



การพัฒนาและออกแบบระบบการจัดการสำหรับรักษาภาวะตัวเหลือง
ในทารกแรกเกิด

Design and Development of the Phototherapy Systems Modeling
for Neonatal Hyperbilirubinemia Management

ด้าย บัณฑิตศักดิ์
Tai Bandisak

วิทยานิพนธ์นี้สำหรับการศึกษาตามหลักสูตรปริญญา
ปรัชญาดุษฎีบัณฑิต สาขาวิศวกรรมไฟฟ้า
มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

A Thesis Submitted in Fulfillment of the Requirements for the Degree of
Doctor of Philosophy in Electrical Engineering
Prince of Songkla University

2558

ลิขสิทธิ์ของมหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์



การพัฒนาและออกแบบระบบการจัดการสำหรับรักษาสภาวะตัวเหลือง
ในทารกแรกเกิด

Design and Development of the Phototherapy Systems Modeling
for Neonatal Hyperbilirubinemia Management

ด้าย บัณฑิตศักดิ์
Tai Bandisak

วิทยานิพนธ์นี้สำหรับการศึกษาตามหลักสูตรปริญญา
ปรัชญาดุษฎีบัณฑิตสาขาวิศวกรรมไฟฟ้า
มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

A Thesis Submitted in Fulfillment of the Requirements for the Degree of
Doctor of Philosophy in Electrical Engineering
Prince of Songkla University

2558

ลิขสิทธิ์ของมหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

ชื่อวิทยานิพนธ์ การพัฒนาและออกแบบระบบการจัดการสำหรับรักษาภาวะตัวเหลืองใน
 ทารกแรกเกิด

ผู้เขียน นาย ต้าย บัณฑิตศักดิ์

สาขาวิชา วิศวกรรมไฟฟ้า

อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก

คณะกรรมการสอบ

.....
(รองศาสตราจารย์ บุญเจริญ วงศ์กิตติศึกษา)

.....ประธานกรรมการ
(ดร.อจลวิชญ์ ฉันทวีโรจน์)

อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม

.....กรรมการ
(รองศาสตราจารย์ บุญเจริญ วงศ์กิตติศึกษา)

.....
(รองศาสตราจารย์ วิบูล วงศ์ภูวรักษ์)

.....กรรมการ
(รองศาสตราจารย์ วิบูล วงศ์ภูวรักษ์)

.....กรรมการ
(ดร. วรุทธิ์ วิชกุล)

บัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ อนุมัติให้รับวิทยานิพนธ์ฉบับนี้
สำหรับการศึกษา ตามหลักสูตรปริญญาปรัชญาดุษฎีบัณฑิต สาขาวิชาสาขาวิชาวิศวกรรมไฟฟ้า

.....
(รองศาสตราจารย์ ดร. วีระพล ศรีชนะ)

คณบดีบัณฑิตวิทยาลัย

ขอรับรองว่า ผลงานวิจัยนี้มาจากการศึกษาวิจัยของนักศึกษาเอง และได้แสดงความขอบคุณบุคคลที่มีส่วนช่วยเหลือแล้ว

ลงชื่อ

(รศ. บุญเจริญ วงศ์กิตติศึกษา)

อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก

ลงชื่อ

(รศ. วิบูล วงศ์ภูวรักษ์)

อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม

ลงชื่อ

(นาย ต้าย บัณฑิตศักดิ์)

นักศึกษา

ข้าพเจ้าขอรับรองว่า ผลงานวิจัยนี้ไม่เคยเป็นส่วนหนึ่งในการอนุมัติปริญญาในระดับใดมาก่อน
และไม่ได้ถูกใช้ในการยื่นขออนุมัติปริญญาในขณะนี้

ลงชื่อ

(นาย ต้าย บัณฑิตศักดิ์)

นักศึกษา

ชื่อวิทยานิพนธ์	การพัฒนาและออกแบบระบบการจัดการสำหรับรักษาภาวะตัวเหลืองในทารกแรกเกิด
ผู้เขียน	นาย ต้าย บัณฑิตศักดิ์
สาขาวิชา	วิศวกรรมไฟฟ้า
ปีการศึกษา	2558

บทคัดย่อ

การรักษาภาวะตัวเหลืองในทารก (Neonatal hyperbilirubinemia) ที่ปลอดภัยและเป็นที่ยอมรับสำหรับการรักษาภาวะตัวเหลือง คือ การรักษาด้วยวิธี phototherapy โดยใช้ระดับ bilirubin ในซีรัมซึ่งเป็นค่ามาตรฐานในการบ่งชี้ถึงระยะเวลาในการรักษา แต่อย่างไรก็ตามวิธี phototherapy นั้นยังมีข้อจำกัดในการรักษา คือ ไม่สามารถกำหนดความเข้มแสงและระยะเวลาที่เหมาะสมได้เนื่องจากความซับซ้อนทางสรีระสภาพ อาจทำให้ทารกได้รับผลข้างเคียงจากการรักษาที่ไม่เหมาะสม รายงานวิจัยฉบับนี้จึงได้นำเสนอแบบจำลองเพื่อใช้ในการทำนายระยะเวลาในการรักษาทารกตัวเหลืองด้วยวิธี phototherapy โดยใช้แบบจำลองแบบแบ่งส่วนสองส่วน อยู่ภายใต้พื้นฐานของการเปลี่ยนแปลงของความเข้มข้นของสารที่ต้องการจะตรวจสอบ การสร้างแบบจำลองอ้างอิงมาจากแบบจำลองทางสรีระวิทยาซึ่งประกอบด้วย plasma extravascular และ hepatic จากนั้นได้ทำการลดความซับซ้อนของแบบจำลองโดยใช้วิธี state space balancing realizations และทำการคำนวณหาค่า Hankel singular value เพื่อทำการตัดส่วนที่มีค่า Hankel singular value ต่ำๆออกไป เพื่อให้ได้แบบจำลองที่มีความซับซ้อนน้อยที่สุด ข้อมูลที่นำมาใช้ในการทดสอบจะถูกแบ่งเป็น 2 กลุ่ม ประกอบด้วย กลุ่มที่ใช้ในการปรับปรุงพารามิเตอร์ของแบบจำลองและกลุ่มที่ใช้ในการตรวจสอบความแม่นยำของแบบจำลอง ค่าที่ใช้ในการวิเคราะห์ประกอบด้วย อายุครรภ์ น้ำหนักแรกคลอด ความเข้มแสงที่ใช้ในการรักษา ระดับ bilirubin ก่อนและหลังการรักษา และเวลาที่ใช้ในการรักษา ผลการวิเคราะห์พบว่าตัวแปรสำคัญที่ทำให้แบบจำลองสามารถทำนายได้อย่างมีประสิทธิภาพคือ อัตราส่วนระหว่างพื้นที่ผิวสัมผัสของทารกและความเข้มของแสงที่ใช้ในการรักษา จากการเปรียบเทียบผลที่ได้จากการทำนายกับระดับ bilirubin ที่ใช้อ้างอิงด้วยวิธี T-test พบว่าผลที่ได้ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติสามารถใช้แทนกันได้

คำสำคัญ การรักษาทารกตัวเหลืองด้วยวิธี phototherapy แบบจำลองแบบแบ่งส่วน

Thesis Title	Design and Development of the Phototherapy System Modeling for Neonatal Hyperbilirubinemia Management
Author	Mr. Tai Bandisak
Major Program	Electrical Engineering
Academic Year	2015

ABSTRACT

Phototherapy is a conventional method for neonatal hyperbilirubinemia treatment. The treatment period depends on Total Serum Bilirubin (TSB). However, the treatment period and irradiant are limitation of phototherapy because the complexity of neonatal physiology may give side effect to the patient. This thesis presents the prediction modeling of treatment period for neonatal hyperbilirubinemia treated by phototherapy. Two compartment model is used to develop model that based on rate of change of the interested concentration. The model is developed based on physiological model consisting of plasma extravascular and hepatic. The model is optimized by state space balancing realizations method and Hankel singular value is analyzed to truncate the minimal value for model optimization. The data set for analysis are consist of two groups, the first dataset is used in parameters tuning procedure and the second dataset is used for model verification. The analytic parameters consist of gestation age, birth weight, irradiant, initial bilirubin concentration, final bilirubin concentration and treatment period. The results show that two most important parameter to achieve high performance prediction are the ratio between of body surface area and irradiant. In model verification, prediction values are compared with the reference value using T-test. The comparison results show that the prediction value and the reference value are similar with statistical significance.

Keywords: phototherapy for neonatal hyperbilirubinemia, compartment modeling

กิตติกรรมประกาศ

ขอแสดงความขอบพระคุณ รองศาสตราจารย์บุญเจริญ วงศ์กิตติศึกษา ประธานกรรมการที่ปรึกษางานวิจัย รองศาสตราจารย์วิบูล วงศ์ภูวรักษ์ ประธานกรรมการที่ปรึกษาร่วม ผู้ช่วยศาสตราจารย์สาวิตรี ตัณชนุช ดร. วุทธิ วิชกุล ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.พรชัย พฤษภักทรานนท์ กรรมการที่ปรึกษางานวิจัยที่ได้กรุณาอุทิศเวลาให้คำปรึกษา ให้การสนับสนุนการทำวิจัย แนะนำความรู้ในด้านการทำวิจัย เอกสาร ข้อมูลต่างๆเป็นอย่างดี รวมทั้งแนวความคิดและกำลังใจในการแก้ปัญหาตลอดจนตรวจทานแก้ไขวิทยานิพนธ์ให้ดำเนินไปอย่างสมบูรณ์

ขอขอบพระคุณ ดร. อจลวิษฎ์ ฉันทวีโรจน์ ประธานกรรมการสอบวิทยานิพนธ์ ที่ได้กรุณาให้คำปรึกษาคำแนะนำและให้การช่วยเหลือแก้ไขปัญหาในงานวิจัยรวมถึงเวลาเป็นกรรมการสอบวิทยานิพนธ์และตรวจทานวิทยานิพนธ์ให้ดำเนินไปอย่างสมบูรณ์

ขอขอบพระคุณรองศาสตราจารย์ ดร. ภาณุมาศ คำสัตย์ และ ผู้ช่วยศาสตราจารย์สุนทร ปิยรัตน์วงศ์ ที่ได้กรุณาให้คำปรึกษา คำแนะนำ มุมมองการแก้ปัญหา รวมถึงการช่วยเหลือแก้ไขปัญหาในเรื่องต่างๆ

ขอขอบพระคุณ ดร.ประสิทธิ์ เรืองไรรัตน์โรจน์ ภาควิชาพยาธิวิทยา ที่ได้กรุณาให้คำปรึกษาคำแนะนำในเรื่องของความสอดคล้อง compartment model กับ physiological model และให้การช่วยเหลือแก้ไขปัญหาในงานวิจัย

ขอขอบพระคุณ นพ.อนุชิต บุรณถาวรสม ภาควิชาพยาธิวิทยา ที่ได้กรุณาให้คำปรึกษาเกี่ยวกับข้อมูลวิจัยในเรื่องของพยาธิวิทยาและคำแนะนำที่เป็นประโยชน์ต่อการทำงานวิจัย

ขอขอบพระคุณ นพ. นฤชา โกมลสุรเดช ที่ได้กรุณาให้คำปรึกษาและคำแนะนำที่เป็นประโยชน์ต่อการทำงานวิจัย

ขอขอบพระคุณ พญ. ปริญญา ปริญญาณัฐ ที่ได้กรุณาให้คำปรึกษาเกี่ยวกับข้อมูลวิจัย คำแนะนำที่เป็นประโยชน์ต่อการทำงานวิจัยและกำลังใจ

ขอขอบพระคุณบัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ ที่กรุณาให้ทุนการศึกษาแก่ข้าพเจ้าระหว่างการศึกษาและให้ความช่วยเหลือด้านการประสานงานต่าง ๆ

ขอขอบพระคุณคณาจารย์และเจ้าหน้าที่ในภาควิชาวิศวกรรมไฟฟ้าทุกท่าน ที่ให้ความช่วยเหลือในด้านต่างๆมาโดยตลอด จนกระทั่งงานสำเร็จลุล่วง

ขอขอบคุณ นายปริญญา บัณฑิตศักดิ์ นายวัชร ทองร่วง นางสาว มลิวัลย์ แซ่กิ่ง Mr. Gong Yan Mr. Liu Renhe รวมถึงพี่ๆ เพื่อน ๆ และน้องๆ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ทุกท่านที่ได้ให้คำแนะนำ คำปรึกษา และกำลังใจที่ดีมาโดยตลอด

สุดท้ายนี้ ข้าพเจ้าขอโน้มรำลึกถึงพระคุณของบิดามารดาและครอบครัว ที่ส่งเสริมสนับสนุน ให้คำแนะนำ ให้คำปรึกษา ให้กำลังใจ และทุนทรัพย์แก่ข้าพเจ้าตลอดมาจนกระทั่งทำให้ข้าพเจ้าประสบความสำเร็จ

ท้าย บัณฑิตศักดิ์

สารบัญ

หน้า

บทคัดย่อ(ภาษาไทย).....	(5)
บทคัดย่อ(ภาษาอังกฤษ).....	(6)
กิตติกรรมประกาศ.....	(7)
สารบัญ	(9)
รายการตาราง	(12)
รายการภาพประกอบ	(13)

บทที่

1.บทนำ.....	1
1.1ภาวะตัวเหลืองในทารก.....	1
1.1.1 Bilirubin metabolism	2
1.1.2 การวัดระดับ bilirubin.....	2
1.1.3 Phototherapy.....	3
1.2 วัตถุประสงค์ของโครงการ	5
1.3 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ	5
1.4 ขอบเขตการวิจัย.....	5
1.5 วิธีการวิจัย.....	6
เอกสารอ้างอิง	8

สารบัญ (ต่อ)

บทที่	หน้า
2. ทบทวนวรรณกรรม	10
2.1 ปัญหาที่พบจากการทบทวนวรรณกรรม	14
2.2 Bilirubin compartment model	15
2.3 แนวทางการแก้ปัญหา	20
2.4 งานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับ Compartment modeling.....	21
2.5 การนำแบบจำลองมาประยุกต์ใช้ในการออกแบบระบบควบคุม	27
เอกสารอ้างอิง	31
3. ทฤษฎีและหลักการ	35
3.1 Compartment model.....	35
3.2 Model order reduction.....	39
3.3 กระบวนการลดความซับซ้อนของแบบจำลอง.....	42
เอกสารอ้างอิง	46
4. การทดลองและผลการทดลอง	47
4.1 วิเคราะห์แบบจำลองการรักษาเด็กตัวเหลือง	47
4.2 การลดความซับซ้อนของแบบจำลองโดยการรวม compartment.....	51
4.3 Model order reduction.....	53
4.4 การศึกษาแบบจำลองในสถานะ phototherapy.....	59
4.5 การสร้างแบบจำลองเพื่อนำไปใช้ทำนายระยะเวลาในการรักษาทารกตัวเหลือง	61
4.6 การตรวจสอบความถูกต้องของแบบจำลอง.....	69
เอกสารอ้างอิง	80

สารบัญ (ต่อ)

บทที่	หน้า
5. วิจารณ์การทดลอง	82
6. สรุปผลการทดลอง	88
ประวัติผู้เขียน.....	91

รายการตาราง

ตาราง	หน้า
2-1 งานวิจัยที่อธิบายเส้นทางของbilirubinด้วย compartment model	12
4-1 Hankel singular values from the Berk model	56
4-2 Hankel singular values from the Brown model	57
4-3 Phototherapy parameters	63
4-4 Phototherapy parameters	64
4-5 Phototherapy parameters	66
4-6 Phototherapy parameters	67
4-7 Phototherapy parameters	68
4-8 Phototherapy parameters	70
4-9 Phototherapy parameters	71
4-10 Phototherapy parameters	73
4-11 Phototherapy parameters	74
4-12 การเปรียบเทียบความแตกต่างของผลการทำนายระหว่างแบบจำลองที่ใช้ body surface area และ birth weight	79
5-1 ขอบเขตขอแบบจำลองที่สามารถทำนายได้.....	86

รายการภาพประกอบ

ภาพประกอบ	หน้า
1-1 กระบวนการเกิดและการกำจัด Bilirubin.....	2
1-2 กระบวนการ phototherapy.....	4
2-1 กระบวนการแตกตัวของ bilirubin ขณะ phototherapy	11
2-2 จำนวนงานวิจัยที่เกี่ยวกับการรักษาทารกตัวเหลืองด้วยวิธี Phototherapy.....	15
2-3 Bilirubin kinetics modeling	16
2-4 Mass transport models for bilirubin in human body	17
2-5 Berk's Bilirubin three-compartment model	17
2-6 Brown's bilirubin compartment model	18
2-7 การเปลี่ยนแปลงพันธะเคมีของ bilirubin หลังจากการฉายแสง	19
2-8 จำนวนงานวิจัยที่ใช้ compartment model	20
2-9 จำนวนงานวิจัยเกี่ยวกับการสร้างแบบจำลองอธิบาย glucose-insulin และ anesthesia โดยใช้ compartment model	21
2-10 Glucose-insulin control system	21
2-11 Unit process models and forcing function strategy	22
2-12 Two compartment model ของ glucose และ insulin.....	22
2-13 Compartment pharmacokinetic model with effect site.....	27
3-1 แบบจำลองแบบหนึ่งส่วน	36
3-2 ความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณ A และเวลา t ของสมการปฏิกิริยาอันดับหนึ่ง	37
3-3 แบบจำลองแบบสองส่วนอธิบายการให้ยาแบบผ่านหลอดเลือดดำโดยใช้อัตราที่คงที่.....	37
3-4 ความสัมพันธ์ของระดับความเข้มข้นของยาเทียบกับเวลาหลังจากการให้ยาในอัตราที่คงที่..	38
3-5 bilirubin compartment model	42
3-6 Hankel singular value	43
3-7 การเปรียบเทียบผลตอบสนองเชิงความถี่ของแบบจำลองที่ผ่านกระบวนการลดความซับซ้อน กับ แบบจำลองอ้างอิง	44

รายการภาพประกอบ (ต่อ)

ภาพประกอบ	หน้า
4-1 bilirubin compartment model	47
4-2 ผลการจำลองของ bilirubin compartment model	49
4-3 การเปรียบเทียบระหว่าง bilirubin compartment model	50
4-4 ผลการเปรียบเทียบระหว่าง bilirubin compartment model	50
4-5 การเปรียบเทียบระหว่าง bilirubin compartment model	51
4-6 การเปรียบเทียบระหว่าง bilirubin 4 compartment model และ 3compartment model ..	53
4-7 Hankel Singular value	54
4-8 การเปรียบเทียบ 1compartment กับแบบจำลองข้างอิง	55
4-9 การเปรียบเทียบระดับbilirubinจากแบบจำลอง แบบ 3.....	55
4-10 bode diagrams	56
4-11 ผลการเปรียบเทียบระหว่างแบบจำลองต้นแบบกับแบบจำลองที่ได้รับการ optimized	57
4-12 bode diagrams	58
4-13 ผลการเปรียบเทียบระหว่างแบบจำลองต้นแบบกับแบบจำลองที่ได้รับการ optimized	58
4-14 การเปลี่ยนแปลงของ bilirubin ภายใต้การ phototherapy	59
4-15 แบบจำลองการแตกตัวของbilirubinภายใต้กระบวนการ phototherapy	60
4-16 การเปรียบเทียบระหว่างแบบจำลองการแตกตัวของ bilirubin ในสภาวะปกติ และ สภาวะ ภายใต้การฉายแสง	61
4-17 ระบบที่ใช้ในการทดสอบการทำนายระยะเวลาที่ใช้ในการรักษาด้วย phototherapy.....	62
4-18 การรักษาแบบ intensive	63
4-19 การรักษาแบบ conventional.....	64
4-20 การรักษาแบบ intensive compact fluorescent tube	65
4-21การรักษาแบบ intensive LED phototherapy	65
4-22 ผลการเปรียบเทียบระหว่างค่าข้างอิงกับค่าที่ทำนายได้ในกรณีการรักษา.....	66

รายการภาพประกอบ (ต่อ)

ภาพประกอบ	หน้า
4-23 ผลการเปรียบเทียบระหว่างค่าอ้างอิงกับค่าที่ทำนายได้ในกรณีการรักษา.....	67
4-24 ผลการเปรียบเทียบระหว่างค่าที่วัดได้กับค่าที่ทำนายได้	68
4-25 ผลการเปรียบเทียบระหว่างค่าอ้างอิงกับค่าที่ทำนายได้ในกรณีการรักษาโดย ใช้หลอด halogen	70
4-26 ผลการเปรียบเทียบระหว่างค่าอ้างอิงกับค่าที่ทำนายได้ในกรณีการรักษาโดยใช้หลอด super LED	71
4-27 ผลการเปรียบเทียบระหว่างค่าอ้างอิงกับค่าที่ทำนายได้ในกรณีการรักษาโดยใช้หลอด BB	72
4-28 ผลการเปรียบเทียบระหว่างค่าอ้างอิงกับค่าที่ทำนายได้ในกรณีการรักษาโดยใช้หลอด LED ..	72
4-29 ผลการเปรียบเทียบระหว่างค่าอ้างอิงกับค่าที่ทำนายได้ในกรณีการรักษา.....	73
4-30 Double standard conventional phototherapy	74
4-31 Light emitting diode phototherapy	75
4-32 ผลการเปรียบเทียบระหว่างค่าอ้างอิงกับค่าที่ทำนายได้ในกรณีการรักษาโดยใช้ หลอด super LED	76
4-33 ผลการเปรียบเทียบระหว่างค่าอ้างอิงกับค่าที่ทำนายได้ในกรณีการรักษาโดยใช้ หลอด BB...	76
4-34 ผลการเปรียบเทียบระหว่างค่าอ้างอิงกับค่าที่ทำนายได้ในกรณีการรักษาโดยใช้ หลอด LED .	77
4-35 ผลการเปรียบเทียบระหว่างค่าอ้างอิงกับค่าที่ทำนายได้ในกรณีการรักษา single-surface intensive phototherapy	77
4-36 Double standard conventional phototherapy	78
4-37 Light emitting diode phototherapy	78
5-1 ผลการทำนายระดับ bilirubin ภายใต้อาการเข้มแสงที่แตกต่างกัน.....	87

บทที่ 1

บทนำ

1.1 ภาวะตัวเหลืองในทารก [1], [2]

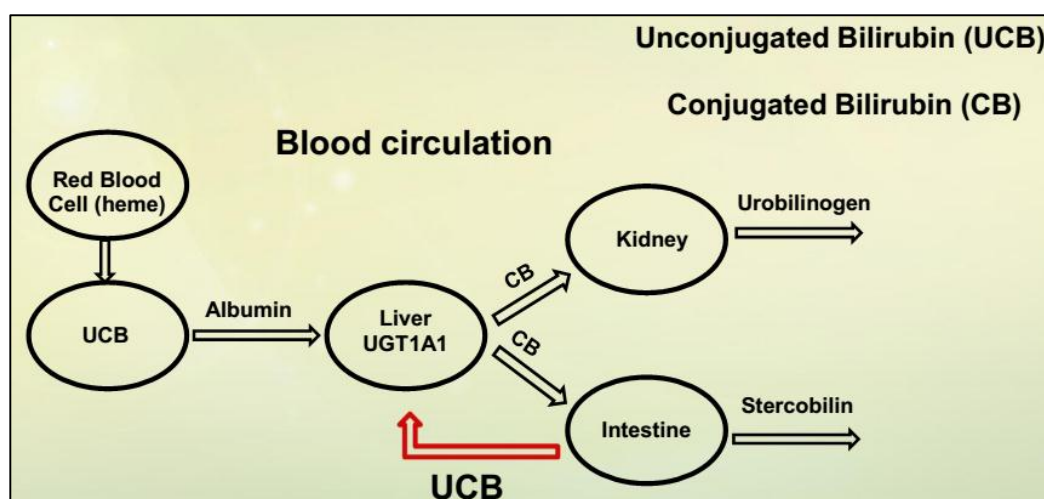
ภาวะตัวเหลืองในทารก (Neonatal hyperbilirubinemia) เป็นสภาวะตัวเหลืองที่เกิดขึ้นในทารกแรกเกิดคิดเป็นร้อยละ 60 ของทารกทั้งหมด สภาวะนี้เกิดจากการสะสมของ bilirubin เนื่องจากร่างกายไม่สามารถกำจัด bilirubin ออกจากร่างกายได้ เพราะการทำงานของตับในส่วนของการผลิตเอนไซม์ ที่ใช้ทำการ conjugated ไม่สมบูรณ์ ส่งผลให้กระบวนการแปลงสภาพจาก unconjugated (ไม่สามารถละลายน้ำได้) เปลี่ยนเป็น conjugated bilirubin (สามารถละลายน้ำ) และขับถ่ายออกจากร่างกายในรูปแบบของปัสสาวะและอุจจาระทำงานไม่สมบูรณ์ ส่งผลให้ bilirubin ไม่สามารถกำจัดออกจากร่างกายได้และสะสมอยู่ในส่วนต่างๆของร่างกาย bilirubin สามารถแพร่เข้าไปในส่วนของเนื้อเยื่อหรือผิวหนัง ทำให้ทารกมีลักษณะตัวและตาเหลืองอย่างชัดเจน การสะสมของ bilirubin ในปริมาณสูงมากๆจะส่งผลให้มีการแพร่เข้าสู่สมอง จะทำให้เซลล์สมองเสียหายและส่งผลกระทบต่อพัฒนาการของเด็กอาจจะทำให้เด็กมีภาวะสมองพิการอย่างถาวรและเสียชีวิตได้ การรักษาโดย phototherapy ถือได้ว่าปลอดภัยต่อทารก [3] ซึ่งเป็นการฉายแสงสีน้ำเงินไปยังตัวทารกเพื่อทำให้ bilirubin เกิดการเปลี่ยนโครงสร้างทางเคมี ทำให้ร่างกายสามารถกำจัด bilirubin ที่เปลี่ยนโครงสร้างนั้นออกจากร่างกายได้โดยไม่ต้องใช้ enzyme conjugated

ข้อบ่งชี้ที่กำหนดระยะเวลาและความเข้มแสงที่ใช้ในการรักษานั้นขึ้นอยู่กับระดับ bilirubin ในเลือด (TSB: Total Serum Bilirubin) ซึ่งไม่สามารถทำนายล่วงหน้าได้เนื่องจากสภาพของทารกแต่ละคนนั้นแตกต่างกัน ทำให้เกิดผลข้างเคียง [4], [5] ที่เกิดจากการรักษา

งานวิจัยนี้จึงนำเสนอการสร้างแบบจำลองเพื่อทำนายระยะเวลาที่ใช้ในการรักษา สภาวะตัวเหลืองในทารกด้วยวิธี phototherapy เพื่อแก้ไขข้อจำกัดที่เกิดขึ้น โดยมีองค์ประกอบที่ใช้ในการวิเคราะห์ประกอบด้วย 3 หัวข้อคือ bilirubin metabolism กระบวนการ phototherapy และการวัดระดับ bilirubin

1.1.1 Bilirubin metabolism [3], [6]

Bilirubin เป็นสารที่มีสีเหลืองที่เกิดจากการย่อยสลายฮีโมโกลบินซึ่งเป็นส่วนหนึ่งของเฮโมโกลบินอันเป็นส่วนประกอบสำคัญของเม็ดเลือดแดง bilirubin ประกอบด้วย conjugated bilirubin ซึ่งละลายในน้ำได้ ขับถ่ายทางน้ำดีและระบบขับถ่ายตามลำดับ และ unconjugated bilirubin ซึ่งละลายน้ำได้ต้องจับกับอัลบูมินในซีรัมเพื่อนำไปที่ตับและถูกส่งไปยังไตและลำไส้ใหญ่ ขับถ่ายออกจากร่างกายในรูปแบบของปัสสาวะและอุจจาระตามลำดับ โดยแสดงในภาพประกอบที่ 1-1



ภาพประกอบที่ 1-1 กระบวนการเกิดและการกำจัด bilirubin [6]

สาเหตุที่ทำให้เกิดสภาวะตัวเหลืองนั้นเกิดจากความบกพร่องของการสร้าง albumin ที่ใช้ในการลำเลียงมาที่ตับรวมถึงเอนไซม์ conjugate ที่ใช้ในการแปรสภาพที่ตับด้วย ทำให้ไม่สามารถแปรสภาพและกำจัด bilirubin ออกจากร่างกายได้ ทำให้ bilirubin ที่เหลือค้างอยู่ในร่างกายอยู่ในรูปของ unconjugated bilirubin ซึ่งไม่สามารถที่จะละลายน้ำได้ ถูกดูดกลับเข้าสู่ระบบหมุนเวียนโลหิตและแพร่ไปยังเนื้อเยื่อต่างๆ ทำให้สามารถสังเกตเห็นความเหลืองได้อย่างชัดเจน

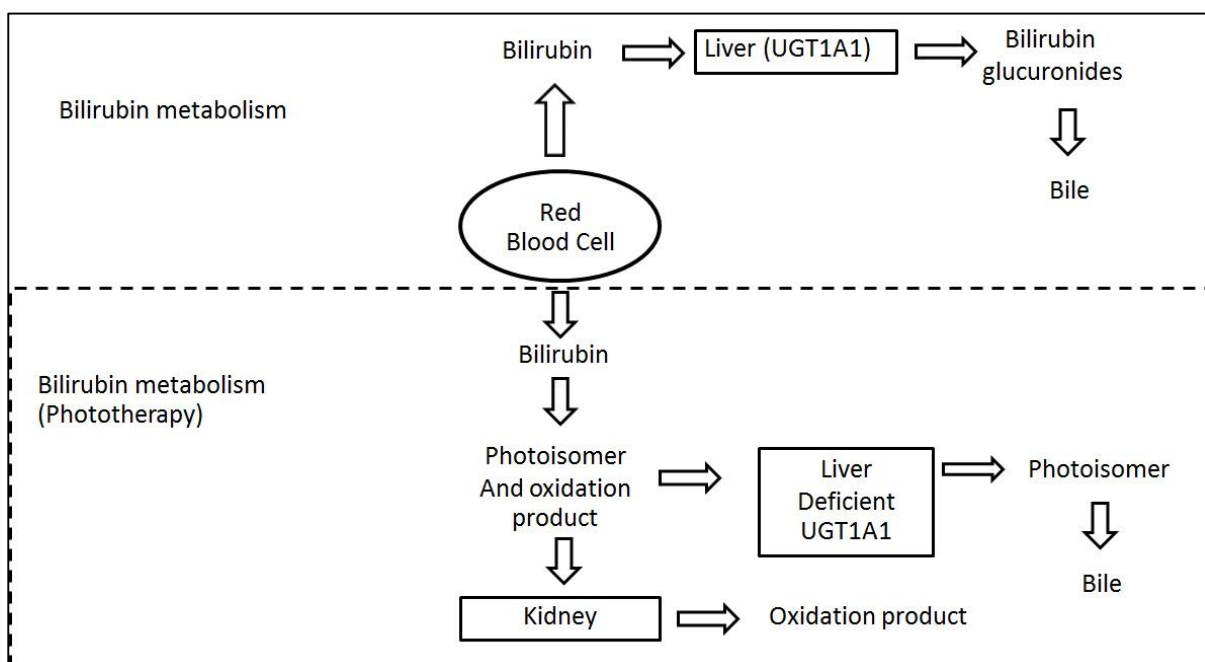
1.1.2 การวัดระดับ bilirubin [1], [2], [7]

การวัดระดับ bilirubin ที่เป็นวิธีมาตรฐานคือการวิเคราะห์จากผลเลือด (Total Serum Bilirubin) ทารกจะถูกเจาะเลือด เพื่อนำไปวิเคราะห์หาระดับของ bilirubin เป็นค่าบ่งชี้

จนกว่าจะเข้าสู่สภาวะปกติ ในทางปฏิบัติ ทารกจะถูกเจาะเลือดหลายครั้ง ระหว่างที่อยู่ในช่วงเฝ้าสังเกตการณ์หรือรักษา ภายหลังจึงมีการพัฒนาการวัดระดับ bilirubin โดยทำการวัดผ่านทางผิวหนัง (transcutaneous bilirubin) ซึ่งวิธีนี้สามารถลดจำนวนครั้งในการเจาะเลือดเพื่อทำการวิเคราะห์ระดับ bilirubin การวัดระดับ bilirubin ผ่านทางผิวหนังนั้นเป็นการวัดแสงสะท้อนจากผิวหนังโดยใช้แหล่งกำเนิดแสงในช่วงที่สามารถมองเห็นได้และช่วงอินฟราเรด โดยใช้คุณสมบัติการสะท้อนขององค์ประกอบต่างๆที่อยู่ในผิวหนังซึ่งมีคุณสมบัติเชิงแสงที่แตกต่างกัน และนำค่าการสะท้อนของแสงในแต่ละช่วงความยาวคลื่นมาคำนวณหาค่าความเข้มข้นของ bilirubin แต่กระบวนการนี้สามารถใช้ในการวินิจฉัยเบื้องต้นเท่านั้น จากการศึกษางานวิจัย [8] พบว่ากระบวนการนี้ไม่สามารถใช้วัดระดับ bilirubin ระหว่างการรักษาได้ รวมถึงไม่สามารถใช้กับทารกที่ผ่านการรักษามาแล้ว เนื่องจากเกิดการเปลี่ยนแปลงภายในร่างกายซึ่งถือเป็นข้อจำกัดของกระบวนการนี้ ด้วยข้อจำกัดดังกล่าวข้างต้นจึงไม่สามารถที่จะใช้เครื่องมือวัดผ่านทางผิวหนังได้ รวมถึงไม่สามารถทำนายระยะเวลาที่ใช้ในการรักษาได้อีกด้วย ดังนั้นการออกแบบแบบจำลองสำหรับการทำนายระยะเวลาที่ใช้ในการรักษาสภาวะตัวเหลืองในทารก นำไปสู่การควบคุมการรักษาสภาวะตัวเหลืองในทารกที่มีประสิทธิภาพ อีกทั้งสามารถลดผลกระทบที่เกิดขึ้นระหว่างการรักษาและผลกระทบที่เกิดจากการเจาะเลือดเพื่อวิเคราะห์เท่าที่จำเป็น

1.1.3 Phototherapy [3]

การรักษาสภาวะตัวเหลืองด้วยวิธี phototherapy เป็นการใช้แสงในการรักษา คือแสงสีน้ำเงิน โดยที่ระยะเวลาและความเข้มแสงที่ใช้ในการรักษาจะขึ้นอยู่กับระดับ bilirubin ในเลือดซึ่งอยู่ภายใต้การวินิจฉัยของแพทย์ผู้เชี่ยวชาญ ความเข้มแสงที่ใช้มีค่าไม่เกิน $35 \mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$ [3] การรักษาเป็นกระบวนการใช้แสงการเร่งการเปลี่ยนแปลงพันธะเคมีของ bilirubin ให้สามารถเพิ่มอัตราการละลายน้ำได้และขับถ่ายออกจากร่างกายได้ซึ่งการทำงานของ phototherapy แสดงในภาพประกอบที่ 1-2



ภาพประกอบที่ 1-2 กระบวนการ phototherapy [3]

ภาพประกอบที่ 1-2 แสดงกระบวนการกำจัด bilirubin โดยในสภาวะปกติ bilirubin จะต้องจับอัลบูมินเพื่อเข้าไปสู่ตับและเกิดการแปรสภาพที่ตับและขับถ่ายออกทางน้ำดี แต่ในกระบวนการ phototherapy แสงจะกระตุ้นการแตกตัวของ bilirubin เป็น oxidation products ซึ่งละลายน้ำได้จึงถูกขับถ่ายออกจากร่างกายทางปัสสาวะโดยตรงและส่วนที่จะต้องเข้าไปแปรสภาพที่ตับกลายเป็น photo-isomer และถูกส่งต่อไปยังลำไส้ในรูปของน้ำดี กระบวนการนี้เป็นการทำให้ bilirubin สามารถแตกตัวได้เร็วขึ้น ส่งผลให้ระดับ bilirubin ลดลงเร็วขึ้น ทารกที่ถูกวินิจฉัยเบื้องต้นว่าอยู่ในกลุ่มที่มีความเสี่ยงต่อสภาวะตัวเหลืองจะถูกนำไปเจาะเลือดเพื่อวิเคราะห์ระดับ bilirubin ในกรณีที่มีระดับความเหลืองอยู่ในเกณฑ์สูง ทารกจะถูกรักษาโดยใช้ความเข้มแสงในระดับที่สูง ในส่วนของระยะเวลาที่ใช้ในการรักษานั้นจะขึ้นอยู่กับการลดลงของ bilirubin ในทางปฏิบัติระยะเวลาที่ใช้ในการรักษาถูกกำหนดโดยการประมาณ ซึ่งเมื่อครบระยะเวลาที่กำหนด ทารกจะถูกเจาะเลือดเพื่อนำไปวิเคราะห์ ในกรณีที่ระดับ bilirubin ยังไม่ลดลงก็就会被นำไปรักษาต่อจนกว่าระดับ bilirubin จะลดลงสู่สภาวะปกติ

ความเข้มแสงและระยะเวลาที่ใช้ในการรักษานั้นไม่สามารถที่จะกำหนดให้เหมาะสมสำหรับทารกแต่ละคนได้ ทำให้ได้รับผลกระทบที่เกิดจากการฉายแสงที่นานเกินไปนั้นจะส่งผลกระทบต่อทารกเช่น เกิดภาวะขาดน้ำ ผลกระทบในเรื่องของอุณหภูมิ ความเข้มของแสงในกรณีที่รักษานานเกินไป [5] รวมถึงผลกระทบจากการที่จะต้องทำการเจาะเลือดหลายครั้งเพื่อวิเคราะห์ระดับ bilirubin อีกด้วย อย่างไรก็ตามได้มีการพัฒนาการวัดระดับ bilirubin ผ่านทาง

ผิวหนังโดยใช้พื้นฐานของทฤษฎีเชิงแสง เพื่อลดจำนวนครั้งในการเจาะเลือด แต่จากการทดสอบพบว่า กระบวนการนี้สามารถใช้ได้เพียงการตรวจสอบเบื้องต้นเท่านั้น [1], [2], [7], [9], [10] ไม่สามารถใช้กับทารกที่ผ่านกระบวนการรักษาหรือขณะทำการรักษาด้วยวิธี phototherapy [8] ได้ เนื่องจากปัจจัยรบกวนจากแสงและการเปลี่ยนแปลงของโครงสร้างภายในร่างกายของทารกที่เป็นผลมาจากการ phototherapy

1.2 วัตถุประสงค์ของโครงการ

1.2.1 เพื่อสร้างแบบจำลองสำหรับการอธิบายการเปลี่ยนแปลงของระดับ bilirubin ในทารกที่มีสภาวะตัวเหลือง

1.2.2 เพื่อนำแบบจำลองมาใช้ในการทำนายระยะเวลาการรักษาสภาวะตัวเหลืองด้วยวิธี phototherapy

1.3 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

สามารถนำแบบจำลองใช้ในการทำนายระยะเวลาในการรักษาทารกตัวเหลืองด้วยวิธี phototherapy ที่เหมาะสม

1.4 ขอบเขตของการวิจัย

งานวิจัยนี้เป็นการศึกษาถึงองค์ประกอบต่างๆในร่างกายที่เกี่ยวข้องกับการเปลี่ยนแปลงของระดับ bilirubin โดยใช้พื้นฐานของการเปลี่ยนแปลงของความเข้มข้นของสารในร่างกาย นำไปสู่การสร้างแบบจำลองเพื่อใช้ในการทำนายระยะเวลาการรักษาสภาวะตัวเหลืองในทารกด้วยวิธี phototherapy ขอบเขตของงานวิจัยประกอบด้วย

1.4.1 ข้อมูลที่ใช้ในการศึกษา

ข้อมูลการเปลี่ยนแปลงระดับของ bilirubin ในเด็กแรกเกิดที่มีสภาวะตัวเหลืองและได้รับการรักษาโดยวิธี phototherapy ประกอบด้วย อายุครรภ์ น้ำหนักแรกเกิด ระดับความเข้มข้นของ bilirubin ก่อนทำการรักษาระดับความเข้มข้นของ bilirubin เมื่อสิ้นสุดการรักษา ความ

เข้มแสง และ เวลาที่ใช้ในการรักษา ซึ่งข้อมูลที่น่ามาใช้ในการวิเคราะห์เป็นข้อมูลที่อ้างอิงมาจาก รายงานวิจัยทางการแพทย์

1.4.2 การตรวจสอบความถูกต้องแบบจำลอง

สร้างแบบจำลองเพื่อใช้ในการอธิบายกลไกการเปลี่ยนแปลงของสภาวะตัวเหลือง และนำแบบจำลองมาใช้ในการทำนายเวลาที่เหมาะสม โดยเปรียบเทียบผลการทำนายกับข้อมูล ในรายงานวิจัย

1.5 การวิจัย (Methodology)

1.5.1 การศึกษาโครงสร้างทางสรีระวิทยาของสภาวะตัวเหลืองในทารก

ขั้นตอนนี้จะทำการศึกษาในส่วนของโครงสร้างทางสรีระวิทยาของสภาวะตัวเหลือง ประกอบด้วยกระบวนการเกิดและกำจัด bilirubin ซึ่งเป็นสาเหตุที่ทำให้เกิดสภาวะตัวเหลืองโดยใช้ข้อมูลที่ได้จากการวัดภายนอกร่างกายและการวัดจากผลการวิเคราะห์ในเลือด

1.5.2 ศึกษาลักษณะของแบบจำลองที่เหมาะสม

การศึกษาค้นคว้าความสัมพันธ์ของส่วนต่างๆในร่างกายที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการเกิด และกำจัด bilirubin แล้ว นำไปสู่การวิเคราะห์ความเหมาะสมของแบบจำลองเพื่อนำไปใช้ในการ อธิบายการเปลี่ยนแปลงของสภาวะตัวเหลือง กลุ่มตัวอย่างที่ใช้ในการเก็บข้อมูลคือเด็กแรกเกิดที่มี สภาวะตัวเหลืองและได้รับการรักษาโดยวิธี phototherapy โดยที่พารามิเตอร์ที่เกี่ยวข้องจะได้มา จากการวัดประกอบด้วยการวัดพารามิเตอร์ภายนอกร่างกาย และการวัดภายในร่างกายโดยจะ อ้างอิงกับผลการ วิเคราะห์ในเลือดเป็นหลัก ซึ่งพารามิเตอร์ที่นำมาวิเคราะห์นั้นเป็นพารามิเตอร์ที่ สอดคล้องกับกระบวนการเกิดและกำจัด bilirubin

1.5.3 ศึกษาการทำงานของ compartment mode

การศึกษาในขั้นตอนนี้เป็นการศึกษาพื้นฐานของ compartment model แบบจำลองชนิดนี้ใช้อย่างแพร่หลายในการออกแบบแบบจำลองเพื่อใช้ในการอธิบายการทำงานของ insulin ในผู้ป่วยโรคเบาหวาน และการออกแบบระบบควบคุมการใช้ยาสลบ แบบจำลองแบบ compartment model เป็นแบบจำลองที่ใช้สำหรับการเปลี่ยนแปลงของความเข้มข้นในส่วนต่างๆ ที่ต้องการวัด ดังนั้นการศึกษาในขั้นตอนนี้เป็นหาวิธีการเชื่อมโยงระหว่างพื้นฐานของแบบจำลองกับการเปลี่ยนแปลงของ ระดับ bilirubin ระหว่างทำการรักษาด้วยวิธี phototherapy เพื่อทำไปสู่การสร้างแบบจำลองที่สอดคล้องกับลักษณะเฉพาะของ bilirubin

1.5.4 นำแบบจำลองมาใช้ในการออกแบบระบบควบคุมระยะเวลาในการรักษาที่เหมาะสม

แบบจำลองจะถูกนำมาใช้ในการทำนายระยะเวลาการรักษาภาวะตัวเหลือง ในขั้นตอนนี้ระบบควบคุมจะถูกออกแบบให้มีการนำปัจจัยของความไม่แน่นอนที่เกี่ยวข้องมาใช้ในการวิเคราะห์ เพื่อหาระบบที่เหมาะสมที่สุด โดยที่ระบบควบคุมจะได้รับการตรวจสอบโดยใช้การเปลี่ยนแปลง bilirubin ที่ได้จากการวิเคราะห์จากเลือด

1.5.5 ตรวจสอบความถูกต้องของแบบจำลอง

แบบจำลองที่ถูกสร้างขึ้นเพื่อใช้ในการอธิบายสภาวะตัวเหลืองนั้นจะต้องถูกตรวจสอบความถูกต้องโดยใช้ระดับ bilirubin ที่ได้จากการวิเคราะห์จากเลือดและเวลาที่ใช้ในการรักษาจากรายงานวิจัยทางการแพทย์เป็นค่าอ้างอิง

1.5.6 สรุปผลและเขียนรายงานวิทยานิพนธ์

เอกสารอ้างอิง

- [1] S. Sanpavat and I. Nuchprayoon, "Noninvasive transcutaneous bilirubin as a screening test to identify the need for serum bilirubin assessment," *J Med Assoc Thai*, vol. 87, no. 10, pp. 1193–1198, Oct. 2004.
- [2] W. Janjindamai and T. Tansantiwong, "Accuracy of transcutaneous bilirubinometer estimates using BiliCheck in Thai neonates," *J Med Assoc Thai*, vol. 88, no. 2, pp. 187–190, Feb. 2005.
- [3] M. J. Maisels and A. F. McDonagh, "Phototherapy for Neonatal Jaundice," *New England Journal of Medicine*, vol. 358, no. 9, pp. 920–928, Feb. 2008.
- [4] T. Xiong, Y. Qu, S. Cambier, and D. Mu, "The side effects of phototherapy for neonatal jaundice: what do we know? What should we do?," *European Journal of Pediatrics*, vol. 170, no. 10, pp. 1247–1255, Oct. 2011.
- [5] J. Oláh, E. Tóth-Molnár, L. Kemény, and Z. Csoma, "Long-term hazards of neonatal blue-light phototherapy," *British Journal of Dermatology*, vol. 169, no. 2, pp. 243–249, Aug. 2013.
- [6] I. Gilmore and C. J. Garvey, "Investigation of jaundice," *Medicine*, vol. 35, no. 1, pp. 13–16, Jan. 2007.
- [7] S. Kosarat and V. Khuwuthyakorn, "Accuracy of transcutaneous bilirubin measurement in term newborns," *J Med Assoc Thai*, vol. 96, no. 2, pp. 172–177, Feb. 2013.
- [8] E. Zecca, G. Barone, D. De Luca, R. Marra, E. Tiberi, and C. Romagnoli, "Skin bilirubin measurement during phototherapy in preterm and term newborn infants," *Early Human Development*, vol. 85, no. 8, pp. 537–540, Aug. 2009.
- [9] F. Ebbesen, P. K. Vandborg, and T. Trydal, "Comparison of the transcutaneous bilirubinometers BiliCheck and Minolta JM-103 in preterm neonates," *Acta Paediatr.*, vol. 101, no. 11, pp. 1128–1133, Nov. 2012.

[10] S. Sanpavat and I. Nuchprayoon, "Comparison of two transcutaneous bilirubinometers--Minolta AirShields Jaundice Meter JM103 and Spectrx Bilicheck--in Thai neonates," *Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health*, vol. 36, no. 6, pp. 1533–1537, Nov. 2005.

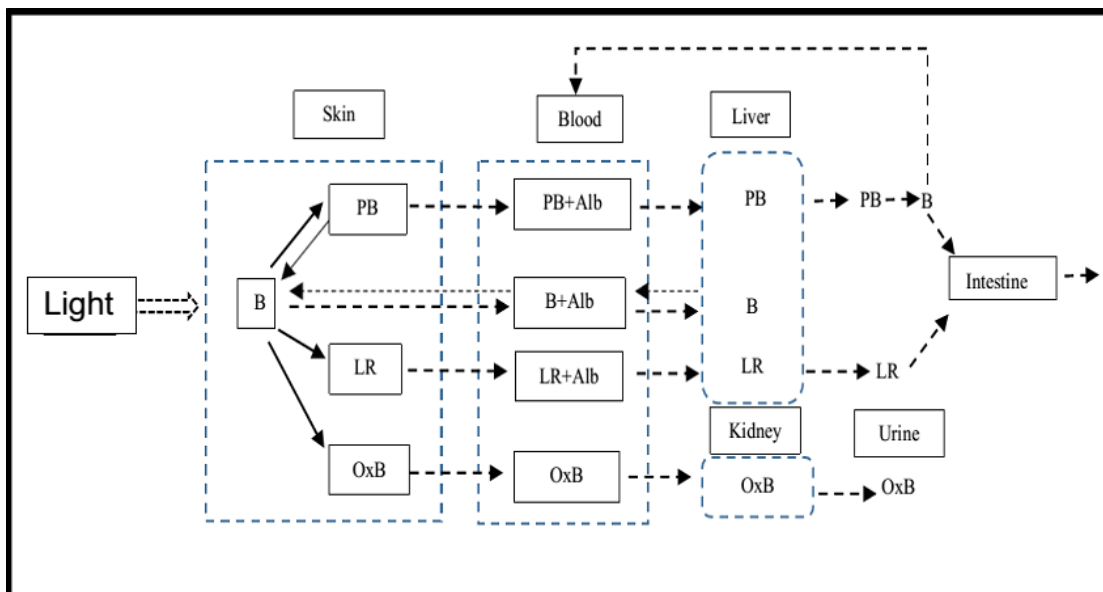
บทที่ 2

ทบทวนวรรณกรรม

สภาวะตัวเหลืองในทารก มีสาเหตุมาจากการไม่สามารถกำจัด bilirubin ออกจากร่างกายได้ เนื่องจากความไม่สมบูรณ์ทางด้านสรีระสภาพ ทำให้ร่างกายไม่สามารถสร้างสาร albumin ที่ใช้ในการจับกับ bilirubin เพื่อนำไปยังตับ และเอนไซม์ conjugated สำหรับการแปลงสภาพจาก unconjugated bilirubin ไปเป็น conjugated bilirubin ที่สามารถละลายน้ำ และกำจัดออกจากร่างกาย unconjugated bilirubin ที่ไม่สามารถกำจัดออกจากร่างกายจะคงอยู่ในวงจรการไหลเวียนของเลือดและสามารถแพร่กระจายไปยังส่วนต่างๆที่เป็นเนื้อเยื่อ เช่น ผิวหนัง เป็นต้น เป็นสาเหตุที่สามารถสังเกตสภาวะตัวเหลืองได้อย่างชัดเจน bilirubin สามารถแพร่ผ่านเยื่อหุ้มสมองได้ในกรณีที่มีระดับสูง ทำให้เกิดผลกระทบในเรื่องของพัฒนาการทางสมองอย่างถาวรและทารกอาจอันตรายถึงขั้นเสียชีวิต ดังนั้นขั้นตอนการคัดกรองและการรักษาจึงถือได้ว่าเป็นกระบวนการสำคัญที่จะต้องพัฒนาอย่างต่อเนื่อง กระบวนการรักษานั้นประกอบด้วย การเปลี่ยนถ่ายเลือด การรักษาด้วยการให้ยาและ phototherapy ซึ่งเป็นวิธีที่ปลอดภัยสำหรับทารกและถูกใช้การอย่างแพร่หลาย

Phototherapy เป็นการใช้พลังงานของแสงในช่วงความยาวคลื่นของแสงสีน้ำเงิน เปลี่ยนโครงสร้างทางเคมีของ unconjugated bilirubin เปลี่ยนรูปแบบส่งผลให้สามารถละลายน้ำ และสามารถกำจัดออกจากร่างกายได้ โดยที่ไม่ต้องใช้การ conjugate ทำให้ระดับ bilirubin ในร่างกายทารกลดลง ประเด็นสำคัญของการวัดและการรักษาทารกสภาวะตัวเหลือง คือ เกิดการเปลี่ยนแปลงภายในร่างกายตลอดเวลา ซึ่งการสร้างแบบจำลองเพื่อใช้ในการอธิบายการเปลี่ยนแปลงทางสรีระสภาพของ bilirubin เป็นการพัฒนาภายใต้พื้นฐานทางสรีรวิทยาในการอธิบายหน้าที่การทำงานของส่วนประกอบภายในร่างกายที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการเกิดและกำจัด bilirubin ออกจากร่างกาย ทำให้ทราบถึงสาเหตุการเกิดสภาวะตัวเหลืองและนำไปสู่การรักษาที่ถูกต้อง อย่างไรก็ตามแบบจำลองทางสรีระวิทยาเพียงอย่างเดียวไม่สามารถใช้ในการอธิบายอัตราการเปลี่ยนแปลงระดับความเข้มข้นของ bilirubin ได้ ดังนั้นในการวิเคราะห์การเปลี่ยนแปลงของระดับ bilirubin จึงต้องใช้การวิเคราะห์หลายๆส่วนมาวิเคราะห์ร่วมกัน ในงานวิจัยนี้ได้ทำการศึกษาในรูปแบบของการเปลี่ยนแปลงลักษณะทางโครงสร้างของ bilirubin ในขณะที่ทำการฉายแสง ซึ่งจะทำให้รู้ถึงขั้นตอนการเปลี่ยนสภาพและการกำจัดออกจากร่างกายรวมถึงสามารถ

วิเคราะห์เบื้องต้นถึงสาเหตุเบื้องต้นของการเกิดโรคได้ แบบจำลองที่อธิบายการสลายตัวของ bilirubin ภายใต้กระบวนการ phototherapy [5] ได้แสดงในภาพประกอบที่ 2-1



ภาพประกอบที่ 2-1 กระบวนการแตกตัวของ bilirubin ขณะ phototherapy [5]

กระบวนการแตกตัวของ bilirubin ในภาพประกอบที่ 2-1 แสดงการแตกตัวออกเป็น 4 ส่วนประกอบ ด้วย bilirubin (B) photobilirubin (PB) lumirubin (LR) และ bilirubin oxidation products (OxB) โดยแต่ละส่วนจะถูกนำเข้าสู่ตับโดยจับกับ albumin (Alb) และถูกส่งต่อไปยังระบบขับถ่ายผ่านทางลำไส้ในรูปแบบของน้ำดี ยกเว้น bilirubin oxidation products จะถูกขับถ่ายออกจากร่างกายไปยังไตโดยตรงและถูกขับถ่ายผ่านทางระบบปัสสาวะ กระบวนการที่ใช้อธิบายการเกิดสภาวะตัวเหลือง คือ กระบวนการแปรสภาพของ bilirubin และ photobilirubin จากภาพประกอบที่ 2-1 จะเห็นได้ว่าการเปลี่ยนแปลงของ bilirubin และ photobilirubin ตลอดเวลาที่ทำกรฉายแสง นอกจากนั้นแล้วในส่วนของ photobilirubin เมื่อถูกแปรสภาพที่ตับแล้วยังสามารถที่จะแปรสภาพกลับเป็น bilirubin และถูกดูดซึมกลับเข้าสู่กระแสเลือดอีกครั้งหนึ่งซึ่งกระบวนการดูดกลับของ bilirubin เข้าสู่กระแสเลือดเป็นหนึ่งในสาเหตุของสภาวะตัวเหลืองในทารก

การทบทวนวรรณกรรมในงานวิจัยนี้เป็นการศึกษาวิเคราะห์ปัญหาที่เกิดจากระบบการรักษาทารกตัวเหลืองด้วยวิธี phototherapy แนวทางการแก้ปัญหาและงานวิจัยที่เกี่ยวข้องซึ่งจะถูกศึกษาเพื่อนำทางไปสู่การพัฒนาข้อบกพร่องที่สามารถพบได้ในปัจจุบัน งานวิจัยที่ใช้ในการอธิบายการเกิดและการกำจัด bilirubin ออกจากร่างกายนั้นสามารถใช้แบบจำลองทางสรีระวิทยา

ในการอธิบายเส้นทางการเดินทางของ bilirubin ไปยังส่วนต่าง เริ่มจากการเกิด การลำเลียงไปยังตับ การ conjugated การส่งต่อไปยังไตและลำไส้ เพื่อกำจัดออกจากร่างกาย เมื่อทำการสืบค้นข้อมูลย้อนกลับไปยังจุดเริ่มต้นของงานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับการอธิบายเส้นทางการเดินทางของ bilirubin ในร่างกายพบว่าม้งานวิจัยที่อธิบายเส้นทางการเดินทางของ bilirubin ภายในร่างกายด้วยแบบจำลอง compartment model สามารถใช้ในการอธิบายการทำงานของร่างกายได้เป็นสองรูปแบบประกอบด้วยการอธิบายเส้นทางการเดินทางของ bilirubin ภายในร่างกายและการเปลี่ยนแปลงพันธะเคมีของ bilirubin เมื่อได้รับการกระตุ้นด้วย phototherapy 1969 จนถึง 1985 และมีการนำมาศึกษาต่อในช่วงปี 2002 ภายใต้พื้นฐานของ compartment model และ 2008 ในรูปแบบของ physiological model สามารถสรุปได้ดังตารางที่ 2-1

ตารางที่ 2-1 งานวิจัยที่อธิบายเส้นทางการเดินทางของ bilirubin ด้วย compartment model

งานวิจัย	รายละเอียด
Studies of bilirubin kinetics in normal adults (1969) [1]	งานวิจัยนี้เป็นการทดสอบ kinetic ของ bilirubin ซึ่งทำการวัดในกลุ่มตัวอย่างที่เป็นคนที่มีสุขภาพแข็งแรง ซึ่งเป็นผู้ใหญ่โดยใช้ bilirubin- ¹⁴ C ฉีดเข้าไปในร่างกายและทำการวัดค่าการเปลี่ยนแปลงระดับของ bilirubin- ¹⁴ C แล้วทำการสร้างแบบจำลองเพื่อใช้ในการอธิบาย พารามิเตอร์ที่นำมาใช้ ได้มาจากกระบวนการ curve fitting ซึ่งในการวิจัยนี้สามารถสร้างแบบจำลองเป็น 3 compartment model ประกอบด้วย plasma, extravascular และ hepatic unconjugated
Problems of determinacy in compartmental modeling with application to Bilirubin Kinetics (1978) [2]	งานวิจัยนี้เป็นการนำแบบจำลองที่สร้างขึ้นมาทำการวิเคราะห์ค่า rate constant ขึ้นมาใหม่โดยวิธีการจำลองและใช้วิธี multi-exponential fitting ในการประมาณค่าใหม่ โดยผลการประมาณค่าจะถูกเปรียบเทียบกับงานวิจัยของ Berk ผลการทดลองสรุปได้เป็น 3 compartment model ประกอบด้วย plasma tissue และ liver

ตารางที่ 2-1 งานวิจัยที่อธิบายเส้นทางของ bilirubin ด้วย compartment model (ต่อ)

งานวิจัย	รายละเอียด
Parameter Estimation of Biological Stochastic Compartmental Models-An Application (1978) [3]	งานวิจัยนี้เป็นการใช้วิธี parameter estimation ในการสร้างแบบจำลองแบบ 2 compartment เพื่อใช้ในการอธิบาย kinetic ของ bilirubin ซึ่งแบบจำลองประกอบด้วย unconjugated ใน plasma และ liver ตามลำดับ
Simulation of bilirubin detoxification in the newborn using an extracorporeal bilirubin oxidase reactor (1989) [4]	งานวิจัยนี้เป็นการศึกษาเส้นทาง การเดินทางของ bilirubin โดยการฉีดสังเคราะห์เข้าไปในหลอดเลือดแล้วทำการเก็บข้อมูลเพื่อสร้างเป็นแบบจำลองซึ่งในการทดลองนี้สามารถสร้างแบบจำลองเป็นแบบ 4 compartment ประกอบด้วย plasma extravascular liver และ gut
'Like a shrivelled blood orange'--bilirubin, jaundice, and phototherapy (1985) [5]	งานวิจัยนี้เป็นการศึกษาการเปลี่ยนแปลงรูปแบบทางเคมีของ bilirubin ในหลอดทดลองเมื่อมีการฉายแสงซึ่งผลการศึกษาพบว่า bilirubin เมื่อถูกฉายแสงสามารถแตกตัวได้ 4 ประเภท ประกอบด้วย bilirubin (Z,Z isomer) photobilirubin (E,E และ E,Z isomer) lumirubin (E และ Z isomer) และ bilirubin oxidation products
Neonatal Jaundice-Its Mathematical Model and Treatments (2002) [6]	งานวิจัยฉบับนี้เป็นการศึกษาและสร้างแบบจำลองทางคณิตศาสตร์เพื่อใช้ในการอธิบายการสร้างและการกำจัด bilirubin ออกจากร่างกายโดยใช้แบบจำลอง 3 compartment ประกอบด้วย blood body surface และ liver/bile นอกจากนี้ยังทำการเพิ่มส่วนของ การรักษาด้วยวิธี phototherapy เข้าไปในแบบจำลองในรูปแบบของ phototherapy function

2.1 ปัญหาที่พบจากการทบทวนวรรณกรรม

ปัญหาที่พบในกระบวนการรักษาด้วยวิธี phototherapy มีดังนี้ [7]–[21]

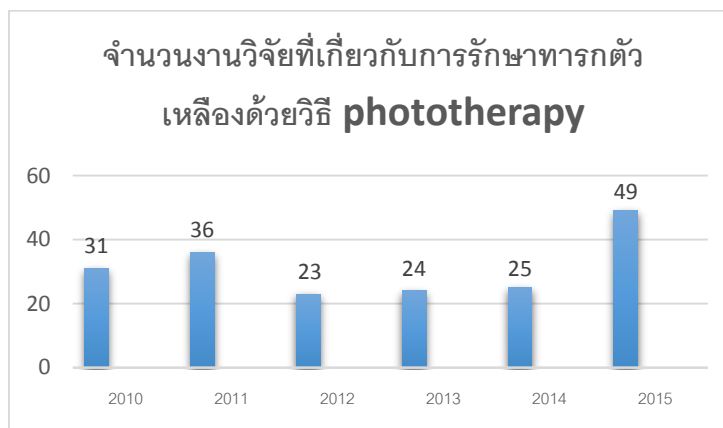
2.1.1 ความเข้มของแสงที่ใช้ในการรักษา

จากการศึกษาการรักษาโดยใช้วิธี phototherapy พบว่าไม่สามารถกำหนดความเข้มแสงที่เหมาะสมในการรักษาได้เนื่องจากความเข้มแสงของแหล่งกำเนิดแสงในเครื่องมือที่ใช้ให้ความเข้มแสงที่ไม่เท่ากัน นอกจากนี้เครื่องมือที่ใช้ในการรักษานั้นก็มีแหล่งกำเนิดแสงที่ต่างกัน โดยการปรับความเข้มแสงนั้นทำได้โดยการปรับระยะห่างระหว่างแหล่งกำเนิดแสงและตัวทารก ดังนั้นในการที่จะกำหนดความเข้มแสงที่ใช้ในการรักษาจึงจำเป็นต้องกำหนดเงื่อนไข ภายใต้มาตรฐานเดียวกัน ประเด็นเรื่องของการกำหนดความเข้มแสงนั้นถือเป็นเรื่องที่สำคัญเนื่องจากความเข้มแสงที่ใช้เป็นองค์ประกอบที่สำคัญที่จะนำไปใช้ในการจัดการการรักษาให้มีประสิทธิภาพมากขึ้น

2.1.2 การประเมินระยะเวลาที่ใช้ในการรักษา

ระยะเวลาการรักษาไม่สามารถกำหนดได้เนื่องจากเด็กแต่ละคนนั้นมีเงื่อนไขเบื้องต้น และลักษณะทางสรีระภาพที่แตกต่างกันออกไป ข้อบ่งชี้ที่ใช้ในการประมาณประกอบด้วยระดับของ bilirubin อายุครรภ์ น้ำหนัก และอายุของเด็ก ซึ่งจะทำให้ทารกได้รับผลกระทบข้างเคียงจากการรักษาซึ่งเกิดจากการรักษานานเกินไปภายใต้ความเข้มแสงที่ไม่เหมาะสม

จากการสืบค้นจำนวนของงานวิจัยเมื่อค้นข้อมูลย้อนหลังสถิติจำนวนงานวิจัยที่เกี่ยวข้องที่สามารถค้นผ่านฐานข้อมูล science direct พบว่าในช่วงตั้งแต่ปี 2010 จนถึงปี 2015 ได้มีการตีพิมพ์งานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับการรักษาทารกตัวเหลืองโดยวิธี phototherapy อย่างต่อเนื่องและได้รับการค้นคว้ามาอย่างต่อเนื่องดังแสดงในภาพประกอบที่ 2-2 ซึ่งเป็นการแสดงจำนวนรายงานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับวิธี phototherapy เทียบกับระยะเวลา



ภาพประกอบที่ 2-2 จำนวนงานวิจัยที่เกี่ยวกับการรักษาทารกตัวเหลืองด้วยวิธี phototherapy

จากผลการสืบค้นจำนวนข้อมูลงานวิจัยในระยะเวลาที่ผ่านมาพบว่าประเด็นในเรื่องของการรักษาทารกตัวเหลืองด้วยวิธี phototherapy นั้นยังคงได้รับความสนใจและเป็นหัวข้อที่มีการศึกษาอย่างต่อเนื่อง แต่ในทางกลับกันเมื่อวิเคราะห์ให้เห็นส่วนของแบบจำลองเพื่อใช้ในการทำนายการรักษากลับไม่มีการพูดถึง เนื่องจากในทางปฏิบัตินั้นการรักษาเป็นไปตาม treatment guideline ซึ่งข้อบ่งชี้ที่ใช้ในการรักษา คือ ระดับของ Total Serum Bilirubin (TSB) ดังนั้นประเด็นวิจัยในเรื่องของการรักษาทารกตัวเหลืองด้วยวิธี phototherapy ประกอบด้วยสองหัวข้อใหญ่ คือ การทำนายระยะเวลาที่ใช้ในการรักษาและจำนวนครั้งที่ทำการเจาะเลือดเนื่องจากการรักษาโดยใช้ treatment guideline นั้นยังต้องใช้ TSB ที่ได้จากเลือดเป็นค่าอ้างอิงและยังต้องเจาะเลือดบ่อยครั้ง

2.2 Bilirubin compartment model

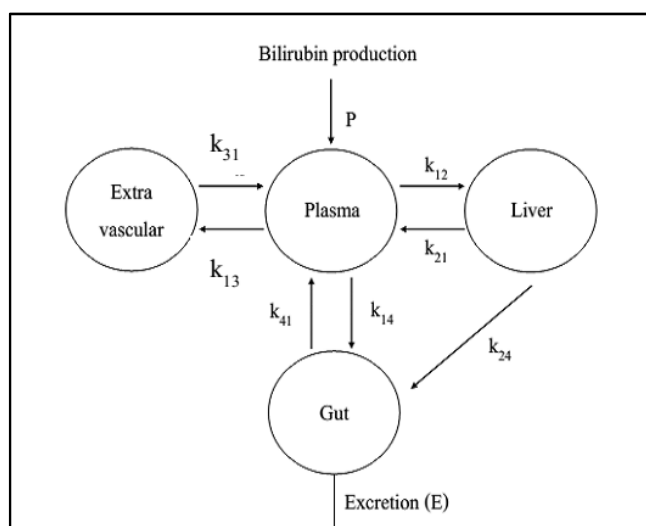
แบบจำลองแบบแบ่งส่วนนี้ถูกใช้ในการอธิบายถึงความเปลี่ยนแปลงความเข้มข้นของสารภายในอวัยวะต่างๆที่สนใจ สามารถอธิบายโดยใช้หลักการของ pharmacokinetics ซึ่งเป็นการใช้แบบจำลองทางคณิตศาสตร์อธิบายการเปลี่ยนแปลงความเข้มข้นของยาในพลาสมา กับเวลา ใช้ในการอธิบายกระบวนการดูดซึม การกระจาย และกระบวนการกำจัดของยา ซึ่งถูกใช้อธิบายร่วมกับ pharmaco-dynamic ในการอธิบายในส่วนของผลตอบสนองทางเภสัชวิทยา การตอบสนองต่อยานั้นมีปัจจัยหลายอย่างเข้ามาเกี่ยวข้อง เช่น ระดับความเข้มข้นของตัวยาในตำแหน่งที่ออกฤทธิ์ การจับกันของยากับตัวรับ ตัวกระตุ้นซึ่งเป็นผลมาจากการเกิดปฏิกิริยาระหว่างยากับตัวรับ เป็นต้น compartment model จะถูกนำมาใช้อธิบายกระบวนการเปลี่ยนแปลง

ทาง kinetics ของ bilirubin โดยแบ่งออกเป็นสองประเด็นประกอบด้วยการศึกษาที่เป็น การศึกษาในสัตว์ทดลอง (in vivo) และ การศึกษาในหลอดทดลอง (in vitro)

2.2.1 การศึกษาในสัตว์ทดลอง (in vivo)

การศึกษ้อัตราการเปลี่ยนแปลงของระดับความเข้มข้นของ bilirubin ซึ่งอธิบาย ด้วย compartmental model [4] เป็นการทดลองฉีดสาร bilirubin สังเคราะห์เข้าไปในตัวหนู ทดลองแล้วทำการวัดอัตราการเปลี่ยนแปลงของความเข้มข้นของ bilirubin ในตำแหน่งต่างๆ ที่ ทำการศึกษาประกอบด้วย plasma extravascular-extraheptics liver และ gut โดยที่แบบจำลอง ที่นำมาศึกษาอ้างอิงมาจาก [4] แสดงในภาพประกอบที่ 2-3

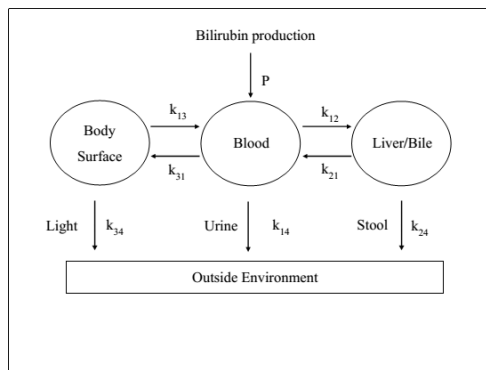
หลักสำคัญของการสร้างแบบจำลองนี้ คือ การศึกษ้อัตราการกระจายตัวของ bilirubin จากแบบจำลองสามารถอธิบายได้ว่า plasma ถูกใช้เป็นตัวพา bilirubin ไปใน blood circulation จากนั้นจะถูกส่งไป conjugated ที่ตับ และถูกกำจัดออกทาง gut ส่วนที่เหลือจากการ conjugated จะถูกส่งไปเก็บที่ส่วนของ extravascular - extrahepatic ซึ่งผลการศึกษาจะนำไปสู่ การทดลองลดความซับซ้อนของแบบจำลองโดยการรวม compartment ที่มีฟังก์ชันการทำงานที่ สอดคล้องกันเอาไว้เป็นกลุ่มเดียวกัน และทำการตัดพารามิเตอร์ที่ส่งผลกระทบต่อแบบจำลองน้อย ที่สุดออกไป



ภาพประกอบที่ 2-3 bilirubin kinetics modeling [4]

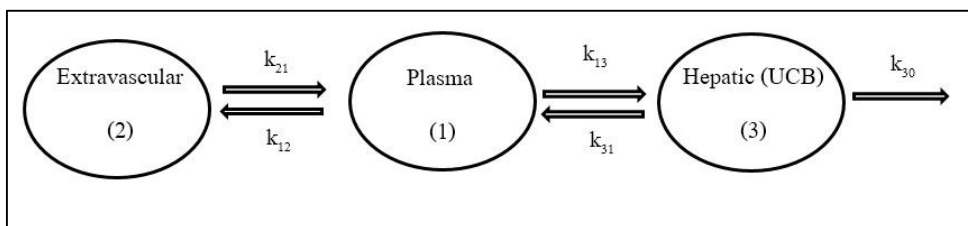
2.2.2 การสร้างแบบจำลองเพื่อนำมาใช้กับมนุษย์ [6]

จากการศึกษาพบว่าได้มีการศึกษาและพัฒนาการใช้ compartmental modeling ในการอธิบายการเปลี่ยนแปลงของ bilirubin และได้มีการพัฒนาเพื่อนำมาใช้กับมนุษย์ ซึ่งแสดงได้ในภาพประกอบที่ 2-4

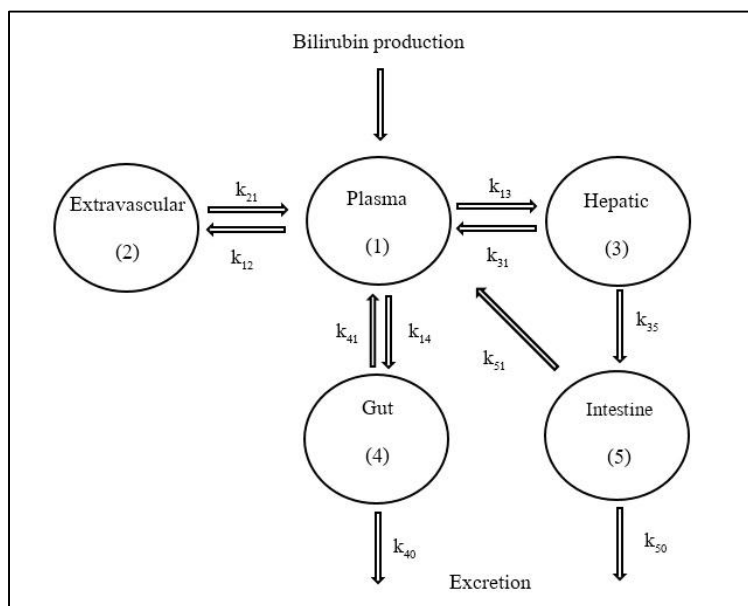


ภาพประกอบที่ 2-4 bilirubin kinetic model in human body [7]

ภาพประกอบที่ 2-4 แสดงแบบจำลองซึ่งถูกพัฒนาเพื่อนำใช้ในการอธิบายการเปลี่ยนแปลงของ bilirubin ในมนุษย์ ซึ่งสมการความสัมพันธ์นั้นอยู่ในรูปของ differential equation ซึ่งในการทดลองในส่วนนี้ได้มีการจำลองเพิ่ม input parameters ในส่วนของการฉายแสงเข้ามาเกี่ยวข้องด้วยซึ่งอยู่ในรูปของ $\delta(t)$ ซึ่งเมื่อทำการฉายแสงจะมีค่าเป็น 1 และเมื่อไม่ได้ทำการรักษาจะมีค่าเป็น 0 ดังนั้น parameter ในฟังก์ชันการฉายแสงนั้นถือได้ว่ามีส่วนสำคัญต่อการลดลงของระดับ bilirubin ซึ่งจะถูกนำเสนอในหัวข้อต่อไป การเปลี่ยนแปลงของระดับ bilirubin ซึ่งอธิบายโดย compartment model ภายใต้อาณัติของการศึกษาการเปลี่ยนแปลงของความเข้มข้นของบิลิรูบินในแต่ละ compartment ได้มีการศึกษาต่อโดย Berk [1] และ Brown [2] ซึ่งแบบจำลองแสดงในภาพประกอบที่ 2-5 และ 2-6 เมื่อ k_{ij} คือ อัตราการเปลี่ยนแปลงจาก compartment i ไปยัง compartment j



ภาพประกอบที่ 2-5 Berk's bilirubin three-compartment model [1]



ภาพประกอบที่ 2-6 Brown's bilirubin compartment model [2]

แบบจำลองของ Berk และ Brown ประกอบด้วย 3 compartment ที่เหมือนกันคือ plasma extravascular และ hepatic ซึ่งในการประมาณค่าของ Brown นั้นได้ทำการวิเคราะห์เพียง 3 compartment เท่านั้นโดย compartment ของ gut และ intestine ถูกละทิ้งไป ซึ่งความสัมพันธ์ของทั้ง 3 compartment ถูกอธิบายโดยสมการที่ (2-1) – (2-3)

$$\frac{dC_1(t)}{dt} = -(k_{12} + k_{13})C_1(t) + k_{21}C_2(t) + k_{31}C_3(t) + P, \quad (2-1)$$

$$\frac{dC_2(t)}{dt} = (k_{12})C_1(t) - (k_{21})C_2(t), \quad (2-2)$$

$$\frac{dC_3(t)}{dt} = k_{13}C_1(t) + (k_{31} + k_{30})C_3(t), \quad (2-3)$$

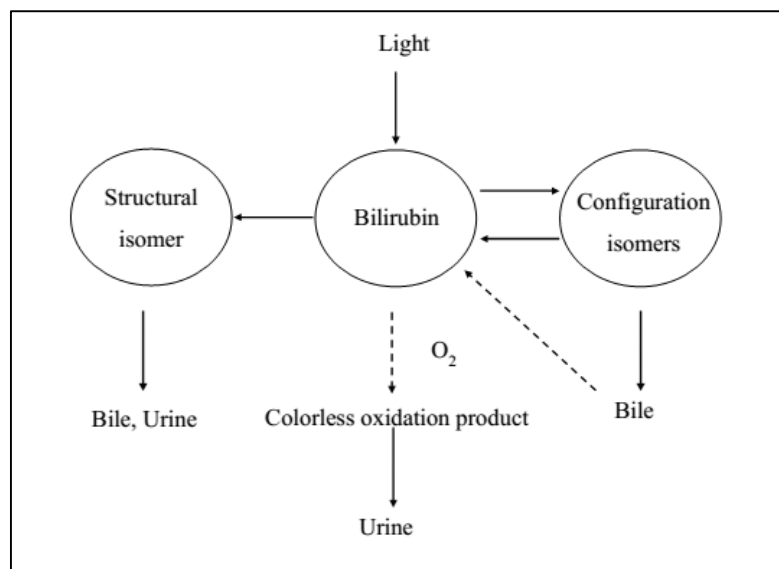
เมื่อ $C_i(t)$, $i = 1, 2, 3, \dots, n$ คือความเข้มข้นของสารที่อยู่ใน compartment i

P คือ bilirubin production

2.2.3 การวิเคราะห์ผลเลือดในหลอดทดลอง In vitro [31]

การศึกษาในหัวส่วนนี้เป็นการศึกษาของการแตกตัวของ bilirubin ซึ่งเป็นการศึกษากระบวนการ metabolism ของ bilirubin ในสภาวะปกติและสภาวะที่ทำการรักษาโดยการฉายแสง การรักษาโดยการฉายแสงนั้นเป็นการใช้พลังงานแสงเข้าไปช่วยในการเปลี่ยนพันธะ

เคมีของ bilirubin จากไม่สามารถละลายน้ำได้เป็นให้สามารถละลายน้ำได้ โดยที่ลักษณะของการเปลี่ยนแปลงนั้นแสดงในภาพประกอบที่ 2-7



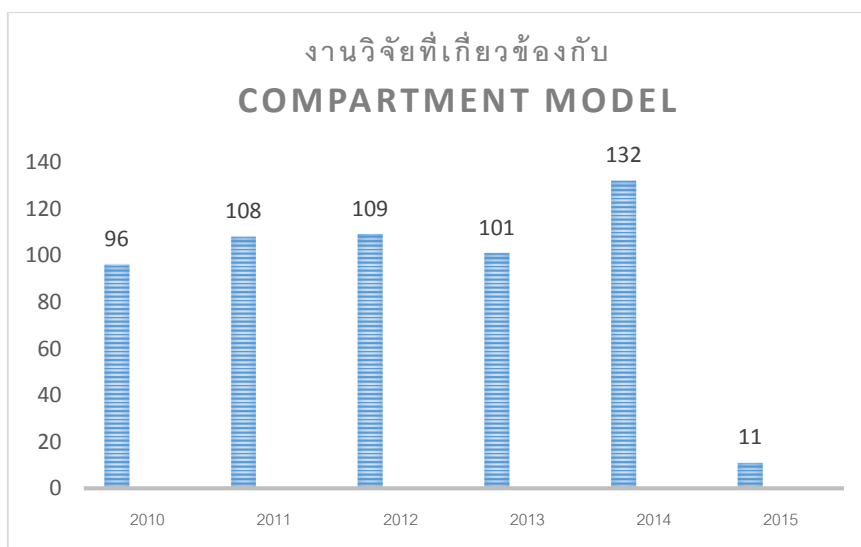
ภาพประกอบที่ 2-7 การเปลี่ยนแปลงพันธะเคมีของ bilirubin หลังจากการฉายแสง [31]

ภาพประกอบที่ 2-7 แสดงให้เห็นถึงขั้นตอนการเปลี่ยนแปลงพันธะเคมีระหว่างการฉายแสง ซึ่งประกอบด้วย bilirubin configuration isomer และ structural isomer ซึ่งเมื่อทำการศึกษาเชิงลึกพบว่ากระบวนการแตกตัวนั้นได้มีการอธิบายโดยใช้ compartmental model ภายใต้การ phototherapy ซึ่งสามารถอธิบายได้ว่า เมื่อ bilirubin ได้รับแสงจะเกิดการเปลี่ยนแปลงในพันธะเคมี โดยแบ่งได้เป็นสองกลุ่มคือ กลุ่มที่ละลายน้ำได้ และละลายน้ำไม่ได้ ซึ่งส่วนที่ละลายน้ำได้ก็就会被ขับถ่ายออกทางระบบขับถ่าย ณ กระบวนการนี้แสดงให้เห็นว่านอกจากความเข้มแสงที่เป็นปัจจัยสำคัญที่จะทำให้ทารกมีระดับ bilirubin ลดลงแล้ว การขับถ่ายถือเป็นอีกหนึ่งปัจจัยที่จะทำให้ bilirubin ลดลง เนื่องจาก bilirubin ที่ถูกแปรสภาพแล้วไม่ได้ถูกขับถ่ายออกจากร่างกายจะถูกดูดกลืนกลับเข้าสู่ระบบหมุนเวียนโลหิตและจะถูกแปลงสภาพกลับเป็น unconjugated bilirubin

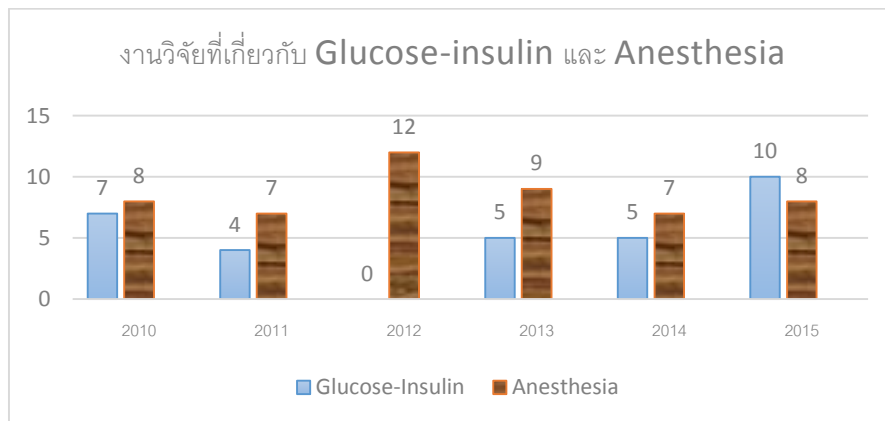
2.3 แนวทางการแก้ปัญหา

ในงานวิจัยนี้ได้มุ่งเน้นในการวิเคราะห์แนวทางการแก้ปัญหาสำหรับการสร้างแบบจำลองเพื่อใช้ในการอธิบายกระบวนการเกิดและการกำจัด bilirubin เพื่อนำไปสู่การทำนายระยะเวลาการรักษาที่แม่นยำประกอบด้วยการสร้างแบบจำลองโดยใช้หลักการของ compartment model ซึ่งวิธีการดังที่กล่าวมานี้จะถูกใช้เป็นแนวทางในการออกแบบระบบการรักษาภาวะตัวเหลืองในทารกต่อไป

compartment model เป็นกระบวนการสร้างแบบจำลองภายใต้พื้นฐานของการเปลี่ยนแปลงความเข้มข้นของสารในส่วนต่างๆ จากการสืบค้นจำนวนงานวิจัยที่ใช้ compartment model ในการวิเคราะห์พบว่างานวิจัยแนวนี้ได้รับความนิยมเป็นอย่างมากในกลุ่มของ pharmacokinetics และ pharmacodynamics ดังแสดงในภาพประกอบที่ 2-8 ในงานวิจัยนี้ได้ทำการเลือกศึกษาเฉพาะการใช้ compartment model วิเคราะห์ความเข้มข้นของ glucose-insulin [22]–[28] และการออกแบบระบบการให้ยาสลบในผู้ป่วยที่อยู่ในระหว่างการผ่าตัด [29], [30] ดังแสดงในภาพประกอบที่ 2-9 ซึ่งงานวิจัยทั้งสองส่วนนี้เป็นงานวิจัยที่ว่าด้วยการเปลี่ยนแปลงของความเข้มข้นของตัวยาในส่วนต่างๆของร่างกายที่ทำงานสอดคล้องกันและการการบ่งบอกถึงข้อบ่งชี้ของสถานะผู้ป่วย ดังนั้นการใช้หลักการของ compartment model จึงถูกนำมาใช้อธิบายกระบวนการเกิดและการสลายตัวของ bilirubin นำไปสู่การอธิบายถึงการเปลี่ยนแปลงของระดับ bilirubin



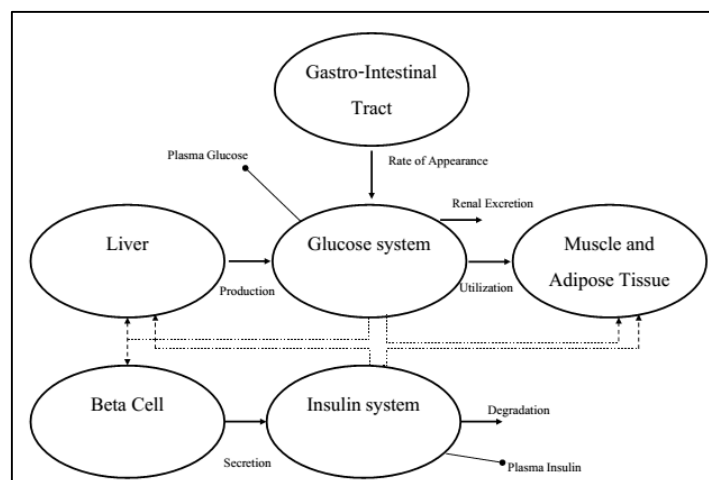
ภาพประกอบที่ 2-8 จำนวนงานวิจัยที่ใช้ compartment model



ภาพประกอบที่ 2-9 จำนวนงานวิจัยเกี่ยวกับการสร้างแบบจำลองอธิบาย glucose-insulin และ anesthesia โดยใช้ compartment model

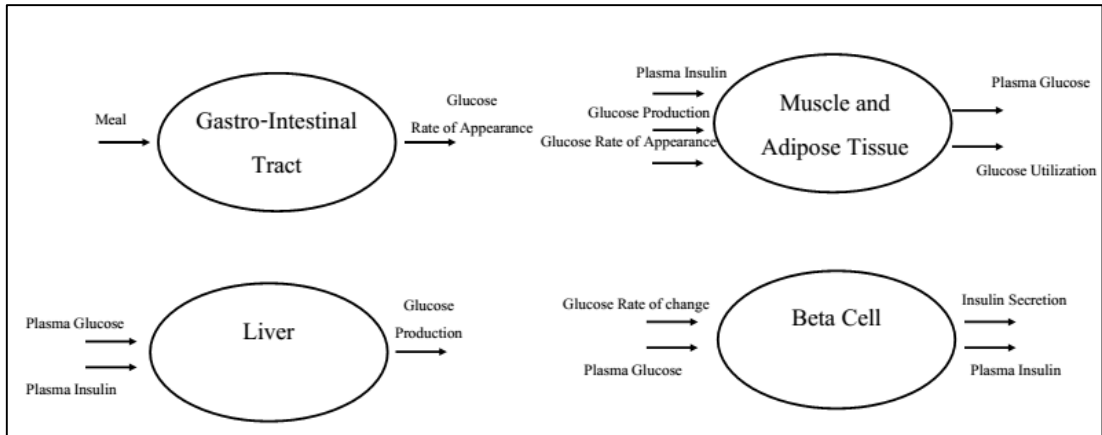
2.4 งานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับ compartment modeling [28]

แบบจำลองในลักษณะนี้ได้ถูกนำมาสร้างรูปแบบของแบบจำลองขนาดย่อย (micro model) ซึ่งจะถูกนำไปใช้ในการอธิบายถึงกระบวนการต่าง ๆ ที่เกิดขึ้นภายในร่างกาย ซึ่งในงานวิจัยส่วนนี้ได้ทำการวิเคราะห์การทำนายการเปลี่ยนแปลงของระดับ glucose-insulin โดยเริ่มจากการใช้แบบจำลองทางสรีระวิทยาในลักษณะของแบบจำลองขนาดใหญ่ (macro model) ดังแสดงในภาพประกอบที่ 2-10



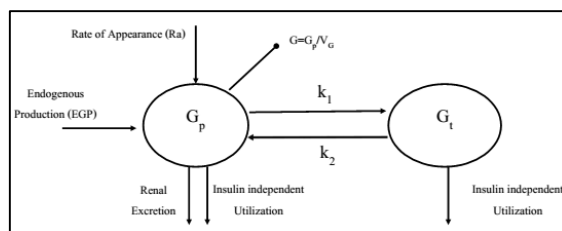
ภาพประกอบที่ 2-10 glucose-insulin control system [28]

ภาพประกอบที่ 2-10 อธิบายภาพรวมถึงระบบทางเดินอาหารซึ่งนำไปสู่การวิเคราะห์ฟังก์ชันการทำงานของอวัยวะในแต่ละส่วนซึ่งสอดคล้องกับการควบคุมปริมาณ glucose-insulin โดยที่แสดงในภาพประกอบที่ 2-11

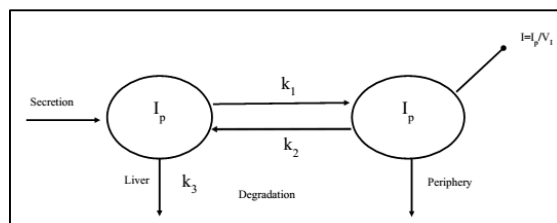


ภาพประกอบที่ 2-11 unit process models and forcing function strategy [28]

เมื่อแบบจำลองขนาดใหญ่ถูกนำมาย่อให้อยู่ในรูปฟังก์ชันการทำงานของส่วนต่างๆในร่างกาย ทำให้รู้ถึงความเกี่ยวเนื่องซึ่งกันและกันขององค์ประกอบแต่ละส่วน ซึ่งจะต้องออกแบบให้ทำงานสอดคล้องกันภายใต้พื้นฐานทางสรีระวิทยาเพื่อนำไปสู่การสร้างแบบจำลองย่อยที่ถูกต้อง รูปแบบของแบบจำลองได้แสดงในภาพประกอบที่ 2-12



(ก)



(ข)

ภาพประกอบที่ 2-12 two compartment model ของ glucose (ก) และ insulin (ข) [28]

การใช้ two-compartment model ในการสร้างแบบจำลองนั้นสามารถที่จะนำไปสู่แบบจำลองที่สามารถใช้ทำนายได้อย่างแม่นยำเนื่องจากได้มีการคำนวณความเกี่ยวเนื่องของการทำงานในแต่ละส่วน ทำให้ค่าที่ได้ออกมานั้นแม่นยำมากขึ้นเมื่อเทียบกับการใช้ single compartment model ซึ่งงานวิจัยที่มีการใช้ compartment model ในการวิเคราะห์แสดงดังนี้

2.4.1 The hot IVGTT two-compartment minimal model: indexes of glucose effectiveness and insulin sensitivity [22]

งานวิจัยนี้ทำการเปรียบเทียบการคำนวณค่าดัชนีของ glucose effectiveness และ insulin sensitivity โดยใช้แบบจำลอง single compartment model และ two-compartment minimal model สิ่งที่ทำให้ two-compartment minimal model เหนือกว่า คือ สามารถที่จะทำการแยกเอาที่พุดซึ่งประกอบด้วย glucose effectiveness และ plasma clearance rate ซึ่งในความเป็นจริงทั้งสองพารามิเตอร์นี้มีค่าที่เหมือนกัน

2.4.2 The hot IVGTT two-compartment minimal model: an improved version [23]

งานวิจัยนี้เป็นการปรับปรุงคุณภาพ ความแม่นยำของการวิเคราะห์โดยใช้ two compartment minimal model ซึ่งจากผลการทดลองปรากฏว่าผลการทดลองในบางช่วงยังไม่เป็นที่น่าพอใจซึ่งในบางกรณีให้ค่าเป็นลบ ดังนั้น จึงได้มีการพัฒนาโดยการตั้งสมมติฐานค่าคงที่ของ insulin-independent glucose disposal ใหม่โดยที่จะถูกแทนที่ด้วย fraction of steady state glucose disposal ซึ่งจะให้ความแม่นยำมากขึ้นในสภาวะที่ไม่มีการเปลี่ยนแปลงของ insulin ที่เหลือ นั่นคือในสภาวะ steady state โดยที่ผลการทดลองจะถูกนำไปเทียบกับแบบจำลองที่ทำมาก่อนหน้า

2.4.3 Glucose Effectiveness and Insulin Sensitivity from the Minimal Models: Consequences of Undermodeling Assessed by Monte Carlo Simulation [24]

งานวิจัยนี้วิเคราะห์การหาค่า glucose effectiveness และ insulin sensitivity โดยใช้ single compartment model ซึ่งแบ่งเป็น cold minimal model และ hot minimal model

เพื่อนำไปเปรียบเทียบกับแบบจำลองข้างอิงโดยใช้ monte carlo simulation ซึ่งผลปรากฏว่าการใช้ cold minimal model เหมาะสำหรับการใช้หาค่าของ insulin sensitivity แต่ค่าที่ได้นั้นยังต่ำกว่าค่ามาตรฐาน ในขณะที่ hot minimal model ให้ค่าที่สูงกว่ามาตรฐานเพียงเล็กน้อย

2.4.4 Minimal model SG overestimation and SI underestimation: improved accuracy by a Bayesian two-compartment model [25]

เนื่องจากการคำนวณโดยใช้ single compartment model มีข้อจำกัดคือเมื่อใช้ในการคำนวณค่า glucose effectiveness (SG) จะให้ค่าที่สูงกว่าค่ามาตรฐานและ insulin sensitivity ต่ำกว่ามาตรฐาน ในภายหลังจึงได้มีการใช้การวิเคราะห์โดยใช้ two-compartment minimal model เข้ามาใช้ในการคำนวณโดยมีการนำความรู้ทางด้าน glucose kinetics เข้ามาช่วยในการวิเคราะห์ งานวิจัยนี้ได้ทำการออกแบบเพื่อทำการปรับปรุงความแม่นยำของแบบจำลองโดยใช้เทคนิคร่วมกับ Bayesian ซึ่งค่าที่คำนวณได้จะถูกนำไปเปรียบเทียบกับ single compartment model และในส่วนของ insulin sensitivity จะถูกนำไปเปรียบเทียบกับวิธีการวัดโดยใช้เทคนิค glucose clamp

2.4.5 Bayesian Two-Compartment and Classic Single-Compartment Minimal Models: Comparison on Insulin Modified IVGTT and Effect of Experiment Reduction [26]

จากการศึกษาในส่วนของข้อจำกัดของการออกแบบจำลอง glucose-insulin system ที่เกี่ยวกับ glucose kinetic ซึ่งสามารถแก้โดยใช้ two-compartment ในการแก้ปัญหา ซึ่งปัญหาของการใช้ single-compartment minimal models นั้นคือค่าของ glucose effectiveness จะมีค่าสูงกว่าค่ามาตรฐานและ insulin sensitivity จะต่ำกว่ามาตรฐาน Bayesian two-compartment ถูกพัฒนามาเพื่อแก้ไขข้อจำกัดของ single-compartment minimal models โดยทำการเพิ่มในส่วน of non-accessible compartment และทำการเพิ่มฟังก์ชัน maximum posteriori (MAP) estimation เข้าไปในแบบจำลอง ซึ่งค่าที่ได้ยังไม่ดีเท่าที่ควรจึงเป็นแนวทางในการพัฒนาเพื่อลดข้อจำกัดของแบบจำลอง โดยต้องการประเมินความแม่นยำในการคำนวณของ Bayesian two-compartment models และทำการทดสอบลดระยะเวลา ซึ่งรูปแบบของการสร้างแบบจำลองแบบ Bayesian two-compartment

2.4.6 A System Model of Oral Glucose Absorption: Validation on Gold Standard Data [27]

ความน่าเชื่อถือของแบบจำลองของ glucose absorption ภายหลังจากรับประทานอาหารเป็นสิ่งที่ใช้ในการอำนวยความสะดวกสำหรับการจำลองทางด้านพยาธิวิทยา สิ่งที่ยังเป็นปัญหาในการพัฒนาคุณภาพของแบบจำลอง คือ ความไม่แม่นยำเมื่อทำการเปรียบเทียบกับค่ามาตรฐานโดยปกติค่าที่วัดได้คือ ข้อมูลที่ได้จาก plasma concentrations of glucose แต่ข้อมูลที่ไม่สามารถหาได้คือ rates of appearance in plasma of ingested glucose (Ra) ซึ่ง Ra ถูกประมาณโดยใช้เทคนิค model-independent multiple tracer ในการสร้างแบบจำลองของ intestinal glucose absorption ในงานวิจัยนี้ได้ทำการนำเสนอการสร้างแบบจำลองในรูปแบบของ non linear เพื่อใช้ในการอธิบาย Ra รวมถึงพารามิเตอร์ที่เกี่ยวข้องซึ่งส่งผลไปสู่การประเมินผลที่แม่นยำ

2.4.7 Meal Simulation Model of the Glucose-Insulin System [28]

การพัฒนาแบบจำลองของ glucose-insulin system ในคนปกติเพื่อใช้ในการอธิบายสรีระสภาพระหว่างที่อาหารถูกผสม โดยที่ขอบเขตของแบบจำลองมีความกับแบบจำลองแบบอื่นซึ่งส่วนใหญ่จะทำการวิเคราะห์และทำการพัฒนาแบบจำลองโดยสนใจความหลากหลายของการก่อกลืนในหลอดเลือดดำ ซึ่งคล้ายกับการฉีดและการวิเคราะห์โดยใช้วิธี IVGTT ซึ่งสิ่งสำคัญของการสร้างแบบจำลองที่เห็นได้ชัด คือ กระบวนการดูดซึมกลูโคสทางปาก ซึ่งเกิดขึ้นทุกวันโดยผ่านทางอาหาร อย่างไรก็ตามการอธิบายถึงเส้นทางการเดินของอาหารนั้นยากกว่าการอธิบายพฤติกรรมภายในหลอดเลือดดำเนื่องจากจะต้องทำการอธิบายถึงกระบวนการดูดซึมและการนำเข้าสู่ร่างกายของ glucose โดยที่ข้อจำกัดของวิธีนี้ คือ ค่าที่วิเคราะห์ได้จะถูกตรวจสอบโดยการวัดความเข้มข้นของ glucose ใน plasma เท่านั้นซึ่งสรีระสภาพจะได้รับการเปลี่ยนแปลงตลอดเวลา

2.4.8 Comprehensive Pharmacokinetic Model of Insulin Glargine and Other Insulin Formulations [29]

งานวิจัยนี้เป็นการนำเสนอแบบจำลองที่เกี่ยวข้องกับการใช้ pharmacokinetic ในการอธิบายลักษณะของ insulin ในรูปแบบที่แตกต่างกันรวมถึง insulin glargine ในบทความนี้ได้ นำเสนอเกี่ยวกับข้อจำกัดของการประเมินค่า insulin glargine ซึ่งไม่เหมือนกับค่าที่ได้จากการทดลองโดยที่จะปรากฏค่า peak ที่ไม่ปกติเกิดขึ้นใน concentration-time evolution of plasma insulin ข้อจำกัดได้ถูกนำเสนอโดยใช้การวิเคราะห์สภาวะเสมือนของ insulin แบบใหม่ซึ่งเรียกว่า bound state นอกจาก dimeric และ hexameric การพยายามที่จะอธิบายปฏิกิริยาของ insulin glargine ที่ช้าลง โดยแนวคิดของการสร้างแบบจำลองโดยคิดทันทีหลังจากการฉีด insulin เข้าสู่ผิวหนัง ใน bound state และ hexameric ที่หลุดออกจาก bound state การประมาณค่าของแบบจำลองในสภาวะที่แตกต่างกัน

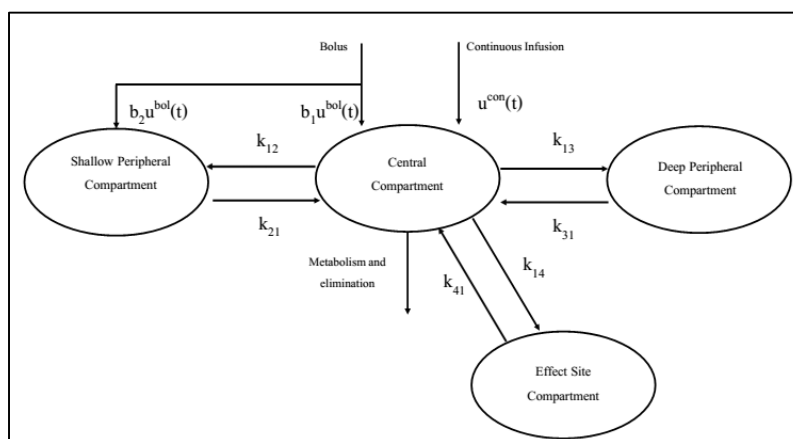
2.4.9 Metformin for the Treatment of Type II Diabetes Mellitus [30]

บทความนี้นำเสนอการใช้หลักการของ pharmacokinetic และ pharmacodynamic ในการอธิบายการทำงานของ metformin ที่ส่งผลในการรักษาผู้ป่วยโรคเบาหวาน หลักการที่ใช้ในการพัฒนาแบบจำลองคือ pharmacokinetic และ pharmacodynamic เพื่ออำนวยความสะดวกการเข้าใจภายใต้พื้นฐานของ kinetic ซึ่งนำไปสู่การศึกษา การดูดกลืน การกระจายตัว กระบวนการเผาผลาญและการสลายตัวของยา ซึ่งในการทดลองนี้ได้ทำการเน้นในส่วนของการวิเคราะห์ประสิทธิภาพของการใช้ metformin ในการรักษา เนื่องจากในการทดลองมีข้อจำกัดเกี่ยวกับความแปรปรวนทางร่างกายของมนุษย์ ดังนั้นในการสร้างแบบจำลองจึงทำการใช้หลักการของ pharmacokinetic และ pharmacodynamic ร่วมกัน ซึ่งในแบบจำลองจะเป็นการอธิบายในส่วนของการฉีดเข้าโดยตรงและการกินทางปาก ในการทดลองได้ทำการเปรียบเทียบผลของการรักษาโดย metformin เพียงอย่างเดียวกับการรักษาโดยใช้ insulin ควบคู่กับการกิน metformin

จากการศึกษาในหัวข้อนี้พบว่าแบบจำลอง compartment นั้นเป็นแบบจำลองที่ถูกใช้ในการอธิบายระบบการควบคุม glucose-Insulin ซึ่งมีลักษณะการทำงานที่ใกล้เคียงการ bilirubin metabolism ดังนั้น compartment model จึงถูกนำมาใช้ในการสร้างแบบจำลองเพื่อศึกษาคุณลักษณะ bilirubin เพื่อใช้ในการทำนายระยะเวลาที่ใช้ในการรักษาต่อไป

2.5 การนำแบบจำลองมาประยุกต์ใช้ในการออกแบบระบบควบคุม [32]-[35]

การสร้างแบบจำลองโดยใช้หลักการของ compartment model นั้นสามารถนำไปสู่การออกแบบระบบควบคุมการจ่ายยาแบบต่อเนื่อง ระบบนี้สามารถเห็นได้ชัดในการออกแบบระบบควบคุมปริมาณยาในการให้ยาสลบซึ่งเป็นการแสดงถึงความสอดคล้องระหว่างการใช้หลักการทาง compartment model ซึ่งอธิบายโดยใช้ pharmacokinetic ร่วมกับการออกแบบระบบควบคุม ซึ่งระบบนี้ส่วนใหญ่แล้วจะเป็นระบบที่ทำการจ่ายยาและสามารถใช้ในการแสดงค่าได้ในเวลาปัจจุบันโดยที่ระบบการให้ยาสลบได้รับการออกแบบภายใต้พื้นฐานของ compartment model โดยแสดงในภาพประกอบที่ 2-13



ภาพประกอบที่ 2-13 compartment pharmacokinetic model with effect site [32]

แบบจำลองที่แสดงในภาพประกอบที่ 2-13 เป็นการสร้างแบบจำลองโดยใช้การเปลี่ยนแปลงปริมาตรในส่วนต่างๆของร่างกายมาใช้อธิบายการเปลี่ยนแปลงความเข้มข้นของยาสลบซึ่งจะถูกใช้เป็นพื้นฐานในการพัฒนาระบบการควบคุมปริมาณของยาสลบที่แม่นยำซึ่งระบบควบคุมการจ่ายยาสลบซึ่งสอดคล้องของการสร้างแบบจำลองโดยใช้หลักการของ compartment pharmacokinetic model เพื่อนำมาใช้ในการอธิบายการเปลี่ยนแปลงระดับความเข้มข้นของยา ระบบควบคุมระบบการจ่ายยา Propofol ซึ่งเป็นยาสลบโดยวิธีการฉีดด้วยความเข้มข้นของตัวยาจะถูกเปรียบเทียบโดยใช้สัญญาณสมอง (bispectral index: BIS) เป็นตัวควบคุมปริมาณของยา ระบบนี้จะใช้วิศวกรแพทย์เป็นผู้คอยดูแลควบคุมการทำงานจากระบบซึ่งนำไปสู่ระบบการจ่ายยาที่แม่นยำ

นอกจากนี้ได้มีการพัฒนาระบบควบคุมปริมาณของยาสลบในลักษณะของการระเหย ซึ่งจำเป็นที่จะต้องใช้การศึกษาถึงอัตราการเปลี่ยนแปลงของตัวยาที่ให้ไป ประกอบด้วย

ระบบเครื่องช่วยหายใจ แบบจำลองเพื่อใช้ในการอธิบายถึงอัตราการเปลี่ยนแปลงของยาและการออกแบบระบบควบคุม [32] ซึ่งทั้งสามส่วนนี้จะต้องทำงานสอดคล้องกันเพื่อให้ระบบควบคุมสามารถที่จะจ่ายยาได้อย่างแม่นยำ รวมถึงการออกแบบระบบควบคุมซึ่งจะต้องนำปัจจัยของความไม่แน่นอนที่เกิดขึ้นขณะการรักษาเข้ามาพร้อมคำนวณด้วยเพื่อเป็นการชดเชยค่าต่างๆ ในรูปแบบของ model error compensation (MEC) [34] เพื่อให้ระบบมีความเสถียรมากขึ้น งานวิจัยที่เกี่ยวข้องใช้หลักการของ compartment model มาใช้ในการออกแบบระบบควบคุม แสดงดังต่อไปนี้

2.5.1 A Model-Predictive Hypnosis Control System Under Total Intravenous Anesthesia [32]

บทความนี้เป็นการออกแบบระบบเพื่อใช้ในการควบคุมการให้ยาสลบภายหลังจากการผ่าตัดเล็กโดยใช้ propofol ซึ่งระบบที่ทำการออกแบบประกอบด้วย 3 ส่วนหลัก คือ 1. feedback controller ซึ่งใช้ในการทำนายซึ่งเป็นการปรับค่าที่เหมาะสมของ time delay 2. การประมาณค่าพารามิเตอร์ในแต่ละฟังก์ชัน และ 3. การคำนวณ risk function ในการป้องกันภาวะที่ไม่ต้องการให้เกิดขึ้นเนื่องจากการให้ยาที่มากเกินไปหรือในกรณีที่มีการปลุกระหว่างการผ่าตัด

2.5.2 Modeling and Closed-Loop Control of Hypnosis by Means of Bispectral Index (BIS) with Isoflurane [33]

บทความนี้ได้นำเสนอการออกแบบแบบจำลองเพื่อนำมาใช้ในการควบคุมการวางยาสลบโดยใช้ยาสลบแบบระเหย ซึ่งประเมินโดยการวัดสัญญาณสมอง bispectral (BIS) โดยที่ระบบถูกออกแบบให้มาเป็นลักษณะเป็นระบบปิด โดยจะทำการวิเคราะห์ใน 3 ส่วนหลัก ประกอบด้วย แบบจำลองของระบบการหายใจ แบบจำลอง pharmacokinetic และ แบบจำลอง pharmacodynamics เพื่อให้ในการทำนาย BIS ในส่วนของ effect compartment ซึ่งในบทความนี้ได้นำเสนอการใช้ cascaded internal model controller ในการควบคุมระบบทั้งหมด ซึ่งระบบประกอบด้วยส่วน master เป็นส่วนที่ใช้ในการเปรียบเทียบสัญญาณ BIS ที่วัดได้เทียบกับค่าที่อ้างอิงซึ่งกำหนดโดยวิสัญญีแพทย์และจัดเตรียมค่าความเข้มข้นในขณะหยุดให้ยา ซึ่งอ้างอิงกับ

ส่วน slave controller ซึ่งจะทำหน้าที่เกี่ยวกับการควบคุมความเข้มข้นของยาสลบเข้าสู่ระบบทางเดินหายใจ

2.5.3 A Cascade Feedback Control Approach for Hypnosis [34]

การออกแบบระบบควบคุมของบทความนี้โดยใช้หลักการเดียวกับงานวิจัย [33] ซึ่งใช้รูปแบบของโครงสร้างของระบบควบคุมแบบ IMC โดยที่ระบบนี้ได้ถูกออกแบบมาเพื่อความสะดวกในการใช้ควบคุมกับการทำงานของวิสัญญีแพทย์ ในงานวิจัยนี้ได้ทำการเพิ่มลักษณะเด่นของงานโดยเพิ่มการวิเคราะห์ในส่วนของคุณค่าความไม่แน่นอนซึ่งถือได้ว่าเป็นสิ่งสำคัญในการออกแบบระบบควบคุมในลักษณะนี้ รูปแบบที่นำมาใช้คือ model error compensation (MEC) ซึ่งการใช้ MEC สามารถช่วยให้ประสิทธิภาพของระบบสูงกว่าการใช้ IMC เพียงอย่างเดียว

ข้อเด่นของการใช้ MEC ประกอบด้วย สามารถแก้ปัญหาโดยการใช้สมการเชิงเส้นแบบจำลองของคุณค่าความไม่แน่นอนสามารถบ่งชี้ได้ชัดเจน ความไม่เป็นเชิงเส้นถูกรวมไว้ในการออกแบบโดยตรง และ เป็นการหลีกเลี่ยงกระบวนการซับซ้อนของแบบจำลอง pharmacokinetics และ pharmacodynamics

2.5.4 Neuroadaptive Output Feedback Control for Automated Anesthesia With Noisy EEG Measurements [35]

บทความนี้ได้นำเสนอการพัฒนา neuroadaptive output feedback control เพื่อใช้สำหรับ การสร้างระบบควบคุมโดยการใช้ nonnegative control inputs และการวัดสัญญาณรบกวน โดยกรอบของงานที่นำเสนอ นั้นเป็นการใช้พื้นฐานของ Lyapunov และสามารถถ่วงน้ำหนักในส่วนของคุณค่า boundedness ของ error signals ได้ ระบบนี้ถูกใช้ในการควบคุมปริมาณของการจ่ายยาสลบ ซึ่งสอดคล้องกับระดับความลึกของการสลบโดยใช้ สัญญาณ electroencephalographic จากผลการทดลอง พบว่า ระบบนี้มีประสิทธิภาพ สามารถใช้งานได้และมีความปลอดภัย โดยที่การออกแบบระบบประกอบด้วย 2 ส่วน คือ 1. การออกแบบระบบ close loop system และ 2. การศึกษาลักษณะการกระจายตัวของยา ซึ่งในบทความนี้เป็นการใช้หลักการของ pharmacokinetic pharmacodynamic control system และโครงข่ายประสาทเทียมทำงานร่วมกันซึ่ง control system

จากการทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้องกับการรักษาทารกที่มีสภาวะตัวเหลืองพบว่า ข้อจำกัดของการรักษาด้วยวิธี phototherapy คือ ระดับ bilirubin ที่จะต้องใช้ผลการวิเคราะห์จากเลือดเท่านั้น และ ความเข้มแสงและระยะเวลาที่เหมาะสม ซึ่งถือได้ว่าเป็นประเด็นวิจัยที่เปิดกว้างอยู่ เนื่องจากยังไม่มีงานวิจัยใดสามารถที่จะแก้ปัญหานี้ได้ทั้งหมด งานวิจัยนี้จึงได้ทำการศึกษาและทำการวิเคราะห์หาถึงสาเหตุของข้อจำกัดของการรักษา ในประเด็นของ ระยะเวลาที่ใช้ในการรักษาเนื่องจากเป็นปัจจัยที่ไม่สามารถควบคุมได้เพราะระยะเวลาที่ใช้ในการรักษาขึ้นอยู่กับสภาพของทารกแต่ละคน ซึ่งแนวทางการแก้ปัญหา คือ การสร้างแบบจำลองเพื่อนำไปใช้ในการอธิบายกลไกการเกิดและการกำจัด bilirubin โดยใช้หลักการของ compartment model อธิบายด้วยทฤษฎีของ pharmacokinetics ซึ่งใช้ในการอธิบายอัตราการเปลี่ยนแปลงระดับความเข้มข้นของ bilirubin ในขณะที่ทำการรักษาโดย phototherapy ซึ่งจะสามารถนำไปพัฒนาเป็นระบบการรักษาในกระบวนการ phototherapy เพื่อการจัดการการรักษาได้อย่างแม่นยำ โดยที่ทารกได้รับผลกระทบน้อยที่สุด

เอกสารอ้างอิง

- [1] P. D. Berk, R. B. Howe, J. R. Bloomer, and N. I. Berlin, "Studies of bilirubin kinetics in normal adults," *Journal of Clinical Investigation*, vol. 48, no. 11, pp. 2176–2190, Nov. 1969.
- [2] R. F. Brown and K. R. Godfrey, "Problems of determinacy in compartmental modeling with application to Bilirubin Kinetics," *Mathematical Biosciences*, vol. 40, no. 3–4, pp. 205–224, Aug. 1978.
- [3] L. Campello and C. Cobelli, "Parameter estimation of biological stochastic compartmental models--an application," *IEEE Trans Biomed Eng*, vol. 25, no. 2, pp. 139–146, Mar. 1978.
- [4] C. J. Mullon, C. M. Tosone, and R. Langer, "Simulation of bilirubin detoxification in the newborn using an extracorporeal bilirubin oxidase reactor," *Pediatr. Res.*, vol. 26, no. 5, pp. 452–457, Nov. 1989.
- [5] A. F. McDonagh and D. A. Lightner, "'Like a shrivelled blood orange'--bilirubin, jaundice, and phototherapy," *Pediatrics*, vol. 75, no. 3, pp. 443–455, Mar. 1985.
- [6] T. Hoang, S. Khan, and L. Ortiz, "Neonatal Jaundice-Its Mathematical Model and Treatments." .
- [7] A. Karadag, A. Yesilyurt, S. Unal, I. Keskin, H. Demirin, N. Uras, U. Dilmen, and M. M. Tatli, "A chromosomal-effect study of intensive phototherapy versus conventional phototherapy in newborns with jaundice," *Mutat. Res.*, vol. 676, no. 1–2, pp. 17–20, May 2009.
- [8] S. Takci, S. Yiğit, G. Bayram, A. Korkmaz, and M. Yurdakök, "Comparison of intensive light-emitting diode and intensive compact fluorescent phototherapy in non-hemolytic jaundice," *Turk. J. Pediatr.*, vol. 55, no. 1, pp. 29–34, Feb. 2013.
- [9] H. Ozkan, H. Oren, N. Duman, and M. Duman, "Dermal bilirubin kinetics during phototherapy in term neonates," *Acta Paediatr.*, vol. 92, no. 5, pp. 577–581, May 2003.
- [10] H. Babaei, A.-A. Alipour, M. Hemmati, M. Ghaderi, and M. Rezaei, "Effect of White Plastic Cover around the Phototherapy Unit on Hyperbilirubinemia in Full Term Neonates," *Iran J Pediatr*, vol. 23, no. 2, pp. 143–148, Apr. 2013.

- [11] M. de Carvalho, C. C. Mochdece, C. A. M. Sá, and M. E. L. Moreira, "High-intensity phototherapy for the treatment of severe nonhaemolytic neonatal hyperbilirubinemia," *Acta Paediatr.*, vol. 100, no. 4, pp. 620–623, Apr. 2011.
- [12] B. M. R. Martins, M. de Carvalho, M. E. L. Moreira, and J. M. A. Lopes, "Efficacy of new microprocessed phototherapy system with five high intensity light emitting diodes (Super LED)," *J Pediatr (Rio J)*, vol. 83, no. 3, pp. 253–258, Jun. 2007.
- [13] M. J. Maisels, E. A. Kring, and J. DeRidder, "Randomized controlled trial of light-emitting diode phototherapy," *J Perinatol*, vol. 27, no. 9, pp. 565–567, Sep. 2007.
- [14] P. Boonyarittipong, W. Kriangburapa, and K. Booranavanich, "Effectiveness of double-surface intensive phototherapy versus single-surface intensive phototherapy for neonatal hyperbilirubinemia," *J Med Assoc Thai*, vol. 91, no. 1, pp. 50–55, Jan. 2008.
- [15] N. URAŞ, A. KARADAĞ, A. TONBUL, M. KARABEL, G. DOĞAN, and M. M. TATLI, "Comparison of light emitting diode phototherapy and double standard conventional phototherapy for nonhemolytic neonatal hyperbilirubinemia," *TURKISH JOURNAL OF MEDICAL SCIENCES*, vol. 2009, no. 39, pp. 337–341.
- [16] T. Xiong, Y. Qu, S. Cambier, and D. Mu, "The side effects of phototherapy for neonatal jaundice: what do we know? What should we do?," *European Journal of Pediatrics*, vol. 170, no. 10, pp. 1247–1255, Oct. 2011.
- [17] C. Karakukcu, M. Ustdal, A. Ozturk, G. Baskol, and R. Saraymen, "Assessment of DNA damage and plasma catalase activity in healthy term hyperbilirubinemic infants receiving phototherapy," *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, vol. 680, no. 1–2, pp. 12–16, Nov. 2009.
- [18] M. W.W and N. W.H, "Genotoxic effect of phototherapy in term newborn infants with hyperbilirubinemia," *Journal of Neonatal-Perinatal Medicine*, no. 4, pp. 381–387, 2012.
- [19] S. Yahia, A. E. Shabaan, M. Gouida, D. El-Ghanam, H. Eldegl, A. El-Bakary, and H. Abdel-Hady, "Influence of hyperbilirubinemia and phototherapy on markers of genotoxicity and apoptosis in full-term infants," *European Journal of Pediatrics*, vol. 174, no. 4, pp. 459–464, Apr. 2015.

- [20] M. Y. Z. El-Abdin, M. A. El-Salam, M. Y. Ibrhim, S. S. M. Koraa, and E. Mahmoud, "Phototherapy and DNA changes in full term neonates with hyperbilirubinemia," *Egyptian Journal of Medical Human Genetics*, vol. 13, no. 1, pp. 29–35, Feb. 2012.
- [21] M. M. Tatli, C. Minnet, A. Kocyigit, and A. Karadag, "Phototherapy increases DNA damage in lymphocytes of hyperbilirubinemic neonates," *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, vol. 654, no. 1, pp. 93–95, Jun. 2008.
- [22] P. Vicini, A. Caumo, and C. Cobelli, "The hot IVGTT two-compartment minimal model: indexes of glucose effectiveness and insulin sensitivity," *Am. J. Physiol.*, vol. 273, no. 5 Pt 1, pp. E1024–1032, Nov. 1997.
- [23] G. Toffolo and C. Cobelli, "The hot IVGTT two-compartment minimal model: an improved version," *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, vol. 284, no. 2, pp. E317–321, Feb. 2003.
- [24] P. Vicini, A. Caumo, and C. Cobelli, "Glucose effectiveness and insulin sensitivity from the minimal models: consequences of undermodeling assessed by Monte Carlo simulation," *IEEE Trans Biomed Eng*, vol. 46, no. 2, pp. 130–137, Feb. 1999.
- [25] C. Cobelli, A. Caumo, and M. Omenetto, "Minimal model SG overestimation and SI underestimation: improved accuracy by a Bayesian two-compartment model," *Am. J. Physiol.*, vol. 277, no. 3 Pt 1, pp. E481–488, Sep. 1999.
- [26] T. Callegari, A. Caumo, and C. Cobelli, "Bayesian two-compartment and classic single-compartment minimal models: comparison on insulin modified IVGTT and effect of experiment reduction," *IEEE Trans Biomed Eng*, vol. 50, no. 12, pp. 1301–1309, Dec. 2003.
- [27] C. Dalla Man, M. Camilleri, and C. Cobelli, "A system model of oral glucose absorption: validation on gold standard data," *IEEE Trans Biomed Eng*, vol. 53, no. 12 Pt 1, pp. 2472–2478, Dec. 2006.
- [28] C. Dalla Man, R. A. Rizza, and C. Cobelli, "Meal simulation model of the glucose-insulin system," *IEEE Trans Biomed Eng*, vol. 54, no. 10, pp. 1740–1749, Oct. 2007.
- [29] C. Tarin, E. Teufel, J. Picó, J. Bondia, and H.-J. Pfliegerer, "Comprehensive pharmacokinetic model of insulin Glargine and other insulin formulations," *IEEE Trans Biomed Eng*, vol. 52, no. 12, pp. 1994–2005, Dec. 2005.

- [30] L. Sun, E. Kwok, B. Gopaluni, and O. Vahidi, "Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Modeling of Metformin for the Treatment of Type II Diabetes Mellitus," *Open Biomed Eng J*, vol. 5, pp. 1–7, 2011.
- [31] M. J. Maisels and A. F. McDonagh, "Phototherapy for Neonatal Jaundice," *New England Journal of Medicine*, vol. 358, no. 9, pp. 920–928, Feb. 2008.
- [32] Y. Sawaguchi, E. Furutani, G. Shirakami, M. Araki, and K. Fukuda, "A model-predictive hypnosis control system under total intravenous anesthesia," *IEEE Trans Biomed Eng*, vol. 55, no. 3, pp. 874–887, Mar. 2008.
- [33] A. Gentilini, M. Rossoni-Gerosa, C. W. Frei, R. Wymann, M. Morari, A. M. Zbinden, and T. W. Schnider, "Modeling and closed-loop control of hypnosis by means of bispectral index (BIS) with isoflurane," *IEEE Trans Biomed Eng*, vol. 48, no. 8, pp. 874–889, Aug. 2001.
- [34] H. Puebla and J. Alvarez-Ramírez, "A cascade feedback control approach for hypnosis," *Ann Biomed Eng*, vol. 33, no. 10, pp. 1449–1463, Oct. 2005.
- [35] W. M. Haddad, K. Y. Volyanskyy, J. M. Bailey, and J. J. Im, "Neuroadaptive Output Feedback Control for Automated Anesthesia With Noisy EEG Measurements," *IEEE Transactions on Control Systems Technology*, vol. 19, no. 2, pp. 311–326, Mar. 2011.

บทที่ 3

ทฤษฎีและหลักการ

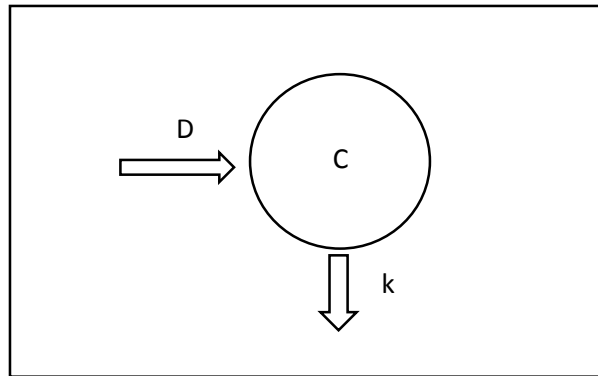
งานวิจัยนี้เป็นการศึกษากลไกการสร้างและการกำจัด bilirubin เพื่อนำไปสู่การทำนายระดับ bilirubin ภายใต้การรักษาด้วยวิธี phototherapy ในส่วนของทฤษฎีที่เกี่ยวข้องในงานวิจัยนี้ประกอบด้วย ทฤษฎี compartment model เพื่อใช้ในการอธิบายการเปลี่ยนแปลงของระดับความเข้มข้นของ bilirubin ในเวลาต่างๆ และ ทฤษฎี model order reduction เพื่อใช้ในการลดความซับซ้อนของแบบจำลองที่ใช้ทำนายระดับความเข้มข้นของ bilirubin

3.1 Compartment model [1]–[3]

แบบจำลองแบบแบ่งส่วนนี้ถูกใช้ในการอธิบายถึงความเปลี่ยนแปลงความเข้มข้นของสารภายในอวัยวะต่างๆที่สนใจ สามารถอธิบายโดยใช้หลักการของ pharmacokinetics ซึ่งเป็นการใช้แบบจำลองทางคณิตศาสตร์อธิบายการเปลี่ยนแปลงความเข้มข้นของยาในเลือดกับเวลาภายใต้พื้นฐานของ tracer kinetic ซึ่งใช้ในการอธิบายกระบวนการดูดซึม การกระจาย และกระบวนการกำจัดของยา วิธีนี้ถูกใช้อธิบายร่วมกับ pharmacodynamic ในการอธิบายในส่วนของผลตอบสนองเชิงความถี่ของตัวยาซึ่งมีปัจจัยหลายอย่างเข้ามาเกี่ยวข้อง เช่น ระดับความเข้มข้นของตัวยาในตำแหน่งที่ออกฤทธิ์ การจับกันของยากับตัวรับ ตัวกระตุ้นซึ่งเป็นผลมาจากการเกิดปฏิกิริยาระหว่างยากับตัวรับ เป็นต้น โดยที่ อินพุตของ compartment model ประกอบด้วย 2 ลักษณะ คือ bolus injection และ constant continuous infusion แบบจำลองสามารถแบ่งออกได้หลายลักษณะดังนี้

3.1.1 Single compartment model

แบบจำลองชนิดนี้ถูกใช้ในการอธิบายที่ไม่ซับซ้อน ใช้ในการอธิบายในกรณีที่มีการวิเคราะห์เพียง 3 สถานะ ประกอบด้วย การนำเข้า การกระจายตัวและการกำจัด โดยที่มองเป็นระบบเดี่ยวซึ่งไม่มีความเกี่ยวข้องกับระบบอื่น เปรียบได้เหมือนกับถังน้ำที่มีการปล่อยน้ำเข้าและออกตลอดเวลา ถ้ากระบวนการทั้งสองเป็นไปตามอัตราที่เท่ากันแล้วระดับน้ำภายในก็จะคงที่สามารถอธิบายโดยใช้ภาพประกอบที่ 3-1



ภาพประกอบที่ 3-1 แบบจำลองแบบหนึ่งส่วน

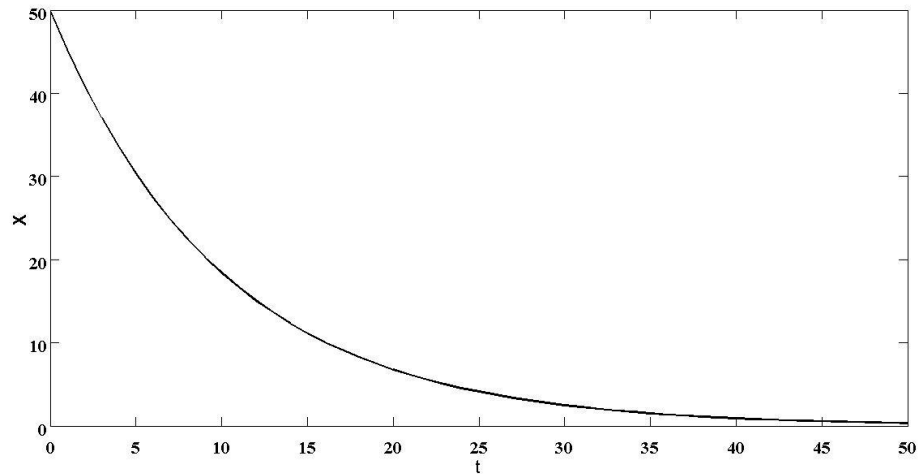
เมื่อ D คือ ขนาดของยาที่ฉีดเข้าร่างกาย C แทนความเข้มข้นของยาใน central compartment และมีการกำจัดออกของยาด้วยอัตราคงที่ k โดยทั่วไปแล้วยาจะมีอัตราการการเปลี่ยนแปลงเป็นปฏิกิริยาอันดับหนึ่ง สามารถอธิบายการลดลงของตัวยาดัวยอัตราที่แปรผันกับปริมาณของยา X ที่เหลืออยู่ในขณะนั้นอธิบายโดยใช้สมการที่ (3-1)

$$\frac{dX}{dt} = -k_1 X \quad (3-1)$$

เมื่อ X คือ ปริมาณของยาที่ถูกทำให้เปลี่ยนแปลงไป ซึ่งเป็นปฏิกิริยา อันดับหนึ่ง ซึ่ง k_1 คือ ค่าคงตัวของสมการเรียกว่าค่าคงตัวอัตราอันดับหนึ่ง (first order rate constant) และเมื่อทำการอินทิเกรตแล้วจะได้สมการความสัมพันธ์ดังสมการที่ (3-2)

$$X = X_0 e^{-k_1 t} \quad (3-2)$$

ความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณ X และเวลา t ของสมการปฏิกิริยาอันดับหนึ่ง แสดงในภาพประกอบที่ 3-2

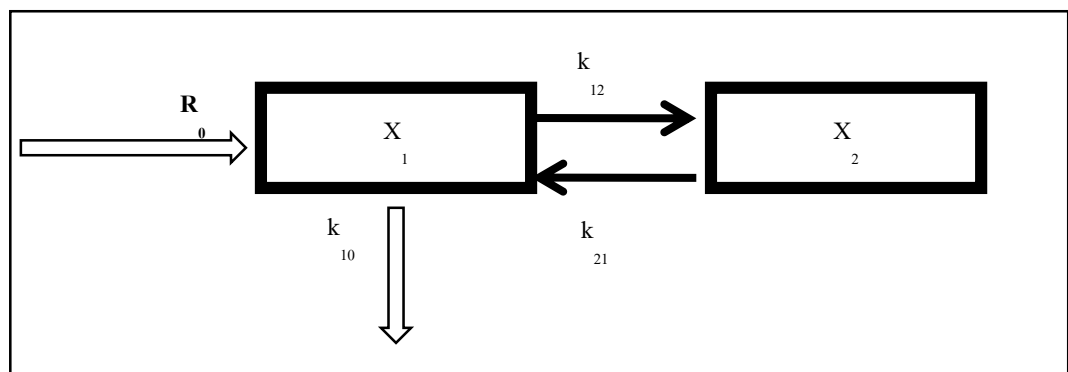


ภาพประกอบที่ 3-2 ความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณ X และเวลา t ของสมการปฏิกิริยาอันดับหนึ่ง

3.1.2 Two compartment model

แบบจำลองนี้ใช้สำหรับการอธิบายการกระจายตัวของยาในกรณีที่ยากระจายตัวออกจากเลือดเข้าอวัยวะโดยแบ่งเป็นสองส่วนประกอบด้วยส่วนที่ยากระจายตัวเข้าได้เร็วและช้าตามลำดับ ในแต่ละส่วนจะมีความสัมพันธ์ซึ่งกันและกัน เรียกว่าแบบจำลองแบบสองส่วน

แบบจำลองแบบสองส่วน ประกอบด้วย ส่วนกลาง (central compartment) คือ เลือดและกลุ่มเนื้อเยื่อที่ยาสามารถกระจายได้ในทันทีทันใด ยาในส่วนกลางจะกระจายเข้าสู่ส่วนรอบนอก (peripheral) โดยกระบวนการที่ผันกลับได้ซึ่งสามารถอธิบายได้โดยใช้แบบจำลองของการให้ยาผ่านกระแสเลือดด้วยอัตราคงที่ ดังแสดงในภาพประกอบที่ 3-3



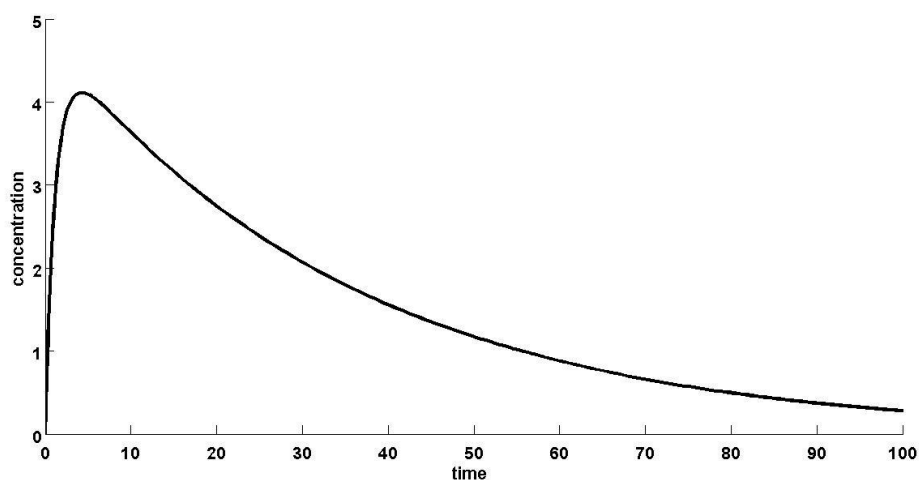
ภาพประกอบที่ 3-3 แบบจำลองแบบสองส่วนอธิบายการให้ยาแบบผ่านหลอดเลือดดำโดยใช้อัตราที่คงที่

จากภาพประกอบที่ 3-3 การให้ยาที่อัตรา R_0 และให้ X_1 และ X_2 เป็นปริมาณที่มีอยู่ในส่วนที่ 1 และ 2 ในเวลา t จะได้ความสัมพันธ์ดังสมการที่ (3-3) และ (3-4)

$$\frac{dX_1}{dt} = R_0 + k_{21}X_2 - k_{10}X_1 - k_{12}X_1 \quad (3-3)$$

$$\frac{dX_2}{dt} = k_{12}X_1 - k_{21}X_2 \quad (3-4)$$

ความสัมพันธ์ของระดับความเข้มข้นของยาในพลาสมาเมื่อเทียบกับเวลาแสดงดังภาพประกอบที่ 3-4



ภาพประกอบที่ 3-4 ความสัมพันธ์ของระดับความเข้มข้นของยาเทียบกับเวลาหลังจากการให้ยา

จากภาพประกอบที่ 3-4 จะสังเกตได้ว่าการให้ยานั้นจะทำการเพิ่มปริมาณ ความเข้มข้นอยู่ที่ระดับ steady state variable จากนั้นจะหยุดให้ยา ซึ่งกระบวนการหลังจากนั้นคือกระบวนการดูดซึมและการกำจัดยา จากภาพประกอบที่ 3-4 เป็นการให้ยาแบบคงที่แล้วหยุดยา หลังหยุดยา ระดับก็ลดลงมา เมื่อครบช่วงเวลาที่กำหนดโดยคำนวณจากความเข้มข้นของยาที่เหลืออยู่เมื่อถึงจุดต่ำสุด กระบวนการจ่ายยา ก็จะเริ่มขึ้นใหม่ กระบวนการนี้เรียกว่ากระบวนการให้ยาซ้ำ ซึ่งการให้ยาแบบนี้เป็นการให้เหมือนครั้งแรกทุกประการ การให้ยาแบบนี้จะทำให้ระดับยาในพลาสมามีระดับความเข้มข้นสูงสุด และความเข้มข้นต่ำสุด โดยการเพิ่มของระดับยาจะมีการเพิ่มขึ้นถึงระดับหนึ่งเท่านั้น คือ ระดับสถานะคงตัวตั้งนั้นค่า ระดับความเข้มข้นสูงสุด และความเข้มข้นต่ำสุด จะมีค่าใกล้เคียงกันในทุกครั้งที่ทำการให้ยา

งานวิจัยที่เกี่ยวข้องสามารถแบ่งออกได้เป็นสองกลุ่ม ประกอบด้วย การอธิบาย การเปลี่ยนแปลงของกลูโคสและอินซูลินสำหรับผู้ป่วยโรคเบาหวานและการอธิบายการเปลี่ยนแปลงของความเข้มข้นของปริมาณยาสลับซึ่งจะถูกนำไปใช้ในการออกแบบระบบควบคุม ปริมาณของยาสลับได้ การใช้ compartment model ในการอธิบายกลไกการเกิดและการสลายตัวของ bilirubin จึงถูกนำไปใช้ในการสร้างระบบการรักษาระดับ bilirubin ภายใต้การรักษาด้วยวิธี phototherapy

3.2 Model order reduction [4] - [7]

การอธิบายการเปลี่ยนแปลงของ bilirubin โดยใช้ compartment model นั้นสามารถอธิบายได้อย่างแม่นยำ เนื่องจากเป็นการใช้พารามิเตอร์ที่ได้จากการวัด ซึ่งเป็นการวัดต่อ ชั่วโมง และ มีความแม่นยำสูงในกรณีที่สามารถวัดได้ทุกตำแหน่งที่ต้องการทราบค่า กรณีของการวัดระดับ bilirubin ในเด็กทารกในทางปฏิบัติ นั้น วัดได้เพียงบางค่าเท่านั้น ซึ่งไม่เพียงพอที่จะบ่งบอกถึงพารามิเตอร์ที่เกี่ยวข้องทั้งหมดได้ ดังนั้น ทางผู้วิจัยจึงทำการลดจำนวน compartment เพื่อลดตำแหน่งที่ต้องทำการวัด เบื้องต้น ผู้วิจัย ได้ทำการรวม compartment เข้าด้วยกันโดยใช้ ลักษณะการทำงานทางสรีระวิทยา เป็นการประมาณค่าพารามิเตอร์เป็นหลัก ซึ่งสามารถลดรูปของแบบจำลองจาก 4 compartment เป็น 3 compartment และ ค่าที่ได้มีความคลาดเคลื่อน เนื่องจากพารามิเตอร์ที่ได้นั้นมาจากการประมาณ ดังนั้นทางผู้วิจัยจึงได้วิธี model order reduction เพื่อลดความซับซ้อนของแบบจำลอง

วิธี model order reduction ถูกใช้กันอย่างแพร่หลายในระบบที่มีขนาดใหญ่ และ ซับซ้อน เนื่องจากระบบขนาดใหญ่ที่ต้องการความแม่นยำสูงนั้น ตัวแปรและความซับซ้อน ของวิธีการคำนวณก็จะเพิ่มขึ้น ดังนั้นวิธีการ model order reduction จึงถูกพัฒนาขึ้นเพื่อ สร้างแบบจำลองที่มีความกระชับ ไม่ซับซ้อนมากเกินไป และ สะดวกต่อการใช้งาน

การลดความซับซ้อนของแบบจำลองนั้นมีหลายวิธี เช่น pole cancellation หรือ การกำจัดตัวแปรความสำคัญน้อยต่อระบบออกไป เป็นต้น ผู้วิจัย ได้ทำการศึกษาทั้งสองวิธี ประกอบด้วย

3.2.1 การลดความซับซ้อนของแบบจำลอง ด้วยวิธี pole cancellation

เป็นการจัดรูปสมการผลต่างที่อธิบาย compartment model ให้อยู่ในรูปแบบของ state space แล้วทำการจัดให้อยู่ในรูปแบบของ transfer function จากนั้น ทำการลดความซับซ้อนของแบบจำลอง ด้วยวิธี pole cancellation จากผลการศึกษา พบว่า วิธีนี้ไม่สามารถอธิบายการเปลี่ยนแปลงของแบบจำลอง ก่อน และ หลัง การลดความซับซ้อนของแบบจำลองด้วย compartment model ได้ เนื่องจาก ไม่สามารถจัดรูปแบบของสมการก่อนและหลังกระบวนการให้มีรูปแบบเดียวกันได้

3.2.2 วิธีการกำจัดตัวแปรโดยการพิจารณาความสำคัญที่มีต่อระบบ

วิธีการกำจัดตัวแปรที่มีความสำคัญน้อยออกจากระบบ เป็นการคำนวณหาค่า singular values เพื่อใช้ในการบ่งบอกถึง ระดับความสำคัญของตัวแปรที่มีต่อระบบ จากการศึกษา ระบบหลังจากการกำจัดตัวแปรที่มีความสำคัญน้อยออกไป พบว่า ผลลัพธ์ที่ได้มีความคลาดเคลื่อน เนื่องจากพารามิเตอร์ทุกตัวที่มีอยู่ในระบบ มีความสัมพันธ์เกี่ยวเนื่องกัน การกำจัดตัวแปร ออกจากระบบจึงทำให้ความสัมพันธ์ของพารามิเตอร์ภายในระบบหายไป ส่งผลให้เกิดความคลาดเคลื่อน

กระบวนการลดความซับซ้อนที่ถูกนำมาใช้ในการศึกษานี้ คือ วิธี state space balancing and truncation based on Hankel singular values [4]–[7] เป็นกระบวนการที่มีประสิทธิภาพในระบบขนาดเล็ก และให้ความแม่นยำสูง เนื่องจากมีกระบวนการ balance ระหว่าง controllability (W_c) และ observability (W_o) Gramian matrices นอกจากนั้น วิธีการนี้ได้มีการคำนวณ balancing transformation (T) ซึ่งทำให้การจัดรูปของแบบจำลองก่อนและหลังกระบวนการลดความซับซ้อนออกมาในรูปแบบเดียวกัน และสามารถอธิบายด้วย compartment model โดยวิธี model order reduction ที่ถูกนำมาใช้ในงานวิจัยนี้ คือ การลดความซับซ้อน ด้วยการเปลี่ยนรูปแบบความสัมพันธ์ของ compartment model ที่อธิบายด้วยสมการผลต่าง ให้อยู่ในรูปแบบของ state space ซึ่งอธิบายด้วยสมการที่ (3-5) - (3-7) โดยกำหนดให้ input และ output อยู่ที่ compartment ที่ 1 โดย ตั้งสมมุติฐานว่า คือ plasma

$$\dot{x}(t) = \mathbf{A}x(t) + \mathbf{B}u(t); x(0) = x_0, \quad (3-5)$$

$$y(t) = \mathbf{C}x(t) + \mathbf{D}, \quad (3-6)$$

$$\mathbf{A} = \begin{bmatrix} -(k_{12} + k_{13}) & k_{21} & k_{31} \\ k_{12} & -k_{21} & 0 \\ k_{13} & 0 & -(k_{31} + k_{30}) \end{bmatrix} \quad (3-7)$$

$$\mathbf{B} = [1 \ 0 \ 0]^T, \mathbf{C} = [1 \ 0 \ 0], \mathbf{D} = [0].$$

จากนั้นกระบวนการที่ใช้ในการ optimize แบบจำลองโดยใช้วิธี truncated balance realization (TBR) โดยที่พารามิเตอร์ที่สำคัญในกระบวนการนี้คือ controllability (\mathbf{W}_c) และ observability (\mathbf{W}_o) Gramian matrices ถูกคำนวณด้วยสมการที่ (3-8) - (3-9)

$$\mathbf{A}\mathbf{W}_c + \mathbf{W}_c\mathbf{A}^T = -\mathbf{B}\mathbf{B}^T, \quad (3-8)$$

$$\mathbf{A}^T\mathbf{W}_o + \mathbf{W}_o\mathbf{A} = -\mathbf{C}^T\mathbf{C} \quad (3-9)$$

เมื่อ \mathbf{A} คือ stable matrix และ Cholesky factors สามารถคำนวณได้จากสมการที่ (3-9) และ (3-10)

$$\mathbf{W}_c = \mathbf{L}_c\mathbf{L}_c^T \quad (3-10)$$

$$\mathbf{W}_o = \mathbf{L}_o\mathbf{L}_o^T \quad (3-11)$$

เมื่อ \mathbf{L}_c และ \mathbf{L}_o คือ lower triangular Cholesky factors ของ \mathbf{W}_c และ \mathbf{W}_o ตามลำดับ จากนั้น Hankel singular values (G) จะถูกคำนวณโดยใช้สมการที่ (3-12) และ เมตริกซ์ balancing transformation (T) จะถูกคำนวณโดยใช้สมการที่ (3-13) และ (3-14)

$$G = \mathbf{U}\mathbf{A}\mathbf{V} = \mathbf{L}_o^T\mathbf{L}_c \quad (3-12)$$

$$\mathbf{T} = \mathbf{L}_c\mathbf{V}\mathbf{A}^{-1/2} \quad (3-13)$$

$$T^{-1} = \Lambda^{-1/2} U^T L_0^T \quad (3-14)$$

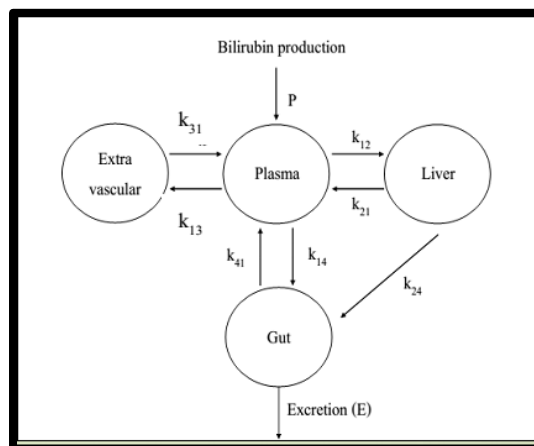
state space ในสมการที่ (3-5) - (3-7) จะถูกจัดรูปให้อยู่ในรูปแบบของ balanced matrices ดังอธิบายในสมการที่ (3-15)

$$\bar{A} = T^{-1}AT, \bar{B} = T^{-1}B, \bar{C} = CT \quad (3-15)$$

Hankel singular values (G) เป็นค่า บ่งชี้ ระดับความสำคัญ ของตัวแปรในระบบ ซึ่ง ตัวแปรที่มีระดับค่า Hankel singular values (G) น้อย จะถูกตัดทิ้ง โดยผลการทดสอบจะถูก ตรวจสอบความถูกต้องด้วย การวิเคราะห์ ผลตอบสนองเชิงความถี่ซึ่งแสดงใน bode diagram เพื่อเปรียบเทียบระหว่าง แบบจำลองที่ผ่านกระบวนการลดความซับซ้อน มีความแตกต่างกับ แบบจำลองอ้างอิงหรือไม่ พร้อมทั้งวิเคราะห์ จำนวนตัวแปร ที่มีความเหมาะสม โดยพิจารณาจาก จุดเปลี่ยนโค้ง ของผลตอบสนองเชิงความถี่ที่ได้จากแบบจำลองอ้างอิง เพื่อให้ได้แบบจำลองที่มี พารามิเตอร์ที่เหมาะสม เพราะ การกำหนดพารามิเตอร์ที่เหมาะสม ส่งผลต่อความแม่นยำของ แบบจำลองลดลง ในกรณีที่ลดพารามิเตอร์มากเกินไป

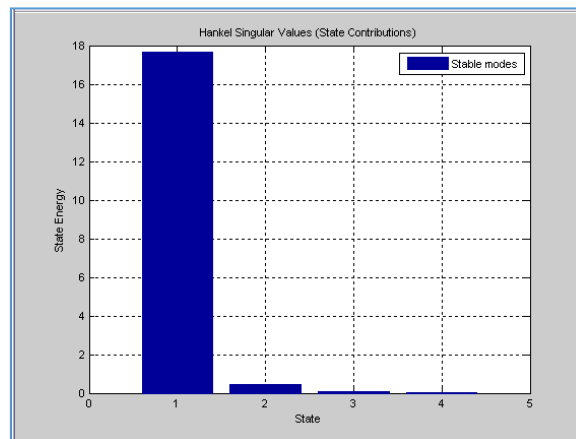
3.3 กระบวนการลดความซับซ้อนของแบบจำลอง

กระบวนการ ลดความซับซ้อนของแบบจำลอง สำหรับ งานวิจัยนี้เริ่มจากการ จัดรูปแบบสมการแสดงความสัมพันธ์ที่แบบจำลองอ้างอิงซึ่งแสดงในรูปที่ 3-5 อยู่ในรูปของสมการ ผลต่าง ให้อยู่ในรูปแบบของ state space ซึ่งอธิบายด้วย สมการที่ (3-5) - (3-7)



ภาพประกอบที่ 3-5 bilirubin compartment model [8]

จากนั้น ทำการคำนวณ Hankel singular values (G) ซึ่ง ค่า Hankel singular values (G) แสดงในรูปแบบที่ 3-6 จากนั้น คำนวณ balancing transformation matrix (T) และ inverse balancing transformation matrix (T^{-1}) เพื่อจัดรูป state space ให้อยู่ในรูปของ balanced matrices เพื่อเข้าสู่กระบวนการ model order reduction ต่อไป

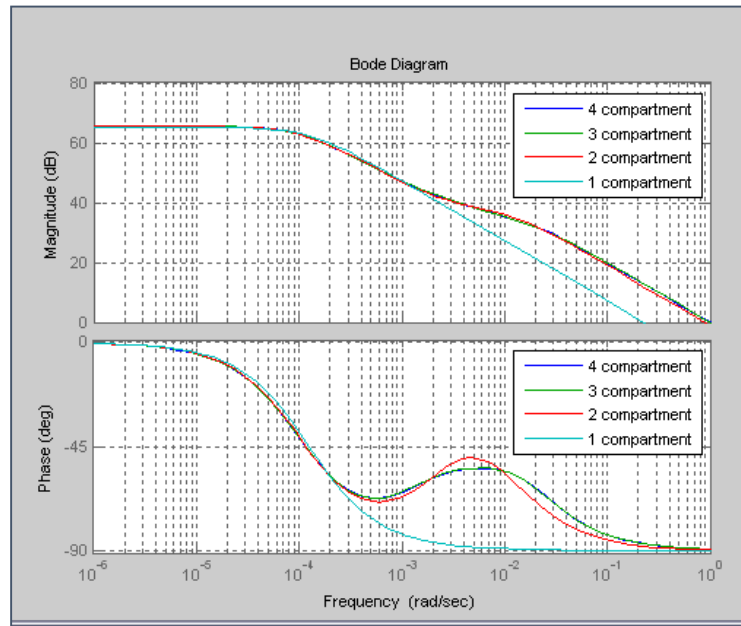


ภาพประกอบที่ 3-6 Hankel singular value

ภาพประกอบที่ 3-6 เป็นการแสดงค่า Hankel singular values (G) ในแต่ละ state variable ของแบบจำลอง ผลการคำนวณ พบว่า ค่า Hankel singular values (G) ใน state variable ที่ 1 มีค่าสูงที่สุด และ state variable ที่ 4 มีค่าน้อยที่สุด

จากนั้น state variable ที่มีค่า Hankel singular values (G) น้อยจะถูกตัดออกจากระบบ นั่นคือ state variable ที่ 2 3 และ 4 รวมถึง พารามิเตอร์ที่เกี่ยวข้องของ state variable ที่ 2 3 และ 4 ใน balancing transformation matrix (T) และ inverse balancing transformation matrix (T^{-1}) จะถูกตัดทิ้ง จากนั้น แบบจำลองที่ผ่านกระบวนการ model order reduction จะถูกจัดรูปให้กลับอยู่ในรูปแบบปกติ เพื่อ อธิบายด้วย compartment model

แบบจำลองที่ผ่านกระบวนการ model order reduction จะถูกตรวจสอบด้วย การวิเคราะห์ผลการตอบสนองของความถี่ โดยใช้ bode diagram แสดงในรูปแบบที่ 3-7



ภาพประกอบที่ 3-7 การเปรียบเทียบผลตอบสนองของเชิงความถี่ของแบบจำลองที่ผ่านกระบวนการลดความซับซ้อน กับ แบบจำลองอ้างอิง

ภาพประกอบที่ 3-7 แสดงผลตอบสนองเชิงความถี่ของแบบจำลองที่ผ่านกระบวนการ model order reduction โดยเปรียบเทียบ กับ แบบจำลองอ้างอิง นั่นคือ 4 compartment model ในขั้นตอนนี้จะทำการวิเคราะห์สองส่วน ประกอบด้วย

3.3.1 วิเคราะห์จุดเปลี่ยนโค้งของผลตอบสนองเชิงความถี่ของแบบจำลองอ้างอิง

การวิเคราะห์ผลตอบสนองเชิงความถี่โดยใช้ bode diagram สามารถใช้ในการพิจารณาจำนวน compartment ที่เหมาะสม โดยใช้การประมาณ จำนวนจุดเปลี่ยนโค้ง ของผลตอบสนองเชิงความถี่ จากภาพประกอบที่ 3-7 พบว่า จุดเปลี่ยนโค้งของ ผลตอบสนองเชิงความถี่ของแบบจำลองอ้างอิง ประกอบด้วย 2 ตำแหน่ง ทำให้สามารถระบุได้ว่า แบบจำลองที่เหมาะสมสำหรับงานวิจัยนี้ คือ 2 compartment model

3.3.2 พิจารณาความแตกต่างของผลตอบแทนเชิงความถี่ของแบบจำลอง

การเปรียบเทียบ ผลตอบแทนเชิงความถี่ ของแบบจำลองที่ผ่านกระบวนการ model order reduction กับ แบบจำลองอ้างอิง เพื่อตรวจสอบความถูกต้องของแบบจำลอง จากการพิจารณาเฉพาะ ค่า Hankel singular values (G) เพียงค่าเดียว พบว่า แบบจำลองนี้ สามารถลดจำนวน compartment จาก 4 compartment เป็น 1 compartment แต่เมื่อทำการวิเคราะห์ร่วมกับผลตอบแทนเชิงความถี่ ของแบบจำลองแต่ละชุด พบว่า การใช้ 1 compartment model นั้น ให้ผลคลาดเคลื่อน เนื่องจากมีความแตกต่างของ ผลตอบแทนเชิงความถี่ เมื่อเปรียบเทียบกับแบบจำลองอ้างอิง อย่างชัดเจน ในขณะที่ 2 compartment model มีความแม่นยำที่มากกว่า

กระบวนการ model order reduction จะถูกนำไปใช้ เพื่อสร้างแบบจำลองที่เหมาะสมสำหรับการทำนาย ระยะเวลาการรักษาทารกตัวเหลืองด้วยวิธี phototherapy ต่อไป โดยใช้พื้นฐาน ของ Berk และ Brown เป็นแบบจำลองอ้างอิง โดยตั้งสมมติฐานไว้ที่ 2 compartment model

แบบจำลองจะถูกนำไป ทำนายระยะเวลาที่ใช้ในการรักษาทารกตัวเหลืองด้วยวิธี phototherapy เพื่อทำการปรับปรุงพารามิเตอร์ ภายในแบบจำลอง ให้สอดคล้องกับข้อมูลการรักษา ซึ่งชุดข้อมูลที่นำมาใช้ในการวิจัย คือ รายงานวิจัยทางการแพทย์ ซึ่งจะถูกแบ่งออกเป็น 2 กลุ่ม คือ 1. ชุดข้อมูลที่ใช้ปรับพารามิเตอร์ของแบบจำลอง และ 2. ชุดข้อมูลที่ใช้ในการตรวจสอบความถูกต้องของแบบจำลอง

เอกสารอ้างอิง

- [1] สุพงษ์ เอกศิริพงษ์, *เภสัชจลนศาสตร์ = Pharmacokinetics*. 2007.
- [2] S. M. Dunn, A. Constantinides, and P. V. Moghe, Eds., *Numerical methods in biomedical engineering*. Amsterdam ; Boston: Elsevier Academic Press, 2006.
- [3] J. D. Enderle, J. D. Bronzino, and S. M. Blanchard, Eds., *Introduction to biomedical engineering*, 2nd ed. Amsterdam ; Boston: Elsevier Academic Press, 2005.
- [4] B. Yan, S. X.-D. Tan, L. Zhou, J. Chen, and R. Shen, "Decentralized and Passive Model Order Reduction of Linear Networks With Massive Ports," *IEEE Transactions on Very Large Scale Integration (VLSI) Systems*, vol. 20, no. 5, pp. 865–877, May 2012.
- [5] M. Kamon, F. Wang, and J. White, "Generating nearly optimally compact models from Krylov-subspace based reduced-order models," *IEEE Transactions on Circuits and Systems II: Analog and Digital Signal Processing*, vol. 47, no. 4, pp. 239–248, Apr. 2000.
- [6] A. Laub, M. Heath, C. Paige, and R. Ward, "Computation of system balancing transformations and other applications of simultaneous diagonalization algorithms," *IEEE Transactions on Automatic Control*, vol. 32, no. 2, pp. 115–122, Feb. 1987.
- [7] J. R. Phillips, L. Daniel, and L. M. Silveira, "Guaranteed passive balancing transformations for model order reduction," *IEEE Transactions on Computer-Aided Design of Integrated Circuits and Systems*, vol. 22, no. 8, pp. 1027–1041, Aug. 2003.
- [8] C. J. Mullon, C. M. Tosone, and R. Langer, "Simulation of bilirubin detoxification in the newborn using an extracorporeal bilirubin oxidase reactor," *Pediatr. Res.*, vol. 26, no. 5, pp. 452–457, Nov. 1989.

บทที่ 4

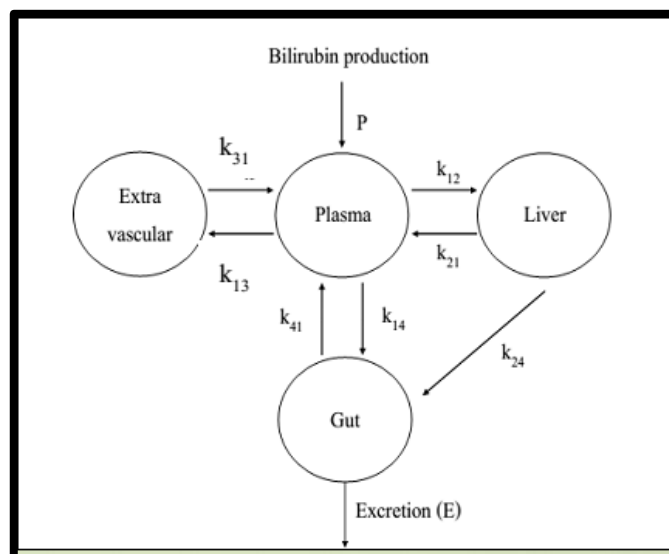
การทดลองและผลการทดลอง

การทดลองในขั้นตอนนี้เป็นการทดลองเพื่อศึกษาความสัมพันธ์ภายในของแต่ละ compartment และทำการสร้างแบบจำลองเพื่อใช้ในการทำนายระยะเวลาในการรักษาด้วยวิธี phototherapy ซึ่งแผนการทำงานเป็นไปตามแผนดำเนินการดังนี้

4.1 วิเคราะห์แบบจำลองการรักษาเด็กตัวเหลือง

ในขั้นตอนนี้เป็นการจำลองเพื่อศึกษา compartment model ของ bilirubin ซึ่งประกอบด้วย plasma extravascular liver และ gut การศึกษาในส่วนนี้เป็นการจำลองการทำงานของ 4 compartment model โดยจะทำการแบ่งการจำลองเป็น 2 สภาวะ คือ สภาวะปกติและสภาวะ phototherapy ซึ่งทำการลดจำนวน compartment เพื่อลดความซับซ้อนของแบบจำลอง โดยใช้วิธีการรวมกลุ่ม compartment เข้าด้วยกันและใช้วิธี model order reduction จากนั้นนำแบบจำลองที่ได้รับการ optimized แล้วมาทำการสร้างแบบจำลองเพื่อใช้ในการทำนายระยะเวลา

การศึกษาในขั้นตอนนี้จะทำการศึกษา bilirubin compartment model ซึ่งเป็นการศึกษาการเคลื่อนที่ของ bilirubin โดยการฉีดสาร bilirubin เข้าไปในสัตว์ทดลองดังแสดงในภาพประกอบที่ 4-1



ภาพประกอบที่ 4-1 bilirubin compartment model

ภาพประกอบที่ 4-1 เป็นการแสดงการเดินทางของ bilirubin ภายในร่างกายโดยใช้ compartment model ซึ่งอธิบายด้วยสมการผลต่าง (4-1) – (4-4)

$$\frac{dC_1(t)}{dt} = -(k_{12} + k_{13} + k_{14})C_1(t) + k_{21}C_2(t) + k_{31}C_3(t) + k_{41}C_4(t) + P \quad (4-1)$$

$$\frac{dC_2(t)}{dt} = (k_{12})C_1(t) - (k_{21} + (k_{24})C_2(t) \quad (4-2)$$

$$\frac{dC_3(t)}{dt} = k_{13}C_1(t) - k_{31}C_3(t) \quad (4-3)$$

$$\frac{dC_4(t)}{dt} = k_{14}C_1(t) + (k_{24})C_2(t) - (k_{41} + E)C_4(t) \quad (4-4)$$

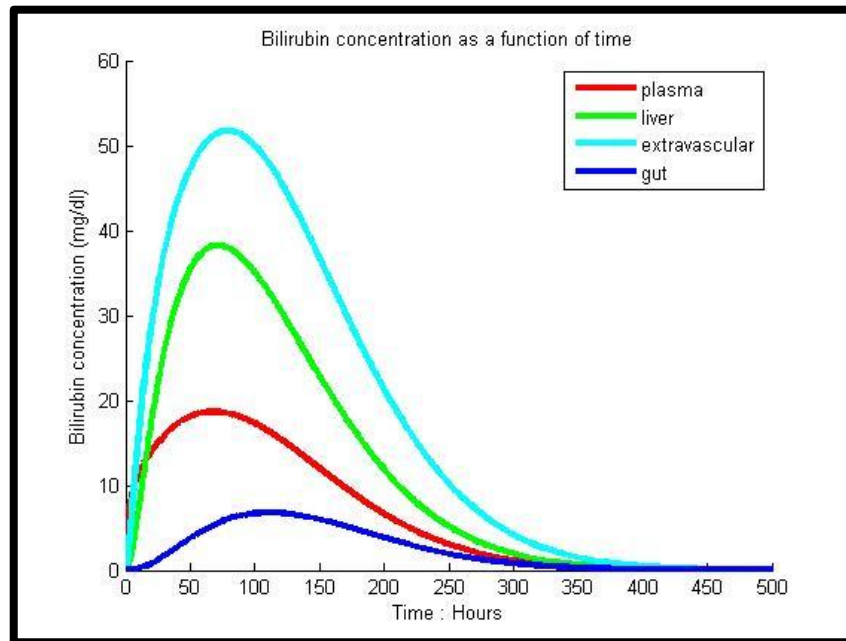
เมื่อ K_{ij} คือ อัตราการเปลี่ยนแปลงจาก compartment i ไปยัง compartment j

C_i คือ ความเข้มข้น ณ compartment i

P คือ bilirubin production

E คือ อัตราการขับถ่าย (excretion rate)

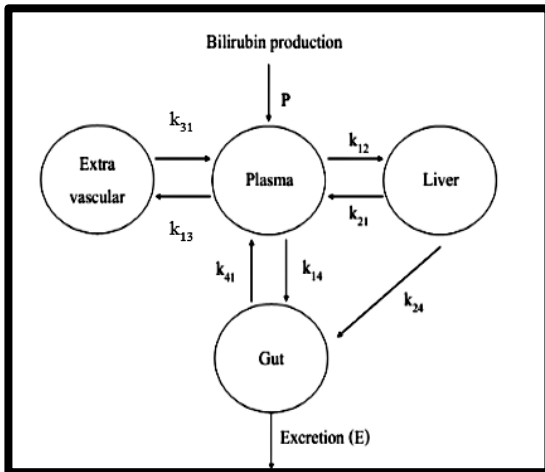
การศึกษาในขั้นตอนนี้อย่างผู้วิจัยได้ทำการวิเคราะห์เฉพาะความเข้มข้นของ compartment ที่ 1 นั่นคือ plasma ซึ่งผลการคำนวณค่าความเข้มข้นในแต่ละ compartment ได้แสดงในภาพประกอบที่ 4-2



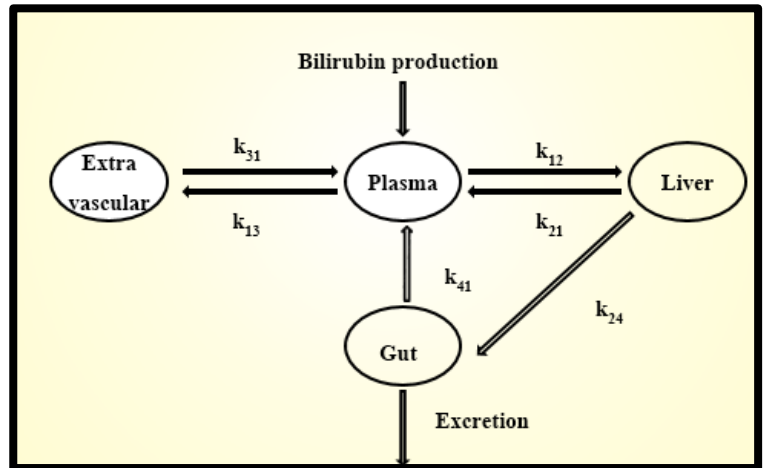
ภาพประกอบที่ 4-2 ผลการจำลองของ bilirubin compartment model

จากผลการทดลองในส่วนนี้พบว่า การหาค่าความเข้มข้นในแต่ละส่วนนั้นสามารถหาได้โดยการแก้สมการผลต่างโดยใช้ระเบียบวิธีทางตัวเลขในการหาคำตอบ หากแบบจำลองมีจำนวน compartment มาก ส่งผลให้กระบวนการหาคำตอบมีความซับซ้อน ดังนั้นทางผู้วิจัยจึงทำการหาวิธีลดความซับซ้อนในการคำนวณโดยการลดจำนวนของ compartment ลงมาโดยพยายามหาจำนวนที่เหมาะสมที่สุด โดยขั้นแรกทำการลดอัตราการเปลี่ยนแปลงที่มีความสำคัญน้อยที่สุดออกไปซึ่งเมื่อเปรียบเทียบแบบจำลองแสดงในภาพประกอบที่ 4-3

ผลการเปรียบเทียบระดับความเข้มข้นของ compartment ที่ 1 (plasma) ระหว่างแบบจำลองอ้างอิงกับแบบจำลองที่ได้รับการปรับปรุงโดยตัด k_{14} ออกไป เนื่องจากผลการศึกษาทางสรีระวิทยาพบว่า k_{14} มีความสัมพันธ์ต่อระบบน้อยมาก โดยผลการศึกษาแสดงในภาพประกอบที่



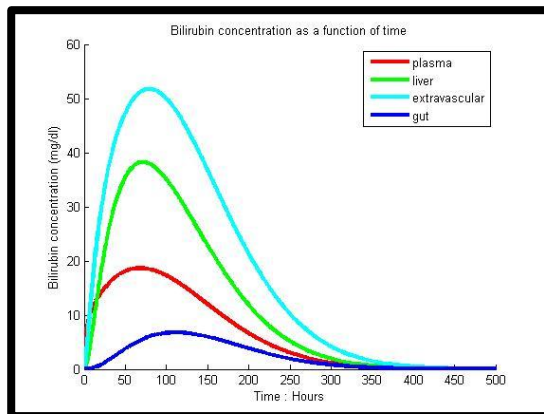
ภาพประกอบที่ 4-3 ก



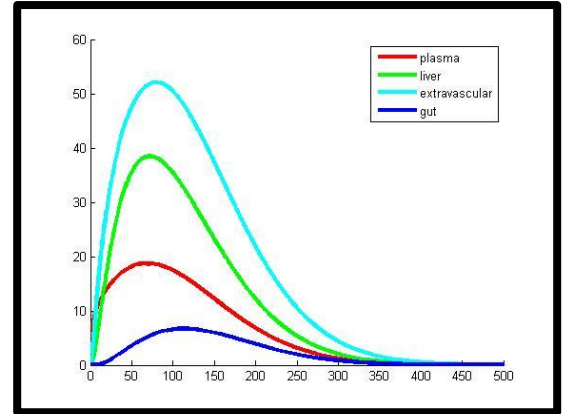
ภาพประกอบที่ 4-3 ข

ภาพประกอบที่ 4-3 การเปรียบเทียบระหว่าง bilirubin compartment model

(ก) แบบจำลองอ้างอิง (ข) แบบจำลองเมื่อตัด k_{14} ออก



ภาพประกอบที่ 4-4 ก



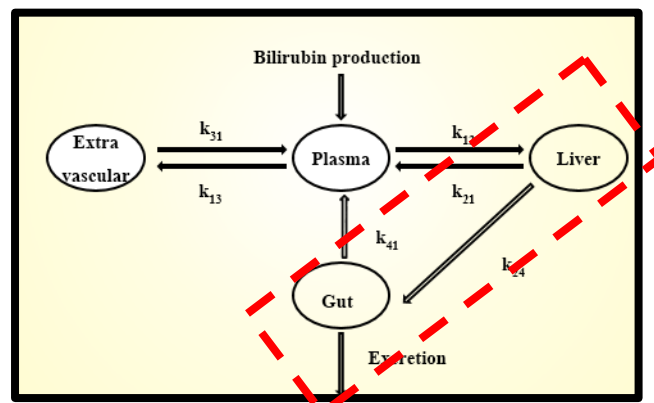
ภาพประกอบที่ 4-4 ข

ภาพประกอบที่ 4-4 ผลการเปรียบเทียบระหว่าง bilirubin compartment model

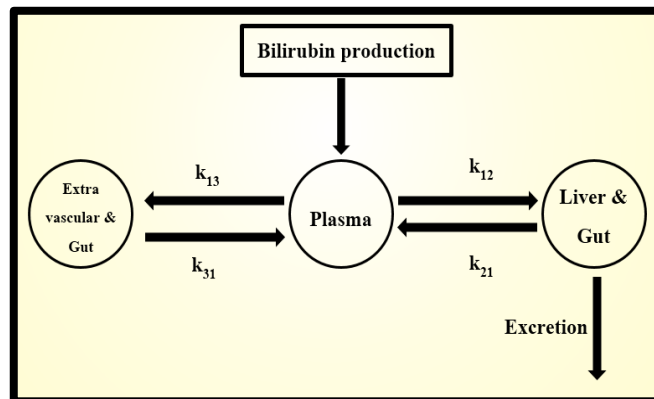
(ก) แบบจำลองอ้างอิง (ข) แบบจำลองเมื่อตัด k_{14} ออก

4.2 การลดความซับซ้อนของแบบจำลองโดยการรวม compartment

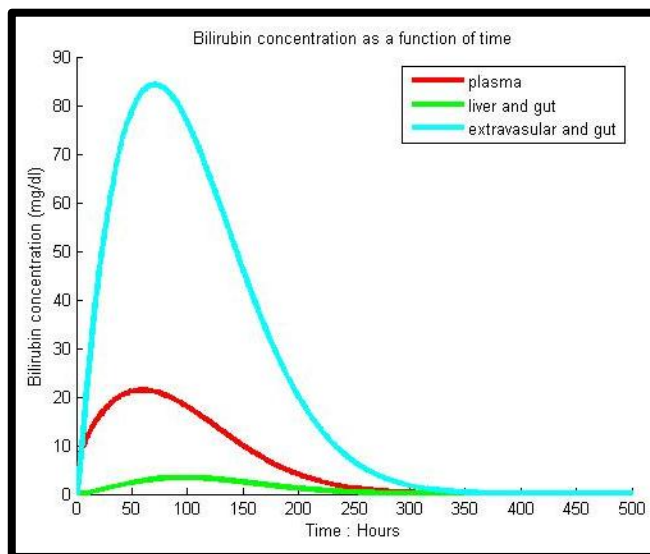
การทดลองในขั้นตอนนี้เป็นการรวม compartment ที่ 3 (liver) และ 4 (gut) เข้าด้วยกันโดยใช้พื้นฐานทางสรีรวิทยา โดยเรียงลำดับตามขั้นตอนการทำงานและทำการประมาณค่า parameter เพื่อให้ได้ผลลัพธ์ที่ใกล้เคียงกับแบบจำลองอ้างอิงโดยที่วิเคราะห์เฉพาะความเข้มข้นใน compartment ที่ 1 ซึ่งการรวม compartment และผลการจำลองแสดงในภาพประกอบที่ 4-5



ภาพประกอบที่ 4-5 ก



ภาพประกอบที่ 4-5 ข



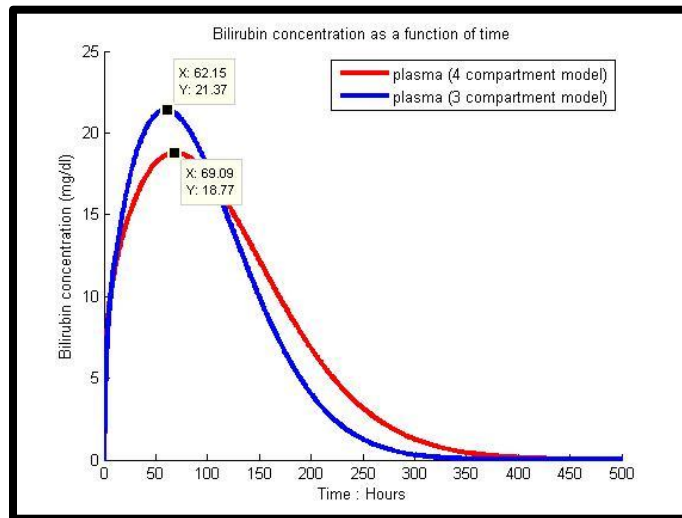
ภาพประกอบที่ 4-5 ค

ภาพประกอบที่ 4-5 การเปรียบเทียบระหว่าง bilirubin compartment model

(ก) แบบจำลองข้างอิง (ข) แบบจำลองเมื่อทำการรวม compartment liver และ gut (ค) ผลการจำลองหาความเข้มข้นในแต่ละ compartment เมื่อทำการรวม compartment liver และ gut

จากผลการจำลองพบว่า การลดจำนวน compartment เพื่อลดความซับซ้อนของแบบจำลองโดยใช้วิธีการรวม compartment liver และ gut เข้าด้วยกัน แล้วทำการประมาณค่าพารามิเตอร์ภายในพบว่า สามารถที่จะลดจำนวน compartment จาก 4 compartment ไปเป็น 3 compartment และเมื่อเปรียบเทียบความเข้มข้นของ bilirubin ใน compartment ที่ 1 พบว่าการเปลี่ยนแปลงของระดับ bilirubin ในแบบจำลองทั้งสองมีค่าใกล้เคียงกัน โดยในส่วนนี้ทางผู้วิจัยได้ทำการประมาณค่าโดยพยายามให้ระยะเวลาของค่าสูงสุดมีค่าใกล้เคียงกันมากที่สุด เนื่องจากเวลาเป็นสิ่งที่สำคัญมากกว่าระดับความเข้มข้นสูงสุด ดังแสดงในภาพประกอบที่ 4-6

จากการศึกษาแบบจำลองและลดจำนวน compartment ของแบบจำลองข้างอิงพบว่าวิธีการรวม compartment และ ทำการประมาณพารามิเตอร์ภายในแบบจำลองไม่สามารถที่จะลดจำนวน compartment ไปมากกว่า 3 compartment ได้ ดังนั้น ทางผู้วิจัยจึงได้ทำการหาการลดความซับซ้อนของแบบจำลองโดยใช้วิธี model order reduction

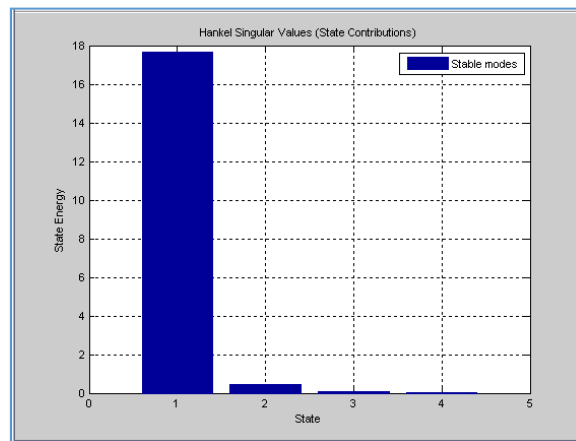


ภาพประกอบที่ 4-6 การเปรียบเทียบระหว่าง bilirubin 4 compartment model และ 3 compartment model

4.3 Model order reduction

การทำ model optimization ของ bilirubin compartment model ด้วยการใช่วิธีการรวม compartment ที่มีความเกี่ยวข้องกันโดยอ้างอิงตามโครงสร้างทางสรีระวิทยา เมื่อ compartment ถูกตัดทิ้งไป ค่า parameter จะถูกประมาณค่าใหม่โดยใช้การประมาณ ทำให้ในบางกรณีนั้นไม่สามารถที่จะอธิบายถึงที่มาที่ไปในการตัด parameter นั้นๆ

กระบวนการลดความซับซ้อนโดยใช้วิธี model order reduction เริ่มต้นจากการแปลงสมการ differential equation ให้อยู่ในรูปของ state space เพื่อทำการ state space balancing realizations และทำการหาค่า Hankel singular value เป็นตัวบ่งชี้ที่ใช้ในการลดรูปแบบจำลอง ค่า Hankel singular value ที่มีค่าน้อยๆนั้นสามารถที่จะตัดทิ้งได้ เพื่อลดความซับซ้อนของแบบจำลอง ซึ่งค่า Hankel singular value แสดงในภาพประกอบที่ 4-7

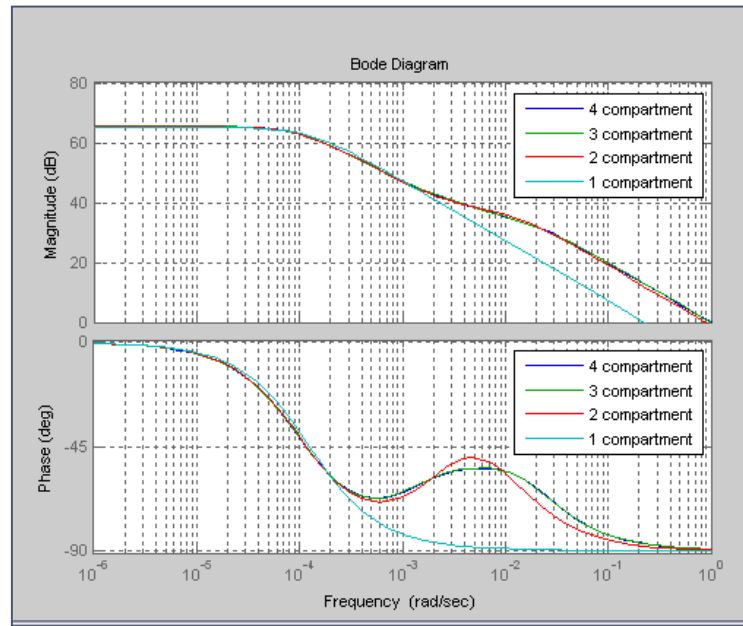


ภาพประกอบที่ 4-7 Hankel singular value

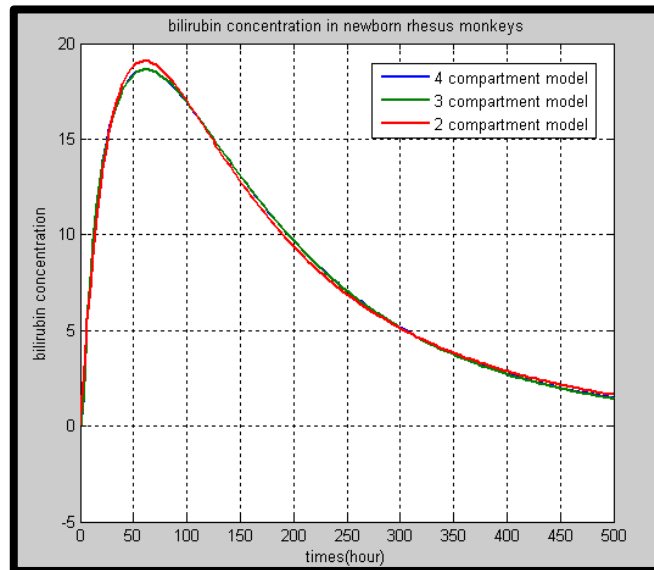
เมื่อทำการวิเคราะห์ผลการทดลองดังแสดงในภาพประกอบที่ 4-7 พบว่าค่าของ Hankel Singular value ใน state ที่ 2 3 และ 4 มีค่าน้อยมากๆเมื่อเทียบกับ state ที่ 1 ดังนั้นค่า Hankel Singular value ใน state ที่ 2 3 และ 4 สามารถตัดทิ้งได้เพื่อสะดวกต่อการลดความซับซ้อน จากนั้นทำการวิเคราะห์แสดงผลโดยใช้ bode diagram ซึ่งแสดงในภาพประกอบที่ 4-8

จากนั้นจึงทำการลดรูปแบบจำลองโดยใช้กระบวนการ model order reduction ซึ่งผลการลดรูปได้ถูกนำมาเปรียบเทียบกับประกอบด้วย 1 2 3 และ 4 compartment จากผลการวิเคราะห์ พบว่า การใช้แบบจำลองแบบ 1 compartment model นั้นเกิดค่าคลาดเคลื่อน จึงได้ทำการวิเคราะห์เฉพาะแบบจำลองแบบ 2 3 และ 4 compartment โดยกำหนดให้ input และ output อยู่ที่ compartment ที่ 1 ซึ่งผลการทดลองแสดงในภาพประกอบที่ 4-9

จากผลการทดลองทำให้รู้ว่าการลด compartment สำหรับแบบจำลองนี้สามารถทำได้แค่ 2 compartment model ทำให้รู้ว่าวิธีการนี้สามารถใช้ลดความซับซ้อนของแบบจำลองได้ ดังนั้นจึงถูกนำมาใช้กับการทดลองเพื่อลดความซับซ้อนของแบบจำลองโดยใช้ state space balancing โดยใช้แบบจำลองของ Berk [1] และ Brown [2] ต่อไป ผลการวิเคราะห์ Hankel singular values โดยใช้แบบจำลองของ Berk [1] แสดงในตารางที่ 4-1



ภาพประกอบที่ 4-8 การเปรียบเทียบแบบจำลองที่ผ่านกระบวนการ model order reduction กับ แบบจำลองอ้างอิง

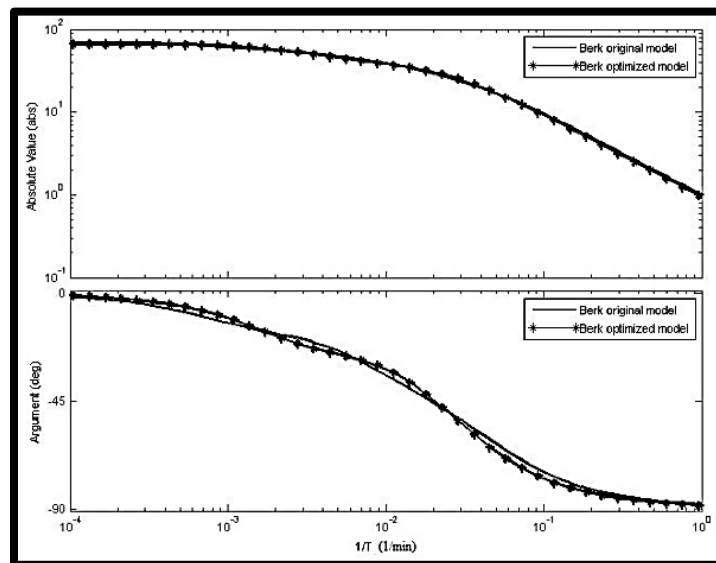


ภาพประกอบที่ 4-9 การเปรียบเทียบระดับ bilirubin จากแบบจำลอง 3 แบบ

ตารางที่ 4-1 Hankel singular values from the Berk model

Compartment	Hankel singular values (G)
1	26.4746
2	6.6826
3	1.4279

จากตารางที่ 4-1 พบว่าค่า Hankel singular values ของ compartment ที่ 1 2 และ 3 ต่างกันอย่างเห็นได้ชัด ซึ่งการศึกษานี้ได้ทำการตั้งค่า optimized ไว้ที่ 2 compartment เนื่องจาก 1 compartment model ไม่เหมาะสมกับการใช้งานประเภทนี้ ดังนั้นจึงทำการตัด compartment ที่ 3 ออก แล้วทำการเปรียบเทียบโดยใช้ bode diagram ซึ่งแสดงในภาพประกอบที่ 4-10

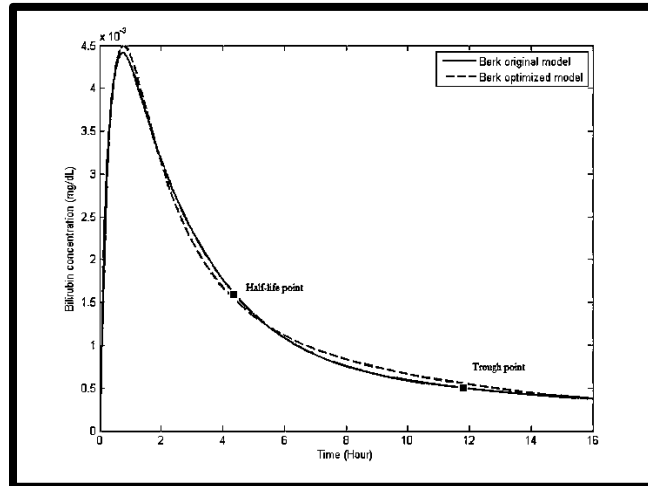


ภาพประกอบที่ 4-10 bode diagrams

แบบจำลองที่ได้รับการ optimized แล้วแสดงในรูปแบบของ state space ดังแสดงในสมการที่ (4-5) และเมื่อนำมาใช้แทนแบบจำลองของ Berk ผลที่ได้แสดงในภาพประกอบที่

$$\hat{\mathbf{A}} = \begin{bmatrix} -0.02167 & 0.003859 \\ 0.0123 & -0.005107 \end{bmatrix}, \quad (4-5)$$

$$\hat{\mathbf{B}} = [0.9425 \quad -0.1613]^T, \quad \hat{\mathbf{C}} = [1 \quad 5.811 \times 10^{-6}], \quad \hat{\mathbf{D}} = [0].$$



ภาพประกอบที่ 4-11 ผลการเปรียบเทียบระหว่างแบบจำลองต้นแบบกับแบบจำลองที่ได้รับการ optimized

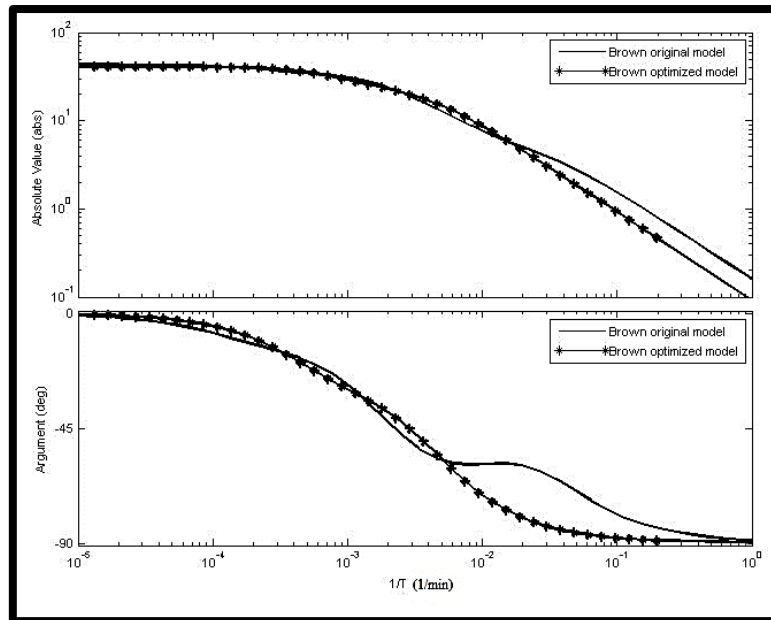
ผลการวิเคราะห์ Hankel singular values แบบจำลอง Brown [2] แสดงในตารางที่ 4-2

ตารางที่ 4-2 Hankel singular values from the Brown model

Compartment	Hankel singular values (G)
1	17.4231
2	3.0334
3	1.1435

จากตารางที่ 4-2 พบว่า Hankel singular values ของ compartment ที่ 1 2 และ 3 ต่างกันอย่างเห็นได้ชัด ซึ่งการศึกษานี้ได้ทำการตั้งค่า optimized ไว้ที่ 2 compartment ดังนั้นจึงทำการตัด compartment ที่ 3 ออก แล้วทำการเปรียบเทียบโดยใช้ Bode Diagram ซึ่งแสดงในภาพประกอบที่ 4-12 จากนั้นแบบจำลองที่ได้รับการ optimized แล้วแสดงในรูปแบบของ state

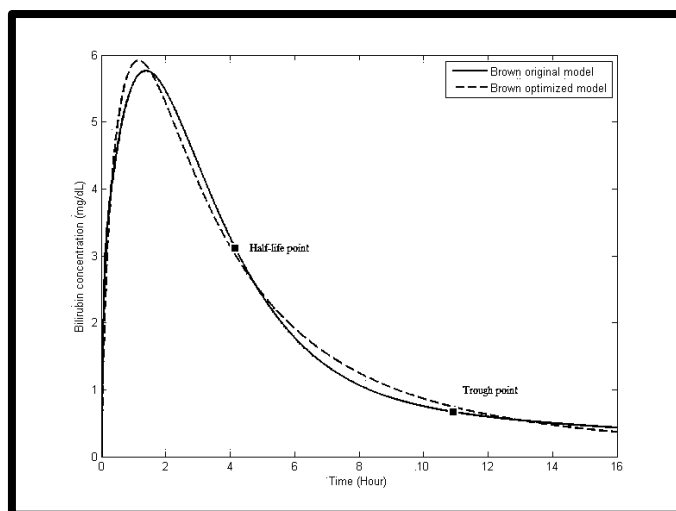
space ดังแสดงในสมการที่(4-6) และเมื่อนำมาใช้แทนแบบจำลองของ Brown ผลที่ได้แสดงในภาพประกอบที่ 4-12 และ 4-13



ภาพประกอบที่ 4-12 bode diagrams

$$\hat{\mathbf{A}} = \begin{bmatrix} -0.02029 & 0.00315 \\ 0.02287 & -0.008653 \end{bmatrix}, \quad (4-6)$$

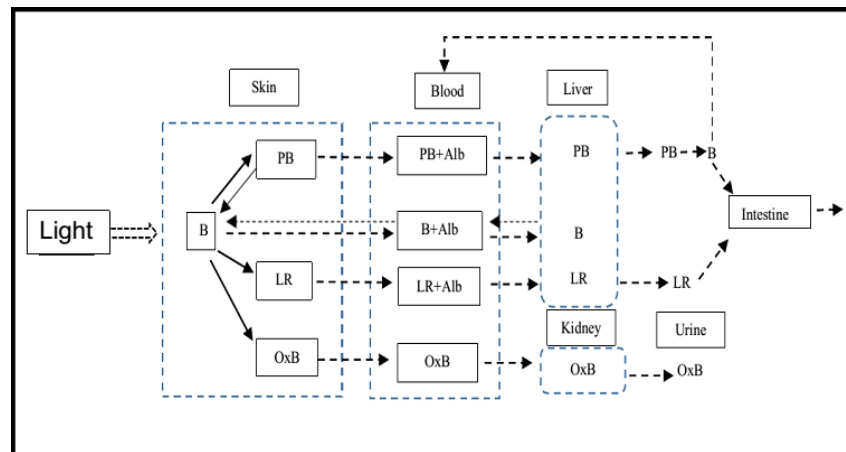
$$\hat{\mathbf{B}} = [0.5788 \quad -0.2456]^T, \quad \hat{\mathbf{C}} = [1 \quad 3.105 \times 10^{-5}], \quad \hat{\mathbf{D}} = [0].$$



ภาพประกอบที่ 4-13 ผลการเปรียบเทียบระหว่างแบบจำลองต้นแบบกับแบบจำลองที่ได้รับการ optimized

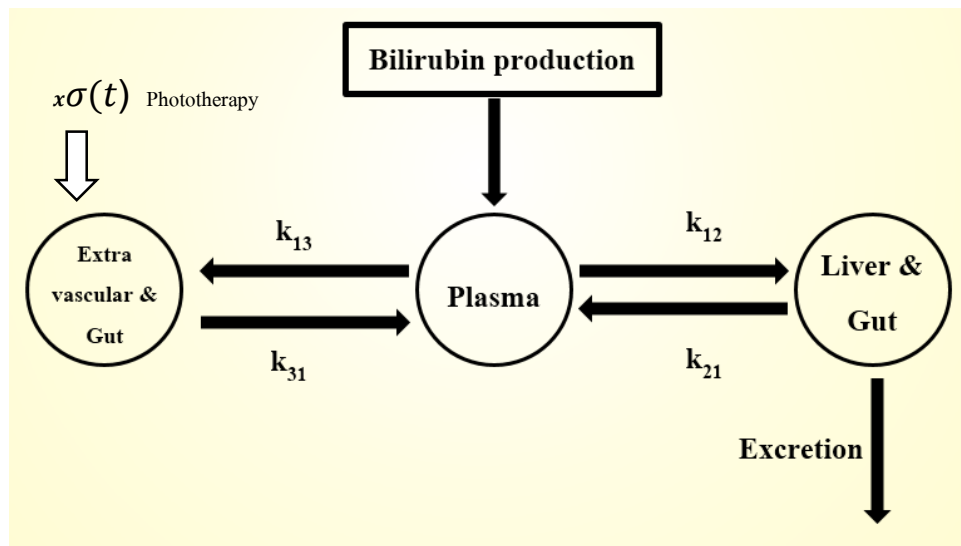
4.4 การศึกษาแบบจำลองในสภาวะ phototherapy

การวิเคราะห์ในส่วนนี้เป็นการวิเคราะห์แบบจำลองภายใต้สภาวะ phototherapy ซึ่งแบบจำลองที่นำมาทำการศึกษา คือ แบบจำลองการแตกตัวของ bilirubin ภายใต้การฉายแสง phototherapy ดังแสดงในภาพประกอบที่ 4-14



ภาพประกอบที่ 4-14 การเปลี่ยนแปลงของ bilirubin ภายใต้การ phototherapy

จากการศึกษาการแตกตัวของ bilirubin ภายใต้กระบวนการ phototherapy แบบจำลองที่นำมาใช้ศึกษาในขั้นตอนนี้คือ 3 compartment ทำให้รู้ว่าแสงเข้าไปมีบทบาทในการเปลี่ยนแปลงของ bilirubin โดยที่จะเข้าไปทาง compartment ของ extravascular ดังนั้นทางผู้วิจัย จึงได้ทำการจำลองการแตกตัวของ bilirubin โดยใช้แบบจำลองแบบ 3 compartment ดังที่แสดงในภาพประกอบที่ 4-15



ภาพประกอบที่ 4-15 แบบจำลองการแตกตัวของ bilirubin ภายใต้กระบวนการ phototherapy

ภาพประกอบที่ 4-15 เป็นการแสดงการจำลองการแตกตัวของ bilirubin ภายใต้ phototherapy สามารถอธิบายได้โดยสมการ (4-7) - (4-9)

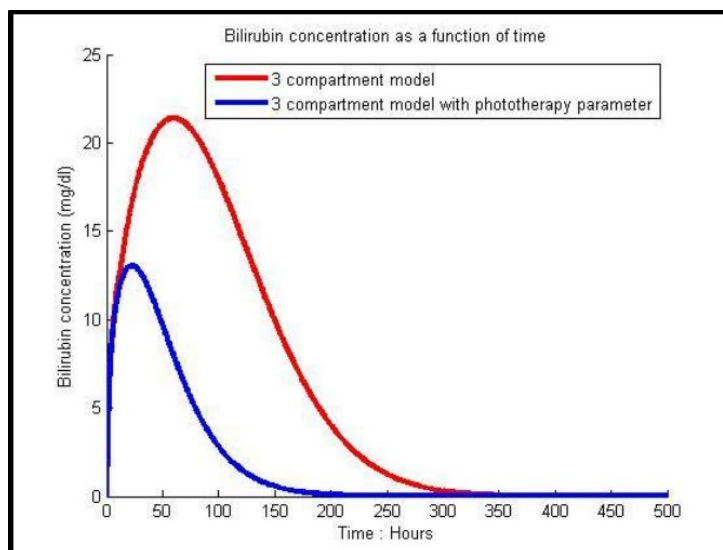
$$\frac{dC_1(t)}{dt} = -(k_{12} + k_{13})C_1(t) + k_{21}C_2(t) + k_{31}C_3(t) + P \quad (4-7)$$

$$\frac{dC_2(t)}{dt} = k_{12}C_1(t) + (k_{21} + E)C_2(t) \quad (4-8)$$

$$\frac{dC_3(t)}{dt} = (k_{13})C_1(t) - (k_{31} + x\sigma(t))C_3(t) \quad (4-9)$$

เมื่อ x คือ phototherapy parameter
 $\sigma(t)$ คือ 0 เมื่อไม่ทำ phototherapy
 $\sigma(t)$ คือ 1 เมื่อทำ phototherapy

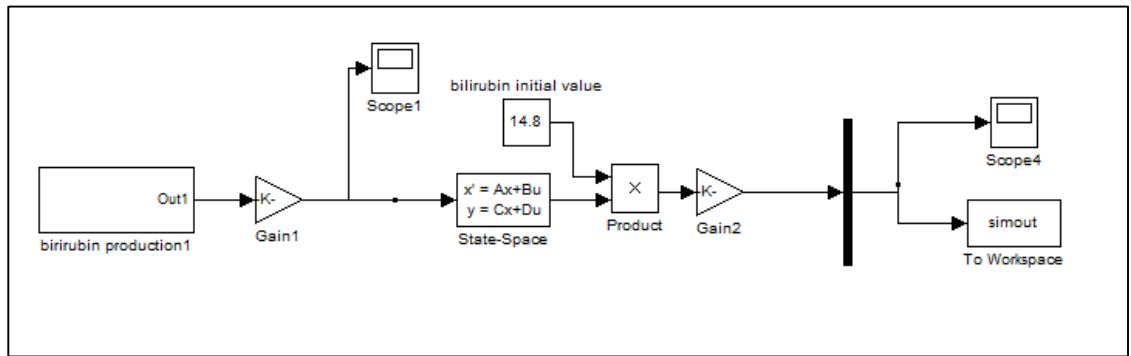
ผลการจำลองของการเปรียบเทียบการสลายตัวของ bilirubin ในสภาวะปกติและสภาวะ phototherapy ได้แสดงในภาพประกอบที่ 4-16



ภาพประกอบที่ 4-16 การเปรียบเทียบระหว่างแบบจำลองการแตกตัวของ bilirubin ในสภาวะปกติและสภาวะ phototherapy

4.5 การสร้างแบบจำลองเพื่อนำไปใช้ทำนายระยะเวลาในการรักษาทารกตัวเหลือง

ขั้นตอนนี้เป็นกรนำแบบจำลองที่ได้รับการจัดให้อยู่ในรูปแบบที่เหมาะสม นั่นคือ 2 compartment model ถูกนำมาใช้ในการสร้างแบบจำลองเพื่อนำไปใช้ในการทำนายระยะเวลาที่ใช้ในการรักษาโดยเปรียบเทียบกับผลการทำนายกับข้อมูลที่ได้จากรายงานการวิจัยทางการแพทย์จำนวน 5 ชุดข้อมูล โดยใช้แบบจำลองนำมาจัดโดยใช้แบบจำลองที่อธิบายด้วยสมการที่ (4-5) และ (4-6) และทำการปรับแต่งพารามิเตอร์เพื่อให้ผลการทำนายมีค่าใกล้เคียงกับผลที่ได้จากรายงานทางการแพทย์ซึ่งถูกใช้เป็นค่าอ้างอิง และทำการหาพารามิเตอร์ที่เป็นตัวแปรที่ใช้การทำนายระยะเวลาในการรักษาทารกด้วยวิธี phototherapy ได้อย่างแม่นยำ โดยที่ชุดข้อมูลที่ได้จากรายงานทางการแพทย์นั้นจะถูกแบ่งเป็นสองชุดเพื่อใช้ในการปรับค่าพารามิเตอร์และใช้ในการตรวจสอบความถูกต้องของแบบจำลอง พารามิเตอร์ที่ถูกนำมาใช้ในการวิเคราะห์เพื่อหาคำตอบประกอบด้วย อายุครรภ์ น้ำหนักแรกคลอด ระดับ bilirubin ก่อนเริ่มทำการรักษา ระดับ bilirubin เมื่อสิ้นสุดการรักษา ความเข้มแสง และระยะเวลาที่ใช้ในการรักษา แบบจำลองที่ถูกนำมาใช้ในการทดสอบจะอยู่ในรูปแบบของ state space และทำการทดสอบโดยใช้ระบบดังแสดงในภาพประกอบที่ 4-17



ภาพประกอบที่ 4-17 ระบบที่ใช้ในการทดสอบการทำนายระยะเวลาที่ใช้ในการรักษาด้วย phototherapy

Bilirubin production 1 เป็นค่าที่อ้างอิงมาจากงานวิจัยของ Berk [1] อธิบายด้วยสมการที่ (4-10)

$$C_{bilirubin}(t) = A(a_{11}e^{-\alpha_1 t} + a_{12}e^{-\alpha_2 t} + a_{13}e^{-\alpha_3 t}) \quad (4-10)$$

เมื่อ $C_{bilirubin}(t)$ คือความเข้มข้นของ bilirubin

$$A = 0.00033, a_{11} = 0.66, a_{12} = 0.31, a_{13} = 0.03, \alpha_1 = 0.044, \alpha_2 = 0.010, \alpha_3 = 0.0012,$$

$$\text{Gain1} = 1/16 \text{ และ } \text{Gain2} = 1/20$$

นำมาสร้างแบบจำลองโดยใช้กระบวนการ parameter tuning เพื่อทำการหาค่าที่เหมาะสมที่จะทำให้ผลการทำนายใกล้เคียงกับผลการรักษามากที่สุด ซึ่งข้อมูลที่ใช้ในการ tuning เป็นข้อมูลที่ได้จากรายงานวิจัยทางการแพทย์ดังนี้

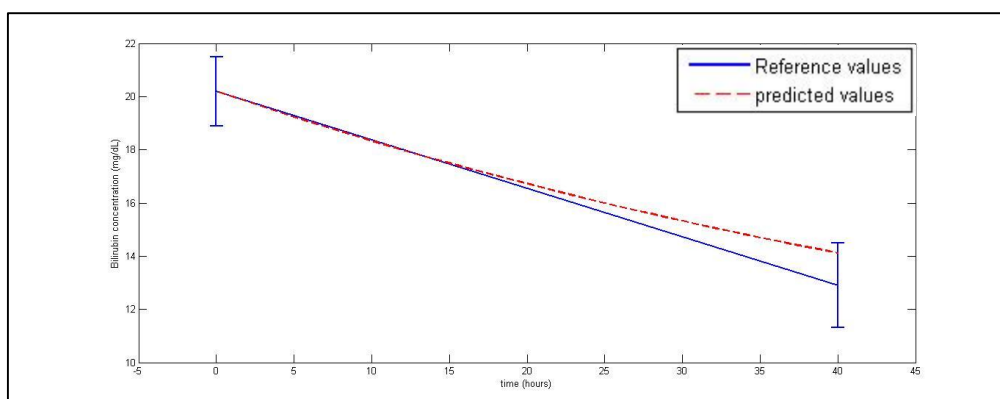
4.5.1 A chromosomal-effect study of intensive phototherapy versus conventional phototherapy in newborns with jaundice [3]

การทดลองนี้จะใช้ความเข้มแสงที่ใช้มากกว่า $35 \mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$ ในกรณีที่เป็นการรักษาแบบ intensive phototherapy และ $10 \mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$ ในการรักษาแบบ conventional phototherapy โดยที่ข้อมูลแสดงในตารางที่ 4-3

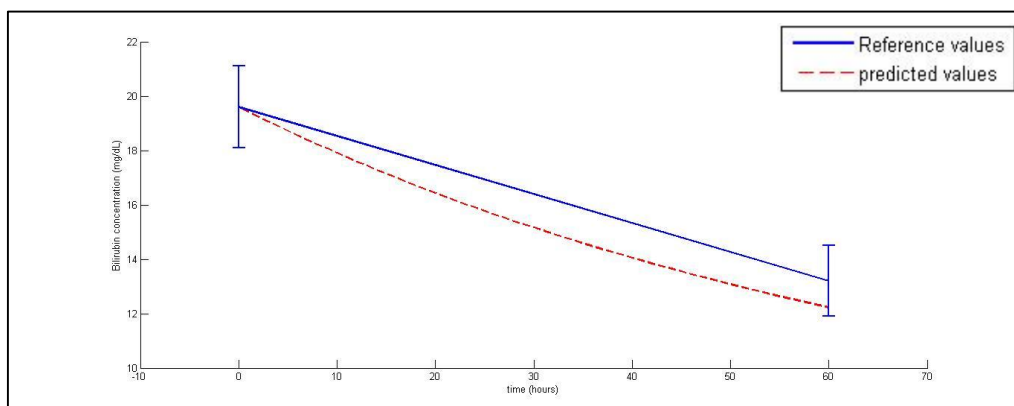
ตารางที่ 4-3 phototherapy parameters

Parameter	Intensive phototherapy	Conventional phototherapy
Birth weight (g) (mean \pm SD)	3288 \pm 493	3236 \pm 522
Initial bilirubin level(mg/dL) (mean \pm SD)	20.2 \pm 1.3	19.6 \pm 1.5
Final bilirubin level(mg/dL) (mean \pm SD)	12.9 \pm 1.6	13.2 \pm 1.3
Treatment time (hours)	29.9 \pm 11.3	46.0 \pm 14.1

ผลการทดสอบได้ทำการเปรียบเทียบ 2 สถานการณ์ คือ 1.การเปรียบเทียบโดยใช้การทำนายผลการรักษาแบบ intensive และ 2.การทำนายผลการรักษาแบบ intensive conventional แสดงในภาพประกอบ 4-18 และ 4-19



ภาพประกอบที่ 4-18 การรักษาแบบ intensive



ภาพประกอบที่ 4-19 การรักษาแบบ conventional

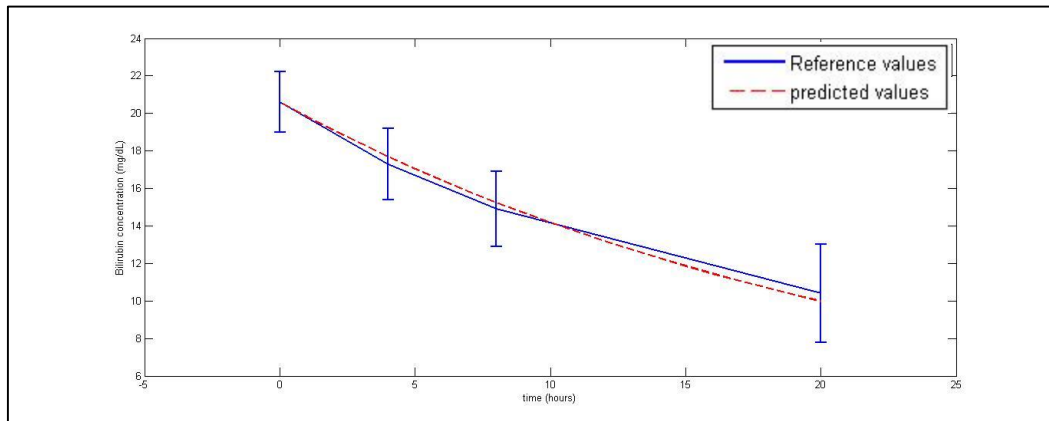
4.5.2 Comparison of intensive light-emitting diode and intensive compact fluorescent phototherapy in non-hemolytic jaundice [4]

ในรายงานวิจัยฉบับนี้ได้แบ่งการทดลองออกเป็น 2 การทดลอง คือ การรักษาด้วย intensive compact fluorescent tube (CFT) 40-60 $\mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$ และ intensive LED phototherapy 31.8-51 $\mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$ ซึ่งข้อมูลของกลุ่มตัวอย่างที่ทำการศึกษาแสดงในตารางที่ 4-4

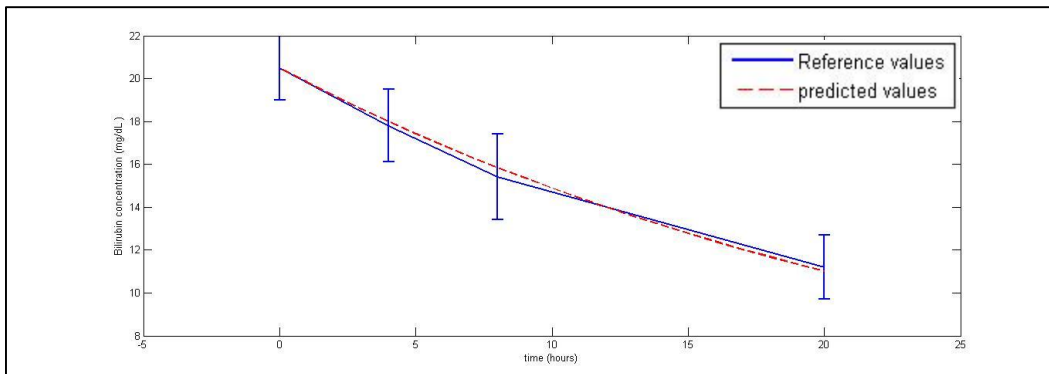
ตารางที่ 4-4 phototherapy parameters

Parameter	Compact Fluorescent Tube	LED
Birth weight (g) (mean \pm SD)	3166 \pm 325	3183 \pm 478
Initial bilirubin level(mg/dL) (mean \pm SD)	20.6 \pm 1.6	20.5 \pm 1.5
Final bilirubin level(mg/dL) (mean \pm SD)	10.4 \pm 2.4	11.2 \pm 1.5
Treatment time (hours)	20.8 \pm 1.1	20.3 \pm 1

ผลการเปรียบเทียบการทำนายโดยใช้แบบจำลองกับค่าที่รายงานแสดงในภาพประกอบที่ 4-20 และ 4-21 ตามลำดับ



ภาพประกอบที่ 4-20 การรักษาแบบ intensive compact fluorescent tube



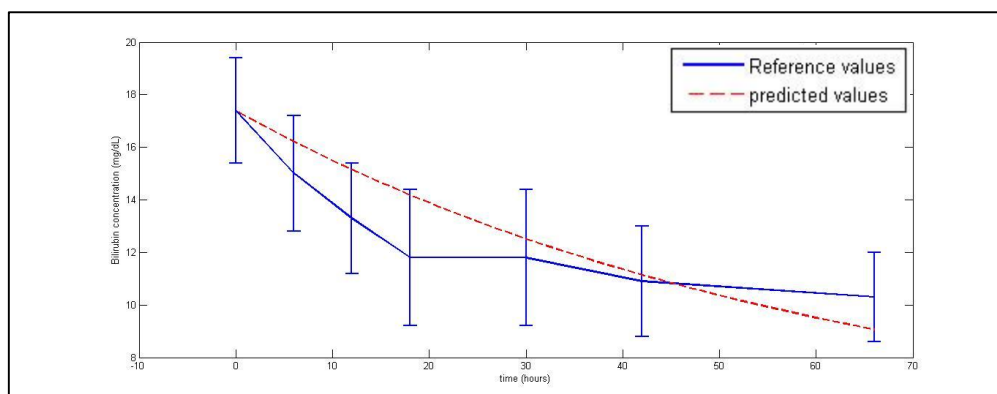
ภาพประกอบที่ 4-21 การรักษาแบบ intensive LED phototherapy

4.5.3 Dermal bilirubin kinetics during phototherapy in term neonates [5]

ในรายงานวิจัยฉบับนี้ได้ทำการรักษาด้วย blue fluorescent tube ใช้ความเข้มแสง $9 \mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$ โดยที่พารามิเตอร์ต่างๆแสดงในตารางที่ 4-5 ผลการทำนายระดับ bilirubin ถูกนำมาเปรียบเทียบกับระดับอ้างอิงที่รายงานในบทความแสดงในภาพประกอบที่ 4-22

ตารางที่ 4-5 phototherapy parameters

Parameter	Compact Fluorescent Tube
Birth weight (g) (mean \pm SD)	3235 \pm 460
Initial bilirubin level(mg/dL) (mean \pm SD)	17.4 \pm 2.0
Final bilirubin level(mg/dL) (mean \pm SD)	10.3 \pm 1.7
Treatment time (hours)	66



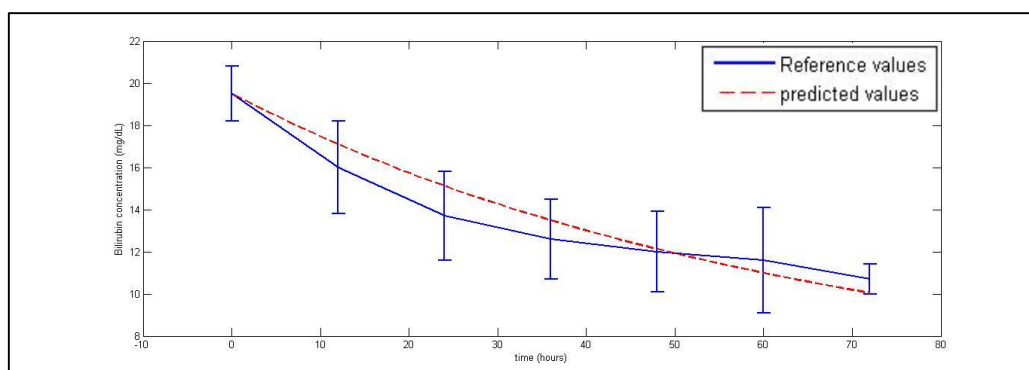
ภาพประกอบที่ 4-22 ผลการเปรียบเทียบระหว่างค่าอ้างอิงกับค่าที่ทำนายได้ในกรณีการรักษา

4.5.4 Effect of White Plastic Cover around the Phototherapy Unit on Hyperbilirubinemia in Full Term Neonates [6]

ในรายงานวิจัยฉบับนี้ได้แบ่งการทดลองออกเป็น 2 การทดลอง คือ 1. การรักษา cover group ที่ใช้ความเข้มแสงมากกว่า $25 \mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$ และ 2. control group รักษาด้วยความเข้มแสง $6-12 \mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$ ซึ่งในการศึกษานี้ได้ทำการศึกษาในส่วนของ cover group เพียงอย่างเดียวเนื่องจากระดับ bilirubin ของ control group มีการเพิ่มขึ้นในช่วงทำยาๆ และทำการรักษามากกว่า 72 ชั่วโมง จึงตัดออกจากกรวิเคราะห์ โดยพารามิเตอร์แสดงในตารางที่ 4-6 และผลการทำนายของแบบจำลองถูกนำมาเปรียบเทียบกับค่าที่รายงานในบทความ แสดงในภาพประกอบที่ 4-23

ตารางที่ 4-6 phototherapy parameters

Parameter	Compact Fluorescent Tube
Birth weight (g) (mean \pm SD)	3082 \pm 362
Initial bilirubin level(mg/dL) (mean \pm SD)	19.5 \pm 1.3
Final bilirubin level(mg/dL) (mean \pm SD)	10.7 \pm 0.7
Treatment time (hours)	72



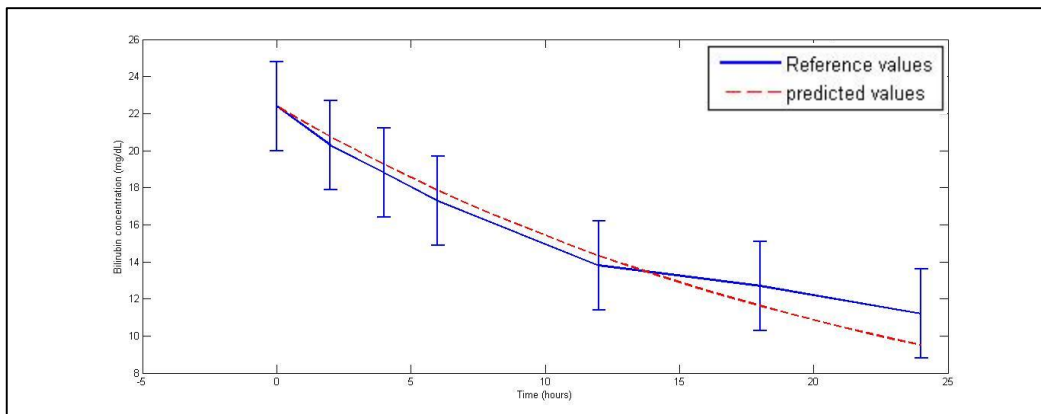
ภาพประกอบที่ 4-23 ผลการเปรียบเทียบระหว่างค่าอ้างอิงกับค่าที่ทำนายได้ในกรณีการรักษา

4.5.5 High-intensity phototherapy for the treatment of severe nonhaemolytic neonatal hyperbilirubinemia [7]

ในรายงานวิจัยฉบับนี้ได้ทำการทดลองการรักษาด้วยความเข้มแสงมากกว่า 30 $\mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$ ในการศึกษานี้ได้ทำการศึกษาในส่วนของ 24 ชั่วโมงหลังจากทำการรักษา โดยพารามิเตอร์แสดงในตารางที่ 4-7 และผลการทำนายจากแบบจำลองถูกนำมาเปรียบเทียบกับค่าอ้างอิงแสดงในภาพประกอบที่ 4-24

ตารางที่ 4-7 phototherapy parameters

Parameter	Compact Fluorescent Tube
Birth weight (g) (mean \pm SD)	3161 \pm 466.5
Initial bilirubin level(mg/dL) (mean \pm SD)	22.4 \pm 2.4
Final bilirubin level(mg/dL) (mean \pm SD)	11.2 \pm 2.4
Treatment time (hours)	24



ภาพประกอบที่ 4-24 ผลการเปรียบเทียบระหว่างค่าที่วัดได้กับค่าที่ทำนายได้

เมื่อทำการทดสอบปรับพารามิเตอร์ภายในแบบจำลอง โดยใช้ชุดข้อมูลดังที่กล่าวมาข้างต้น เพื่อหาวิธีที่จะปรับปรุงพารามิเตอร์ให้เข้าใกล้ค่าอ้างอิงมากที่สุด ซึ่งผลการ tuning พบว่า แบบจำลองที่สามารถใช้ในการทำนายสามารถอธิบายด้วยสมการที่ (4-11) และ (4-12)

$$\hat{\mathbf{A}} = \begin{bmatrix} -(K_{12} + E + \sigma) & (K_{21} + x) \\ K_{12} & -(K_{21}) \end{bmatrix}, \quad (4-11)$$

$$\hat{\mathbf{B}} = [1 \ 0]^T, \quad \hat{\mathbf{C}} = [1 \ 0], \quad \hat{\mathbf{D}} = [0].$$

$$\hat{\mathbf{A}} = \begin{bmatrix} -0.01236 + \sigma & 0.00412 \\ 0.00458 & -0.002889 \end{bmatrix}, \quad (4-12)$$

$$\hat{\mathbf{B}} = [1 \ 0]^T, \quad \hat{\mathbf{C}} = [1 \ 0], \quad \hat{\mathbf{D}} = [0]$$

เมื่อ $K_{12}=0.004580676$, $K_{21}=0.002889575$, $E=0.007788183$ และ $x=0.001238037$

x คือ พารามิเตอร์ที่ได้จากการทดสอบ พบว่า พารามิเตอร์ σ คือ พารามิเตอร์ที่ใช้ในการปรับปรุงแบบจำลอง

เพื่อให้สอดคล้องกับการทำนายระดับของ bilirubin ซึ่งได้มาจากความสัมพันธ์ของ ความเข้มแสง (light intensity) ต่อ น้ำหนักแรกคลอด (birth weight) จากนั้นนำแบบจำลองมาใช้ในการตรวจสอบความถูกต้องของแบบจำลองโดยทำนายด้วยชุดข้อมูลที่แตกต่างออกไป แสดงดังต่อไปนี้

4.6 การตรวจสอบความถูกต้องของแบบจำลอง

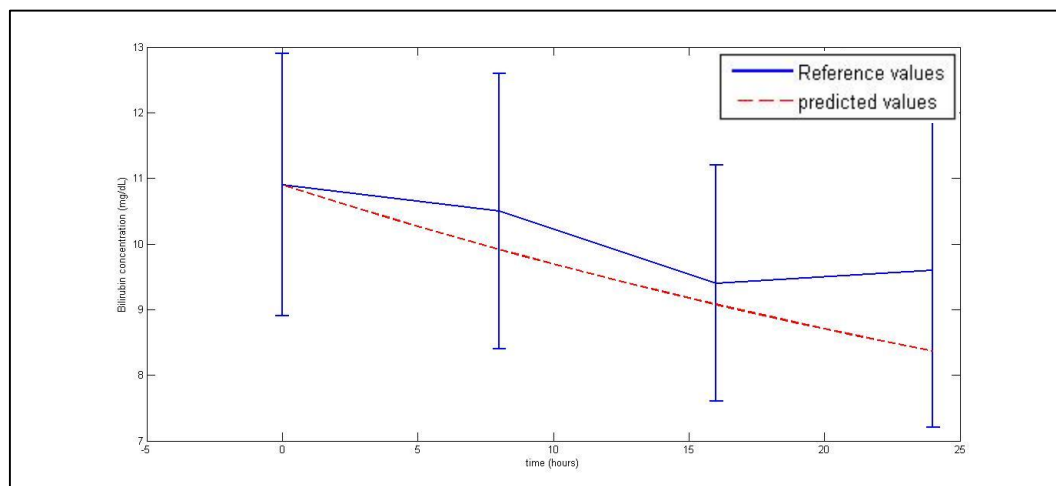
การตรวจสอบความถูกต้องของแบบจำลองที่ใช้ในผลการทำนายระยะเวลาที่ใช้ในการรักษาทารกตัวเหลืองด้วยวิธี phototherapy นำมาเปรียบเทียบกับค่าที่ได้จากรายงานวิจัยทางการแพทย์ประกอบด้วย

4.6.1 Efficacy of new microprocessed phototherapy system with five high intensity light emitting diodes(Super LED) [8]

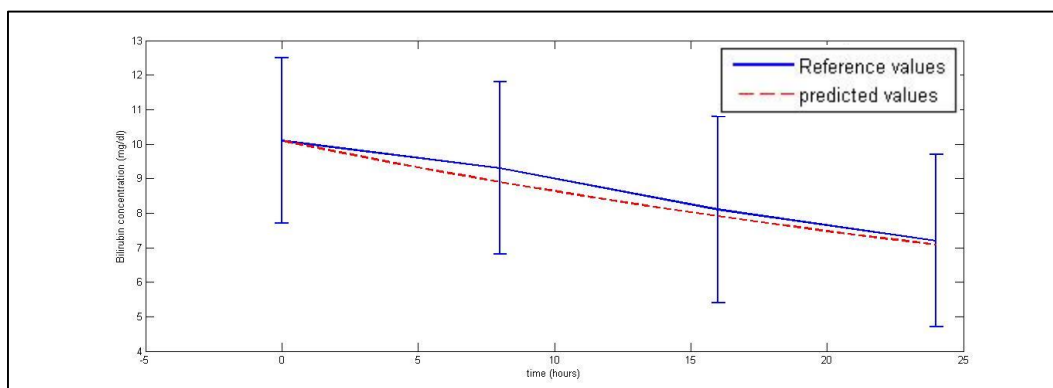
ในรายงานวิจัยฉบับนี้ได้แบ่งการทดลองออกเป็น 2 การทดลอง คือ 1.การรักษาด้วย LED ที่ใช้ความเข้มแสง $37 \pm 9 \mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$ และ 2. การรักษาด้วย halogen group ที่ความเข้มแสง $21 \pm 6 \mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$ โดยพารามิเตอร์แสดงในตารางที่ 4-8 ผลการทำนายได้ถูกนำไปเปรียบเทียบกับระดับ bilirubin จากการทดสอบ T-test พบว่าค่าที่ทำนายได้กับค่าอ้างอิงไม่พบความแตกต่างทางสถิติในกรณีที่ใช้ LED (p-value = 0.25) และ Halogen (p-value = 0.7) ดังแสดงในภาพประกอบที่ 4-25 และ 4-26

ตารางที่ 4-8 phototherapy parameters

Parameter	LED	Halogen
Birth weight (g) (mean \pm SD)	1965 \pm 597	2032 \pm 483
Initial bilirubin level(mg/dL) (mean \pm SD)	10.1 \pm 2.4	10.9 \pm 2.0
Final bilirubin level(mg/dL) (mean \pm SD)	7.2 \pm 2.5	9.6 \pm 2.4
Treatment time (hours)	24	24



ภาพประกอบที่ 4-25 ผลการเปรียบเทียบระหว่างค่าอ้างอิงกับค่าที่ทำนายได้ในกรณีการรักษาโดยใช้หลอด halogen (p-value = 0.7)



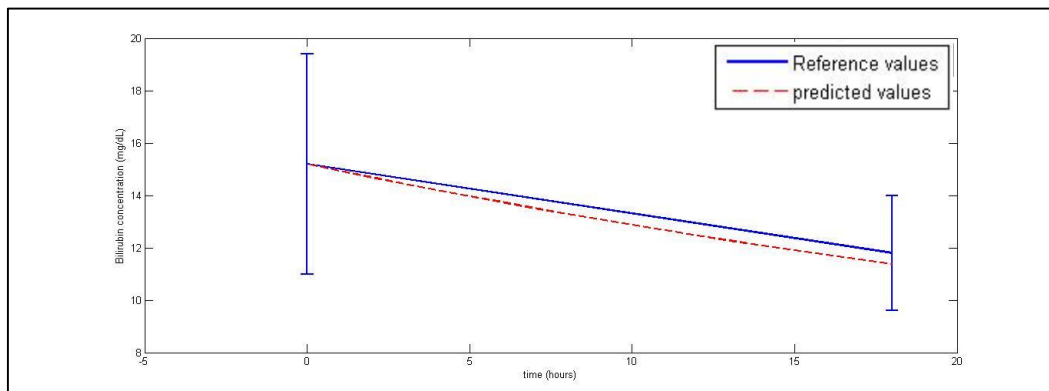
ภาพประกอบที่ 4-26 ผลการเปรียบเทียบระหว่างค่าอ้างอิงกับค่าที่ทำนายได้ในกรณีการรักษาโดยใช้หลอด super LED (p-value = 0.25)

4.6.2 Randomized controlled trial of light-emitting diode phototherapy [9]

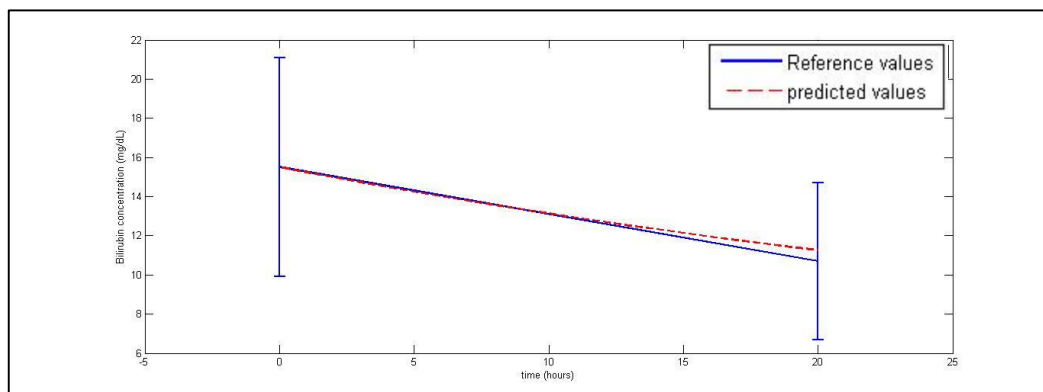
ในรายงานวิจัยฉบับนี้ได้แบ่งการทดลองออกเป็น 2 การทดลอง คือ 1.การรักษาด้วย LED ที่ใช้ความเข้มแสง $41.4 \pm 3.0 \mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$ และ 2.การรักษาด้วย special blue fluorescent ที่ความเข้มแสง $40.6 \pm 2.4 \mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$ โดยพารามิเตอร์แสดงในตารางที่ 4-9 ผลการทำนายได้ถูกนำไปเปรียบเทียบกับระดับ bilirubin แสดงในภาพประกอบที่ 4-27 และ 4-28 ตามลำดับ จากการทดสอบ T-test พบว่า ค่าที่ทำนายได้กับค่าอ้างอิงไม่พบความแตกต่างทางสถิติในกรณีที่ใช้ LED (p-value = 0.6) และ special blue fluorescent (p-value = 0.9)

ตารางที่ 4-9 phototherapy parameters

Parameter	LED	Special blue fluorescent
Birth weight (g) (mean \pm SD)	3227 \pm 403	3425 \pm 599
Initial bilirubin level(mg/dL) (mean \pm SD)	15.5 \pm 5.6	15.2 \pm 4.2
Final bilirubin level(mg/dL) (mean \pm SD)	11.8 \pm 2.2	10.7 \pm 4.0
Treatment time (hours)	15.3 \pm 3.6	14.2 \pm 3.9



ภาพประกอบที่ 4-27 ผลการเปรียบเทียบระหว่างค่าอ้างอิงกับค่าที่ทำนายได้ในกรณีการรักษาโดยใช้หลอด BB (p-value = 0.9)



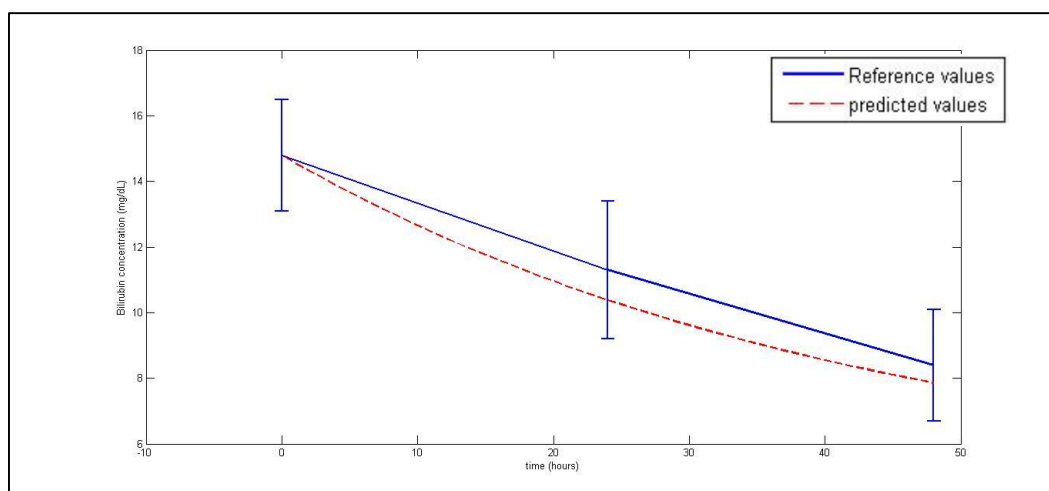
ภาพประกอบที่ 4-28 ผลการเปรียบเทียบระหว่างค่าอ้างอิงกับค่าที่ทำนายได้ในกรณีการรักษาโดยใช้หลอด LED (p-value = 0.6)

4.6.3 Effectiveness of Double-surface Intensive Phototherapy in Neonatal Hyperbilirubinemia with G6PD Deficiency [10]

รายงานวิจัยฉบับนี้ได้แบ่งออกเป็น 2 การทดลอง คือ 1.การใช้ single-surface intensive phototherapy (SsIPT) group ที่ใช้ความเข้มแสง $32.7 \pm 2.6 \mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$ และ 2.การใช้ double-surface intensive phototherapy (DsIPT) group ที่ความเข้มแสง $33.7 \pm 1.6 \mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$ ในการศึกษานี้จะทำการศึกษาเฉพาะในส่วนของการศึกษาของ single-surface intensive phototherapy เนื่องจากในกรณีของ double-surface intensive phototherapy ไม่สามารถแสดงนัยสำคัญทางสถิติได้ โดยพารามิเตอร์แสดงในตารางที่ 4-10 ผลการทำนายได้ถูกนำไปเปรียบเทียบกับระดับ bilirubin แสดงในภาพประกอบที่ 4-29 จากการทดสอบ T-test พบว่า ค่าที่ทำนายได้กับค่าอ้างอิงไม่พบความแตกต่างทางสถิติ (p-value = 0.2)

ตารางที่ 4-10 phototherapy parameters

Parameter	SsIPT
Birth weight (g) (mean \pm SD)	3105 \pm 293.6
Initial bilirubin level(mg/dL) (mean \pm SD)	14.8 \pm 1.7
Final bilirubin level(mg/dL) (mean \pm SD)	8.4 \pm 1.7
Treatment time (hours)	48



ภาพประกอบที่ 4-29 ผลการเปรียบเทียบระหว่างค่าอ้างอิงกับค่าที่ทำนายได้ในกรณีการรักษา
(p-value = 0.2)

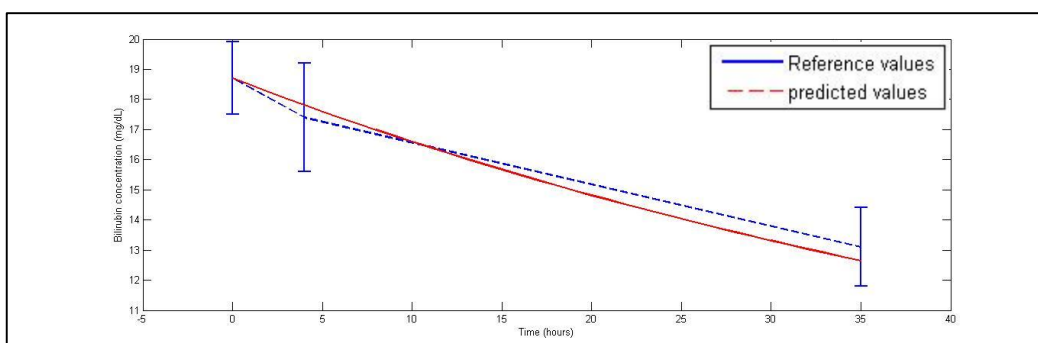
4.6.4 Comparison of light emitting diode phototherapy and double standard conventional phototherapy for nonhemolytic neonatal hyperbilirubinemia [11]

ในรายงานวิจัยฉบับนี้ได้แบ่งการทดลองออกเป็น 2 การทดลอง คือ 1.การรักษาด้วย double standard conventional phototherapy ที่ใช้ความเข้มแสง 18.7.4 \pm 0.8 μ W/cm²/nm และ 2.การรักษาด้วย light emitting diode phototherapy ที่ความเข้มแสง 30.1 \pm 5.5 μ W/cm²/nm โดยพารามิเตอร์แสดงในตารางที่ 4-11 ผลการทำนายได้ถูกนำไปเปรียบเทียบกับระดับbilirubin แสดงในภาพประกอบที่ 4-30 และ 4-31 ตามลำดับ

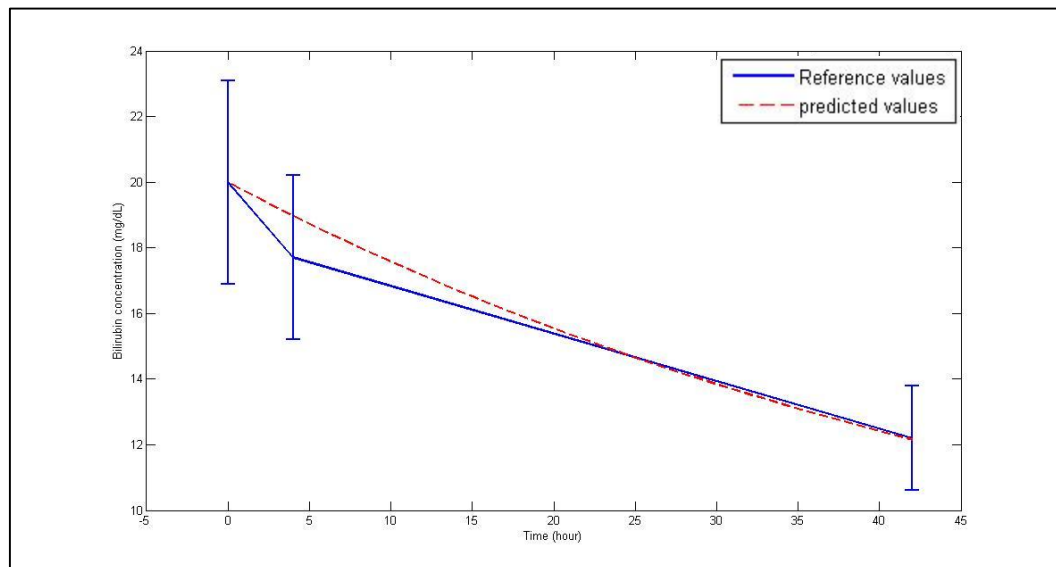
จากการทดสอบ T-test พบว่า ค่าที่ทำนายได้กับค่าอ้างอิงไม่พบความแตกต่างทางสถิติในกรณีที่ใช้ double standard conventional phototherapy (p-value = 0.25) และ light emitting diode phototherapy (p-value = 0.27)

ตารางที่ 4-11 phototherapy parameters

Parameter	Double standard conventional phototherapy	Light emitting diode phototherapy
Birth weight (g) (mean \pm SD)	3064 \pm 416	3011 \pm 453
Initial bilirubin level(mg/dL) (mean \pm SD)	18.7 \pm 1.2	20 \pm 3.1
Final bilirubin level(mg/dL) (mean \pm SD)	13.1 \pm 1.3	12.2 \pm 1.6
Treatment time (hours)	26.6 \pm 9.3	27.5 \pm 15



ภาพประกอบที่ 4-30 Double standard conventional phototherapy (p-value = 0.25)



ภาพประกอบที่ 4-31 Light emitting diode phototherapy (p-value = 0.27)

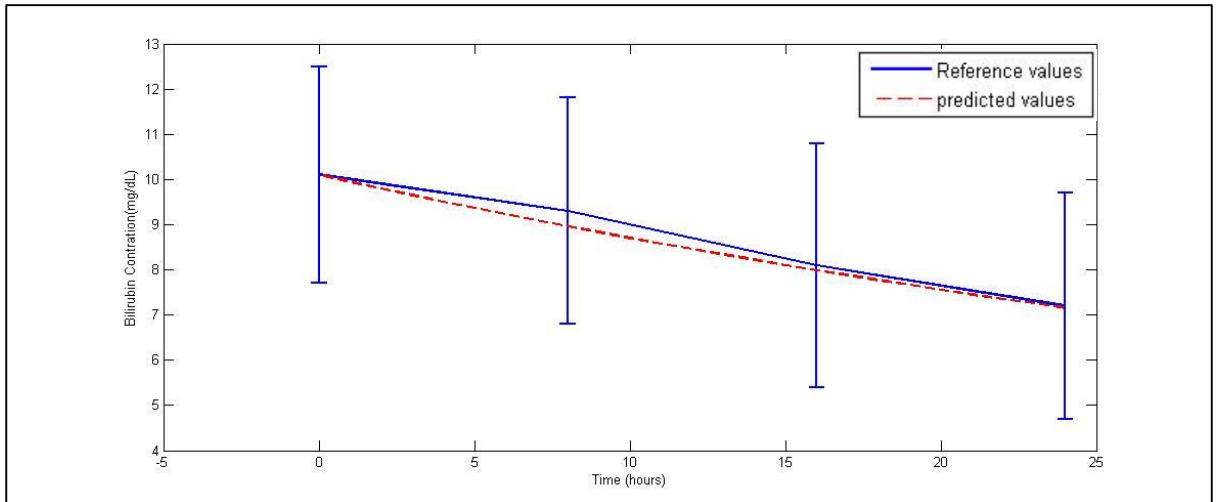
จากการวิเคราะห์พารามิเตอร์ σ ถูกใช้ในการปรับปรุงแบบจำลองเพื่อให้สอดคล้องกับการทำนายระดับของ bilirubin ซึ่งได้มาจากความสัมพันธ์ของ ความเข้มแสง(light intensity) ต่อ น้ำหนักแรกคลอด (birth weight) พบว่าหนึ่งในปัจจัยของการรักษาโดยวิธี phototherapy คือ พื้นที่ผิวของทารก ซึ่งความสัมพันธ์ของพื้นที่ผิวสามารถอธิบายได้ด้วยสมการที่ (4-13) [12]

$$Body\ surface\ area\ (m^2) = \sqrt{\frac{height(cm) \times weight(kg)}{3600}} \quad (4-13)$$

จากการวิเคราะห์สมการที่ (4-13) พบว่า พื้นที่ผิวของทารกนั้นขึ้นกับส่วนสูงและ น้ำหนัก ในงานวิจัยนี้ได้ใช้ข้อมูลที่ได้จากรายงานการวิจัยทางการแพทย์ ซึ่งในรายงานการวิจัยไม่ได้รายงานส่วนสูงของทารก รายงานเพียงน้ำหนักเท่านั้นซึ่งน้ำหนักที่รายงานเป็นน้ำหนักแรกคลอด ดังนั้นทางผู้วิจัยจึงทำการสืบค้นข้อมูลสถิติความสูงเฉลี่ยของทารกแรกเกิดซึ่งมีค่าประมาณ 50 เซนติเมตร สำหรับเด็กทารกที่มีน้ำหนักประมาณ 3 กิโลกรัม [13] ดังนั้น จึงนำค่าเฉลี่ยมาใช้ในการคำนวณหาพื้นที่ผิวซึ่งถูกนำไปใช้แทนพารามิเตอร์ σ ซึ่งสามารถอธิบายในสมการที่ (4-14) และผลการทดลองแสดงดังหัวข้อต่อไป

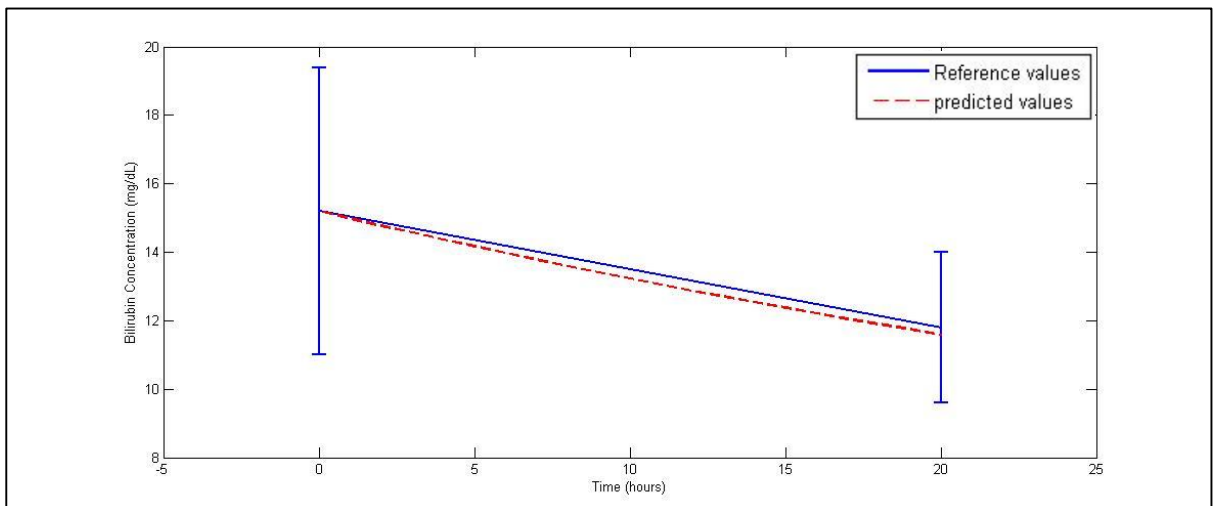
$$\sigma = \frac{irradiance}{Body\ surface\ area} \quad (4-14)$$

4.6.5 การเปรียบเทียบกับบทความ Efficacy of new microprocessed phototherapy system with five high intensity light emitting diodes (Super LED) [8] แสดงในภาพประกอบที่ 4-32

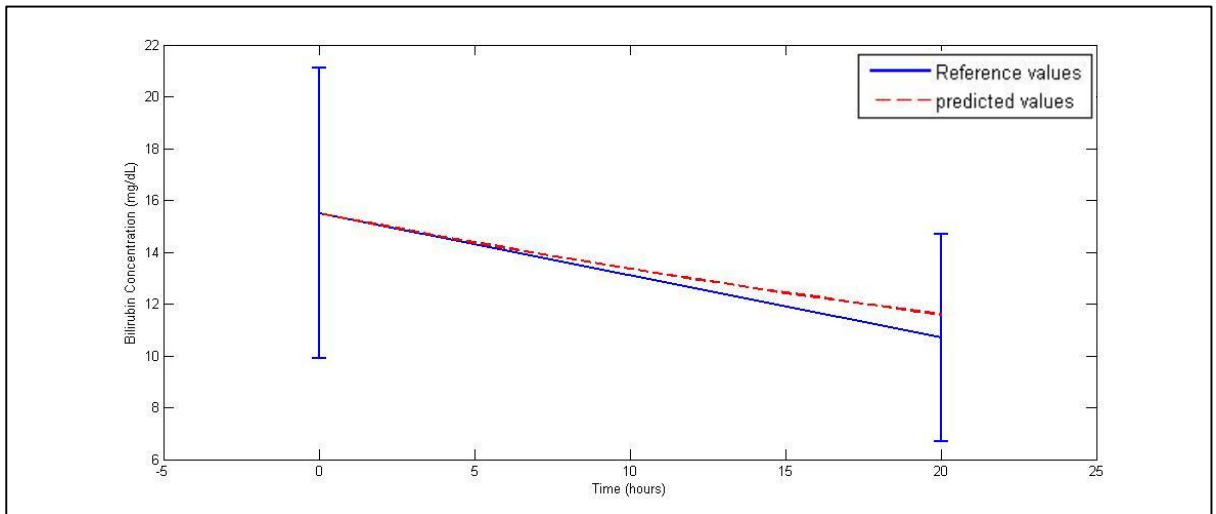


ภาพประกอบที่ 4-32 ผลการเปรียบเทียบระหว่างค่าอ้างอิงกับค่าที่ทำนายได้ในกรณีที่รักษาโดยใช้ หลอด super LED

4.6.6 ผลการเปรียบเทียบกับบทความ Randomized controlled trial of light-emitting diode phototherapy [9] แสดงในภาพประกอบที่ 4-33 และ 4-34

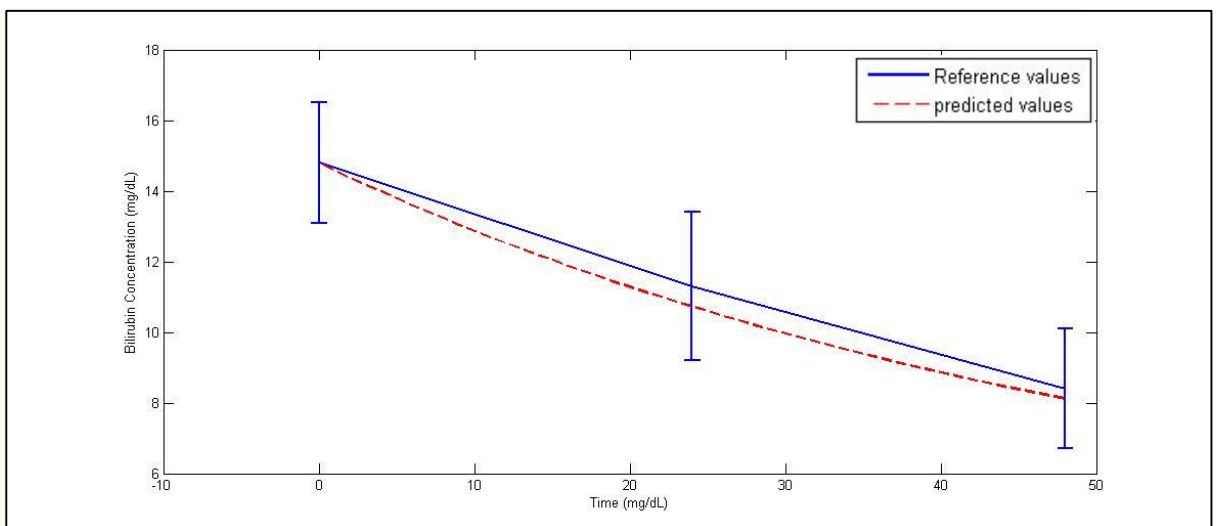


ภาพประกอบที่ 4-33 ผลการเปรียบเทียบระหว่างค่าอ้างอิงกับค่าที่ทำนายได้ในกรณีที่รักษาโดยใช้ หลอด BB



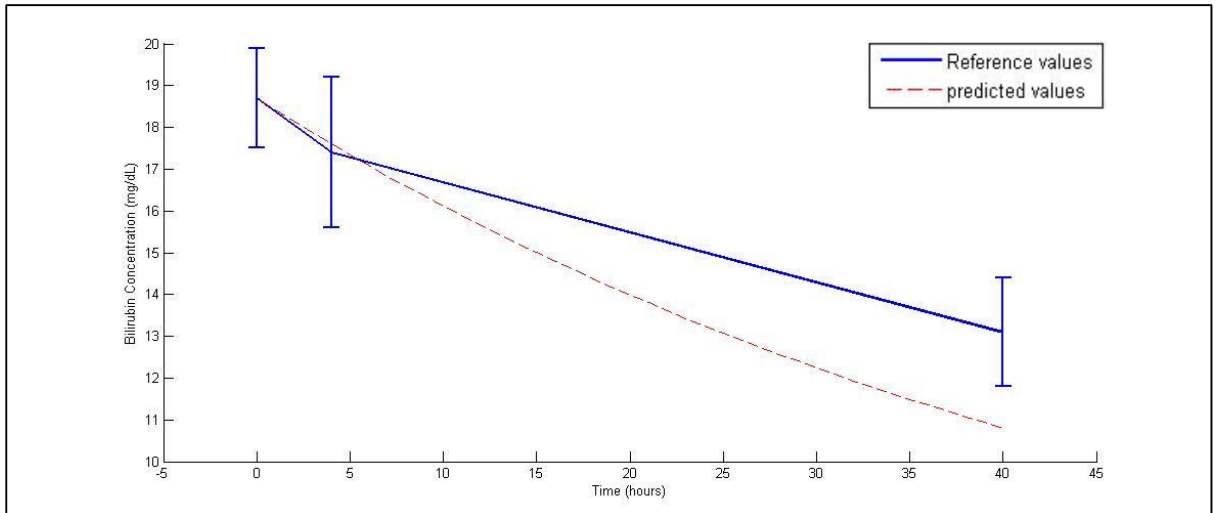
ภาพประกอบที่ 4-34 ผลการเปรียบเทียบระหว่างค่าอ้างอิงกับค่าที่ทำนายได้ในกรณีที่รักษาโดยใช้ หลอด LED

4.6.7 ผลการเปรียบเทียบกับบทความ Effectiveness of Double-surface Intensive Phototherapy in Neonatal Hyperbilirubinemia with G6PD Deficiency [10] แสดงในภาพประกอบที่ 4-35

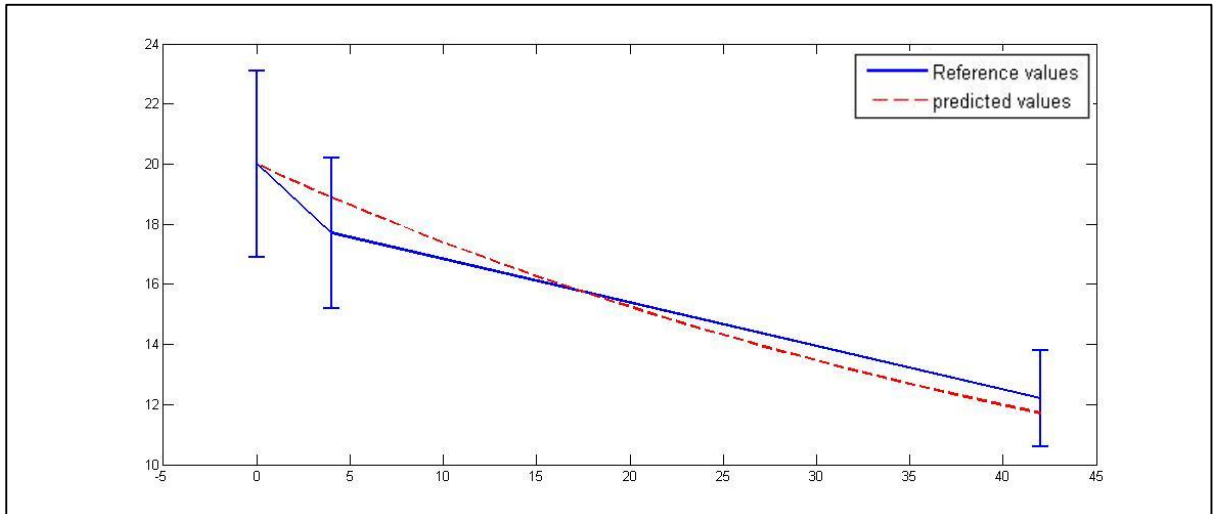


ภาพประกอบที่ 4-35 ผลการเปรียบเทียบระหว่างค่าอ้างอิงกับค่าที่ทำนายได้ในกรณีที่รักษา single-surface intensive phototherapy

4.6.8 ผลการเปรียบเทียบกับบทความ Comparison of light emitting diode phototherapy and double standard conventional phototherapy for nonhemolytic neonatal hyperbilirubinemia [11] แสดงในภาพประกอบที่ 4-36 และ 4-37



ภาพประกอบที่ 4-36 Double standard conventional phototherapy



ภาพประกอบที่ 4-37 Light emitting diode phototherapy

จากนั้นได้ทำการทดสอบความแตกต่างของผลการทำนายในกรณีที่ใช้พารามิเตอร์ $\sigma = \frac{\text{irradiance}}{\text{Body surface area}}$ และ $\sigma = \frac{\text{irradiance}}{\text{Birth weight}}$ โดยใช้ T-test ซึ่งผลการทดสอบแสดงในตารางที่ 4-12

ตารางที่ 4-12 การเปรียบเทียบความแตกต่างของผลการทำนายระหว่างแบบจำลองที่ใช้ body surface area และ birth weight

งานวิจัย	P- value
Efficacy of new microprocessed phototherapy system with five high intensity light emitting diodes (Super LED)	0.18
Randomized controlled trial of light-emitting diode phototherapy	0.12
- BB	0.029
- LED	
Comparison of light emitting diode phototherapy and double standard conventional phototherapy for nonhemolytic neonatal hyperbilirubinemia	
- DSCP	0.33
- LED	0.33
Effectiveness of Double-surface Intensive Phototherapy in Neonatal Hyperbilirubinemia with G6PD Deficiency	0.19

จากผลการเปรียบเทียบความแตกต่างของผลการทำนายระหว่างแบบจำลองที่ใช้ body surface area และ birth weight พบว่า ไม่มีความแตกต่างทางสถิติ แต่ในงานวิจัยนี้จะเลือกใช้ $\sigma = \frac{\text{irradiance}}{\text{Birth weight}}$ เนื่องจากเป็นค่าที่สามารถอ้างอิงได้จากข้อมูลที่มี ในขณะที่การใช้ body surface area เป็นการคำนวณโดยใช้ส่วนสูงของทารกซึ่งไม่ได้มีการรายงานในบทความวิจัย ค่าที่ใช้จึงเป็นค่าที่ได้จากการประมาณจากฐานข้อมูลทางสถิติ ดังนั้นการเลือกใช้ birth weight จึงมีความเหมาะสมสำหรับการสร้างแบบจำลองในงานวิจัยนี้ และสามารถที่จะพัฒนาความแม่นยำของแบบจำลองเพิ่มขึ้นได้

เอกสารอ้างอิง

- [1] P. D. Berk, R. B. Howe, J. R. Bloomer, and N. I. Berlin, "Studies of bilirubin kinetics in normal adults," *Journal of Clinical Investigation*, vol. 48, no. 11, pp. 2176–2190, Nov. 1969.
- [2] R. F. Brown and K. R. Godfrey, "Problems of determinacy in compartmental modeling with application to Bilirubin Kinetics," *Mathematical Biosciences*, vol. 40, no. 3–4, pp. 205–224, Aug. 1978.
- [3] A. Karadag, A. Yesilyurt, S. Unal, I. Keskin, H. Demirin, N. Uras, U. Dilmen, and M. M. Tatli, "A chromosomal-effect study of intensive phototherapy versus conventional phototherapy in newborns with jaundice," *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, vol. 676, no. 1–2, pp. 17–20, May 2009.
- [4] S. Takcı, S. Yiğit, G. Bayram, A. Korkmaz, and M. Yurdakök, "Comparison of intensive light-emitting diode and intensive compact fluorescent phototherapy in non-hemolytic jaundice," *Turk. J. Pediatr.*, vol. 55, no. 1, pp. 29–34, Feb. 2013.
- [5] H. Ozkan, H. Oren, N. Duman, and M. Duman, "Dermal bilirubin kinetics during phototherapy in term neonates," *Acta Paediatr.*, vol. 92, no. 5, pp. 577–581, May 2003.
- [6] H. Babaei, A.-A. Alipour, M. Hemmati, M. Ghaderi, and M. Rezaei, "Effect of White Plastic Cover around the Phototherapy Unit on Hyperbilirubinemia in Full Term Neonates," *Iran J Pediatr*, vol. 23, no. 2, pp. 143–148, Apr. 2013.
- [7] M. de Carvalho, C. C. Mochdece, C. A. M. Sá, and M. E. L. Moreira, "High-intensity phototherapy for the treatment of severe nonhaemolytic neonatal hyperbilirubinemia," *Acta Paediatr.*, vol. 100, no. 4, pp. 620–623, Apr. 2011.
- [8] B. M. R. Martins, M. de Carvalho, M. E. L. Moreira, and J. M. A. Lopes, "Efficacy of new microprocessed phototherapy system with five high intensity light emitting diodes (Super LED)," *Jornal de Pediatria*, vol. 83, no. 3, pp. 253–258, Jun. 2007.
- [9] M. J. Maisels, E. A. Kring, and J. DeRidder, "Randomized controlled trial of light-emitting diode phototherapy," *J Perinatol*, vol. 27, no. 9, pp. 565–567, Sep. 2007.

- [10] P. Boonyarittipong, W. Kriangburapa, and K. Booranavanich, "Effectiveness of double-surface intensive phototherapy versus single-surface intensive phototherapy for neonatal hyperbilirubinemia," *J Med Assoc Thai*, vol. 91, no. 1, pp. 50–55, Jan. 2008.
- [11] N. URAŞ, A. KARADAĞ, A. TONBUL, M. KARABEL, G. DOĞAN, and M. M. TATLI, "Comparison of light emitting diode phototherapy and double standard conventional phototherapy for nonhemolytic neonatal hyperbilirubinemia," *TURKISH JOURNAL OF MEDICAL SCIENCES*, vol. 2009, no. 39, pp. 337–341.
- [12] R. D. Mosteller, "Simplified calculation of body-surface area," *N. Engl. J. Med.*, vol. 317, no. 17, p. 1098, Oct. 1987.
- [13] *Lexi-Comp's Pediatric Dosage Handbook with International Trade Names Index Including Neonatal Dosing, Drug Administration, & Extemporaneous Preparations*. Lexi-Comp Inc, 2010.

บทที่ 5

วิจารณ์การทดลอง

รายงานวิจัยฉบับนี้เป็นการศึกษาองค์ความรู้ต่างๆ เพื่อนำมาใช้ในการสร้างแบบจำลองเพื่อใช้ในการทำนายระยะเวลาที่ใช้ในการรักษาทารกตัวเหลืองด้วยวิธี phototherapy ประกอบด้วย พื้นฐานทางสรีรวิทยา พยาธิวิทยา เกสซัชจลนศาสตร์ และวิศวกรรมไฟฟ้า เป็นการนำองค์ความรู้มาใช้ในการแก้ปัญหาในการทำนายระยะเวลาที่ใช้ในการรักษาทารกตัวเหลือง ซึ่งถือได้ว่ายังคงเป็นปัญหาที่ยังไม่สามารถจัดการได้จนถึงปัจจุบัน

งานวิจัยนี้เริ่มจากการทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวกับการจัดการทางคลินิกสำหรับการรักษาทารกตัวเหลือง ซึ่งรายงานวิจัยทางการแพทย์ส่วนใหญ่เป็นการนำเสนอ แนวทางที่ใช้ในการรักษา (medical guideline) การวัดระดับ bilirubin โดยเฉพาะในส่วนของการรักษา เป็นการศึกษาเกี่ยวกับการเปรียบเทียบผลการรักษาภายใต้แหล่งกำเนิดแสงที่แตกต่างกัน จากผลการทบทวนวรรณกรรมพบว่าถึงแม้ว่างานวิจัยทางศึกษารักษาด้วยวิธี phototherapy แต่ก็ยังไม่มี การศึกษาด้านการจัดการ (clinical management) สำหรับการรักษาทารกที่เหมาะสม ดังนั้นจึงทำให้พัฒนาการในหัวข้อนี้จึงขาดตอนไป

ดังนั้นทางผู้วิจัยจึงได้ทำการศึกษาแบบย้อนกลับไปหาจุดเริ่มต้นของการอธิบาย การเปลี่ยนแปลงของ bilirubin ในสภาวะปกติถูกอธิบายโดยใช้แบบจำลอง compartment model ซึ่งเป็นการอธิบายการเปลี่ยนความเข้มข้นของ bilirubin โดยจำลองสถานการณ์ด้วยการฉีด bilirubin สังเคราะห์เข้าไปในสัตว์ทดลองแล้วทำการวัด ณ จุดต่างๆ แบบจำลองชนิดนี้สามารถอธิบายความสัมพันธ์ภายในแต่ละ compartment โดยใช้สมการผลต่าง (differential equation) และสามารถคำนวณหาระดับความเข้มข้น ณ ตำแหน่งต่างๆ ในการศึกษาแบบจำลองที่อธิบาย การเปลี่ยนแปลงของ bilirubin (bilirubin kinetic model) นั่นคือ 4 compartment model ซึ่งประกอบด้วย plasma extravascular liver และ gut

แบบจำลองแบบ compartment model สามารถคำนวณหาระดับความเข้มข้นของสาร ณ compartment ต่างๆ ด้วยระเบียบวิธีเชิงตัวเลข (numerical method) ในการคำนวณ

นั่นหมายถึงการที่แบบจำลองมีจำนวน compartment หรือ อัตราการเปลี่ยนแปลงระหว่าง compartment มากเท่าไร ความซับซ้อนในการคำนวณก็จะเพิ่มขึ้นตามจำนวนพารามิเตอร์ที่เพิ่มขึ้นมา ดังนั้นการลดความซับซ้อนของแบบจำลองจึงเป็นเรื่องที่ต้องพิจารณา เพื่อให้แบบจำลองมีความซับซ้อนที่น้อยลง ทำให้พารามิเตอร์ในแบบจำลองสามารถสะท้อนความหมายทางกายภาพได้ดีสามารถปรับแต่งให้เข้ากับเงื่อนไขแวดล้อมได้ง่ายขึ้นในอนาคตและทำให้คำนวณง่ายขึ้น

ผู้วิจัยได้ทำการลดความซับซ้อนของแบบจำลองโดยใช้วิธีการรวม compartment ที่มีลำดับการทำงานที่ใกล้เคียงกันเข้าด้วยกัน นั่นคือ การรวม compartment liver กับ gut เข้าด้วยกัน ซึ่งวิธีนี้เป็นการรวม compartment และทำการประมาณค่าพารามิเตอร์ใหม่เพื่อให้ระดับความเข้มข้นใน compartment plasma มีค่าใกล้เคียงกัน โดยเน้นในส่วนช่วงเวลาเนื่องจากต้องการทำนายระยะเวลาในการรักษา ซึ่งผลการทดลองรวม compartment พบว่า ระดับความเข้มข้นของ bilirubin ใน compartment plasma นั้นมีตำแหน่งของเวลาของค่าสูงสุดใกล้เคียงกัน ในขณะที่ค่าสูงสุดของ bilirubin ของแบบจำลองทั้งสองมีความแตกต่างกันเล็กน้อย เนื่องมาจากการประมาณค่าพารามิเตอร์ในแบบจำลองที่ทำการรวม compartment ไม่สามารถจะหาค่าที่ใกล้เคียงกว่านี้ได้ซึ่งถือเป็นข้อจำกัดของวิธีนี้ รวมไปถึงวิธีรวม compartment ไม่สามารถทำการรวมให้เหลือ 2 compartment ได้เนื่องจากไม่สามารถที่จะประมาณพารามิเตอร์ให้มีค่าใกล้เคียงกับแบบจำลองต้นแบบได้ ดังนั้นทางผู้วิจัยจึงได้หาทางออกในการแก้ปัญหาเพื่อทำการปรับปรุงแบบจำลองให้เหมาะสม โดยการใช้วิธี truncated balance realization

ทางผู้วิจัยจึงได้ทำการศึกษากระบวนการลดความซับซ้อนของแบบจำลองด้วยกระบวนการ truncated balance realization โดยทำการแปลงสมการผลต่างที่ใช้อธิบาย compartment model อ้างอิงซึ่งประกอบด้วย 4 สมการ ให้อยู่ในรูปของ state space และทำการคำนวณ Hankel singular values ที่ใช้บ่งบอกถึงระดับความสัมพันธ์ภายในแต่ละ compartment กระบวนการลดรูปทำได้โดยการตัด compartment ที่มีค่า Hankel singular values น้อยๆออกไป การทดลองในขั้นตอนนี้ทางผู้วิจัยได้ตั้งเป้าหมายว่าจะลดจำนวน compartment ให้เป็น 2 compartment model โดยประกอบด้วย plasma และ extravascular เพื่อใช้ในการอธิบายในกลไกการเกิดและการกำจัดของ bilirubin ประกอบด้วยส่วนที่กักเก็บ unconjugated bilirubin และส่วนที่ต้องการการกำจัดทั้ง conjugated bilirubin

จากผลการทดลองในแบบจำลองนี้พบว่า compartment ที่ 1 มีความสำคัญมากที่สุดเนื่องจากมีค่า Hankel singular values สูงที่สุด และตามมาด้วย compartment ที่ 2 จากนั้นได้ทำการวิเคราะห์โดยใช้ bode diagram เพื่อดูว่าผลตอบสนองทั้ง phase และ magnitude เหมือนกันหรือไม่ ซึ่งผลปรากฏว่าในกรณีที่เป็น 2 compartment ให้ผลตอบสนองมีค่าใกล้เคียงกัน ในขณะที่แบบจำลองแบบ 1 compartment มีความแตกต่างอย่างชัดเจน จากการวิเคราะห์ Hankel singular values และ bode diagram จึงสามารถสรุปได้ว่า การใช้แบบจำลอง 2 compartment เหมาะสมในการใช้งานมากที่สุด จากนั้นได้ทำการพิจารณาในโดเมนเวลา โดยใช้การพิจารณาจุด half-life ($t_{1/2} = \frac{\ln 2}{k}$) เมื่อ k คือ ค่าความชันและจุดต่ำสุดที่ใช้วิเคราะห์ (trough point) ในการวิเคราะห์ครั้งนี้กำหนดจุดไว้ที่ 10% ของค่าสูงสุด ซึ่งสองจุดนี้ถูกใช้เป็นจุดที่บ่งชี้โดยสอดคล้องกับลักษณะของ 2 compartment model ที่จะมีความแม่นยำในช่วงท้ายๆ หลังจากค่าสูงสุด แบบจำลองของ Berk และ Brown ถูกนำมาใช้ในการวิเคราะห์ ในขั้นตอนต่อไปเนื่องจากพารามิเตอร์ของทั้งสองแบบจำลองเป็นค่าที่ได้มาจากการทดลองจากคนจริง จากการวิเคราะห์แบบจำลองของ Berk และ Brown โดยเริ่มที่ 3 compartment ในการศึกษาแบบจำลองของ Berk กับแบบจำลองที่ได้ทำการลด compartment พบว่า จุด $t_{1/2}$ ของแบบจำลองที่ทดลองใกล้เคียงกับอ้างอิงของ Berk และจุด trough point จากผลการทดลอง พบว่า เวลาที่ trough point มีค่าประมาณ 12 ชั่วโมง ในขณะที่แบบจำลองที่ได้รับการปรับปรุงนั้นจะช้ากว่าประมาณ 1 ชั่วโมง ในขณะที่ half-life point ของแบบจำลองของ Berk ประมาณ $4 \frac{1}{2}$ ชั่วโมง ในขณะที่แบบจำลองที่ได้รับการปรับปรุงจะถึงจุดอ้างอิงเร็วกว่าประมาณ 20 นาที การศึกษาแบบจำลองของ Brown พบว่า เมื่อทำการเปรียบเทียบจุด trough point มีค่าอยู่ที่ 11 ชั่วโมง ในขณะที่แบบจำลองที่ทำการปรับปรุงช้ากว่า $\frac{1}{2}$ ชั่วโมง และ half-life point สำหรับแบบจำลองที่ปรับปรุงโดยเฉลี่ยนั้นเร็วกว่าแบบจำลองอ้างอิง $\frac{1}{4}$ ชั่วโมง

จากการศึกษาวิธีการสร้างแบบจำลองที่เหมาะสมต่อการทำนายระยะเวลาในการสลายตัวของ bilirubin พบว่า 2 compartment model สามารถใช้ในการสร้างแบบจำลองเพื่อใช้ในการทำนายการสลายตัวของ bilirubin ระหว่างทำการรักษา ด้วยวิธี phototherapy ดังนั้นทางผู้วิจัยได้ทำการศึกษาเพื่อนำไปใช้ในการทำนายระยะเวลาที่ใช้ในการรักษาต่อไป

เมื่อได้ข้อสรุปว่า 2 compartment model สามารถใช้ในการสร้างแบบจำลอง นั้นสามารถใช้งานได้ ทางผู้วิจัยจึงได้ทำการหา key parameter ใหม่ด้วยใช้วิธีการปรับค่าพารามิเตอร์ โดยใช้แบบจำลองแบบ 2 compartment model ที่ได้รับการปรับปรุงจากแบบจำลองของ Berk และ Brown พารามิเตอร์ภายในแบบจำลองจะถูกจัดรูปให้อยู่ในรูปแบบของ state space โดยมี input และ output อยู่ที่ compartment ที่ 1 ในการศึกษาจะใช้ข้อมูลที่ได้จากรายงานวิจัยทางการแพทย์เป็นหลักเนื่องจากข้อจำกัดในเรื่องของข้อมูล ข้อมูลที่นำมาศึกษาประกอบด้วย อายุครรภ์ น้ำหนักแรกคลอด ระดับ bilirubin ก่อนและหลังทำการรักษา ความเข้มข้น และระยะเวลาที่ใช้ในการรักษา

จากนั้นจึงได้นำแบบจำลองที่ผ่านการ optimization ซึ่งถูกอธิบายในสมการที่ (4-11) และ (4-12) พบว่าพารามิเตอร์ที่มีความสำคัญต่อการทำนายของแบบจำลอง คือ พารามิเตอร์ σ จากนั้นได้ทำการปรับค่าพารามิเตอร์ σ เพื่อให้สอดคล้องกับผลการวัดจากรายงานที่ใช้ในการอ้างอิง ซึ่งข้อมูลที่ถูกนำมาใช้ในการอ้างอิงเป็นรายงานวิจัยทางการแพทย์ที่ได้รับการตีพิมพ์ในวารสารวิชาการ ข้อมูลจะแบ่งเป็น สอง กลุ่ม คือ กลุ่มแรกใช้เพื่อการปรับค่าพารามิเตอร์ σ เพื่อให้ค่าที่ทำนายได้มีค่าใกล้เคียงกับค่าอ้างอิงมากที่สุด และ กลุ่มที่สองสำหรับการตรวจสอบความถูกต้องของแบบจำลอง ซึ่งพารามิเตอร์ที่นำมาใช้ในการวิเคราะห์ ประกอบด้วย น้ำหนักแรกคลอด ความเข้มข้นที่ใช้ในการรักษา ระดับ bilirubin ก่อนและหลังทำการรักษา และ ระยะเวลาในการรักษา จากผลการปรับค่า σ ในขั้นแรกพบว่า σ คืออัตราส่วนระหว่างความเข้มข้นกับน้ำหนักแรกคลอด จากนั้นเมื่อนำไปใช้ในการทำนาย พบว่า ผลการทำนายเมื่อเทียบกับค่าอ้างอิงพบว่ามีความคลาดเคลื่อนเกิดขึ้นอยู่ในช่วงไม่เกินค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน

พารามิเตอร์ σ ถือเป็นปัจจัยสำคัญของแบบจำลอง จากการทบทวนวรรณกรรมในช่วงแรกพบว่า พารามิเตอร์ σ เป็นพารามิเตอร์ที่ใช้แทนการฉายแสงไปยังทารก โดยที่ σ จะถูกเพิ่มเข้าไปใน compartment ของ extravascular ซึ่งในขั้นต้นได้ตั้งสมมุติฐานว่า extravascular คือ เนื้อเยื่อรวมไปถึงผิวหนัง เพื่อให้สอดคล้องกับสรีระวิทยา และสภาพความเป็นจริงในการรักษาด้วยวิธี phototherapy นั่นก็คือ การฉายแสงไปยังผิวหนังของทารกนั่นเอง ดังนั้น σ จึงถูกวิเคราะห์โดยใช้ความเข้มของแสงที่ใช้ในการรักษาและน้ำหนักแรกคลอด เป็นหลัก แต่เมื่อคิดถึงกระบวนการรักษาแล้วพบว่า การฉายแสงไปยังผิวหนังเพื่อทำการรักษานั้น หนึ่งในปัจจัยสำคัญ คือ

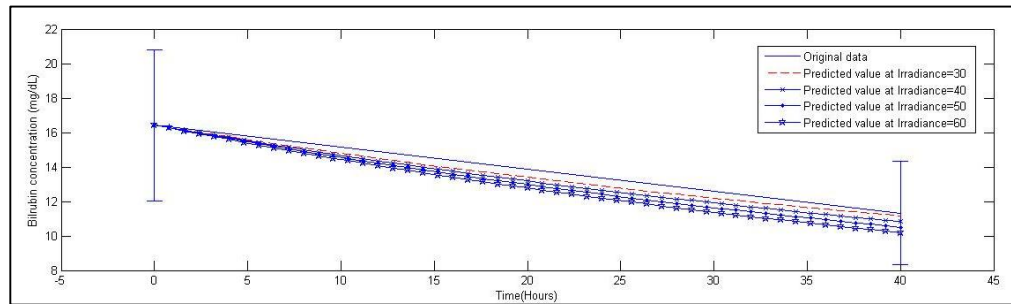
พื้นที่ผิวสัมผัส (body surface area: BSA) ซึ่งจะไปสอดคล้องกับน้ำหนักตัวของทารก พื้นที่ผิวสัมผัส BSA ของทารกซึ่งคำนวณได้จากสมการที่ (4-13) ดังนั้น BSA จึงถูกนำมาใช้ในการวิเคราะห์เพื่อสร้างแบบจำลองให้สอดคล้องกับกระบวนการรักษาด้วยวิธี phototherapy

เมื่อนำค่า BSA มาใช้ในการคำนวณ พบว่า ผลการทำนายของแบบจำลองมีค่าใกล้เคียงกับการใช้อัตราส่วนระหว่างความเข้มแสงกับน้ำหนักแรกคลอด การใช้ BSA ในการคำนวณทำให้ทราบว่าพื้นที่รับแสงแปรตามพื้นที่ผิวทารก ในงานวิจัยนี้ส่วนสูงของเด็กได้มาจากการใช้ค่าเฉลี่ยของทารกซึ่งมีค่าประมาณ 50 เซนติเมตร สำหรับเด็กที่มีน้ำหนักแรกคลอดประมาณ 3 กิโลกรัม จากผลการทดลอง พบว่า การใช้ BSA ในการคำนวณระยะเวลาที่ใช้ในการรักษาเมื่อเปรียบเทียบกับการใช้น้ำหนักแรกคลอด พบว่า ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ สามารถใช้แทนกันได้ แต่อย่างไรก็ตามในงานวิจัยนี้สรุปที่จะใช้ σ คือ อัตราส่วนระหว่างความเข้มแสงกับน้ำหนักแรกคลอด เนื่องจากการใช้ BSA นั้นเป็นค่าที่ได้จากการประมาณซึ่งไม่ได้เป็นค่าที่วัดจริง โดยค่า BSA สามารถนำไปใช้ในการพัฒนาระบบเพื่อให้แม่นยำมากขึ้นได้ แบบจำลองนี้สามารถใช้ได้กับข้อมูลภายใต้ขอบเขตที่แสดงในตารางที่ 5-1

ตารางที่ 5-1 ขอบเขตของแบบจำลองที่สามารถทำนายได้

Light irradiance ($\mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$)	Birth weight (g)	TSB initial value (mg/dL)	TSB final value (mg/dL)	Treatment period (hours)
30.75±9.64	3000.71±654.5	16.43±4.39	11.33±2.98	25.46±12.28

และเมื่อทำการทดสอบโดยการทำนายระดับ bilirubin ภายใต้ความเข้มแสงที่แตกต่างกันประกอบด้วย ความเข้มแสงที่ระดับ 30 40 50 และ 60 $\mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$ ซึ่งผลการทดสอบแสดงในรูปที่ 5-1



รูปประกอบที่ 5-1 ผลการทำนายระดับ bilirubin ภายใต้ความเข้มแสงที่แตกต่างกัน

ในการวิเคราะห์แบบจำลองของการทดลองนี้ เป็นการนำชุดข้อมูลทั้งหมดมา รวมกันแล้วทำการหาค่าขอบเขตของข้อมูลขึ้นมาใหม่ ทำให้มีค่าความคลาดเคลื่อนสะสมเกิดขึ้น ปัญหานี้ทางผู้วิจัยได้แก้ไขโดยการเพิ่มพารามิเตอร์ที่ใช้ในการชดเชยแสดงในสมการที่ (5-1) ซึ่ง เป็นการอธิบาย phototherapy parameter

$$\sigma = \frac{\text{irradiance}}{\text{Birth weight}} \times \text{compensation parameter} \quad (5-1)$$

เมื่อ compensation parameter คือ 0.25

จากผลการทดลองไม่สามารถระบุส่วนประกอบของแบบจำลอง 2 compartment ได้ แต่สามารถบอกได้ว่า compartment ที่ 1 คือ plasma ซึ่งหมายความว่า แบบจำลองนี้ สามารถใช้ในการทำนายระยะเวลาที่ใช้ในการรักษาทารกตัวเหลืองด้วยวิธี phototherapy ได้ด้วยการ วิเคราะห์ระดับ bilirubin ในเลือด (TSB) เพียงสองครั้ง คือ ค่าเริ่มต้นก่อนการรักษาและค่าสูงสุดสุดท้าย เมื่อสิ้นสุดการรักษา แต่อย่างไรก็ตามแบบจำลองนี้มี จุดประสงค์ ที่จะทำนายระยะเวลา การรักษาโดยใช้การเจาะเลือดให้น้อยที่สุด

สำหรับหัวข้อวิจัยที่จะต้องพัฒนาต่อเพื่อเพิ่มความแม่นยำ คือ การนำไปใช้กับ ข้อมูลการรักษาจริงและทำการวิเคราะห์ BSA โดยใช้ค่าจริง ในการเพิ่มความแม่นยำของ แบบจำลอง รวมถึงการนำไปใช้ออกแบบระบบการจัดการการรักษาทารกตัวเหลืองด้วยวิธี phototherapy ได้อย่างสมบูรณ์

บทที่ 6

สรุปผลการทดลอง

การศึกษาวิธีการรักษาเด็กตัวเหลืองด้วยวิธี phototherapy ในงานวิจัยนี้ได้เริ่มจากการศึกษาการเกิด การส่งผ่านไปยังส่วนต่างๆในร่างกาย และการกำจัดออกจากร่างกายของ bilirubin โดยศึกษาจาก physiological model เพื่อให้เข้าใจถึงสาเหตุของสภาวะตัวเหลืองที่แท้จริง ในการศึกษาทางานวิจัยที่เกี่ยวกับการสร้างแบบจำลองเพื่อใช้ในการทำนายระยะเวลาในการสลายตัวของ bilirubin นั้นมีน้อยมากเมื่อเปรียบเทียบกับรายงานวิจัยที่เกี่ยวกับการวัดระดับ bilirubin และ กระบวนการรักษาภายใต้แสงกำเนิดแสงที่ต่างชนิดกัน

งานวิจัยนี้จึงทำการศึกษาแบบจำลองการเปลี่ยนแปลงของระดับ bilirubin ที่อธิบายด้วย physiological model และ compartment model ซึ่งเป็นแบบจำลองที่ใช้ในการอธิบายอัตราการเปลี่ยนแปลงของความเข้มข้นของสารที่สนใจ เช่นการเปลี่ยนแปลงความเข้มข้นของยาในทางเภสัชจลนศาสตร์ การเปลี่ยนแปลงระดับความเข้มข้นของ insulin ในผู้ป่วยโรคเบาหวาน รวมไปถึงใช้ในการอธิบายการใช้ยาสลบ โดยที่สามารถพัฒนาไปถึงระบบควบคุมการจ่ายยาสลบในผู้ป่วย ทางผู้วิจัยจึงได้เลือกใช้แบบจำลองนี้มาใช้ในการสร้างแบบจำลองเพื่ออธิบายการเปลี่ยนแปลงของระดับ bilirubin โดยเริ่มจากการศึกษาแบบจำลองแบบ multi-compartment model ซึ่งถูกใช้เป็นแบบจำลองอ้างอิง แต่แบบจำลองแบบ compartment นั้นมีข้อจำกัด คือ ความซับซ้อนในการคำนวณจะขึ้นอยู่กับจำนวน compartment และพารามิเตอร์ภายในแบบจำลอง ดังนั้นทางผู้วิจัยจึงได้หาวิธีลดความซับซ้อนของแบบจำลอง งานวิจัยนี้ได้ทำการศึกษา การลดความซับซ้อนซึ่งประกอบด้วย 2 วิธีคือ 1.การลดจำนวน compartment โดยการรวม compartment ที่มีลำดับการทำงานใกล้เคียงกันเข้าด้วยกัน จากนั้นทำการประมาณค่าพารามิเตอร์ภายในขึ้นมาใหม่ และ วิธีที่ 2. คือ การใช้วิธี truncated balance realization ซึ่งเป็นการจัดรูปแบบจำลองให้อยู่ในรูปของ state space และทำการลดความซับซ้อนของแบบจำลอง

วิธีการลดความซับซ้อนโดยการรวม compartment เข้าด้วยกันนั้นสามารถลดความซับซ้อนของแบบจำลองได้เพียงระดับหนึ่งเท่านั้นกล่าว คือ สามารถลดจำนวน compartment จาก 4 compartment เป็น 3 compartment และผลที่ได้จากการทำนายยังมีความ

คลาดเคลื่อน ทางผู้วิจัยจึงใช้วิธี truncated balance realization แปลง compartment model ซึ่งอธิบายด้วยสมการผลต่าง ให้อยู่ในรูปของแบบจำลอง state space แล้วทำการคำนวณหาค่า Hankel Singular value แล้วทำการตัด state ที่มีค่า Hankel Singular value น้อยออกไป โดยใช้ phase และ magnitude เป็นค่าบ่งชี้ถึงจำนวน compartment ที่เหมาะสมโดยพิจารณาจากความแตกต่างของกราฟและจุดเปลี่ยนโค้งของกราฟที่ใช้ในการอ้างอิง จากผลการทดลองพบว่าแบบจำลองที่เหมาะสมคือ 2 compartment model

จากนั้นได้ทำวิธีการ truncated balance realization มาใช้ในการปรับปรุงแบบจำลองของ Berk และ Brown ซึ่งจะถูกใช้เป็นแบบจำลองอ้างอิง จากนั้นเมื่อได้แบบจำลองที่เป็น 2 compartment model แล้ว ทางผู้วิจัยทำการปรับพารามิเตอร์ภายในโดยใช้วิธี parameter tuning เพื่อปรับให้แบบจำลองสามารถทำนายได้แม่นยำมากที่สุด ซึ่งข้อมูลที่นำมาใช้เป็นข้อมูลที่ได้จากรายงานทางการแพทย์ ชุดข้อมูลจะแบ่งออกเป็น สองชุด ประกอบด้วยชุดที่ใช้ tuning และชุดที่ใช้ในการตรวจสอบความถูกต้องและจากการสร้างแบบจำลองที่ใช้ในการทำนายระดับ bilirubin ในเด็กทารกที่รักษาด้วยวิธี phototherapy พบว่า ปัจจัยสำคัญที่ทำให้แบบจำลองทำนายได้แม่นยำ คือ อัตราส่วนของความเข้มแสงที่ใช้ในการรักษาต่อน้ำหนักแรกคลอดของทารก ซึ่งจากผลการจำลองและทำการวิเคราะห์ผลการทำนายของแบบจำลองด้วย T-test พบว่ามีค่าที่ใกล้เคียงกันไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

6.1 ข้อจำกัดของแบบจำลองนี้ประกอบด้วย

6.1.1 ข้อมูลที่ใช้ในการศึกษานั้นเป็นข้อมูลที่มาจากรายงานการวิจัย ซึ่งรายงานเป็นค่าเฉลี่ยและค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน จึงทำให้ความสัมพันธ์ภายในของข้อมูลลดลง เนื่องจากข้อมูลได้ผ่านกระบวนการแปลงมาแล้วทำให้ไม่สามารถหาความสัมพันธ์โดยตรงได้

6.1.2 ไม่สามารถทำนายในกรณีที่ระดับ bilirubin เพิ่มขึ้นหลังจากการรักษาได้

จากการศึกษาของรายงานฉบับนี้สามารถสรุปได้ว่า การเปลี่ยนแปลงของระดับ bilirubin ในทารกตัวเหลืองที่ได้รับการรักษาด้วยวิธี phototherapy นั้นสามารถอธิบายได้ด้วย 2 compartment model โดยมีปัจจัยสำคัญที่ทำให้แบบจำลองทำนายได้แม่นยำ คือ อัตราส่วนของความเข้มแสงที่ใช้ในการรักษาต่อน้ำหนัก และแบบจำลองนี้สามารถนำไปพัฒนาในการออกแบบระบบการรักษาด้วยวิธี phototherapy ในอนาคต โดยใช้ร่วมกับการออกแบบวิธีการวัดระดับ bilirubin ภายใต้การรักษาด้วยวิธี phototherapy และการกำหนดความเข้มแสงที่คงที่ จะทำให้ระบบมีความแม่นยำมากขึ้น

ประวัติผู้เขียน

ชื่อ สกุล นาย ต้าย บัณฑิตศักดิ์

รหัสประจำตัวนักศึกษา 5210130027

วุฒิการศึกษา

วุฒิ	ชื่อสถาบัน	ปีที่สำเร็จการศึกษา
วิศวกรรมศาสตรบัณฑิต	มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์	2549
วิศวกรรมศาสตรมหาบัณฑิต	มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์	2551

ทุนการศึกษา

ทุนบัณฑิตสงขลานครินทร์

การตีพิมพ์เผยแพร่ผลงาน

Tai BANDISAK, Sawit Tanthanuch and Booncharoen WONGKITTISUKSA.

"State Space Model Optimization for Hyperbilirubinemia

Management using Truncated Balance Realization",

Vol. 13: Forthcoming Issue: Health Sciences, 2016