}{\partial x_2} & \frac{\partial f_2}{\partial x_3} \\ \frac{\partial f_3}{\partial x_1} & \frac{\partial f_3}{\partial x_2} & \frac{\partial f_3}{\partial x_3} \end{bmatrix}_{x_c} = \begin{bmatrix} -d_T - bV_{eq} & 0 & -bT_{eq} \\ bV_{eq} & -d_I & bT_{eq} \\ 0 & p & c \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} -0.0417 & 0 & -0.0058 \\ 0.0217 & -0.24 & 0.0058 \\ 0 & 100 & -2.4 \end{bmatrix},$$

$$B = \begin{bmatrix} \frac{\partial f_1}{\partial u} \\ \frac{\partial f_2}{\partial u} \\ \frac{\partial f_3}{\partial u} \end{bmatrix}_{x_c} = \begin{bmatrix} bT_{eq}V_{eq} \\ -bT_{eq}V_{eq} \\ 0 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 5.2 \\ -5.2 \\ 0 \end{bmatrix}$$

จุดประสงค์ของบทความ [1] คือการนำเสนอความรู้เรื่องไวรัสเอชไอวีและโรคเอดส์ให้กับหลักสูตรการเรียนของคณะวิศวกรรมศาสตร์ สาขาไฟฟ้า โดยใช้แบบจำลองทางคณิตศาสตร์ เพื่อนำระบบไปวิเคราะห์คุณสมบัติอื่นๆต่อ เช่นการวิเคราะห์สภาพควบคุมได้

สภาพควบคุมได้ของระบบ  $\delta \dot{x} = A\delta x + Bu$  สามารถวิเคราะห์ได้จากเมทริกซ์สภาพควบคุมได้จะพบว่า  $C_n$  เป็นเมทริกซ์ full rank ระบบนี้จึงสามารถควบคุมได้

$$C_n = [B \quad AB \quad A^2B] = 1000 * \begin{bmatrix} 0.0052 & -0.02 & 0.003 \\ -0.0052 & 0.0014 & -0.0033 \\ 0 & -0.52 & 1.3841 \end{bmatrix}$$

วิธีการประมาณค่าพารามิเตอร์ต่างๆในระบบได้มีการนำเสนอใน [7] โดยเมื่อพิจารณาแบบที่ไม่มี การบำบัดด้วยยา ดังสมการ (3.1)

กำหนดให้ข้อมูลขาออกที่วัดได้ของระบบคือ  $y_1 = T$  และ  $y_2 = V$  สมการ (3.1) สามารถจัดรูปใหม่ได้ ดังสมการ (3.5)

$$\begin{aligned} \dot{y}_1 &= \theta_1 + \theta_2 y_1 + \theta_3 y_1 y_2 \\ \dot{y}_2 &= \theta_4 y_2 + \theta_5 y_2 + \theta_6 y_1 y_2 \end{aligned} \quad (3.5)$$

โดยที่

$$\Theta = \begin{bmatrix} \theta_1 \\ \theta_2 \\ \theta_3 \\ \theta_4 \\ \theta_5 \\ \theta_6 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} s \\ -d_T \\ -b \\ -c - d_I \\ -cd_I \\ pb \end{bmatrix}, \quad \begin{bmatrix} s \\ d_T \\ b \\ c \\ d_I \\ p \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \theta_1 \\ -\theta_2 \\ -\theta_3 \\ \frac{-\theta_4 - \sqrt{\theta_4^2 + 4\theta_5}}{2} \\ \frac{-\theta_4 + \sqrt{\theta_4^2 + 4\theta_5}}{2} \\ -\frac{\theta_6}{\theta_3} \end{bmatrix}$$

บทความนี้สมมติว่าสามารถวัดค่า  $y_1$  และ  $y_2$  ในช่วงเวลาต่างๆ เริ่มต้นที่เวลา  $t_0$  และเว้นช่วงเวลาวัด  $d_1, d_2, d_3, d_4$  ให้ค่าที่วัดได้คือ

$$\begin{aligned} y_1^0 &= y_1(t_0), & y_1^1 &= y_1(t_0 + d_1), & y_1^2 &= y_1(t_0 + d_1 + d_2), & y_1^3 &= y_1(t_0 + d_1 + d_2 + d_3), \\ y_2^0 &= y_2(t_0), & y_2^1 &= y_2(t_0 + d_1), & y_2^2 &= y_2(t_0 + d_1 + d_2), & y_2^3 &= y_2(t_0 + d_1 + d_2 + d_3), \\ y_2^4 &= y_2(t_0 + d_1 + d_2 + d_3 + d_4). \end{aligned}$$

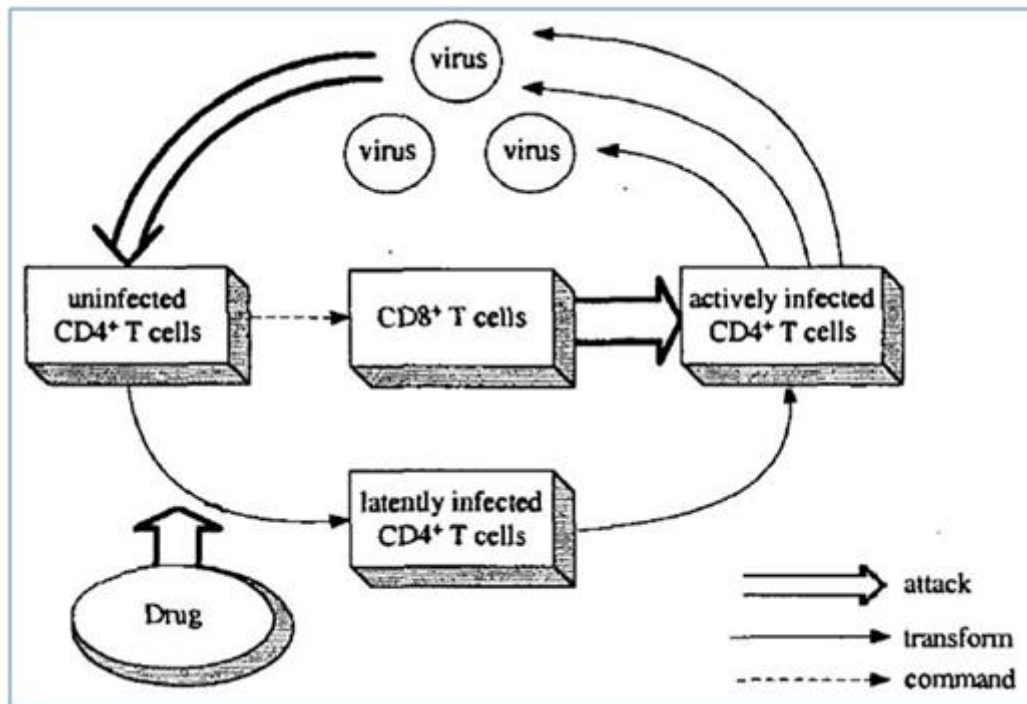
เมื่อใช้การประมาณ  $y_1 \approx \frac{\Delta y_1}{\Delta t} = \frac{y_1^{n+1} - y_1^n}{d_n}$  และ  $\dot{y}_2 \approx \frac{\Delta y_2}{\Delta t} = \frac{y_2^{n+2} - 2y_2^{n+1} + y_2^n}{d_n^2}$  จะสามารถจัดรูปสมการ (3.5) ให้ได้สมการ (3.6)



$$\begin{aligned}
 A_1 \begin{bmatrix} \theta_1 \\ \theta_2 \\ \theta_3 \end{bmatrix} &= \begin{bmatrix} 1 & y_1^0 & y_1^0 y_2^0 \\ 1 & y_1^1 & y_1^1 y_2^1 \\ 1 & y_1^2 & y_1^2 y_2^2 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \theta_1 \\ \theta_2 \\ \theta_3 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \frac{y_1^1 - y_1^0}{d_1} \\ \frac{y_1^2 - y_1^1}{d_2} \\ \frac{y_1^3 - y_1^2}{d_3} \end{bmatrix} \\
 A_2 \begin{bmatrix} \theta_4 \\ \theta_5 \\ \theta_6 \end{bmatrix} &= \begin{bmatrix} y_2^0 & y_2^0 & y_2^0 y_2^0 \\ y_2^1 & y_2^1 & y_2^1 y_2^1 \\ y_2^2 & y_2^2 & y_2^2 y_2^2 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \theta_4 \\ \theta_5 \\ \theta_6 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \frac{y_2^2 - 2y_2^1 + y_2^0}{d_1^2} \\ \frac{y_2^3 - 2y_2^2 + y_2^1}{d_2^2} \\ \frac{y_2^4 - 2y_2^3 + y_2^2}{d_3^2} \end{bmatrix}
 \end{aligned} \tag{3.6}$$

ถ้าเมทริกซ์  $A_1, A_2$  เป็นเมทริกซ์ผกผันได้ จะสามารถหาผลเฉลยของสมการ (3.6) และหาค่า  $\theta_1$  ถึง  $\theta_6$  ได้

### 3.2 แบบจำลองของ Fister และ Panetta



รูป 3.4: แบบจำลองการติดเชื้อเอชไอวี (จาก [5])

แบบจำลองของ Fister และ Panetta [5] ดังรูป 3.4 จะพิจารณาว่า CD4<sup>+</sup> T cell ( $T$ ) เมื่อติดเชื้อเอชไอวี ( $V$ ) จะมี 2 ระยะคือ

1. ระยะที่ยังไม่พร้อมที่จะผลิตเอชไอวี (latently infected CD4+T cell) แทนด้วยตัวแปร  $T^*$
2. ระยะที่พร้อมที่จะผลิตเอชไอวี (actively infected CD4+T cell) แทนด้วยตัวแปร  $T^{**}$

แบบจำลองนี้เพิ่มความสมจริงด้วยการพิจารณาว่าจำนวน CD4+T cell ไม่ได้เพิ่มขึ้นอย่างไม่มีขอบเขต แต่จะเพิ่มขึ้นจนถึงค่ามากที่สุดที่  $T_m$

อัตราการผลิต CD4+T cell ขึ้นกับปริมาณเอชไอวีด้วย หากเอชไอวีมีปริมาณมากจะทำให้ผลิต CD4+T cell ได้น้อย ในส่วนของเทอม  $\frac{s}{1+v}$  นอกจากนี้ปริมาณเอชไอวีที่พิจารณาก็ไม่นับในส่วนที่ติดเชื้อเข้าไปในเซลล์แล้ว จึงมีเทอม  $-bTV$  ในสมการอนุพันธ์ของ  $V$

เนื่องจากเซลล์ติดเชือรยะที่ยังไม่พร้อมที่จะผลิตเอชไอวี ( $T^*$ ) ยังไม่ถูกทำลายด้วยเอชไอวี จึงมีอัตราการตายเท่ากับ CD4+T cell ที่ยังไม่ติดเชื้อ ( $T$ ) เท่ากับ  $d_T$

เมื่อพิจารณาด้วยหลัก Law of mass action สามารถเขียนสมการเชิงอนุพันธ์แสดงความสัมพันธ์ของตัวแปรต่างๆได้ดังสมการ (3.7)

$$\begin{aligned}\frac{dT}{dt} &= \frac{s}{1+v} - \mu_T T + rT \left(1 - \frac{T + T^* + T^{**}}{T_{max}}\right) - (1 - u(t))bTV \\ \frac{dT^*}{dt} &= (1 - u(t))bTV - d_T T^* - kT^* \\ \frac{dT^{**}}{dt} &= kT^* - d_I T^{**} \\ \frac{dv}{dt} &= Nd_I T^{**} - bTV - cv\end{aligned}\tag{3.7}$$

$u(t)$  คือ ประสิทธิภาพของ RTI เป็นสัญญาณควบคุมของระบบในช่วงเวลา  $t_0$  ถึง  $t_1$  โดยที่  $0 < u(t) < 1$  แบบจำลอง (3.7) ใช้ค่าพารามิเตอร์ดังตาราง 3.2

พารามิเตอร์	คำอธิบาย	ค่าและหน่วย
$s$	อัตราการผลิต $T$ ของร่างกาย	$10 \text{ mm}^{-3} \text{ d}^{-1}$
$d_T$	อัตราการตายของ CD4+T cell	$0.02 \text{ d}^{-1}$
$r$	อัตราการเพิ่มจำนวนของ CD4+T cell	$0.03 \text{ d}^{-1}$
$b$	อัตราการเกิด $T^*$	$2.4 * 10^{-5} \text{ mm}^{-5} \text{ d}^{-1}$
$k$	อัตราการเกิด $T^{**}$	$0.03 \text{ mm}^{-3} \text{ d}^{-1}$
$d_I$	อัตราการตายของเซลล์ที่ติดเชื้อ	$0.24 \text{ d}^{-1}$
$N$	จำนวนเอชไอวีที่ผลิตต่อ 1 $T^{**}$	$1200 \text{ d}^{-1}$
$c$	อัตราการตายของไวรัส	$2.4 \text{ d}^{-1}$
$T_{max}$	ค่ามากที่สุดของ CD4+T cell	$1500 \text{ mm}^{-3}$

ตาราง 3.2: ค่าพารามิเตอร์สำหรับระบบ (3.7)

จุดประสงค์ของบทความ [5] คือการหาค่าสัญญาณควบคุมที่เหมาะสมที่สุด  $u^*$  ซึ่งเป็นผลเฉลยของปัญหาการหาค่าเหมาะสมที่สุด

$$\text{maximize } J(u) = \int_{t_0}^{t_1} [T(t) - \frac{1}{2}Bu^2]dt$$

subject to

$$\frac{dT}{dt} = \frac{s}{1+V} - d_T T + rT(1 - \frac{T+T^*+T^{**}}{T_{max}}) - (1-u(t))bTV$$

$$\frac{dT^*}{dt} = (1-u(t))bTV - d_T T^* kT^*$$

$$\frac{dT^{**}}{dt} = kT^* - d_I T^{**}$$

$$\frac{dV}{dt} = Nd_I T^{**} - bTV - cV$$

$$0 \leq u(t) \leq 1$$

ค่า  $B$  คือ weight factor หรือ systematic cost แทนความสำคัญของสัญญาณเข้า

นิยาม Lagrangian

$$L = T - \frac{1}{2}Bu^2 + \lambda_1(\frac{s}{1+V} - d_T T + rT(1 - \frac{T+T^*+T^{**}}{T_{max}}) - (1-u(t))bTV) + \lambda_2((1-u(t))bTV - d_T T^* - kT^*) + \lambda_3(kT^* - d_I T^{**}) + \lambda_4(Nd_I T^{**} - bTV - cV) + w_1(t)u(t) + w_2(t)(1-u(t))$$

โดยที่  $w_1(t) \geq 0$  และ  $w_2(t) \geq 0$  คือ penalty multipliers ที่สอดคล้องกับ

$$w_1(t)u(t) = 0, w_2(t)(1-u(t)) = 0 \text{ ที่ } u^*(t)$$

ในบทความนี้สามารถหาค่า adjoint variable  $\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3, \lambda_4$  ที่สอดคล้องสมการเหล่านี้

$$\frac{\partial L}{\partial T} = [1 + \lambda_1(-d_T + r(1 - \frac{T+T^*+T^{**}}{T_{max}}) - \frac{rT}{T_{max}} - (1-u)bV)] + \lambda_2(1-u)bV - \lambda_4bV = 0$$

$$\frac{\partial L}{\partial T^*} = -\frac{\lambda_1 r T}{T_{max}} - \lambda_2(d_T + k) + \lambda_3 k = 0$$

$$\frac{\partial L}{\partial T^{**}} = -\frac{\lambda_1 r T}{T_{max}} - \lambda_3 d_I - \lambda_4 N d_I = 0$$

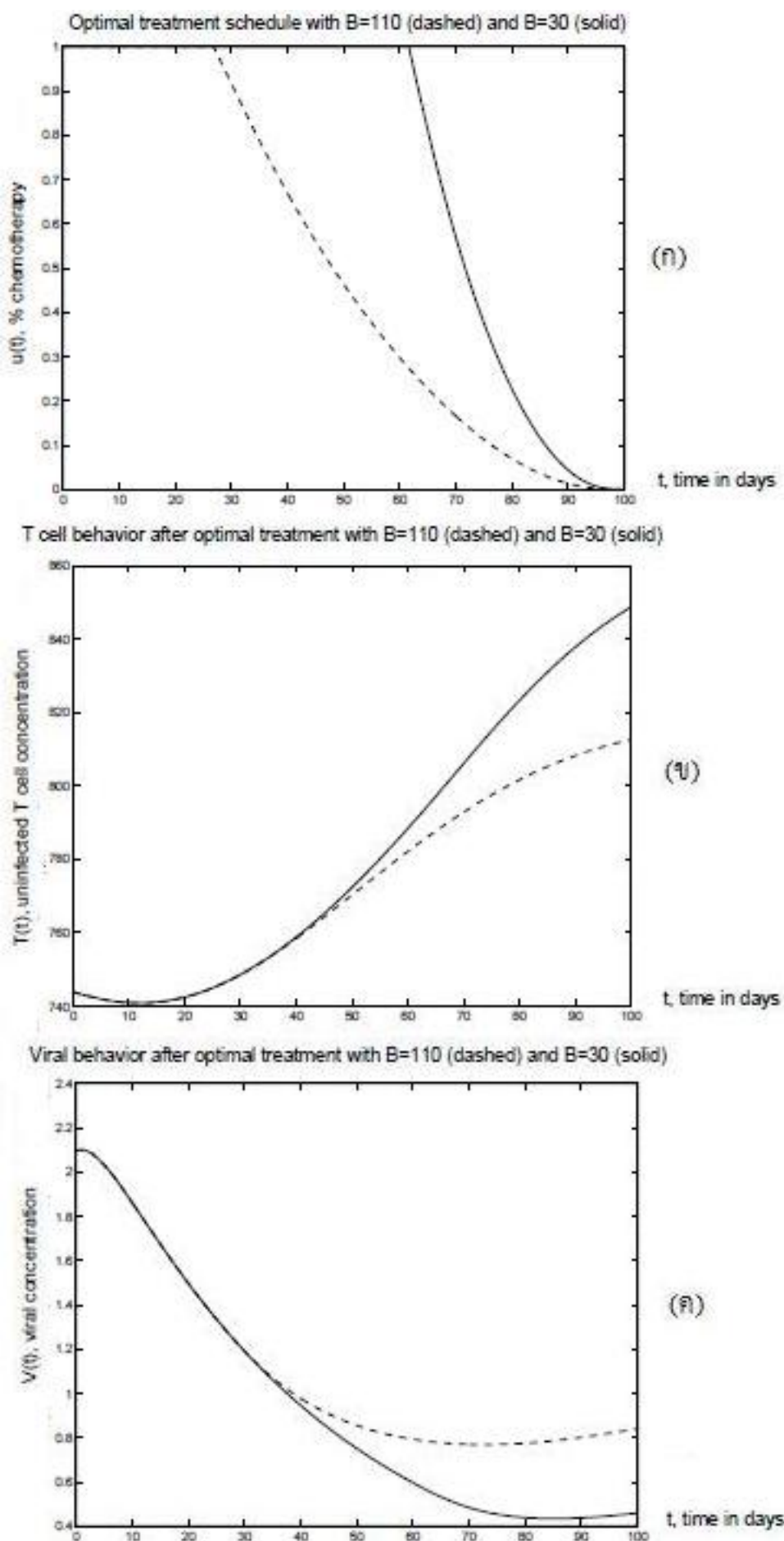
$$\frac{\partial L}{\partial V} = \frac{-s\lambda_1}{(1+V)^2} + (\lambda_2 - \lambda_1)bT(1-u) - \lambda_4(bT + c) = 0$$

$$\lambda_1(t_1) = \lambda_2(t_1) = \lambda_3(t_1) = \lambda_4(t_1) = 0$$

เมื่อแก้สมการ  $\frac{\partial L}{\partial u} = 0$  จะสามารถหาค่าสัญญาณควบคุมที่เหมาะสมที่สุดได้คือ

$$u^*(t) = \min(1, (\frac{\lambda_2 - \lambda_1 bTV}{B}))$$

บทความ [5] ได้เลือกค่า weight factor ที่ต่างกันมา 2 ค่าคือ  $B = 30$  และ  $B = 110$  เมื่อจำลองแบบด้วยคอมพิวเตอร์ เริ่มต้นด้วยการสุ่มค่าเริ่มต้น 4 ค่าของ  $T, T^*, T^{**}, V$  ใส่ค่าเริ่มต้น  $u^*(t)$  แก้สมการของระบบ (3.7) ด้วย iterative method Runge-Kutta four scheme จำลองแบบซ้ำจนกว่าจะได้ผลลัพธ์ที่ลู่อเข้า ได้ผลการจำลองแบบดังรูป 3.5, 3.6 และ 3.7



รูป 3.5: ผลการจำลองแบบระบบ (3.7) (ก) ขนาดของสัญญาณเข้า (ข) จำนวน CD4+T cell ที่ติดเชื้อ (ค) จำนวนไวรัส [5]

ผลการจำลองแบบดังรูป 3.5 (ก) แสดงให้เห็นค่าของการบำบัดด้วยยาที่เหมาะสมที่สุดในช่วงระยะเวลา 100 วันแรก ความเข้มของยาแปรผกผันกับค่า weight factor  $B$  ซึ่งสอดคล้องกับความ เป็นจริงนั่นคือ ถ้ายามีราคาแพง ปริมาณยาที่เหมาะสมที่สุดที่จะใช้ในการบำบัดก็จะน้อย สังเกตได้ จากในช่วงเวลาเดียวกัน ปริมาณยาของกราฟเส้นประ ( $B=110$ , ยาราคาแพง) มีค่าน้อยกว่าเส้นทึบ ( $B=50$ , ยาราคาถูก)

ผลการจำลองแบบดังรูป 3.5 (ข) แสดงให้เห็นจำนวน uninfected T cell ในช่วงระยะเวลา 100 วันแรก เส้นกราฟที่ได้จากทั้งแบบ  $B=30$  และ  $B=110$  มีลักษณะเหมือนกันในช่วง 30 วันแรก เพราะได้รับปริมาณยาสูงสุดเหมือนกัน หลังจากนั้นจะต่างกันโดยที่ T cell ของกราฟเส้นทึบ ( $B=30$ , ได้รับยามาก) จะมีแนวโน้มเพิ่มขึ้นมากกว่า T cell ของกราฟเส้นประ ( $B=110$ , ได้รับยาน้อย)

ผลการจำลองแบบดังรูป 3.5 (ค) แสดงให้เห็นจำนวน uninfected T cell ในช่วงระยะเวลา 100 วันแรก เส้นกราฟที่ได้จากทั้งแบบ  $B=30$  และ  $B=110$  มีลักษณะเหมือนกันในช่วง 30 วันแรก เพราะได้รับปริมาณยาสูงสุดเหมือนกัน หลังจากนั้นจะต่างกันโดยที่จำนวนไวรัสของกราฟเส้นทึบ ( $B=30$ , ได้รับยามาก) จะมีแนวโน้มที่จะลดลงมากกว่าจำนวนไวรัสของกราฟเส้นประ ( $B=110$ , ได้รับยาน้อย)

### 3.3 แบบจำลองของ Chang และ Astolfi

แบบจำลองของ Chang และ Astolfi [6] พิจารณา CTL (Cytotoxic T Lymphocyte หรือ CD8-T killer cell) โดยมีตัวแปรดังนี้

1. CD4+T cell ที่ไม่ติดเชื้อ ( $x$ )
2. CD4+T cell ที่ติดเชื้อ ( $y$ )
3. CTL precursor ( $w$ ) ทำหน้าที่เป็นหน่วยความจำสำหรับแอนติเจนเฉพาะตัว
4. Helper-dependent CTL ( $z_1$ ) ทำหน้าที่ฆ่าเซลล์ที่ติดเชื้อโดยไม่ขึ้นกับ CTL precursor
5. Helper-independent CTL ( $z_2$ ) ทำหน้าที่ฆ่าเซลล์ที่ติดเชื้อโดยขึ้นกับ CTL precursor

สมมติฐานในการสร้างแบบจำลองของ [6] คือ

1. Helper-dependent CTL และ Helper-independent CTL จะกำจัดเซลล์ที่ติดเชื้อเป็นสัดส่วน โดยตรงกับเซลล์ชนิดนั้นและเซลล์ที่ติดเชื้อ
2. Helper-dependent CTL เกิดขึ้นด้วยอัตราส่วนที่เป็นสัดส่วนโดยตรงกับจำนวน CTL precursor และเซลล์ที่ติดเชื้อ
3. Helper-independent CTL เกิดขึ้นด้วยอัตราส่วนที่เป็นสัดส่วนโดยตรงกับจำนวนเซลล์ที่ติดเชื้อ และ Helper-independent CTL

เมื่อพิจารณาด้วยหลัก Law of mass action สามารถเขียนสมการเชิงอนุพันธ์แสดงความสัมพันธ์ของตัวแปรต่างๆได้ดังสมการ (3.8)

$$\begin{aligned}
 \dot{x} &= \lambda - dx - \eta\beta xy \\
 \dot{y} &= \eta\beta xy - ay - p_1 z_1 y - p_2 z_2 y \\
 \dot{z}_1 &= c_1 z_1 y - b_1 z_1 \\
 \dot{w} &= c_2 xyw - c_2 qyw - b_2 w \\
 \dot{z}_2 &= c_2 qyw - h z_2
 \end{aligned} \tag{3.8}$$

$u(t)$  คือ ประสิทธิภาพของ RTI เป็นสัญญาณควบคุมของระบบโดยที่  $0 \leq u(t) \leq 1$  แบบจำลอง [6] ใช้ค่าพารามิเตอร์ดังตาราง 3.3

พารามิเตอร์	ความหมาย	ค่าปกติ และ หน่วย
$\lambda$	อัตราการผลิต $x$ ของร่างกาย	$1 \text{ mm}^{-3} \text{ day}^{-1}$
$d$	ค่าคงตัวของการตายของ $x$	$0.1 \text{ day}^{-1}$
$\beta$	ค่าคงตัวของการติดเชื้อจาก $v$	$1 \text{ mm}^{-3} \text{ day}^{-1}$
$a$	ค่าคงตัวของการตายของ $y$	$0.2 \text{ day}^{-1}$
$p_1$	ค่าคงตัวของการทำลายไวรัสจาก $z_1$	$1 \text{ mm}^{-3} \text{ day}^{-1}$
$p_2$	ค่าคงตัวของการทำลายไวรัสจาก $z_2$	$1 \text{ mm}^{-3} \text{ day}^{-1}$
$c_1$	ค่าคงตัวของการผลิต $z_1$	0.03
$c_2$	ค่าคงตัวของการผลิต $z_2$ โดยผลของ $w$	0.06
$b_1$	ค่าคงตัวของการตายของ $z_1$	$0.1 \text{ day}^{-1}$
$b_2$	ค่าคงตัวของการตายของ $w$	$0.01 \text{ day}^{-1}$
$q$	ค่าคงตัวของการผลิต $z_2$	0.5
$h$	ค่าคงตัวของการตายของ $z_2$	$0.1 \text{ day}^{-1}$
$\eta$	ประสิทธิภาพยา $\eta = 1 - \eta^* u$	$0 \leq \eta \leq 1$
$\eta^*$	ประสิทธิภาพสูงสุดของยา	0.98

ตาราง 3.3: ค่าพารามิเตอร์สำหรับระบบ (3.8)

สมการ

$$\dot{w} = c_2 xyw - c_2 qyw - b_2 w$$

สามารถเขียนใหม่ให้อยู่ในรูป

$$\dot{w} = K(x, y)w$$

โดยที่

$$K(x, y) = c_2xy - c_2qy - b_2$$

$K(x, y)$  คือ immune increasing term ถ้า  $K(x, y) > 0$  จะได้ว่า  $w$  มีค่าเพิ่มขึ้น นั่นคือร่างกายมีระบบภูมิคุ้มกันที่เข้มแข็งมากขึ้น

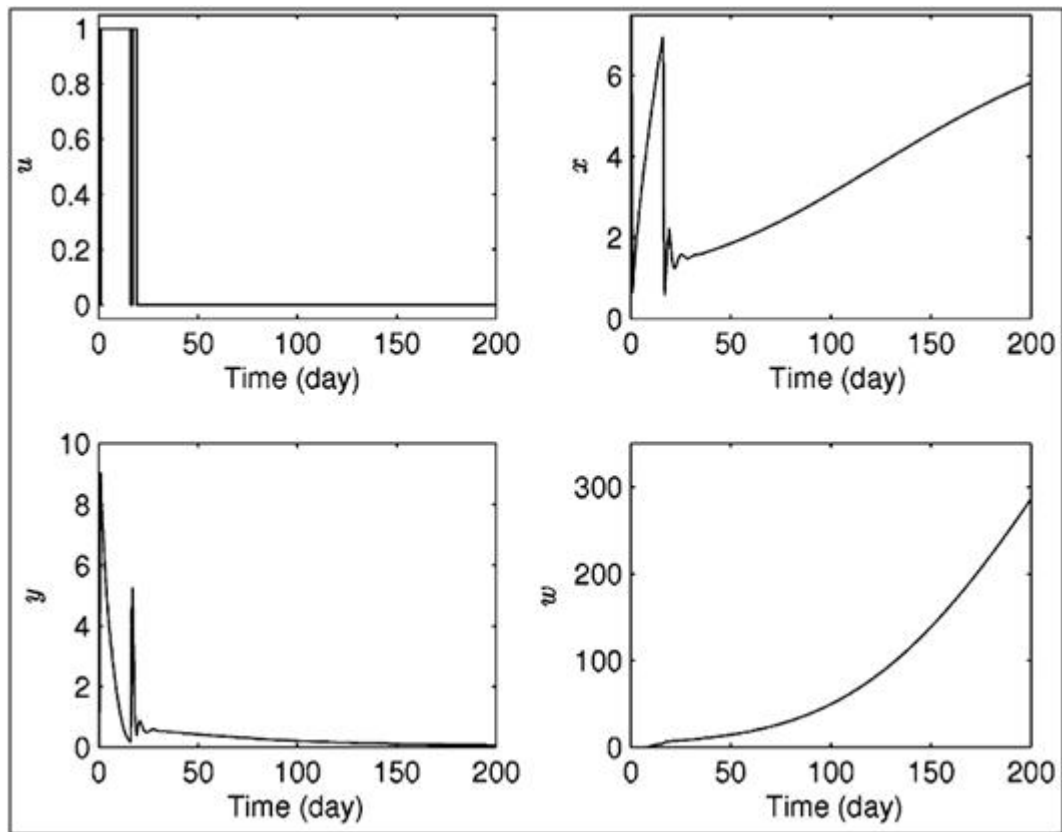
จุดประสงค์ของบทความ [6] คือการใส่สัญญาณควบคุม  $u$  เพื่อให้สภาวะร่างกายของคนไข้อยู่ในเงื่อนไข  $\dot{w}(t) > 0$  ให้ยาวนานที่สุด โดยมีขั้นตอนการควบคุมดังนี้

1. ให้ระบบมี สถานะเริ่มต้นเป็น  $X_I$  และให้ช่วงเวลาที่จะให้ยาเป็น  $[0, T_s]$
2. จำลองแบบ ระบบในกรณีที่ให้ยา ( $u = 1$ ) และกรณีที่ไม่ให้ยา ( $u = 0$ ) ในช่วงเวลา  $T_s$  กำหนดให้  $X_{F, fm}$  คือสถานะของระบบที่ได้เมื่อมีการให้ยาในช่วงเวลา  $T_s$  และ  $X_{F, nm}$  แทนระบบที่ได้เมื่อไม่มีการให้ยาในช่วงเวลา  $T_s$
3. ถ้า  $X_{F, fm}$  ไม่ทำให้  $\dot{w}(t) > 0$  ให้ปรับ  $u = 0$   
 ถ้า  $X_{F, fm}$  ทำให้  $\dot{w}(t) > 0$  แต่  $X_{F, nm}$  ไม่ทำให้  $\dot{w}(t) > 0$  ให้ปรับ  $u = 1$   
 ถ้า  $X_{F, fm}$  และ  $X_{F, nm}$  ทำให้  $\dot{w}(t) > 0$  และ ค่า  $w$  ที่ได้จาก  $X_{F, fm}$  ไม่มากกว่า ค่า  $w$  ที่ได้จาก  $X_{F, nm}$  ให้ปรับ  $u = 0$   
 ถ้า  $X_{F, fm}$  และ  $X_{F, nm}$  ทำให้  $\dot{w}(t) > 0$  และ ค่า  $w$  ที่ได้จาก  $X_{F, fm}$  มีค่ามากกว่า ค่า  $w$  ที่ได้จาก  $X_{F, nm}$  ให้ปรับ  $u = 1$
4. ใส่สัญญาณเข้าตามทีวิเคราะห์ได้ในข้อ 3. กำหนดค่าเริ่มต้นของระบบเป็น  $X_I$  และให้ยาเป็นเวลา  $T_s$  จะได้ค่าของระบบเป็น  $X_F$
5. ตั้งค่า  $X_I = X_F$  และย้อนกลับไปทำข้อ 2.

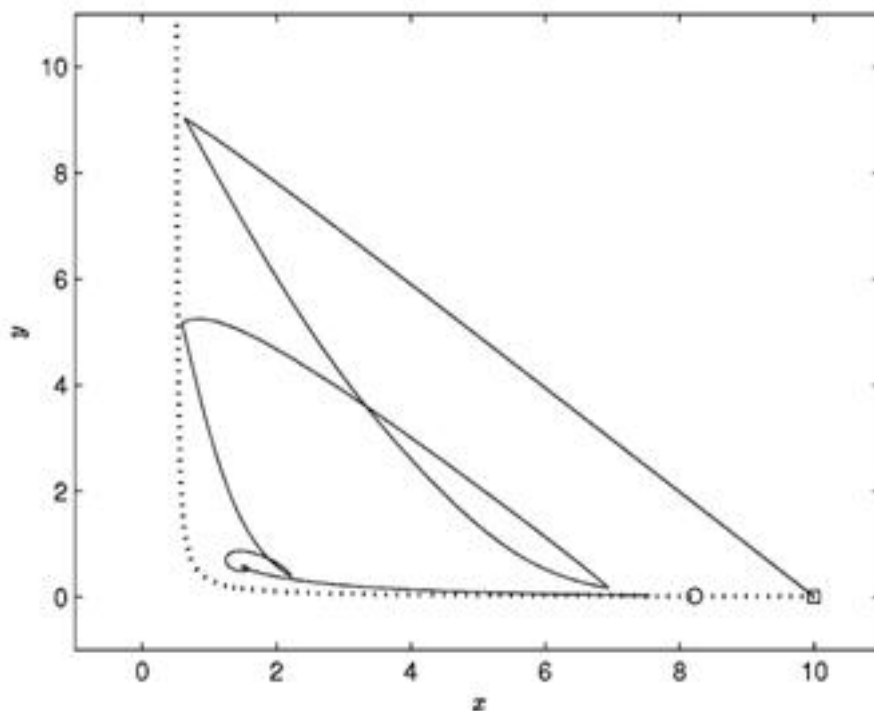
วิธีการควบคุมดังกล่าวเรียกว่า drug scheduling ซึ่งจะมีการให้ยาตามเกณฑ์ที่กำหนด เมื่อจำลองแบบด้วยคอมพิวเตอร์ ใช้ค่าพารามิเตอร์ดังตาราง 3.3 ได้ผลการจำลองแบบดังรูป 3.6 และ 3.7

ในผลการจำลองแบบดังรูป 3.6 สัญญาณเข้า  $u$  ถูกคำนวณเพื่อที่จะใช้ในแต่ละวัน ผลลัพธ์ที่ได้คือ CD4+T cell ที่ไม่ติดเชื้อ ( $x$ ) และ CTL precursor ( $w$ ) มีแนวโน้มเพิ่มขึ้น ในขณะที่ CD4+T cell ที่ติดเชื้อ ( $y$ ) มีแนวโน้มลดลง

ผลการจำลองแบบดังรูป 3.10 แสดงให้เห็นแนววิถี ( $x, y$ ) ที่เคลื่อนที่อยู่ภายใน immune increasing area ( $K(x, y) > 0$ ) ทุกค่า  $t \geq 0$  แสดงว่าสัญญาณควบคุม  $u$  ที่ใส่เข้ามาทำให้ร่างกายมีระบบภูมิคุ้มกันที่เข้มแข็งมากขึ้น



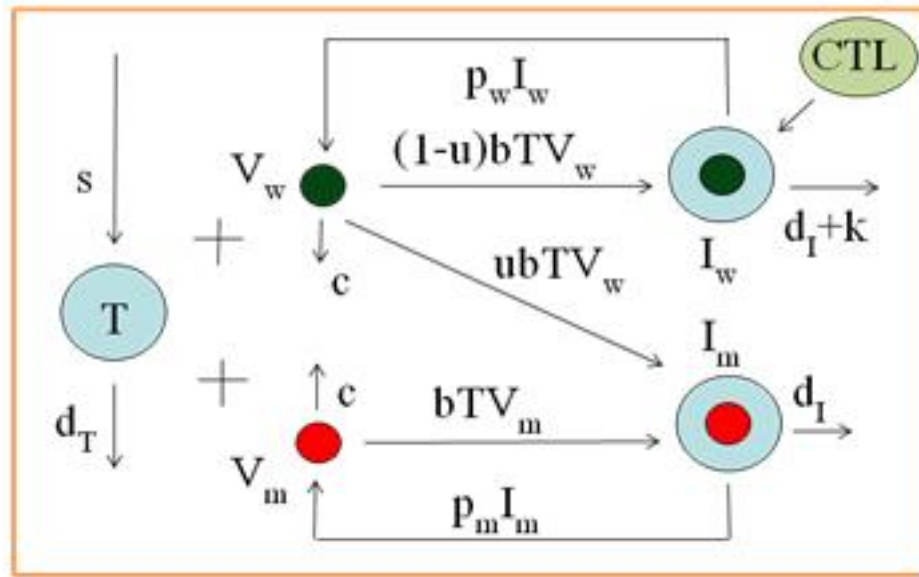
รูป 3.6: ผลการจำลองแบบระบบ (3.8) สัญญาณเข้า ( $u$ ), CD4+T cell ที่ไม่ติดเชื้อ ( $x$ ), CD4+T cell ที่ติดเชื้อ ( $y$ ), CTL precursor ( $w$ ) จาก [6]



รูป 3.7: ผลการจำลองแบบระบบ (3.8) ความสัมพันธ์ระหว่าง CD4+T cell ที่ไม่ติดเชื้อ ( $x$ ) และ CD4+T cell ที่ติดเชื้อ ( $y$ ) จาก [6] โดย ส่วนที่อยู่เหนือเส้นจุดคือ  $K > 0$



### 3.4 แบบจำลองของ Ganusov, Neher, Perelson



รูป 3.8: แบบจำลองการติดเชื้อเอชไอวี (จาก [3])

แบบจำลองของ Ganusov, Neher และ Perelson [3] ดังรูป 3.8 จำแนกไวรัสออกเป็น 2 ประเภทคือไวรัสประเภท wild type ( $V_w$ ) และ mutant ( $V_m$ ) เซลล์ที่ติดเชื้อก็จำแนกเป็น 2 ประเภทคือ เซลล์ติดเชื้อจากไวรัสประเภท wild type ( $I_w$ ) และประเภท mutant ( $I_m$ ) สมมติฐานของกลไกการติดเชื้อคือ  $V_w$  จะทำให้ CD4+T cell ติดเชื้อเกิดเป็นเซลล์ติดเชื้อทั้ง 2 ประเภทโดยมีโอกาที่จะกลายพันธุ์เกิดเป็น  $I_m$  เท่ากับ  $u$  และมีโอกาสที่จะไม่กลายพันธุ์เกิดเป็น  $I_w$  เท่ากับ  $1-u$  ในขณะที่  $V_m$  จะทำให้ CD4+T cell ติดเชื้อเกิดเป็น  $I_m$   $I_w$  ถูก CTL กำจัดด้วยอัตรา  $k$  เมื่อพิจารณาด้วยหลัก Law of mass action สามารถเขียนสมการเชิงอนุพันธ์แสดงความสัมพันธ์ของตัวแปรต่างๆ ได้ดังสมการ (3.9)

$$\begin{aligned}
 \frac{dT}{dt} &= s - d_T T - bT(V_w + V_m) \\
 \frac{dI_w}{dt} &= (1-u)b_w T V_w - (d_I + k)I_w \\
 \frac{dI_m}{dt} &= ub_w T V_w + b_m T V_m - d_I I_m \\
 \frac{dV_w}{dt} &= p_w I_w - cV_w \\
 \frac{dV_m}{dt} &= p_m I_m - cV_m
 \end{aligned} \tag{3.9}$$

ค่า  $p_m$  กำหนดให้น้อยกว่า  $p_w$  เพราะ  $V_w$  มีความสามารถในการเพิ่มจำนวนมากกว่า  $V_m$  เนื่องจากบทความ [3] ไม่ได้แสดงผลการจำลองแบบด้วยคอมพิวเตอร์ วิทยานิพนธ์นี้จึงได้ทดลองจำลองแบบเพิ่มเติม โดยเลือกใช้ค่า  $k$  ที่เหมาะสม

พารามิเตอร์	คำอธิบาย	ค่าปกติ และ หน่วย
$s$	อัตราการผลิต $T$ ของร่างกาย	$10 \text{ mm}^{-3} \text{ d}^{-1}$
$d_T$	อัตราการตายของ CD4+T cell	$0.02 \text{ d}^{-1}$
$b$	อัตราการติดเชื้อของเอชไอวี	$2.4 \cdot 10^{-5} \text{ mm}^{-5} \text{ d}^{-1}$
$d_I$	อัตราการตายของเซลล์ที่ติดเชื้อ	$0.24 \text{ d}^{-1}$
$k$	ผลของ CTL	$0.06 \text{ d}^{-1}$
$p_w$	อัตราการผลิตไวรัสประเภท wild type	$100 \text{ day}^{-1}$
$p_m$	อัตราการผลิตไวรัสประเภท mutant	$90 \text{ day}^{-1}$
$u$	อัตราการกลายพันธุ์จาก wild type เป็น mutant	$2.4 \text{ day}^{-1}$
$c$	อัตราการตายของไวรัส	$2.4 \text{ day}^{-1}$

ตาราง 3.4: ค่าพารามิเตอร์สำหรับระบบ (3.9)

### 3.4.1 สถานะที่ไม่มีแรงกดดันจาก CTL

เมื่อร่างกายได้รับเอชไอวีและ CTL ไม่สามารถจดจำและกำจัดเอชไอวีได้ นั่นคือไม่มีผลของ CTL ( $k=0$ ) จำลองแบบด้วยคอมพิวเตอร์ โดยใช้โปรแกรม simulink (ODE45 solver) ใช้ค่าพารามิเตอร์ดังตาราง 3.4 ใช้ค่าเริ่มต้นคือ  $T = 1000, V_w = 100, V_m = 0, I_w = 0, I_m = 0$  จะได้ผลการจำลองแบบดังรูป 3.9

จากรูป 3.9 จะเห็นว่า เมื่อร่างกายเริ่มติดเชื้อเอชไอวีที่เวลา  $t = 0$  เป็นต้นไป จำนวน T cell จะลดลงดังรูป 3.9 (ก) จำนวนไวรัสทั้ง 2 ประเภทจะเพิ่มขึ้นดังรูป 3.9 (ข) และ (ค) ที่สถานะอยู่ตัว จำนวน  $T$  มีค่าต่ำกว่าค่าเริ่มต้น จำนวนไวรัสมีค่าสูงกว่าค่าเริ่มต้น โดยที่  $V_w$  ที่มีอัตราการผลิตไวรัสสูงกว่า จะมีจำนวนมากกว่า  $V_m$  ที่มีอัตราการผลิตไวรัสต่ำกว่า ในสถานะที่ไม่มีแรงกดดันจาก CTL ไวรัสประเภท wild type จะเติบโตเป็นประชากรหลัก

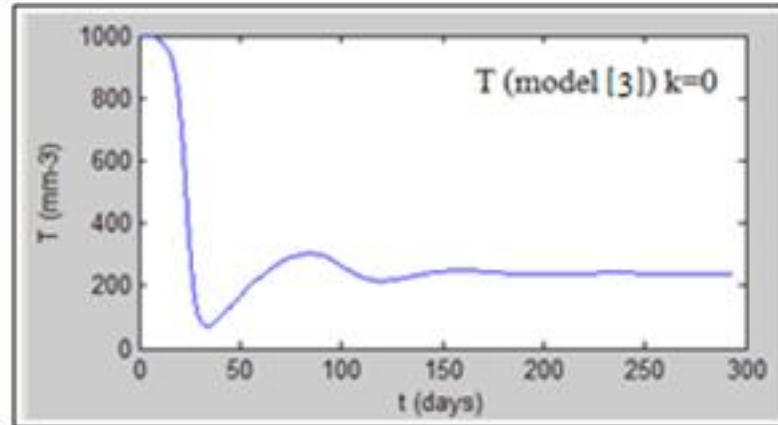
### 3.4.2 สถานะที่มีแรงกดดันจาก CTL

เมื่อเอชไอวีถ่ายทอดจากคนหนึ่งไปยังอีกคนหนึ่ง โดยที่ CTL ในร่างกายของคนหลังสามารถจดจำและกำจัดไวรัสประเภท wild type ที่ได้รับจากคนแรกได้ จะมีผลของ CTL ในที่นี้สมมติ  $k = 0.06$  จำลองแบบด้วยคอมพิวเตอร์ โดยใช้โปรแกรม simulink (ODE45 solver) ใช้ค่าพารามิเตอร์ดังตาราง 3.4 ใช้ค่าเริ่มต้นคือ  $T = 1000, V_w = 100, V_m = 0, I_w = 0, I_m = 0$  จะได้ผลการจำลองแบบดังรูป 3.10 (รายละเอียดในการเลือกค่า  $k$  จะกล่าวถึงในหัวข้อ 4.2)

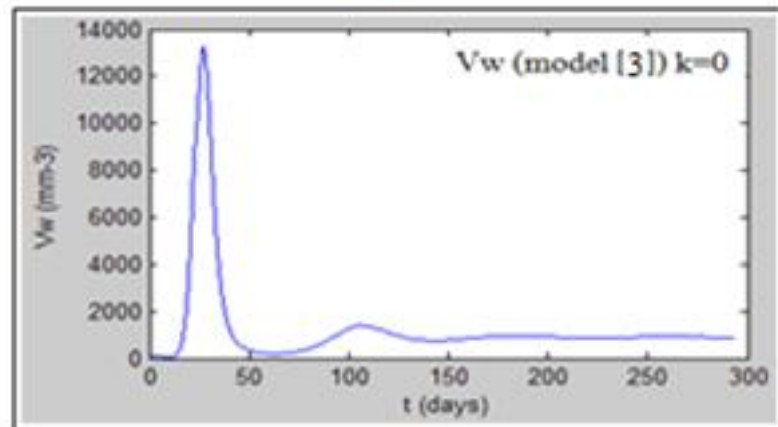
จากรูป 3.10 จะเห็นว่า เมื่อร่างกายเริ่มติดเชื้อเอชไอวีที่เวลา  $t = 0$  เป็นต้นไป จำนวน T cell จะลดลงดังรูป 3.9 (ก) จำนวนไวรัสทั้ง 2 ประเภทจะเพิ่มขึ้นดังรูป 3.10 (ข) และ (ค) ที่สถานะอยู่ตัว จำนวน  $T$  มีค่าต่ำกว่าค่าเริ่มต้น จำนวนไวรัสมีค่าสูงกว่าค่าเริ่มต้น  $V_m$  มีจำนวนมากกว่า  $V_w$  เพราะ

ผลของ CTL สร้างแรงกดดันให้  $V_w$  ที่ติดเชื้อมาจากผู้ป่วยคนแรกโดนกำจัด และ  $V_m$  ที่รอดจากผลของ CTL เติบโตขึ้นมาเป็นประชากรหลัก

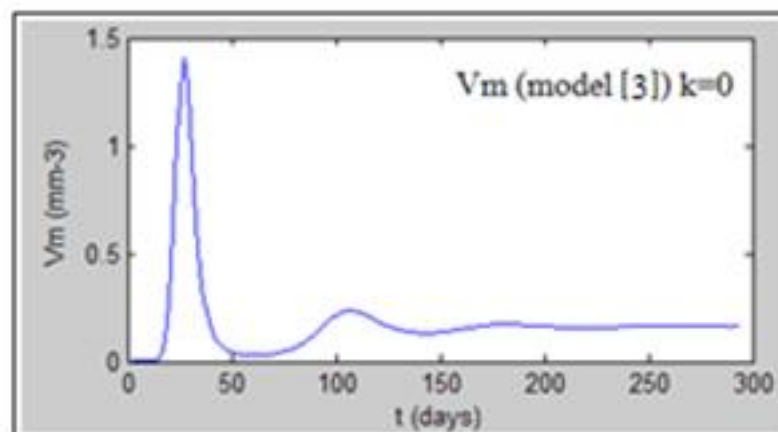
แม้ว่าแบบจำลองนี้จะแสดงให้เห็นการคัดเลือกโดยธรรมชาติของการติดเชื้อเอชไอวี แต่แบบจำลองนี้พิจารณาว่า  $V_m$  ทำให้ CD4+T cell ติดเชื้อเกิดเป็น  $I_m$  เพียงอย่างเดียว ซึ่งไม่ตรงกับความเป็นจริงในธรรมชาติ [4] เพราะในขั้นตอนการสร้างไวรัสตัวใหม่อาจเกิดการกลายพันธุ์ เซลล์ที่ติดเชื้อทั้ง 2 ประเภทจึงมีโอกาสที่จะผลิตไวรัสออกมาทั้ง 2 ประเภท วิทยานิพนธ์นี้จึงได้นำเสนอแบบจำลองที่มีความสมจริงมากขึ้นดังจะกล่าวในบทที่ 4



(ก)

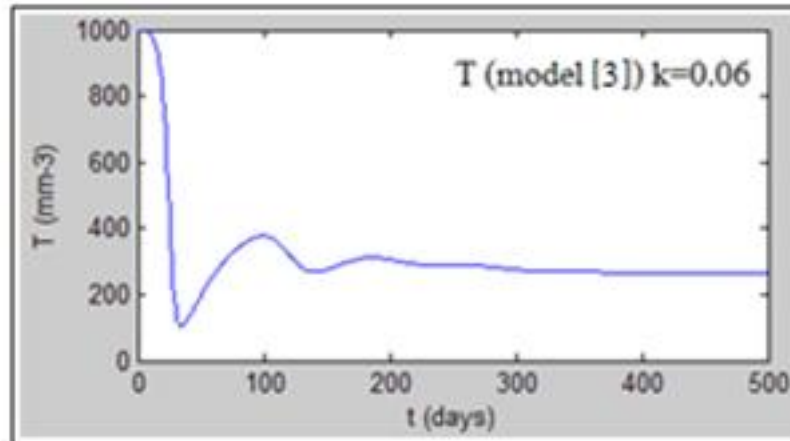


(ข)

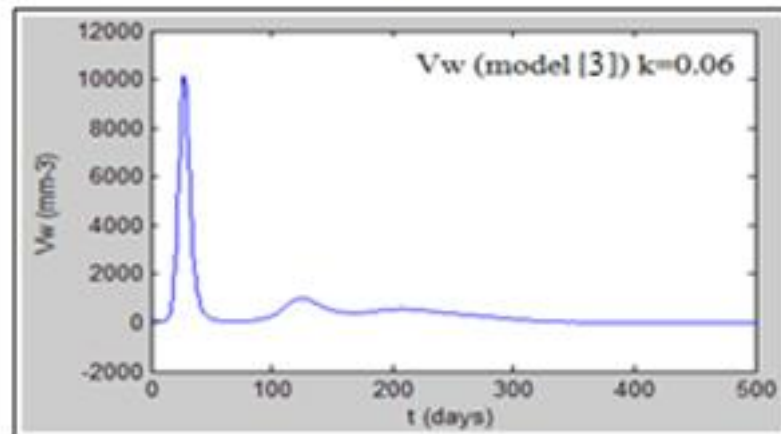


(ค)

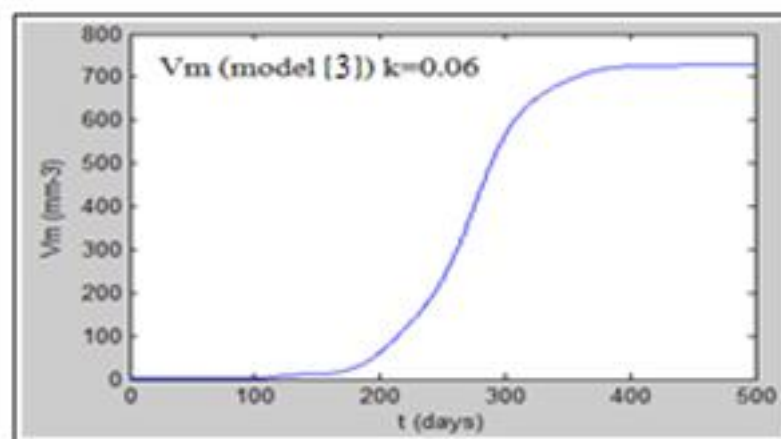
รูป 3.9: ผลการจำลองแบบระบบ (3.9) ในสถานะที่ไม่มีแรงกดดันจาก CTL (ก) จำนวน CD4+T cell (ข) จำนวนไวรัสประเภท wild type (ค) จำนวนไวรัสประเภท mutant



(ก)



(ข)

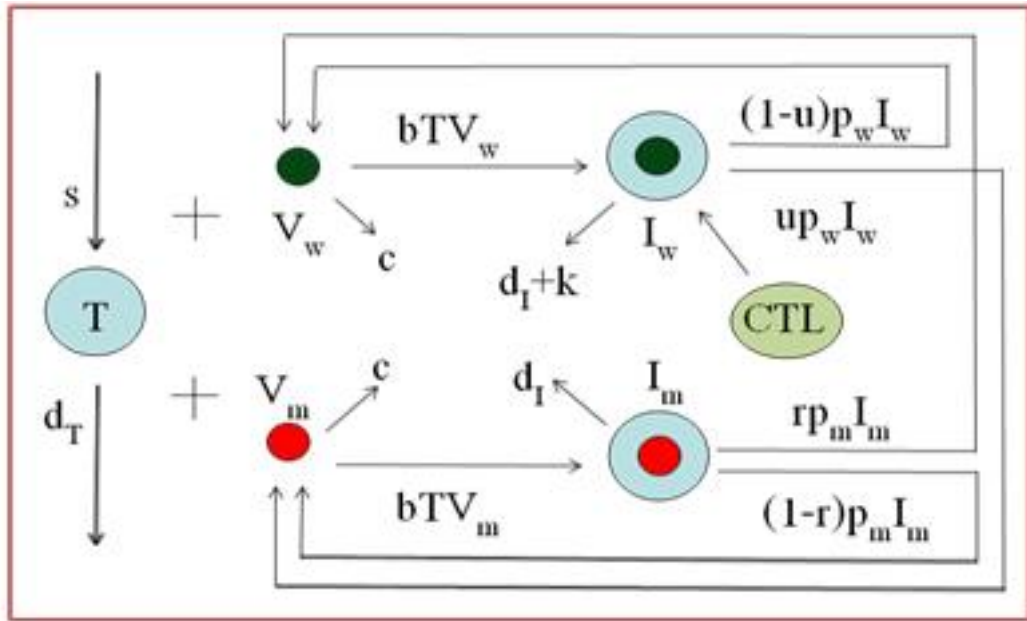


(ค)

รูป 3.10: ผลการจำลองแบบระบบ (3.9) ในสถานะที่มีแรงกดดันจาก CTL (ก) จำนวน CD4+T cell (ข) จำนวนไวรัสประเภท wild type (ค) จำนวนไวรัสประเภท mutant

## บทที่ 4

### แบบจำลองการติดเชื้อเอชไอวีที่ปรับปรุงจากเดิม



รูป 4.1: แบบจำลองการติดเชื้อเอชไอวีที่ปรับปรุงจากเดิมเมื่อพิจารณาผลของ CTL

แบบจำลองดังรูป 4.2 ปรับปรุงจากแบบจำลองในหัวข้อ 3.4 โดยเมื่อพิจารณาตัวแปรต่างๆ ในระดับประชากรแล้ว  $V_w$  จะทำให้ CD4+T cell ติดเชื้อได้  $I_w$  ในขณะที่  $V_m$  จะทำให้ CD4+T cell ติดเชื้อได้  $I_m$  ในขั้นตอนการติดเชื้อไวรัสอาจเกิดการกลายพันธุ์ ทำให้ไวรัสตัวใหม่ที่เกิดจากเซลล์ติดเชื้อ มีโอกาสที่จะเป็นได้ทั้ง  $V_w$  หรือ  $V_m$  ให้โอกาสที่  $I_w$  จะสร้าง  $V_m$  และ  $V_w$  เท่ากับ  $u$  และ  $1 - u$  ตามลำดับ และให้โอกาสที่  $I_m$  จะสร้าง  $V_w$  และ  $V_m$  เท่ากับ  $r$  และ  $1 - r$  ตามลำดับ เมื่อพิจารณาด้วย Law of mass action สามารถเขียนสมการเชิงอนุพันธ์แสดงความสัมพันธ์ของตัวแปรต่างๆ ได้ดังสมการ (4.1)

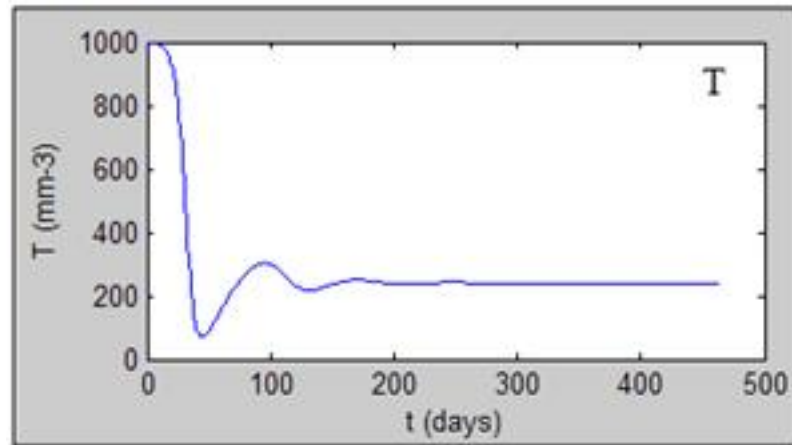
$$\begin{aligned}
 \frac{dT}{dt} &= s - d_T T - bT(V_w + V_m) \\
 \frac{dI_w}{dt} &= bTV_w - (d_I + k)I_w \\
 \frac{dI_m}{dt} &= bTV_m - d_I I_m \\
 \frac{dV_w}{dt} &= (1 - u)p_w I_w + r p_m I_m - cV_w \\
 \frac{dV_m}{dt} &= u p_w I_w + (1 - r)p_m I_m - cV_m
 \end{aligned}
 \tag{4.1}$$

พารามิเตอร์	คำอธิบาย	ค่าปกติ และ หน่วย
$s$	อัตราการผลิต $T$ ของร่างกาย	$10 \text{ mm}^{-3} \text{ d}^{-1}$
$d_T$	อัตราการตายของ CD4+T cell	$0.02 \text{ d}^{-1}$
$b$	อัตราการติดเชื้อของเอชไอวี	$2.4 \cdot 10^{-5} \text{ mm}^{-5} \text{ d}^{-1}$
$d_I$	อัตราการตายของเซลล์ที่ติดเชื้อ	$0.24 \text{ d}^{-1}$
$k$	ผลของ CTL	$0.06 \text{ d}^{-1}$
$p_w$	อัตราการผลิตไวรัสประเภท wild type	$100 \text{ day}^{-1}$
$p_m$	อัตราการผลิตไวรัสประเภท mutant	$90 \text{ day}^{-1}$
$u$	อัตราการกลายพันธุ์จาก wild type เป็น mutant	$2 \cdot 10^{-3}$
$r$	อัตราการกลายพันธุ์จาก mutant เป็น wild type	$2 \cdot 10^{-3}$
$c$	อัตราการตายของไวรัส	$2.4 \text{ day}^{-1}$

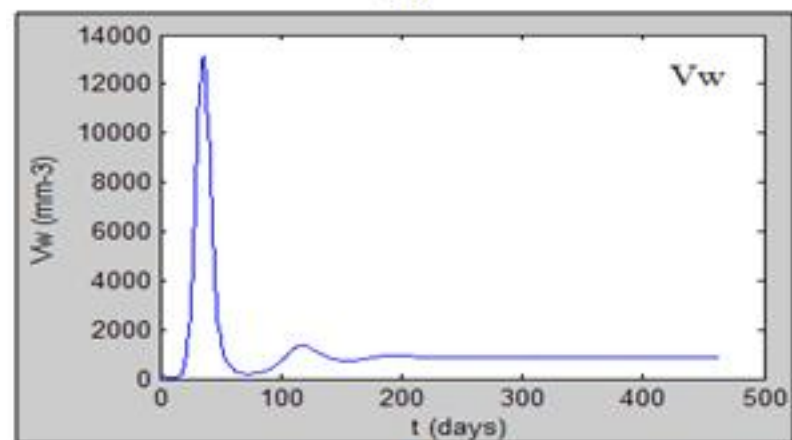
ตาราง 4.1: ค่าพารามิเตอร์สำหรับระบบ (4.1) เมื่อพิจารณาผลของ CTL

#### 4.1 สถานะที่ไม่มีแรงกดดัน

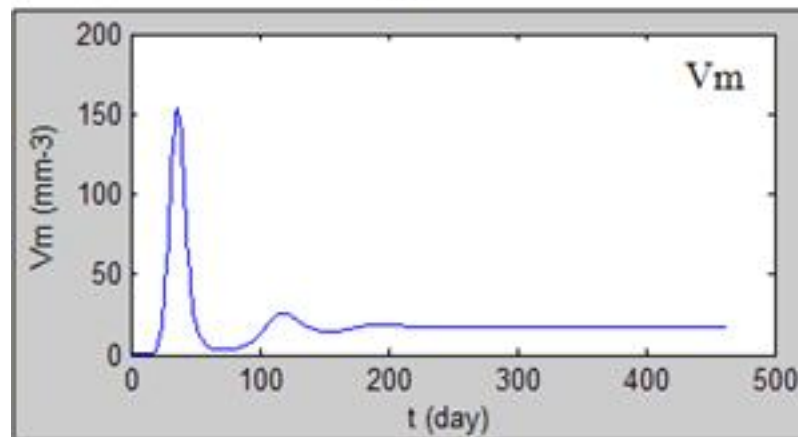
เมื่อร่างกายได้รับเอชไอวีและ CTL ไม่สามารถจดจำและกำจัดเอชไอวีได้ นั่นคือไม่มีผลของ CTL ( $k = 0$ ) จำลองแบบด้วยคอมพิวเตอร์ โดยใช้โปรแกรม simulink (ODE45 solver) ใช้ค่าพารามิเตอร์ดังตาราง 4.1 ใช้ค่าเริ่มต้นคือ  $T = 1000, V_w = 100, V_m = 0, I_w = 0, I_m = 0$  จะได้ผลการจำลองแบบดังรูป 4.2



(ก)



(ข)



(ค)

รูป 4.2: ผลการจำลองแบบระบบ (4.1) ในสถานะที่ไม่มีแรงกดดันจาก CTL (ก) จำนวน CD4+T cell (ข) จำนวนไวรัสประเภท wild type (ค) จำนวนไวรัสประเภท mutant

จากรูป 4.2 จะเห็นว่า เมื่อร่างกายเริ่มติดเชื้อเอชไอวีที่เวลา  $t=0$  เป็นต้นไป จำนวน T cell จะลดลงดังรูป 4.2 (ก) จำนวนไวรัสทั้ง 2 ประเภทจะเพิ่มขึ้นดังรูป 4.2 (ข) และ (ค) ที่สถานะอยู่ตัว จำนวน T cell มีค่าต่ำกว่าค่าเริ่มต้น จำนวนไวรัสทั้ง 2 ประเภทมีค่าสูงกว่าค่าเริ่มต้น โดยที่  $V_w$  มีอัตราการผลิตไวรัสสูงกว่า จะมีจำนวนมากกว่า  $V_m$  ซึ่งมีอัตราการผลิตไวรัสต่ำกว่าในสถานะที่ไม่มี



แรงกดดันจาก CTL ไวรัสประเภท wild type จะเติบโตเป็นประชากรหลัก

## 4.2 สถานะที่มีแรงกดดันจาก CTL

เมื่อเอชไอวีถ่ายทอดจากคนหนึ่งไปยังอีกคนหนึ่ง โดยที่ CTL ในร่างกายของคนหลังสามารถจดจำและกำจัดไวรัสประเภท wild type ที่ได้รับจากคนแรกได้ จะมีผลของ CTL นั่นคือ  $k > 0$

การกำหนดค่า  $k$  ไม่มีหลักเกณฑ์แน่นอน เนื่องจากค่า  $k$  เกี่ยวข้องกับ  $d_I$  และเราไม่อาจทราบได้ว่าอัตราการตายของ CD4+T cell ควรจะมีค่าเปลี่ยนแปลงมากน้อยเพียงใด เราจึงได้เลือกใช้ค่า  $k$  ค่าต่างๆมาเปรียบเทียบเพื่อใช้ในการจำลองแบบในสถานะที่มีแรงกดดันจาก CTL

### • สถานะที่มีแรงกดดันจาก CTL เมื่อกำหนดให้ $k=0.06$

จำลองแบบด้วยคอมพิวเตอร์ โดยใช้โปรแกรม simulink (ODE45 solver) ใช้ค่าพารามิเตอร์ดังตาราง 4.1 ใช้ค่าเริ่มต้นคือ  $T = 1000, V_w = 100, V_m = 0, I_w = 0, I_m = 0$  โดยกำหนดให้  $k = 0.06$  จะได้ผลการจำลองแบบดังรูป 4.3

จากรูป 4.3 จะเห็นว่า เมื่อร่างกายเริ่มติดเชื้อเอชไอวีที่เวลา  $t = 0$  เป็นต้นไป จำนวน T cell จะลดลงดังรูป 4.3 (ก) จำนวนไวรัสทั้ง 2 ประเภทจะเพิ่มขึ้นดังรูป 4.3 (ข) และ (ค) ที่สถานะอยู่ตัว จำนวน T cell มีค่าต่ำกว่าค่าเริ่มต้น จำนวนไวรัสทั้ง 2 ประเภทมีค่าสูงกว่าค่าเริ่มต้น โดยที่  $V_m$  มีจำนวนมากกว่า  $V_w$  เพราะผลของ CTL สร้างแรงกดดันให้  $V_w$  ถูกกำจัดและ  $V_m$  ที่รอดจากผลของ CTL เติบโตขึ้นมาเป็นประชากรหลัก

### • สถานะที่มีแรงกดดันจาก CTL เมื่อกำหนดให้ $k=0.048$

จำลองแบบด้วยคอมพิวเตอร์ โดยใช้โปรแกรม simulink (ODE45 solver) ใช้ค่าพารามิเตอร์ดังตาราง 4.1 ใช้ค่าเริ่มต้นคือ  $T = 1000, V_w = 100, V_m = 0, I_w = 0, I_m = 0$  โดยกำหนดให้  $k = 0.048$  จะได้ผลการจำลองแบบดังรูป 4.4

จากรูป 4.4 (ก), (ข) จะเห็นว่าเมื่อลดค่า  $k$  ลง โดยกำหนดให้  $k = 0.048$  ผลการจำลองแบบที่ได้ยังมีแนวโน้มเหมือนกับรูป 4.3 (ก), (ข) แต่จำนวนไวรัสประเภท mutant ในรูป 4.4 (ค) จะเข้าสู่สถานะอยู่ตัวช้ากว่าเมื่อเทียบกับรูป 4.3 (ค) แสดงให้เห็นว่าปริมาณแรงกดดันจึงมีผลต่ออัตราการเปลี่ยนแปลงจำนวนประชากร ซึ่งจะพบพฤติกรรมในลักษณะเช่นนี้อีก ในหัวข้อ 4.2.3

### • สถานะที่มีแรงกดดันจาก CTL เมื่อกำหนดให้ $k=0.072$

จำลองแบบด้วยคอมพิวเตอร์ โดยใช้โปรแกรม simulink (ODE45 solver) ใช้ค่าพารามิเตอร์ดังตาราง 4.1 ใช้ค่าเริ่มต้นคือ  $T = 1000, V_w = 100, V_m = 0, I_w = 0, I_m = 0$  โดยกำหนดให้  $k = 0.072$  จะได้ผลการจำลองแบบดังรูป 4.5

จากรูป 4.5 (ก), (ข) จะเห็นว่าเมื่อเพิ่มค่า  $k$  ขึ้น โดยกำหนดให้  $k = 0.072$  ผลการจำลองแบบที่ได้ยังมีแนวโน้มเหมือนกับรูป 4.3 (ก), (ข) เมื่อพิจารณารูป 4.3 (ค), 4.4 (ค) และ 4.5 (ค) จะเห็นว่า เมื่อแรงกดดันมีค่าเพิ่มขึ้นจะส่งผลให้ไวรัส

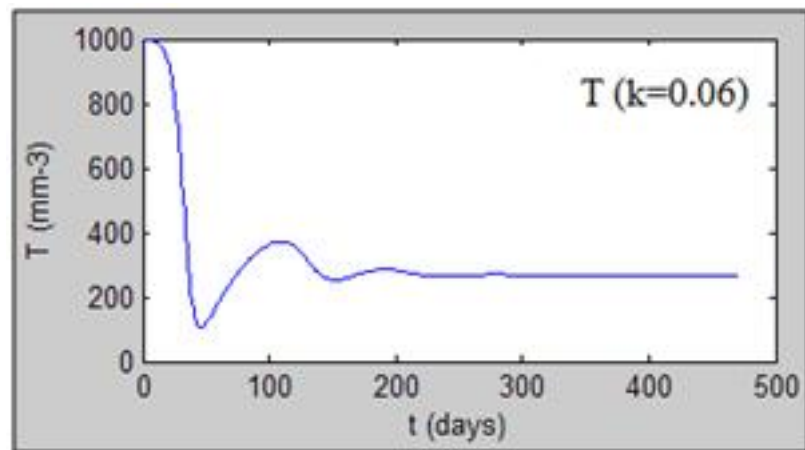
ประเภท mutant เติบโตขึ้นมาเป็นประชากรหลักและเข้าสู่สถานะอยู่ตัวได้เร็วขึ้น เมื่อแรงกดดันมีค่าลดลงจะส่งผลให้ไวรัสประเภท mutant เติบโตขึ้นมาเป็นประชากรหลักและเข้าสู่สถานะอยู่ตัวได้ช้าลง ผลของปริมาณแรงกดดันต่ออัตราการเปลี่ยนแปลงจำนวนประชากรจะเป็นประเด็นที่จะกล่าวโดยละเอียดถึงในหัวข้อ 4.3.4

เมื่อเปรียบเทียบผลการจำลองแบบจากรูป 4.3, 4.4 และ 4.5 พบว่า แม้ค่า  $k$  ในแต่ละกรณีให้ผลการจำลองแบบที่ต่างกันบ้าง แต่ทุกกรณีให้ผลลัพธ์เชิงคุณภาพที่เหมือนกัน นั่นคือ ในสถานะที่มีแรงกดดัน ไวรัสประเภท mutant จะเติบโตขึ้นมาเป็นประชากรหลัก

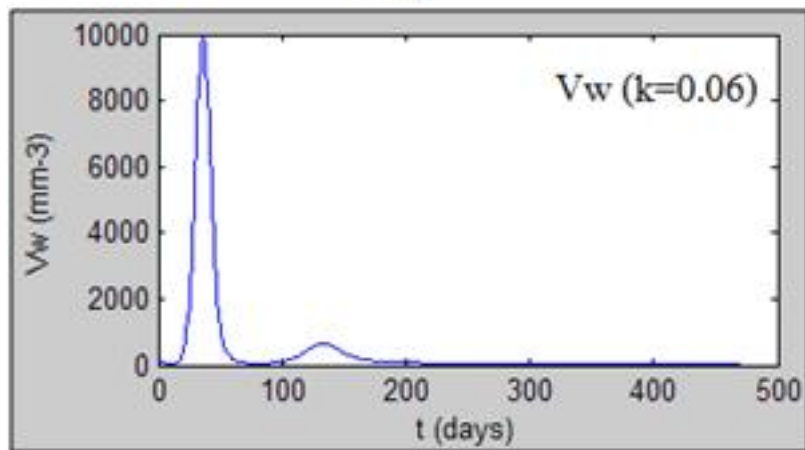
ผลการจำลองแบบจากทั้ง 2 สถานะ ทั้งที่มีแรงกดดันและไม่มีแรงกดดันจาก CTL จะเห็นว่าเมื่อเริ่มติดเชื้อในระยะแรก จำนวนไวรัสในกระแสเลือดจะลดลงต่ำกว่าค่าเริ่มต้น หลังจากนั้นไม่นานจะเพิ่มขึ้นสูงมาก และจะลดลงอีกครั้ง ก่อนจะเข้าสู่สถานะอยู่ตัว ผลลัพธ์จากการจำลองแบบเช่นนี้แสดงให้เห็นถึงกลไกการติดเชื้อที่คล้ายกับ viral load ที่วัดได้จากผู้ป่วยจริงและในช่วงสัปดาห์แรกของการติดเชื้อ การที่จำนวนไวรัสลดลง ก็มีลักษณะเหมือนกับปรากฏการณ์ viral eclipse phase นั่นคือ จำนวนไวรัสในกระแสเลือดลดลงเพราะไวรัสเริ่มเข้าไปในเซลล์ก่อนที่จะผลิตไวรัสตัวใหม่ออกมาจำนวนมาก [4]

แบบจำลองที่ปรับปรุงขึ้นก็ยังพบปรากฏการณ์การคัดเลือกโดยธรรมชาติ เช่นเดียวกับ แบบจำลอง [3] ระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายไม่สามารถควบคุมเอชไอวีได้ เนื่องจาก CTL ไม่สามารถจดจำรูปแบบของไวรัสได้ทุกรูปแบบ ยังคงมีไวรัสที่หลงเหลืออยู่แม้จะมีการทำงานของ CTL แรงกดดันจาก CTL เป็นผลให้เกิดการคัดเลือกโดยธรรมชาติ ทำให้ไวรัสประเภท mutant อยู่รอดได้

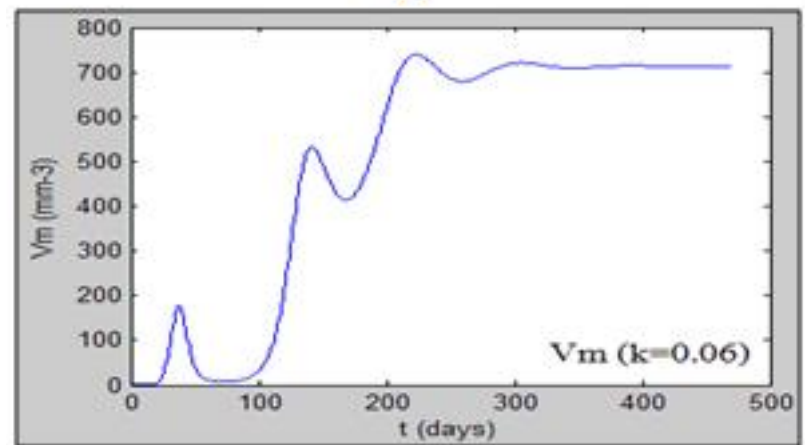
นอกจากแรงกดดันจาก CTL แล้ว ยาต้านไวรัสก็เปรียบเสมือนแรงกดดันให้กับไวรัสได้ โดยจะมีการวิเคราะห์แรงกดดันที่เกิดจากผลของยาต้านไวรัสกับแบบจำลองที่พัฒนาขึ้นดังจะกล่าวในหัวข้อ 4.3



(ก)

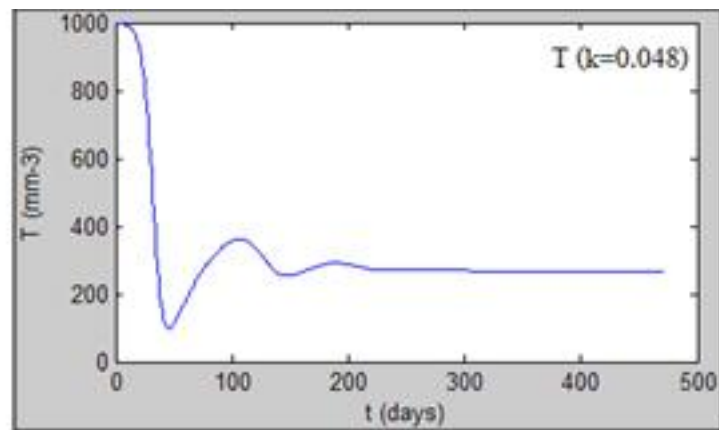


(ข)

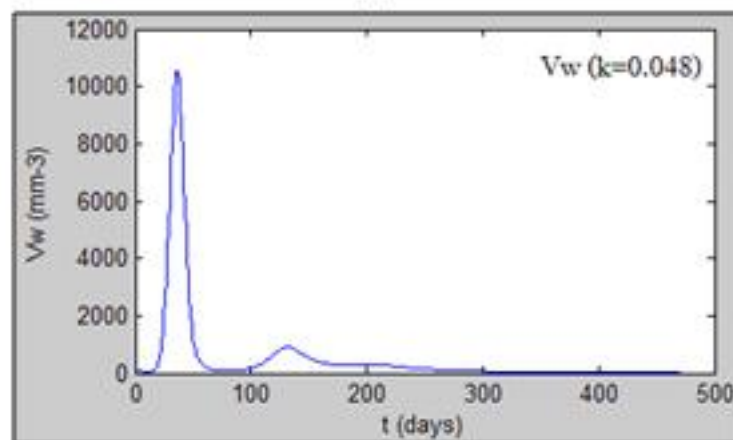


(ค)

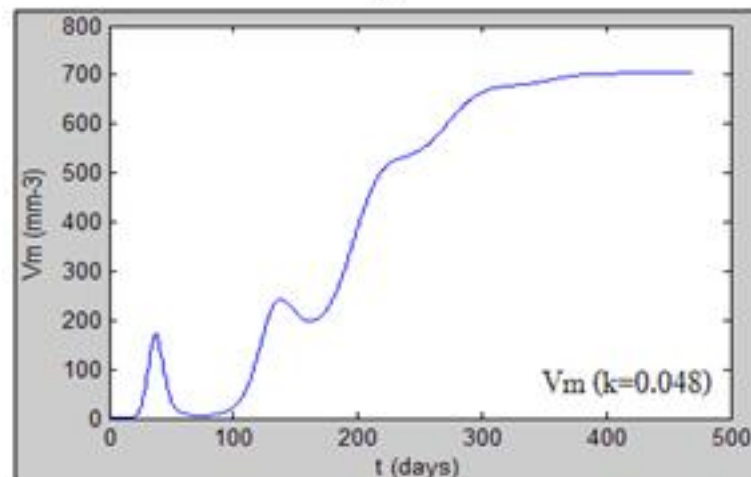
รูป 4.3: ผลการจำลองแบบระบบ (4.1) ในสถานะที่มีแรงกดดันจาก CTL เมื่อกำหนดให้  $k = 0.06$   
 (ก) จำนวน CD4+T cell (ข) จำนวนไวรัสประเภท wild type (ค) จำนวนไวรัสประเภท mutant



(ก)

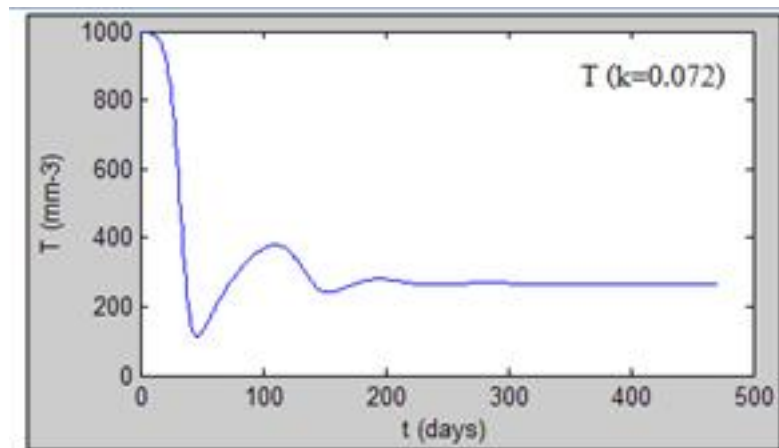


(ข)

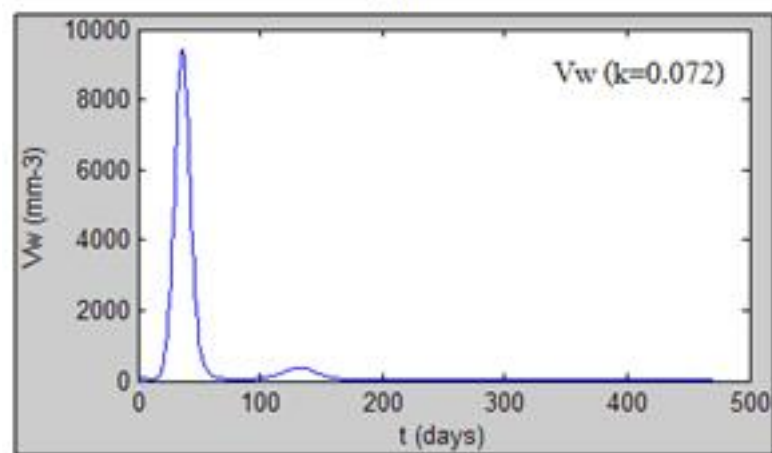


(ค)

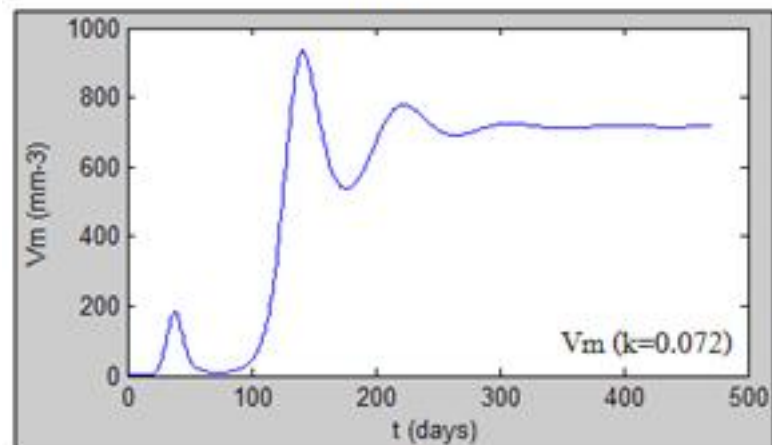
รูป 4.4: ผลการจำลองแบบระบบ (4.1) ในสถานะที่มีแรงกดดันจาก CTL เมื่อกำหนดให้  $k = 0.048$   
 (ก) จำนวน CD4+T cell (ข) จำนวนไวรัสประเภท wild type (ค) จำนวนไวรัสประเภท mutant



(ก)



(ข)

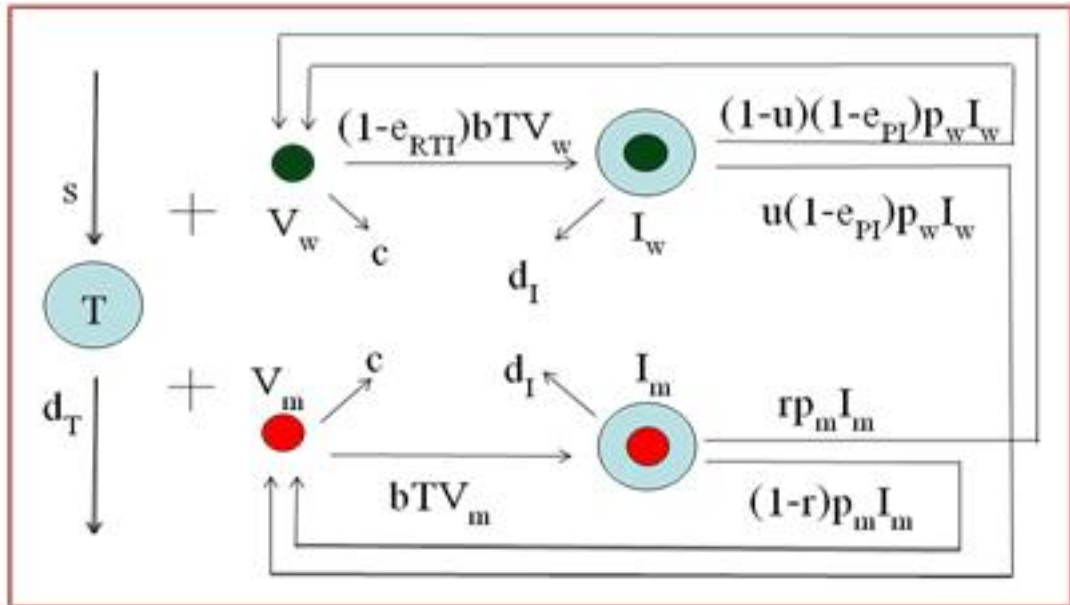


(ค)

รูป 4.5: ผลการจำลองแบบระบบ (4.1) ในสถานะที่มีแรงกดดันจาก CTL เมื่อกำหนดให้  $k = 0.072$   
 (ก) จำนวน CD4+T cell (ข) จำนวนไวรัสประเภท wild type (ค) จำนวนไวรัสประเภท mutant

### 4.3 สถานะที่มีแรงกดดันจากยาต้านไวรัส

นิยามเซลล์ที่ติดเชื้อ ( $I_w, I_m$ ) ให้มีความชัดเจนมากขึ้น โดยนิยามว่าเป็น เซลล์ติดเชื้อที่แพร่เชื้อ (infectious infected cell) โดยยังแบ่งเป็น เซลล์ติดเชื้อที่แพร่เชื้อประเภท wild type ( $I_w$ ) และ เซลล์ติดเชื้อที่แพร่เชื้อประเภท mutant ( $I_m$ ) เมื่อพิจารณาผลของยาต้านไวรัส จะสามารถพัฒนาแบบจำลองได้ดังรูป 4.6



รูป 4.6: แบบจำลองการติดเชื้อเอชไอวีที่นำเสนอเมื่อพิจารณาผลของยาต้านไวรัส

กำหนดให้  $e_{RTI}$  คือผลของ RTI และ  $e_{PI}$  คือผลของ PI

เมื่อเซลล์ที่ติดเชื้อที่แพร่เชื้อได้รับผลของ RTI จะทำให้เซลล์ติดเชื้อเหล่านั้น กลายเป็นเซลล์ติดเชื้อที่ไม่แพร่เชื้อ (non-infectious infected cell) นั่นคือ RTI จะทำให้อัตราการเกิดเซลล์ติดเชื้อที่แพร่เชื้อลดลงหากพิจารณาว่า RTI มีผลต่อเซลล์ติดเชื้อที่แพร่เชื้อประเภท wild type นั่นคือ  $e_{RTI}$  จะมีผลกับ  $b$  ส่วนที่ทำให้เกิด  $I_w$

เมื่อเซลล์ติดเชื้อที่แพร่เชื้อได้รับผลของ PI จะทำให้เซลล์ติดเชื้อเหล่านั้นไม่สามารถสังเคราะห์โปรตีน ทำให้ไม่สามารถสร้างไวรัสตัวใหม่ได้ นั่นคือ PI จะทำให้อัตราการผลิตไวรัสลดลงหากพิจารณาว่า PI มีผลต่อเซลล์ติดเชื้อที่แพร่เชื้อประเภท wild type นั่นคือ  $e_{PI}$  จะมีผลกับ  $p_w$

ถ้าไม่คิดผลของ RTI และ PI จะได้ว่า  $e_{RTI} = 0$  และ  $e_{PI} = 0$  แต่ถ้าคิดว่าประสิทธิภาพของ RTI และ PI มีผลเต็มที่ จะได้ว่า  $e_{RTI} = 1$  และ  $e_{PI} = 1$

เมื่อพิจารณาด้วย Law of mass action สามารถเขียนสมการเชิงอนุพันธ์แสดงความสัมพันธ์ของตัวแปรต่างๆ ได้ดังสมการ (4.2)

$$\begin{aligned}
\frac{dT}{dt} &= s - d_T T - (1 - e_{RTI})bT(V_w + V_m) \\
\frac{dI_w}{dt} &= (1 - e_{RTI})bTV_w - (d_I)I_w \\
\frac{dI_m}{dt} &= bTV_m - d_I I_m \\
\frac{dV_w}{dt} &= (1 - u)(1 - e_{PI})p_w I_w + r p_m I_m - cV_w \\
\frac{dV_m}{dt} &= u(1 - e_{PI})p_w I_w + (1 - r)p_m I_m - cV_m
\end{aligned} \tag{4.2}$$

- **สถานะที่มีแรงกดดันจากยาต้านไวรัสเมื่อกำหนดให้  $e_{RTI} = 0.2$**

จำลองแบบด้วยคอมพิวเตอร์ โดยใช้โปรแกรม simulink (ODE45 solver) ใช้ค่าพารามิเตอร์ ดังตาราง 4.1 ใช้ค่าเริ่มต้นคือ  $T = 1000, V_w = 100, V_m = 0, I_w = 0, I_m = 0$  โดยกำหนดให้  $e_{RTI} = 0.2$  จะได้ผลการจำลองแบบดังรูป 4.7

ผลการจำลองแบบดังรูป 4.7 มีลักษณะใกล้เคียงกับรูป 4.3 กรณีที่มีแรงกดดันเป็น CTL นั่นคือ เมื่อร่างกายเริ่มติดเชื้อเอชไอวีที่เวลา  $t = 0$  เป็นต้นไป จำนวน T cell จะลดลงดังรูป 4.7 (ก) จำนวนไวรัสทั้ง 2 ประเภทจะเพิ่มขึ้นดังรูป 4.7 (ข) และ (ค) ที่สถานะอยู่ตัว จำนวน T cell มีค่าต่ำกว่าค่าเริ่มต้น จำนวนไวรัสทั้ง 2 ประเภทมีค่าสูงกว่าค่าเริ่มต้น โดย  $V_m$  มีจำนวนมากกว่า  $V_w$  เพราะผลของยาต้านไวรัส สร้างแรงกดดันให้  $V_w$  โคนก้ำจืด และ  $V_m$  ที่รอดจากผลของยาต้านไวรัส เติบโตขึ้นมาเป็นประชากรหลัก

- **สถานะที่มีแรงกดดันจากยาต้านไวรัสเมื่อกำหนดให้  $e_{PI} = 0.2$**

จำลองแบบด้วยคอมพิวเตอร์ โดยใช้โปรแกรม simulink (ODE45 solver) ใช้ค่าพารามิเตอร์ ดังตาราง 4.1 ใช้ค่าเริ่มต้นคือ  $T = 1000, V_w = 100, V_m = 0, I_w = 0, I_m = 0$  โดยกำหนดให้  $e_{PI} = 0.2$  จะได้ผลการจำลองแบบดังรูป 4.8

ผลการจำลองแบบดังรูป 4.8 เมื่อเปรียบเทียบกับรูป 4.7 จะเห็นว่า การให้ยาต้านไวรัสทั้ง 2 แบบ ที่ระดับเดียวกัน ( $e_{RTI} = e_{PI} = 0.2$ ) พบว่าได้ผลลัพธ์ที่ได้มีความใกล้เคียงกันมาก โดยจะมีแนวโน้มเหมือนกับผลการจำลองแบบเมื่อพิจารณาผลของ CTL

- **สถานะที่มีแรงกดดันจากยาต้านไวรัสเมื่อกำหนดให้  $e_{RTI} = 0.4$**

จำลองแบบด้วยคอมพิวเตอร์ โดยใช้โปรแกรม simulink (ODE45 solver) ใช้ค่าพารามิเตอร์ ดังตาราง 4.1 ใช้ค่าเริ่มต้นคือ  $T = 1000, V_w = 100, V_m = 0, I_w = 0, I_m = 0$  โดยกำหนดให้  $e_{RTI} = 0.4$  จะได้ผลการจำลองแบบดังรูป 4.9

ผลการจำลองแบบดังรูป 4.9 แสดงให้เห็นว่าเมื่อเพิ่มค่า  $e_{RTI}$  ขึ้น โดยกำหนดให้  $e_{RTI} = 0.4$  ผลการจำลองแบบของ CD4+T cell และไวรัสประเภท wild type กรณี  $e_{RTI} = 0.4$  (รูป 4.9 (ก) และ (ข)) มีแนวโน้มคล้ายกับผลการจำลองแบบของ CD4+T cell และไวรัสประเภท wild type กรณี  $e_{RTI} = 0.2$  (รูป 4.8 (ก) และ (ข)) ยกเว้นไวรัสประเภท mutant กรณี  $e_{RTI} =$

0.4 (รูป 4.9 (ค)) ที่เติบโตขึ้นมาเป็นประชากรหลักและเข้าสู่สภาวะอยู่ตัวได้เร็วขึ้นกว่าเมื่อเทียบกับไวรัสประเภท mutant กรณี  $e_{RTI} = 0.2$  (รูป 4.8 (ค))

ผลการจำลองแบบจากรูป 4.8 (ค) และรูป 4.9 (ค) แสดงให้เห็นว่าปริมาณแรงกดดันมีผลต่ออัตราการเปลี่ยนแปลงจำนวนประชากร แรงกดดันที่มากขึ้นจะลดปริมาณประชากรหลักได้เร็วขึ้น

- **สถานะที่มีแรงกดดันจากยาต้านไวรัสเมื่อกำหนดให้  $e_{PI} = 0.4$**

จำลองแบบด้วยคอมพิวเตอร์ โดยใช้โปรแกรม simulink (ODE45 solver) ใช้ค่าพารามิเตอร์ดังตาราง 4.1 ใช้ค่าเริ่มต้นคือ  $T = 1000, V_w = 100, V_m = 0, I_w = 0, I_m = 0$  โดยกำหนดให้  $e_{PI} = 0.4$  จะได้ผลการจำลองแบบดังรูป 4.10

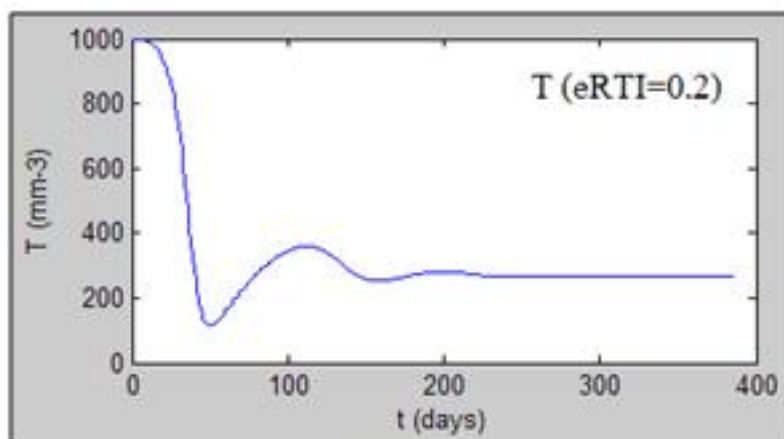
ผลการจำลองแบบดังรูป 4.10 เมื่อเปรียบเทียบกับรูป 4.9 จะเห็นว่า การให้ยาต้านไวรัสทั้ง 2 แบบ ที่ระดับเดียวกัน ( $e_{RTI} = e_{PI} = 0.4$ ) พบว่าได้ผลลัพธ์ที่ได้ มีความใกล้เคียงกันมาก แต่จากรูป 4.10 (ข), (ค) และรูป 4.9 (ข), (ค) จะพบว่า ค่า peak  $V_w$  ของกรณี  $e_{PI} = 0.4$  มีค่าน้อยกว่า ค่า peak  $V_w$  ของกรณี  $e_{RTI} = 0.4$  ผลการจำลองแบบแสดงให้เห็นว่า ในระดับความเข้มของยาที่เท่ากัน RTI มีผลมากกว่า PI เพราะลดปริมาณ  $V_w$  ได้เร็วกว่า

- **สถานะที่มีแรงกดดันจากยาต้านไวรัสเมื่อกำหนดให้  $e_{RTI} = 0.2, e_{PI} = 0.2$**

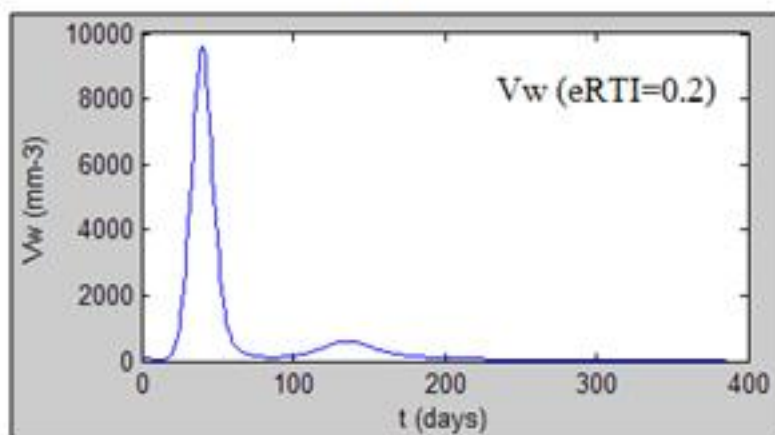
จำลองแบบด้วยคอมพิวเตอร์ โดยใช้โปรแกรม simulink (ODE45 solver) ใช้ค่าพารามิเตอร์ดังตาราง 4.1 ใช้ค่าเริ่มต้นคือ  $T = 1000, V_w = 100, V_m = 0, I_w = 0, I_m = 0$  โดยกำหนดให้  $e_{RTI} = 0.2, e_{PI} = 0.2$  จะได้ผลการจำลองแบบดังรูป 4.11

เมื่อเปรียบเทียบผลการจำลองแบบรูป 4.11 กับรูป 4.10 จะเห็นว่า เมื่อให้ยาต้านไวรัสทั้ง 2 ประเภทพร้อมกัน ผลลัพธ์ที่ได้จะมีแนวโน้มเหมือนกับการให้ยาเพียงประเภทเดียวที่เพิ่มความเข้มข้นของยา นั่นคือเมื่อแรงกดดันมากขึ้นไวรัสประเภท wild type จะลดจำนวนลงรวดเร็วขึ้น แต่เมื่อแรงกดดันมากขึ้นจะทำให้ไวรัสประเภท mutant เกิดเร็วขึ้น ซึ่งในส่วนนี้ยังไม่ตรงกับความเป็นจริงในธรรมชาติ เพราะการให้ยาหลายประเภทจะไม่ทำให้เกิดการกลายพันธุ์เกิดขึ้นเร็ว ตรงกันข้าม หากเราให้ยาหลายประเภท ยาแต่ละประเภทจะส่งผลต่อไวรัสหลายแบบ การกลายพันธุ์จึงควรเกิดขึ้นช้าลง สาเหตุที่ได้ผลการจำลองแบบไม่ตรงกับความเป็นจริง เป็นเพราะเรากำหนดให้ยาทั้ง 2 ประเภท มีผลกับแค่ไวรัสและเซลล์ติดเชื้อประเภท wild type เท่านั้น ซึ่งหากจะพัฒนาแบบจำลองให้มีความสมจริงมากขึ้น ก็จะต้องนำประเด็นเหล่านี้เข้ามาพิจารณาดูด้วย

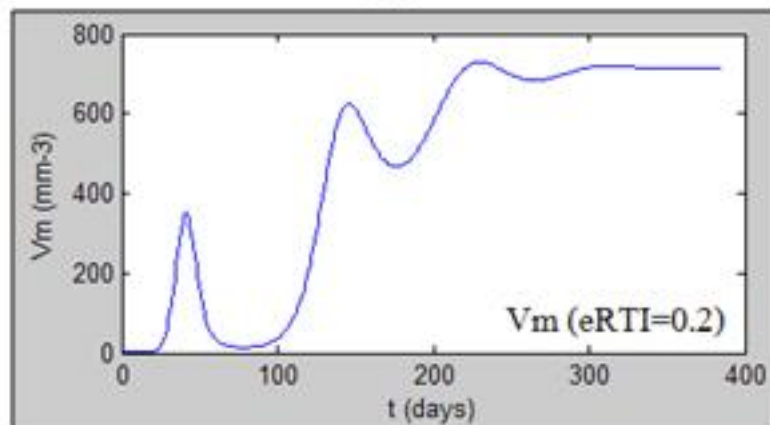




(ก)

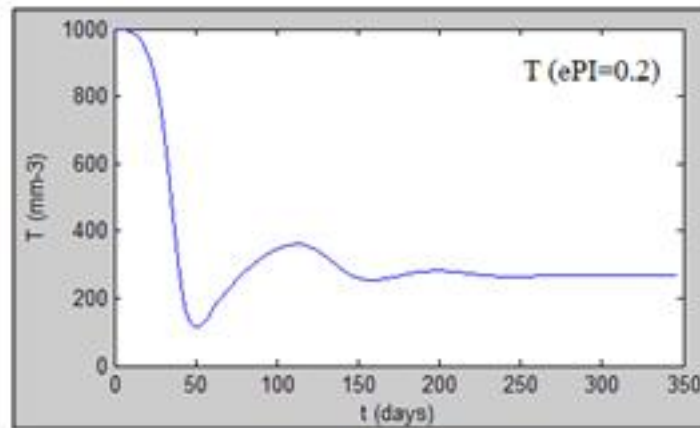


(ข)

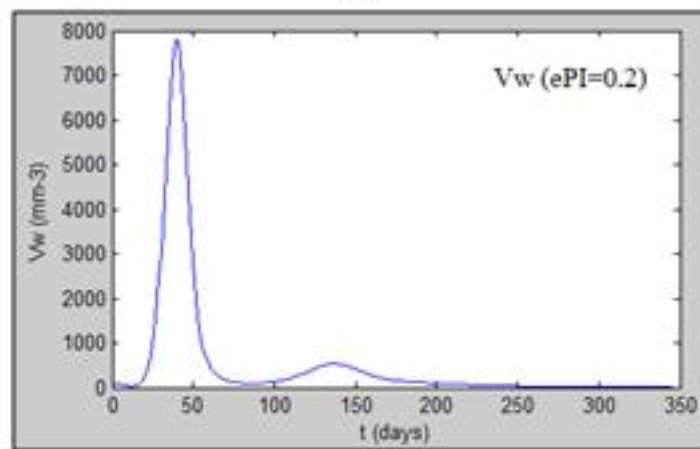


(ค)

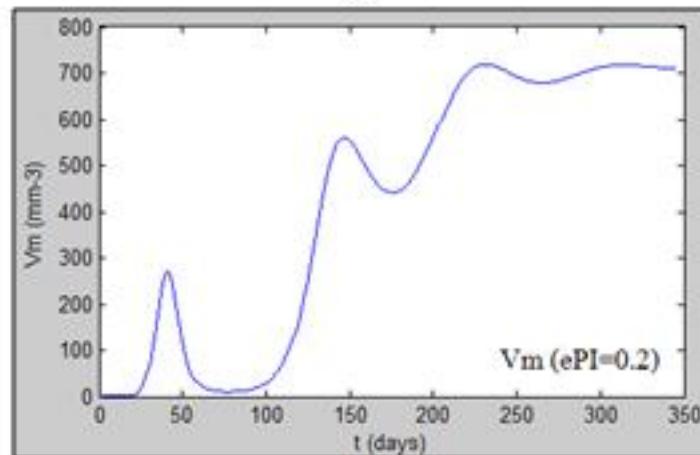
รูป 4.7: ผลการจำลองแบบระบบ (4.2) ในสถานะที่มีแรงกดดันจากยาต้านไวรัส เมื่อกำหนดให้  $eRTI = 0.2$  (ก) จำนวน CD4+T cell (ข) จำนวนไวรัสประเภท wild type (ค) จำนวนไวรัสประเภท mutant



(ก)

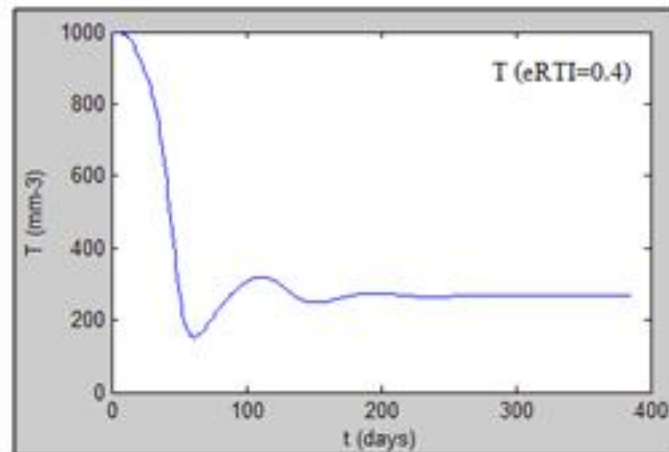


(ข)

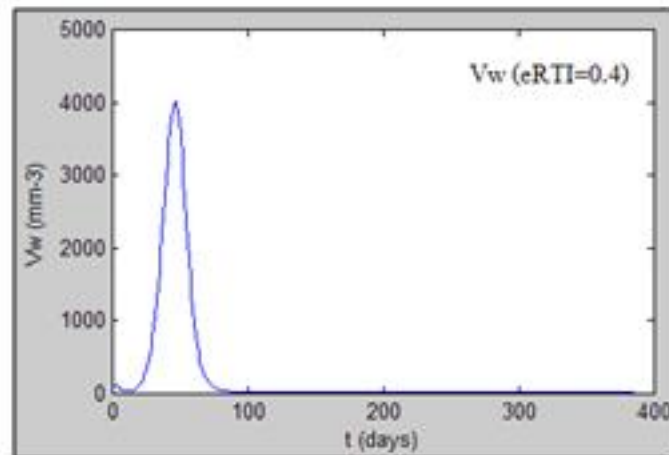


(ค)

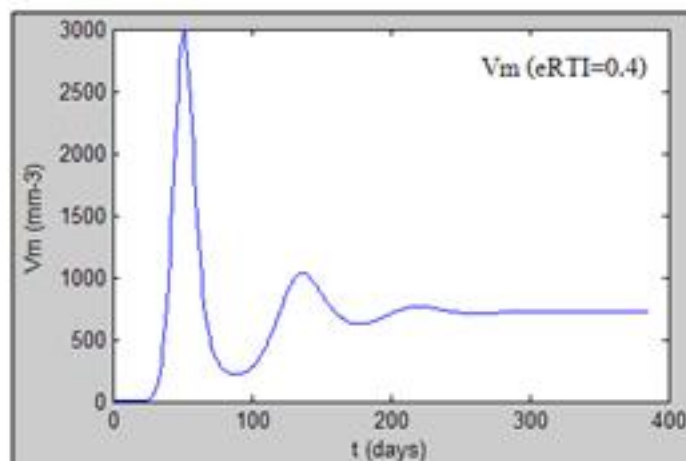
รูป 4.8: ผลการจำลองแบบระบบ (4.2) ในสถานะที่มีแรงกดดันจากยาต้านไวรัส เมื่อกำหนดให้  $e_{PI} = 0.2$  (ก) จำนวน CD4+T cell (ข) จำนวนไวรัสประเภท wild type (ค) จำนวนไวรัสประเภท mutant



(ก)

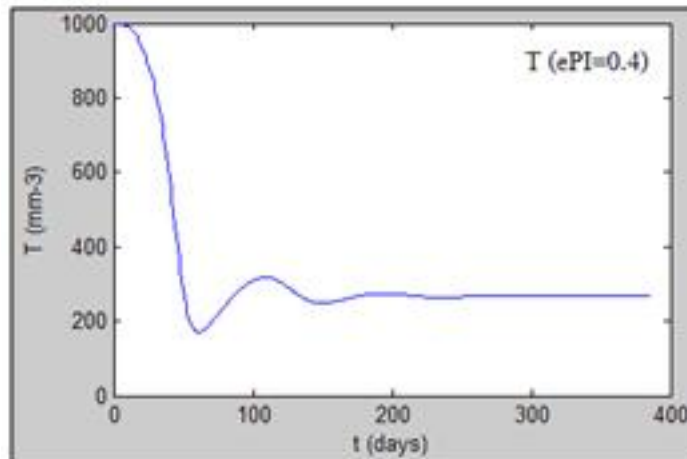


(ข)

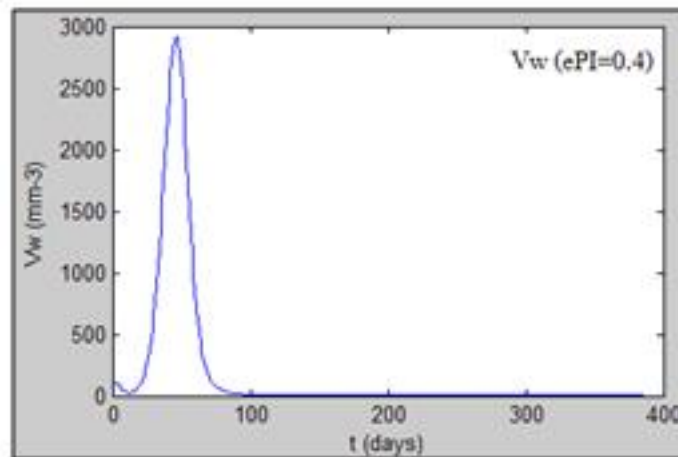


(ค)

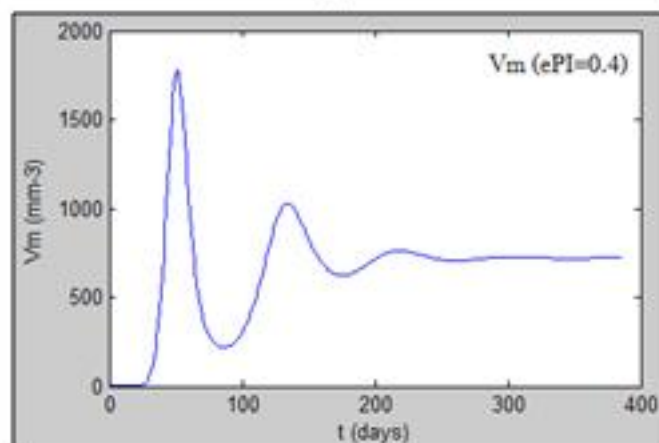
รูป 4.9: ผลการจำลองแบบระบบ (4.2) ในสถานะที่มีแรงกดดันจากยาต้านไวรัส เมื่อกำหนดให้  $e_{RTI} = 0.4$  (ก) จำนวน CD4+T cell (ข) จำนวนไวรัสประเภท wild type (ค) จำนวนไวรัสประเภท mutant



(ก)

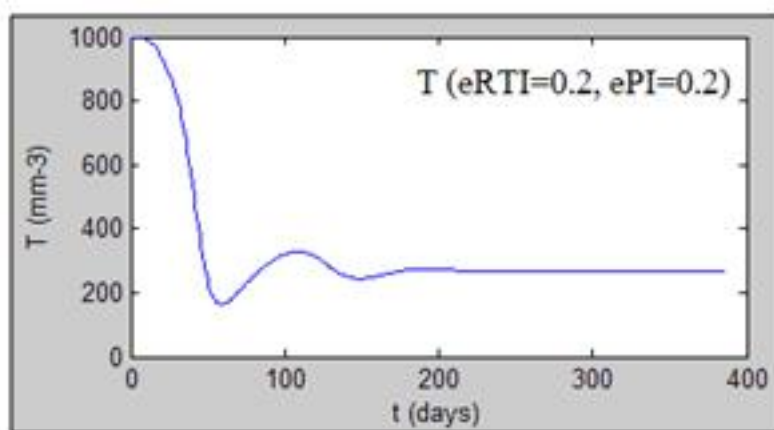


(ข)

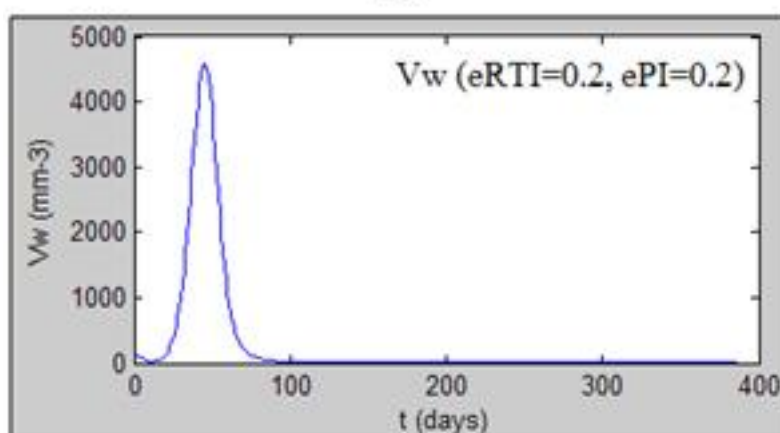


(ค)

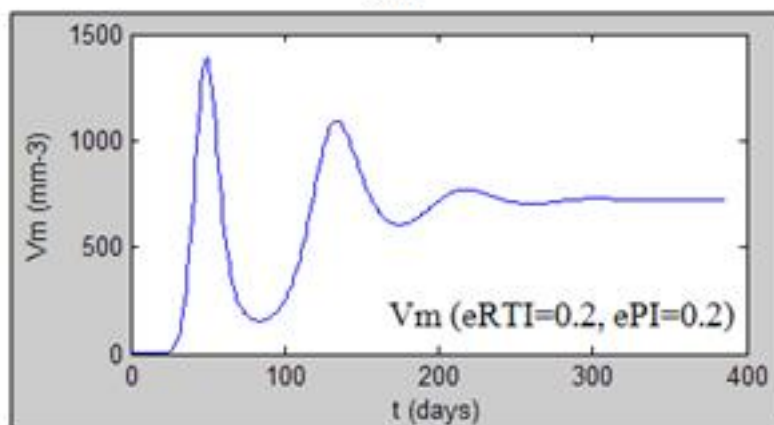
รูป 4.10: ผลการจำลองแบบระบบ (4.2) ในสถานะที่มีแรงกดดันจากยาต้านไวรัส เมื่อกำหนดให้  $e_{PI} = 0.4$  (ก) จำนวน CD4+T cell (ข) จำนวนไวรัสประเภท wild type (ค) จำนวนไวรัสประเภท mutant



(ก)



(ข)



(ค)

รูป 4.11: ผลการจำลองแบบระบบ (4.2) ในสถานะที่มีแรงกดดันจากยาต้านไวรัส เมื่อกำหนดให้  $e_{RTI} = 0.2, e_{PI} = 0.2$  (ก) จำนวน CD4+T cell (ข) จำนวนไวรัสประเภท wild type (ค) จำนวนไวรัสประเภท mutant

- **สถานะที่มีแรงกดดันจากยาต้านไวรัสเมื่อกำหนดให้  $e_{RTI} = 0.2$  ในช่วงวันที่ 0-400**

จำลองแบบด้วยคอมพิวเตอร์ โดยใช้โปรแกรม simulink (ODE45 solver) ใช้ค่าพารามิเตอร์ ดังตาราง 4.1 ใช้ค่าเริ่มต้นคือ  $T = 1000, V_w = 100, V_m = 0, I_w = 0, I_m = 0$  โดยกำหนดให้  $e_{RTI} = 0.2$  ในช่วงวันที่ 0-400 จะได้ผลการจำลองแบบดังรูป 4.12

ผลการจำลองแบบดังรูป 4.12 (ข) และ (ค) แสดงให้เห็นว่า เมื่อมีแรงกดดัน (ในช่วงวันที่ 0-400) ไวรัสประเภท mutant จะเป็นประชากรหลัก แต่เมื่อแรงกดดันหายไป (ตั้งแต่วันที่ 400 เป็นต้นไป) จะมีการเปลี่ยนแปลงประชากรหลักทันที โดยไวรัสประเภท wild type จะกลายเป็นประชากรหลักแทนไวรัสประเภท mutant ในเวลาต่อมา ในขณะที่ปริมาณ CD4+T cell (รูป 4.11 (ก)) มีค่าที่สถานะอยู่ตัวเปลี่ยนไป เพราะประชากรหลักเปลี่ยนจาก  $V_m$  ไปเป็น  $V_w$  ความสามารถในการติดเชื้อที่มากขึ้น ก็ทำให้จำนวน CD4+T cell ที่สถานะอยู่ตัวใหม่มีค่าลดลง

- **สถานะที่มีแรงกดดันจากยาต้านไวรัสเมื่อกำหนดให้  $e_{RTI} = 0.2$  ในช่วงวันที่ 400 เป็นต้นไป**

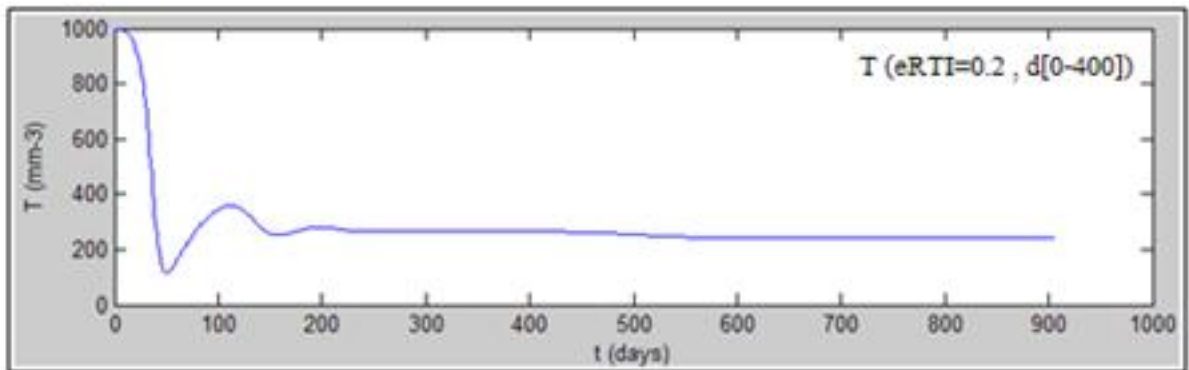
จำลองแบบด้วยคอมพิวเตอร์ โดยใช้โปรแกรม simulink (ODE45 solver) ใช้ค่าพารามิเตอร์ ดังตาราง 4.1 ใช้ค่าเริ่มต้นคือ  $T = 1000, V_w = 100, V_m = 0, I_w = 0, I_m = 0$  โดยกำหนดให้  $e_{RTI} = 0.2$  ในช่วงวันที่ 400 เป็นต้นไป จะได้ผลการจำลองแบบดังรูป 4.13

ผลการจำลองแบบดังรูป 4.13 (ข), (ค) แสดงให้เห็นว่า เมื่อไม่มีแรงกดดัน (ในช่วงวันที่ 0-400) ไวรัสประเภท wild type จะเป็นประชากรหลัก แต่เมื่อมีแรงกดดันเข้ามา (ตั้งแต่วันที่ 400 เป็นต้นไป) จะมีการเปลี่ยนแปลงประชากรหลักทันที โดยไวรัสประเภท mutant จะกลายเป็นประชากรหลักแทนไวรัสประเภท wild type ในเวลาต่อมา ในขณะที่ปริมาณ CD4+T cell (รูป 4.13 (ก)) มีค่าที่สถานะอยู่ตัวเปลี่ยนไป เพราะประชากรหลักเปลี่ยนจาก  $V_w$  ไปเป็น  $V_m$  ความสามารถในการติดเชื้อที่น้อยลง ก็ทำให้จำนวน CD4+T cell ที่สถานะอยู่ตัวใหม่มีค่าเพิ่มขึ้น

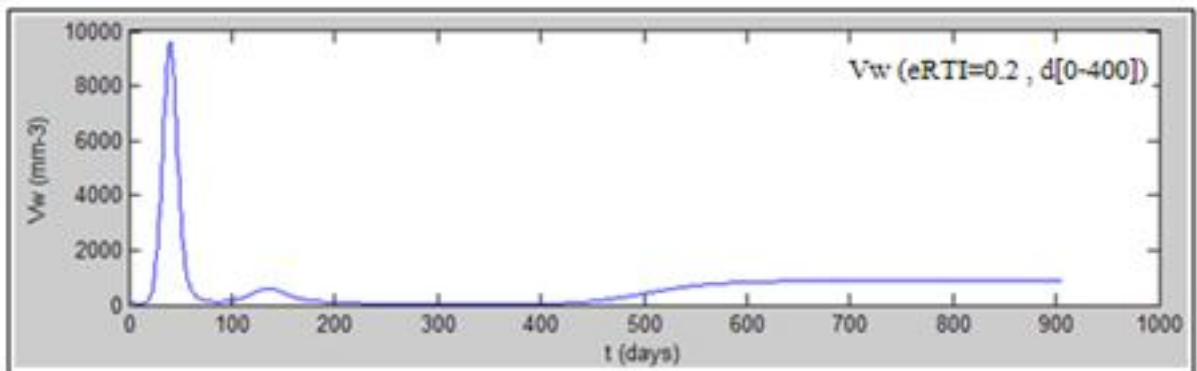
- **สถานะที่มีแรงกดดันจากยาต้านไวรัสเมื่อกำหนดให้  $e_{RTI} = 0.2, e_{PI} = 0.2$  ในช่วงวันที่ 400 เป็นต้นไป**

จำลองแบบด้วยคอมพิวเตอร์ โดยใช้โปรแกรม simulink (ODE45 solver) ใช้ค่าพารามิเตอร์ ดังตาราง 4.1 ใช้ค่าเริ่มต้นคือ  $T = 1000, V_w = 100, V_m = 0, I_w = 0, I_m = 0$  โดยกำหนดให้  $e_{RTI} = 0.2, e_{PI} = 0.2$  ในช่วงวันที่ 400 เป็นต้นไป จะได้ผลการจำลองแบบดังรูป 4.14

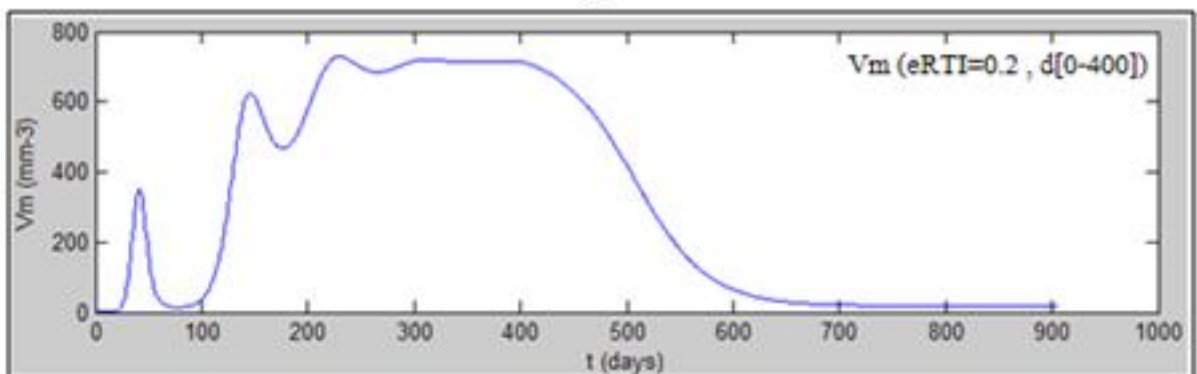
ผลการจำลองแบบดังรูป 4.14 แสดงให้เห็นว่า เมื่อให้ยาต้านไวรัสทั้ง 2 ประเภท ผลลัพธ์ที่ได้ยังเหมือนเดิมคือ เมื่อความเข้มของยาที่มากขึ้น (แรงกดดันที่มากขึ้น) จะทำให้ไวรัสประเภท wild type ลดลงได้เร็วขึ้น (สังเกตจากเส้นกราฟที่ถูกลงของรูป 4.14 (ข) ในวันที่ 400) ในขณะที่ไวรัสประเภท mutant ก็เกิดขึ้นได้เร็วขึ้น (สังเกตจากเส้นกราฟของรูป 4.14 (ค) ตั้งแต่วันที่ 400 ที่เข้าสู่สถานะอยู่ตัวใหม่ได้อย่างรวดเร็ว)



(f)

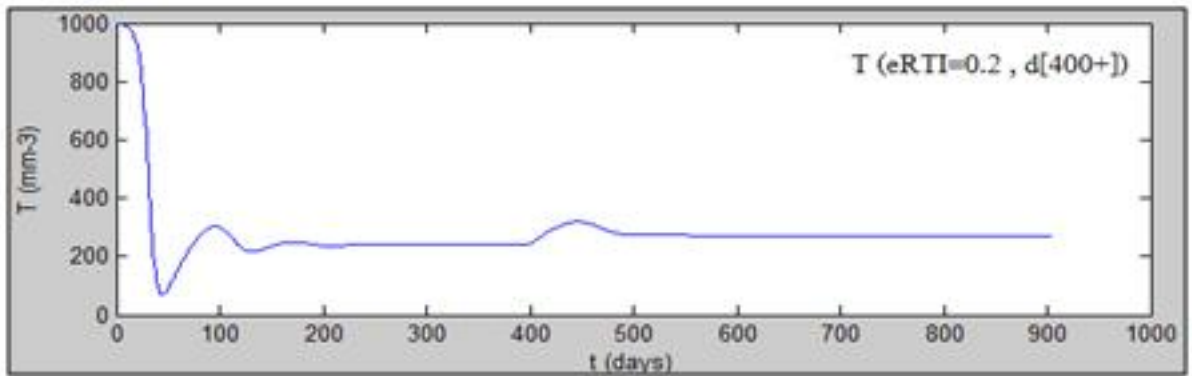


(g)

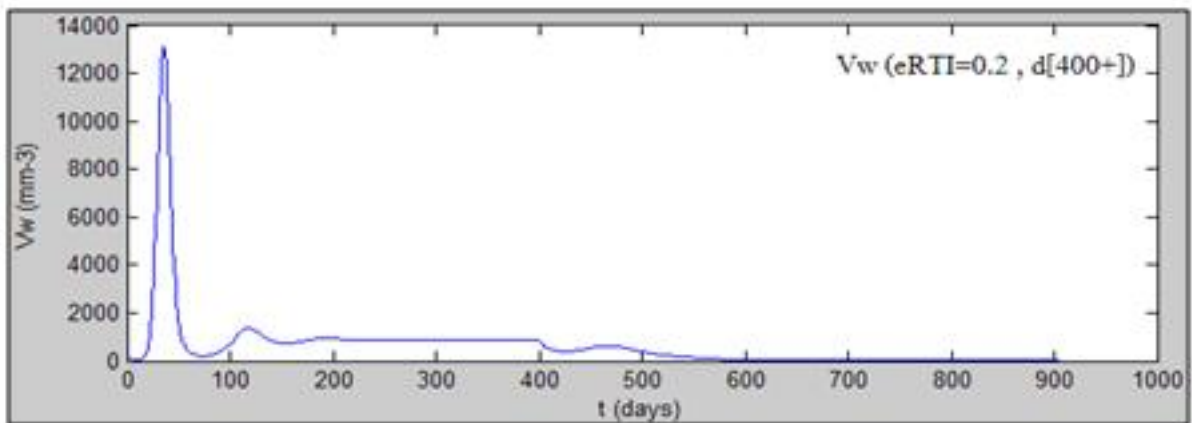


(h)

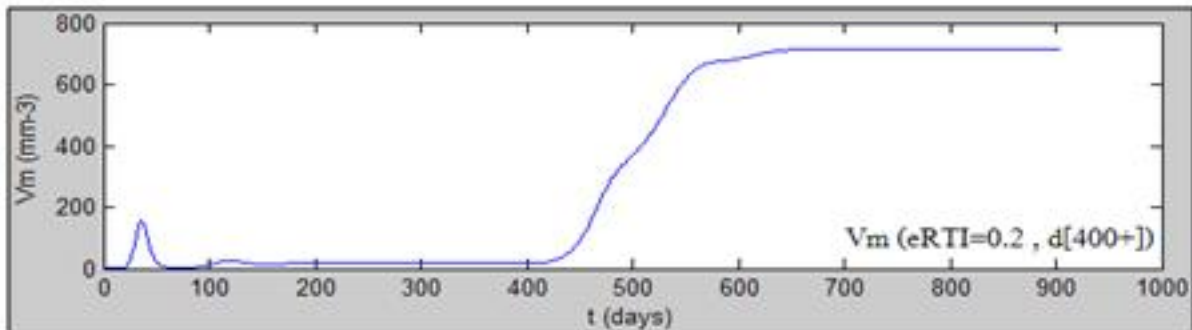
รูป 4.12: ผลการจำลองแบบระบบ (4.2) ในสถานะที่มีแรงกดดันจากยาต้านไวรัส เมื่อกำหนดให้  $e_{RTI} = 0.2$  ในช่วงวันที่ 0-400 (ก) จำนวน CD4+T cell (ข) จำนวนไวรัสประเภท wild type (ค) จำนวนไวรัสประเภท mutant



(f)



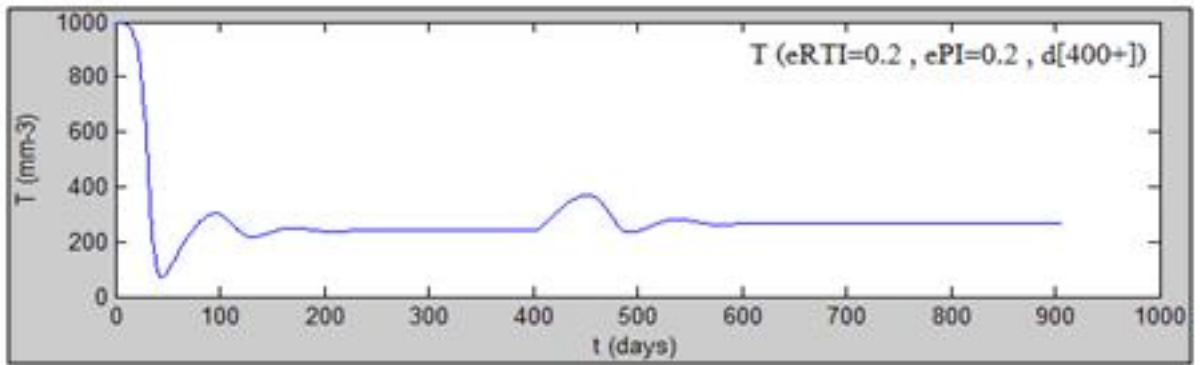
(g)



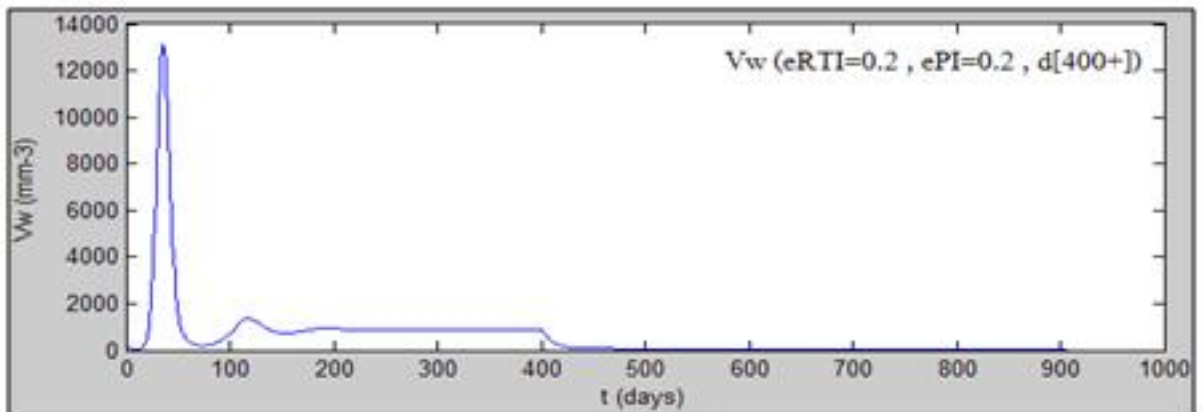
(k)

รูป 4.13: ผลการจำลองแบบระบบ (4.2) ในสถานะที่มีแรงกดดันจากยาต้านไวรัส เมื่อกำหนดให้  $e_{RTI} = 0.2$  ในช่วงวันที่ 400 เป็นต้นไป (ก) จำนวน CD4+T cell (ข) จำนวนไวรัสประเภท wild type (ค) จำนวนไวรัสประเภท mutant

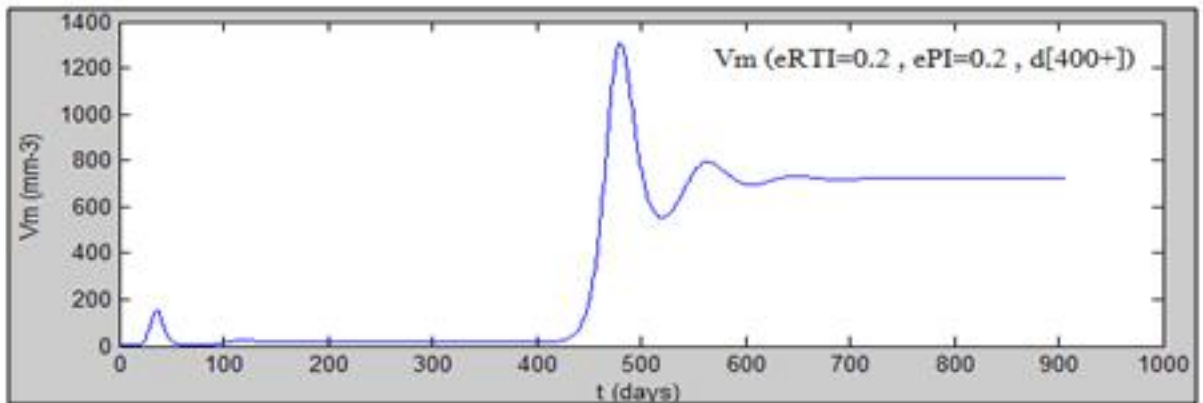




(ก)



(ข)



(ค)

รูป 4.14: ผลการจำลองแบบระบบ (4.2) ในสถานะที่มีแรงกดดันจากยาต้านไวรัส เมื่อกำหนดให้  $e_{RTI} = 0.2, e_{PI} = 0.2$  ในช่วงวันที่ 400 เป็นต้นไป (ก) จำนวน CD4+T cell (ข) จำนวนไวรัสประเภท wild type (ค) จำนวนไวรัสประเภท mutant

## บทที่ 5

### บทสรุป

วิทยานิพนธ์นี้ได้พัฒนาแบบจำลองทางคณิตศาสตร์ของการติดเชื้อเอชไอวีให้มีความสมจริงมากขึ้น ผลการจำลองแบบสามารถแสดงให้เห็นถึงข้อมูลเชิงคุณภาพของจำนวน CD4+T cell และจำนวนไวรัสเมื่อมีการติดเชื้อ และใช้อธิบายการคัดเลือกโดยธรรมชาติของเอชไอวีได้

ผลการจำลองแบบแสดงให้เห็นว่า ในสถานะที่ไม่มีแรงกดดัน ไวรัสประเภท wild type จะเติบโตเป็นประชากรหลัก แต่ในสถานะที่มีแรงกดดัน ไวรัสประเภท mutant จะเติบโตเป็นประชากรหลักแทน

ผลการจำลองแบบ ไม่ว่าจะ เป็นสถานะที่มีหรือไม่มีแรงกดดัน ทั้ง 2 สถานะแสดงให้เห็นว่า จำนวน CD4+T cell จะมีค่าลดลงจากค่าเริ่มต้น ซึ่งเมื่อเวลาผ่านไปจนถึงสถานะอยู่ตัว จำนวน CD4+T cell จะมีจำนวนน้อยและไม่เพียงพอที่จะรักษาความแข็งแรงของร่างกายไว้ได้ นั่นคือหากปล่อยทิ้งไว้ผู้ติดเชื้อจะเข้าสู่ภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่องกลายเป็นผู้ป่วยโรคเอดส์

ผลการจำลองแบบแสดงให้เห็นว่า ปริมาณแรงกดดันมีผลต่ออัตราการเปลี่ยนแปลงประชากรกรณีที่แรงกดดันมีปริมาณมากจะทำให้ปริมาณไวรัสประเภท wild type ลดลงได้เร็วกว่ากรณีที่แรงกดดันมีปริมาณน้อย

แบบจำลองที่นำเสนอให้ผลการจำลองแบบเชิงคุณภาพเหมือนกับผลลัพธ์ทางคลินิก ในระยะการติดเชื้อแรกเริ่มเฉียบพลัน และระยะไม่แสดงอาการ แต่ไม่มีผลการจำลองแบบที่เหมือนกับระยะก้าวหน้า

สาเหตุที่ไม่มีผลการจำลองแบบระยะก้าวหน้า เพราะค่าพารามิเตอร์ต่างๆในแบบจำลอง ถูกกำหนดให้เป็นค่าคงตัว ผลการจำลองแบบที่สถานะอยู่ตัวจึงได้ค่าของจำนวน CD4+T cell และจำนวนไวรัสออกมาเป็นค่าคงตัว หากต้องการจำลองแบบให้มีความสมจริงมากขึ้น ค่าพารามิเตอร์ต่างๆ ควรจะเปลี่ยนแปลงไปเมื่อมีการติดเชื้อเป็นเวลานาน เพราะสภาพร่างกายเปลี่ยนแปลงไปเมื่อความแข็งแรงของร่างกายลดลง อัตราการผลิต CD4+T cell จะลดลง และประสิทธิภาพของ CTL จะลดลง

## รายการอ้างอิง

- [1] I.K. Craig, X. Xia "Can HIV/AIDS Be Controlled?", IEEE Control Systems Magazine vol. 25, no. 2, pp.80-83, February 2005.
- [2] I.K. Craig, X. Xia, and J.W. Venter "Introducing HIV/AIDS education into the Electrical Engineering Curriculum at the University of Pretoria", IEEE Trans. Educ., vol. 47, no. 1, pp.65-73, 2004
- [3] Vitaly V. Ganusov, Richard A. Neher , Alan S. Perelson "Mathematical modeling of escape of HIV from cytotoxic T lymphocyte responses", [Online], Available From: [http :  
//www.eb.tuebingen.mpg.de/fileadmin/uploads/images/Employees/rneher  
/JSTAT\\_040P\\_0312 – 1.pdf](http://www.eb.tuebingen.mpg.de/fileadmin/uploads/images/Employees/rneher/JSTAT_040P_0312-1.pdf)., 31 March 2012 (Accessed 18 June 2012).
- [4] Abul K. Abbas, Andrew H. Lichtman, and Shiv Pillai "Cellular and Molecular Immunology", 7th Edition, Elsevier.
- [5] K. R. Fister and J.C. Panetta "Optimizing Chemotherapy in an HIV Model", Electronics Journal of Differential Equations, vol. 32, pp. 1-12, 1998.
- [6] H. Chang , and A. Astolfi "Activation of immune response in disease dynamics via controlled drug scheduling, IEEE Transactions on Automation Science and Engineering, vol. 6, no. 2, pp. 248–255, 2009.
- [7] X. Xia "Estimation of HIV/AIDS parameters, Automatica,vol. 39,pp. 1983–1988, 2003.
- [8] UNAIDS & WHO "GLOBAL FACTS & FIGURES AIDS epidemic update November 2012," [Online], Available From: [http :  
://www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/epidemiology/  
2012/gr2012/20121120\\_FactSheet\\_Global\\_en.pdf](http://www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/epidemiology/2012/gr2012/20121120_FactSheet_Global_en.pdf), (Accessed in 2 Jan 2013).

## ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์

นายพูนศักดิ์ เตชะเลิศไพศาล เกิดเมื่อวันที่ 12 ธันวาคม พ.ศ.2529 จังหวัดกรุงเทพมหานคร เป็นบุตรของนายธีระ และนางปัทมา เตชะเลิศไพศาล สำเร็จการศึกษาระดับมัธยมศึกษาตอนปลาย จากโรงเรียนเตรียมอุดมศึกษา เมื่อปีการศึกษา 2547 จากนั้นสำเร็จการศึกษาระดับปริญญาตรี สาขาวิศวกรรมไฟฟ้า จากจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย เมื่อปีการศึกษา 2551 และศึกษาต่อหลักสูตรวิศวกรรมศาสตรมหาบัณฑิต ภาควิชาวิศวกรรมไฟฟ้า คณะวิศวกรรมศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย สังกัดห้องปฏิบัติการวิจัยระบบควบคุม

ในการศึกษาระดับปริญญาตรีและโท พูนศักดิ์ทำงานวิจัย โดยมีอาจารย์ที่ปรึกษาคือ รศ.ดร. วัชรพงษ์ ไชวิฑูรกิจ คณะวิศวกรรมศาสตร์ และ ผศ.นพ.ดร. ปกรณ์ หังสสุต คณะแพทยศาสตร์ พูนศักดิ์มีความสนใจที่จะวิจัยในเรื่องของระบบควบคุม แบบจำลองทางคณิตศาสตร์ของระบบทาง สรีรวิทยาและระบบภูมิคุ้มกัน

## ผลงานที่ได้ตีพิมพ์ในการประชุมวิชาการ

1. P. Taechalertpaisarn, W. Khovidhungij and P. Hansasuta, "A Construction of a Mathematical Model of HIV Infection to Study HIV Natural Selection", in *Proc. of The 35th Electrical Engineering Conference (EECON 35)*, Nakorn Nayok, Thailand, December 2012, pp. 731-734.