

Research Article

ตัวแบบเชิงคณิตศาสตร์ของการแพร่กระจายเชื้อวัณโรคในประเทศไทย ที่มีปัจจัยของการฉีดวัคซีนและการต่อต้านการรักษาด้วยยา

A mathematical model of tuberculosis transmission in Thailand with vaccination and anti-drug treatment

พงษ์สัน ประกฤษศรี^{1*}, อาณิสา ราศรี¹, ชนกานต์ นิธิจิรวัดน์¹ และนริศรา ภารา¹

Pongsan Prakitsri^{1*}, Arnisa Rasri¹, Chanakan Nithijirawat¹ and Naritsara Para¹

¹คณะวิทยาศาสตร์ ศรีราชา มหาวิทยาลัยเกษตรศาสตร์ วิทยาเขตศรีราชา อำเภอศรีราชา จังหวัดชลบุรี 20230

¹Faculty of Science at Sriracha, Kasetsart University Sriracha Campus, Sriracha, Chonburi 20230, Thailand

*E-mail: pongsan.pr@ku.th

Received: 23/01/2019; Revised: 29/05/2019; Accepted: 05/06/2019

บทคัดย่อ

วัณโรคเป็นโรคติดต่อที่เกิดจากเชื้อไมโครแบคทีเรียทูปอร์คูโลซิส ซึ่งสามารถติดต่อจากคนสู่คนผ่านทางอากาศโดยการหายใจ ไอ จาม หรืออยู่ร่วมกับผู้ป่วยเป็นเวลานาน ในประเทศไทยนั้นมีปัญหาของการแพร่ระบาดของวัณโรคสูง เนื่องจากในแต่ละปีจำนวนผู้ที่ป่วยเป็นวัณโรค และผู้ที่ป่วยเป็นวัณโรคคือยาเพิ่มสูงขึ้น ผู้วิจัยจึงทำการสร้างตัวแบบเชิงคณิตศาสตร์ของวัณโรคในประเทศไทยที่มีปัจจัยของการฉีดวัคซีนและการต่อต้านการรักษาด้วยยา ซึ่งประกอบด้วย กลุ่มประชากรที่เกี่ยวข้องต่อการติดเชื้อ กลุ่มประชากรที่ฉีดวัคซีน กลุ่มประชากรที่เป็นโรคอยู่ในระยะไม่แสดงอาการ กลุ่มประชากรที่เป็นโรคอยู่ในระยะแสดงอาการ กลุ่มประชากรคือยา และกลุ่มประชากรที่หายจากโรค จากนั้นทำการวิเคราะห์ตัวแบบเชิงคณิตศาสตร์ หาจุดสมดุล หาความมีเสถียรภาพของจุดสมดุลสถานะไร้โรค หาอัตราการแพร่กระจายเชื้อของวัณโรคในประเทศไทยโดยใช้วิธีรันดัดไป และวิเคราะห์ความอ่อนไหวของอัตราการแพร่กระจายเชื้อของวัณโรคในประเทศไทย จากนั้นทำการหาผลเฉลยเชิงตัวเลข โดยใช้วิธีรุ่งเง-คุททา อันดับสี่ แล้วเปรียบเทียบผลเฉลยเชิงตัวเลขกับข้อมูลจริงของผู้ป่วยวัณโรคตั้งแต่ปี พ.ศ. 2557-2560 พบว่ามีค่าคลาดเคลื่อนร้อยละ 9.0868 นอกจากนี้การปรับปรุงผลเฉลยเชิงตัวเลขโดยการประมาณค่าพารามิเตอร์บางค่าด้วยการถดถอยเชิงเส้นอย่างง่ายและการถดถอยเชิงพหุนาม พบว่ามีค่าคลาดเคลื่อนลดลงประมาณร้อยละ 0.3

คำสำคัญ: วัณโรค, จุดสมดุล, อัตราการแพร่กระจายเชื้อ, ความมีเสถียรภาพ

Abstract

Tuberculosis is a contagious disease caused by *Mycobacterium tuberculosis* which can spread from person to person through the air by breathing, coughing and sneezing or staying with the patients for a long time. In Thailand, there is a high tuberculosis problem since each year the number of patients and resistant patients increased. In this research, we constructed a mathematical model of tuberculosis in Thailand with vaccination and anti-drug treatment. The model consisted of susceptible, vaccination, exposed, infected, resistant and recovered. Then, we investigated equilibrium point, the stability of disease-free equilibrium point, a basic reproduction number by using next-generation method and sensitivity analysis on the basic reproduction number. Next, we provided numerical solutions by using Fourth order Runge-Kutta. Subsequently, we compared numerical solutions with patient's data from 2014 to 2017 and found that the error was 9.0868 percent. Furthermore, improving the numerical solution by using simple linear regression and polynomial regression on some parameters made the error decreasing by 0.3 percent.

Keywords: tuberculosis, equilibrium point, basic reproduction number, stability

บทนำ

วัณโรค (tuberculosis) คือโรคติดต่อที่เกิดจากการติดเชื้อแบคทีเรียชนิด *Mycobacterium tuberculosis* ซึ่งสามารถติดต่อจากคนสู่คนผ่านทางอากาศโดยการหายใจ ไอ จาม และมักจะเกิดขึ้นกับผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวี (HIV) และผู้ป่วยที่รักษาด้วยเคมีบำบัด อาการของวัณโรคจะแบ่งออกเป็น 2 ระยะ คือ ระยะแฝง (latent TB) และระยะแสดงอาการ (active TB) ซึ่งสามารถป้องกันการติดเชื้อวัณโรคได้โดยการฉีดวัคซีน BCG แต่วัณโรคยังคงเป็นปัญหาที่สำคัญ เนื่องจากติดอันดับ 1 ใน 10 ของการเสียชีวิตของคนทั่วโลก องค์การอนามัยโลกได้คาดการณ์ในปี พ.ศ. 2560 ว่าจะมีผู้ป่วยทั่วโลกทั้งหมด 10.4 ล้านคน และมีถึง 1.7 ล้านคนที่เสียชีวิตจากวัณโรค ทั้งนี้ประเทศไทยติดอันดับ 1 ใน 14 ประเทศที่พบปัญหาวัณโรคสูง ซึ่งจำนวนของผู้ป่วยวัณโรครายใหม่ในกลุ่ม 14 ประเทศเหล่านี้คิดเป็นร้อยละกว่า 80 ของผู้ป่วยทั่วโลก โดยสถิติผู้ป่วยวัณโรคในประเทศไทยปี พ.ศ. 2559 มีผู้ป่วยรายใหม่และกลับมาเป็นซ้ำ 70,114 คน เสียชีวิตจากวัณโรค 5,659 คน และเป็นผู้ป่วยวัณโรคคือยา 968 คน (Bureau of Tuberculosis, 2018)

จากข้อมูลทางสถิติของ Bureau of Tuberculosis (2018) พบว่าในประเทศไทยนั้น จำนวนผู้ป่วยวัณโรคในแต่ละปีมีแนวโน้มเพิ่มสูงขึ้น ผู้วิจัยจึงมีความสนใจที่จะศึกษาการแพร่กระจายเชื้อของผู้ป่วยวัณโรคในประเทศไทย โดยผู้วิจัยได้ทำการศึกษาตัวแบบ *SIR* และ *SEIR* ซึ่งเป็นตัวแบบเชิงคณิตศาสตร์พื้นฐานของการแพร่กระจาย

เชื้อของโรค ตัวแบบ *SIR* ได้ถูกเผยแพร่ครั้งแรกในปี พ.ศ. 2470 โดย Kermack & McKendrick (1927) ซึ่งแบ่งกลุ่มประชากรออกเป็น 3 กลุ่ม คือ กลุ่มประชากรที่เสี่ยงต่อการติดเชื้อ (susceptible: *S*) กลุ่มประชากรที่ติดเชื้อ (infected: *I*) และกลุ่มประชากรที่หายจากการติดเชื้อ (recovered: *R*) ส่วนตัวแบบ *SEIR* เป็นตัวแบบเชิงคณิตศาสตร์ที่พัฒนามาจากตัวแบบ *SIR* โดยเพิ่มกลุ่มประชากรที่ติดเชื้อในระยะไม่แสดงอาการ (exposed: *E*) จากตัวแบบ *SIR*

นอกจากนี้ผู้วิจัยได้ทำการศึกษาบทความวิจัยที่เกี่ยวข้องกับตัวแบบเชิงคณิตศาสตร์ของการแพร่กระจายเชื้อของวัณโรค ดังนี้ ในปี พ.ศ. 2548 Ssematimba และคณะ ได้สร้างตัวแบบเชิงคณิตศาสตร์สำหรับการแพร่ระบาดของวัณโรคจากความหนาแน่นประชากรของค่ายอพยพในยูกันดา (Ssematimba et al., 2005) พบว่าควรจัดพื้นที่อย่างน้อย 0.25 ตารางกิโลเมตรต่อคน จะช่วยลดอัตราการแพร่ระบาดของวัณโรคได้ ต่อมาในปี พ.ศ. 2557 Makchay และคณะ ได้นำตัวแบบเชิงคณิตศาสตร์สำหรับการแพร่ระบาดของวัณโรคของ Ssematimba และคณะ มาเป็นพื้นฐานในการพัฒนาตัวแบบเชิงคณิตศาสตร์การแพร่ระบาดของวัณโรคของผู้ต้องขังในเรือนจำในประเทศไทย พบว่าพื้นที่ต่อประชากร อัตราการไหลเวียนของอากาศภายในห้องพักของผู้ต้องขัง และความเร็วของการไหลเวียนของอากาศภายในห้องพักของผู้ต้องขัง มีผลต่อการระบาดของวัณโรค (Makchay et al., 2014) ในปี พ.ศ. 2556 Nainggolan และคณะ ได้สร้างตัวแบบเชิงคณิตศาสตร์เกี่ยวกับปัจจัยการกลับมาเป็นซ้ำของผู้ป่วยที่หายจากโรคและผู้ที่ได้รับวัคซีน ซึ่งแบ่งกลุ่มประชากรออกเป็น 5 กลุ่ม โดยเพิ่มกลุ่มประชากรที่ฉีดวัคซีน (vaccination: *V*) จากตัวแบบ *SEIR* เมื่อศึกษาบทความวิจัยทำให้ทราบว่าถ้าเพิ่มอัตราการฉีดวัคซีนในกลุ่มประชากรที่ฉีดวัคซีน จะส่งผลให้อัตราการแพร่กระจายเชื้อลดลง (Nainggolan et al., 2013) ในปี พ.ศ. 2559 Huo & Zou ได้สร้างตัวแบบเชิงคณิตศาสตร์เกี่ยวกับผลกระทบของผู้ป่วยที่รักษาที่บ้านและรักษาที่โรงพยาบาล พบว่าผู้ป่วยที่รักษาที่บ้านมีอิทธิพลต่อการแพร่กระจายเชื้อน้อยกว่าผู้ป่วยที่รักษาที่โรงพยาบาล (Huo & Zou, 2016) และในปี พ.ศ. 2561 Gupta et al. ได้สร้างตัวแบบเชิงคณิตศาสตร์เกี่ยวกับปัจจัยที่มีผลกระทบของผู้ป่วยที่ต่อต้านการรักษาด้วยยา ซึ่งแบ่งกลุ่มประชากรออกเป็น 6 กลุ่ม โดยเพิ่มกลุ่มประชากรที่รักษาด้วยยาแบบปกติ (Resistant to the first line of treatment: R_1) กลุ่มประชากรที่รักษาด้วยยาจากการดื้อยา (Resistant to the second line of treatment: R_2) จากตัวแบบ *SEIR* เมื่อศึกษาบทความวิจัยนี้ทำให้ทราบว่า การต่อต้านการรักษาด้วยยามีผลต่ออัตราการแพร่กระจายเชื้อของวัณโรค (Gupta et al., 2018)

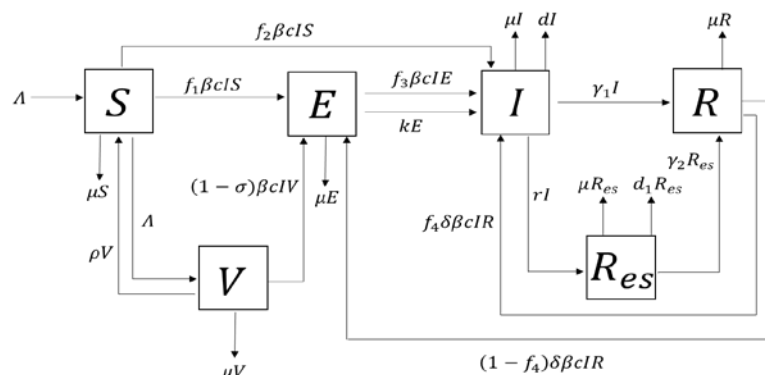
จากการศึกษาตัวแบบ *SIR*, *SEIR* และบทความวิจัยที่เกี่ยวข้องกับตัวแบบเชิงคณิตศาสตร์ของการแพร่กระจายเชื้อวัณโรคที่กล่าวมาข้างต้น ประกอบกับในประเทศไทยมีข้อมูลของการฉีดวัคซีนวัณโรค และข้อมูลของผู้ป่วยที่รักษาด้วยยาจากการดื้อยา ผู้วิจัยจึงได้นำแนวคิดของ Nainggolan et al. และ Gupta et al. มาสร้างตัวแบบเชิงคณิตศาสตร์ของการแพร่กระจายเชื้อวัณโรคในประเทศไทย ที่มีปัจจัยการฉีดวัคซีนและการต่อต้านการรักษาด้วยยาตั้งแต่ปี พ.ศ. 2557-2560 จากนั้นทำการวิเคราะห์ตัวแบบเชิงคณิตศาสตร์ หาจุดสมดุล หาอัตราการแพร่กระจายเชื้อของวัณโรค หาความมีเสถียรภาพของจุดสมดุล และวิเคราะห์ความอ่อนไหวของอัตราการแพร่กระจายเชื้อของ

วันโรคในประเทศไทย นอกจากนี้ผู้วิจัยยังได้ทำการหาผลเฉลยเชิงตัวเลขโดยใช้วิธีรุงเง-คุตทา อันดับสี่ (Fourth order Runge-Kutta) พร้อมทั้งเปรียบเทียบผลเฉลยเชิงตัวเลขกับข้อมูลจริง และปรับปรุงผลเฉลยเชิงตัวเลขให้มีความแม่นยำมากยิ่งขึ้น

วิธีการทดลอง

1. การสร้างตัวแบบเชิงคณิตศาสตร์

ผู้วิจัยทำการสร้างตัวแบบเชิงคณิตศาสตร์ของการแพร่กระจายเชื้อวันโรคในประเทศไทย โดยเกิดจากการนำตัวแบบเชิงคณิตศาสตร์ของการแพร่กระจายเชื้อของวันโรคทั้ง 2 ตัวแบบ ของ Nainggolan et al. (2013) และ Gupta et al. (2018) มาเป็นแนวคิดในการสร้างตัวแบบเชิงคณิตศาสตร์ของการแพร่กระจายเชื้อวันโรคในประเทศไทย ที่มีปัจจัยของการฉีดวัคซีนและการต่อต้านการรักษาด้วยยา เนื่องจากการฉีดวัคซีนนั้นเป็นปัจจัยอย่างหนึ่งที่สามารถป้องกันวันโรคได้ โดยเป็นวัคซีนพื้นฐานต้องฉีดให้แก่ทารกแรกเกิดทุกคน ระยะเวลาการป้องกันอยู่ได้ประมาณ 10 ปี และมีประสิทธิภาพในการป้องกันประมาณร้อยละ 80 ผู้ที่เคยได้รับวัคซีนนี้มาแล้วถ้าหากไปฉีดอีกครั้งจะไม่มีผลต่อการป้องกันโรค และอีกปัจจัยหนึ่งที่ประชากรในประเทศไทยมักประสบปัญหานี้คือ การรับประทานยาไม่ถูกวิธีตามที่แพทย์สั่ง จึงทำให้เกิดการดื้อยา ดังนั้นจึงจำแนกประชากรในตัวแบบเชิงคณิตศาสตร์ออกเป็น 6 กลุ่ม ดังนี้ ประชากรที่เสี่ยงต่อการติดเชื้อ (susceptible: S) ประชากรที่ฉีดวัคซีน (vaccination: V) ประชากรที่ติดเชื้อในระยะไม่แสดงอาการ (exposed: E) ประชากรที่ติดเชื้อในระยะแสดงอาการ (infected: I) ประชากรที่ดื้อยา (resistant: R_{es}) และประชากรที่หายจากการติดเชื้อ (recovered: R) ซึ่งจะแสดงดังต่อไปนี้



รูปที่ 1. ตัวแบบเชิงคณิตศาสตร์ของการแพร่กระจายเชื้อวันโรคในประเทศไทยที่มีปัจจัยของการฉีดวัคซีนและการต่อต้านการรักษาด้วยยา

จากรูปที่ 1 สามารถนำมาจัดให้อยู่ในระบบสมการเชิงอนุพันธ์แบบไม่เชิงเส้น ได้ดังนี้

$$\begin{aligned}
 \frac{dS}{dt} &= \rho V - f_1 \beta cIS - f_2 \beta cIS - \mu S \\
 \frac{dV}{dt} &= \Lambda - \rho V - (1 - \sigma) \beta cIV - \mu V \\
 \frac{dE}{dt} &= f_1 \beta cIS + (1 - \sigma) \beta cIV + (1 - f_4) \delta \beta cIR - f_3 \beta cIE - kE - \mu E \\
 \frac{dI}{dt} &= f_2 \beta cIS + f_3 \beta cIE + kE + f_4 \delta \beta cIR - rI - \gamma_1 I - \mu I - dI \\
 \frac{dR_{es}}{dt} &= rI - \mu R_{es} - d_1 R_{es} - \gamma_2 R_{es} \\
 \frac{dR}{dt} &= \gamma_2 R_{es} - f_4 \delta \beta cIR - (1 - f_4) \delta \beta cIR + \gamma_1 I - \mu R
 \end{aligned} \tag{1}$$

โดยที่ $S, V, E, I, R_{es}, R \geq 0$

กำหนดให้

- $S(t)$ แทนจำนวนประชากรที่เสี่ยงต่อการติดเชื้อ ณ เวลา t
- $V(t)$ แทนจำนวนประชากรที่ฉีดวัคซีน ณ เวลา t
- $E(t)$ แทนจำนวนประชากรที่ติดเชื้อในระยะไม่แสดงอาการ ณ เวลา t
- $I(t)$ แทนจำนวนประชากรที่ติดเชื้อในระยะแสดงอาการ ณ เวลา t
- $R_{es}(t)$ แทนจำนวนประชากรที่คื้อยา ณ เวลา t
- $R(t)$ แทนจำนวนประชากรที่หายจากการติดเชื้อ ณ เวลา t

การกำหนดค่าพารามิเตอร์แต่ละตัวสามารถอธิบายได้ดังนี้ สำหรับพารามิเตอร์ β, f_3, δ และ k เป็นพารามิเตอร์ที่ผู้วิจัยไม่มีข้อมูลสำหรับคำนวณพารามิเตอร์ จึงสมมติว่า การเกิดขึ้นของเหตุการณ์ที่ส่งผลต่อพารามิเตอร์เหล่านี้เป็นไปในลักษณะเดียวกันกับงานวิจัยของ Nainggolan et al. (2013) ผู้วิจัยจึงอ้างอิงค่าพารามิเตอร์เหล่านี้มาจากงานวิจัยของ Nainggolan et al. (2013) ส่วนพารามิเตอร์อื่นสามารถคำนวณได้จากข้อมูลจริงของ Strategy and Planning Division (2017), Bureau of Tuberculosis, Thailand (2018), Imsamran et al. (2018), National AIDS Committee (2018) และ National Cancer Institute (2018) กล่าวคือ

Λ เป็นค่าเฉลี่ยของจำนวนการเกิดของประชากรในประเทศไทยตั้งแต่ปี พ.ศ. 2557-2560

μ เป็นค่าเฉลี่ยของจำนวนการเสียชีวิตของประชากรในประเทศไทยต่อประชากรทั้งหมดตั้งแต่ปี พ.ศ. 2557-2560

σ มีค่าพารามิเตอร์เท่ากับ 0.80 เนื่องจากวัคซีนมีประสิทธิภาพประมาณร้อยละ 80

ρ มีค่าพารามิเตอร์เท่ากับ 0.1 เนื่องจากวัคซีนมีระยะเวลาป้องกันประมาณ 10 ปี และเป็นวัคซีนพื้นฐานสำหรับเด็กแรกเกิด จึงสมมติให้ประชากรแรกเกิดได้รับวัคซีนทุกคน ดังนั้นผู้ที่มิภูมิคุ้มกันต่อวันโรคจึงอยู่ในช่วงอายุ 0-9 ปี โดยแต่ละช่วงอายุสมมติให้มีอัตราส่วนที่เท่ากัน เมื่อเวลาผ่านไปประชากรที่ฉีดวัคซีนก็จะกลับมาเป็นประชากรที่เสี่ยงต่อการติดเชื้อด้วยอัตรา 0.1

γ_1 เป็นค่าเฉลี่ยของประชากรที่หายจากการติดเชื้อในระยะแสดงอาการต่อประชากรที่ติดเชื้อในระยะแสดงอาการในประเทศไทยตั้งแต่ปี พ.ศ. 2557-2560

γ_2 เป็นค่าเฉลี่ยของประชากรที่หายจากการติดเชื้อต่อประชากรที่ติดเชื้อในประเทศไทยตั้งแต่ปี พ.ศ. 2557-2560

f_4 เป็นค่าเฉลี่ยของประชากรที่กลับมาเป็นวันโรคซ้ำต่อประชากรที่หายจากการติดเชื้อและหายจากการติดเชื้อในประเทศไทยตั้งแต่ปี พ.ศ. 2557-2560

d เป็นค่าเฉลี่ยของประชากรที่เสียชีวิตจากการติดเชื้อในระยะแสดงอาการต่อประชากรที่ติดเชื้อในระยะแสดงอาการตั้งแต่ปี พ.ศ. 2557-2560

d_1 เป็นค่าเฉลี่ยของประชากรที่เสียชีวิตจากการติดเชื้อต่อประชากรที่ติดเชื้อตั้งแต่ปี พ.ศ. 2557-2560

r เป็นค่าเฉลี่ยของประชากรที่ต่อต้านการรักษาด้วยยาในระยะแสดงอาการต่อประชากรที่ติดเชื้อในระยะแสดงอาการตั้งแต่ปี พ.ศ. 2557-2560

เนื่องจากผู้ที่ติดเชื้อเอชไอวี และผู้ป่วยโรคเอดส์ เป็นกลุ่มประชากรที่มีภูมิคุ้มกันของร่างกายต่ำ ผู้วิจัยจึงสมมติว่าหากประชากรกลุ่มนี้ได้รับเชื้อวันโรค จะพัฒนาเชื้อไปเป็นกลุ่มประชากรที่ติดเชื้อในระยะแสดงอาการ โดยไม่ผ่านการเป็นกลุ่มประชากรที่ติดเชื้อในระยะไม่แสดงอาการ โดยมีวิธีการคำนวณพารามิเตอร์ดังนี้

f_1 เป็นค่าเฉลี่ยของประชากรที่ไม่ได้ติดเชื้อเอชไอวีและไม่ได้เป็นโรคเอดส์ต่อประชากรทั้งหมดในประเทศไทยที่อายุมากกว่า 9 ปี ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2557-2560

f_2 เป็นค่าเฉลี่ยของประชากรที่ติดเชื้อเอชไอวีและเป็นโรคเอดส์ต่อประชากรทั้งหมดในประเทศไทยที่อายุมากกว่า 9 ปี ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2557-2560

ค่าพารามิเตอร์แต่ละตัวแสดงได้ดังตารางต่อไปนี้

ตารางที่ 1. ค่าพารามิเตอร์ของตัวแบบเชิงคณิตศาสตร์ของการแพร่กระจายเชื้อวันโรค

พารามิเตอร์	ความหมายของพารามิเตอร์	ค่าพารามิเตอร์
Λ	จำนวนการเกิดของประชากร(ต่อปี)	678521
c	อัตราการพบผู้ที่ติดเชื้อ (ต่อปี)	0.000004469
σ	ประสิทธิภาพของวัคซีน	0.8
ρ	อัตราการเสื่อมสภาพของการฉีดวัคซีน (ต่อปี)	0.1

ตารางที่ 1. (ต่อ) ค่าพารามิเตอร์ของตัวแบบเชิงคณิตศาสตร์ของการแพร่กระจายเชื้อวัณโรค

พารามิเตอร์	ความหมายของพารามิเตอร์	ค่าพารามิเตอร์
μ	อัตราการตายธรรมชาติ (ต่อปี)	0.007
β	ความน่าจะเป็นของการแพร่เชื้อ	0.17
f_1	ความน่าจะเป็นของประชากรที่เสี่ยงต่อการติดเชื้อกลายเป็นประชากรที่ติดเชื้อในระยะไม่แสดงอาการ	0.9899
f_2	ความน่าจะเป็นของประชากรที่เสี่ยงต่อการติดเชื้อกลายเป็นประชากรที่ติดเชื้อในระยะแสดงอาการ	0.0101
f_3	ความน่าจะเป็นของประชากรที่ติดเชื้อในระยะไม่แสดงอาการ กลายเป็นประชากรที่ติดเชื้อในระยะแสดงอาการ โดยได้รับเชื้อจากประชากรที่ติดเชื้อในระยะแสดงอาการอีกครั้ง	0.2
f_4	ความน่าจะเป็นของประชากรที่หายจากการติดเชื้อกลายเป็นประชากรที่ติดเชื้อในระยะแสดงอาการ	0.0427
γ_1	อัตราการหายจากการติดเชื้อในระยะแสดงอาการ (ต่อปี)	0.8129
γ_2	อัตราการหายจากการต่อต้านการรักษาด้วยยา (ต่อปี)	0.208
δ	ความน่าจะเป็นของประชากรที่หายจากการติดเชื้อกลับมาเป็นประชากรที่ติดเชื้อ	0.15
d	อัตราการเสียชีวิตที่เกิดจากการติดเชื้อในระยะแสดงอาการ (ต่อปี)	0.0788
d_1	อัตราการเสียชีวิตที่เกิดจากการดื้อยา (ต่อปี)	0.2351
r	อัตราการต่อต้านการรักษาด้วยยา (ต่อปี)	0.005
k	การพัฒนาเชื้อไปเป็นประชากรที่ติดเชื้อในระยะแสดงอาการ โดยธรรมชาติ (ต่อปี)	0.00013

2. การหาอัตราการแพร่กระจายเชื้อ

อัตราการแพร่กระจายเชื้อ (basic reproduction number) เขียนแทนด้วยสัญลักษณ์ R_0 ซึ่งเป็นค่าเฉลี่ยที่ผู้ป่วย 1 คน จะแพร่กระจายเชื้อให้แก่ผู้ที่เสี่ยงต่อการติดเชื้อได้กี่คน ถ้าค่า $R_0 < 1$ แสดงว่า มีแนวโน้มของการแพร่กระจายเชื้อในกลุ่มประชากรลดลง แต่ถ้าค่า $R_0 > 1$ แสดงว่า มีแนวโน้มของการแพร่กระจายเชื้อในกลุ่มประชากรเพิ่มขึ้น ในงานวิจัยนี้จะทำการหาอัตราการแพร่กระจายเชื้อโดยใช้วิธีรุ่นถัดไป (next generation method)

ซึ่งถูกเผยแพร่ครั้งแรกโดย Diekmann et al. (1990) และนำมาเรียบเรียงใหม่โดย Van den Driessche & Watmough (2002) โดยจะเริ่มจากการหาจุดสมดุลสถานะไร้โรค

กำหนดให้

$$\frac{dS}{dt} = \frac{dV}{dt} = \frac{dE}{dt} = \frac{dI}{dt} = \frac{dR_{es}}{dt} = \frac{dR}{dt} = 0$$

และ $E = I = R = 0$ เมื่อแทนในระบบสมการ (1) จะได้จุดสมดุลสถานะไร้โรค (E_0) คือ

$$E_0(S^0, V^0, E^0, I^0, R_{es}^0, R^0) = E_0\left(\frac{\Lambda\rho}{\mu(\rho + \mu)}, \frac{\Lambda}{\rho + \mu}, 0, 0, 0, 0\right)$$

นำระบบสมการ (1) มาจัดให้อยู่ในรูปเมทริกซ์ $F(x) - V(x)$ โดยที่ $F(x)$ คือ อัตราการเกิดผู้ที่ติดเชื้อใหม่ในกลุ่มประชากร และ $V(x)$ คือ อัตราการเปลี่ยนแปลงที่ออกจากกลุ่มประชากรไปยังกลุ่มประชากรอื่นลบอัตราการเปลี่ยนแปลงที่เพิ่มเข้ามายังกลุ่มประชากร จะได้

$$F(x) = \begin{bmatrix} 0 \\ 0 \\ f_1\beta cIS + (1-\sigma)\beta cIV + (1-f_4)\delta\beta cIR \\ f_2\beta cIS + f_4\delta\beta cIR \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix}$$

$$\text{และ } V(x) = \begin{bmatrix} -\rho V + f_1\beta cIS + f_2\beta cIS + \mu S \\ -\Lambda + \rho V + \mu V + (1-\sigma)\beta cIV \\ f_3\beta cIE + kE + \mu E \\ -f_3\beta cIE - kE + rI + \gamma_1 I + \mu I + dI \\ -rI + \mu R_{es} + d_1 R_{es} + \gamma_2 R_{es} \\ -\gamma_2 R_{es} + f_4\delta\beta cIR + (1-f_4)\delta\beta cIR - \gamma_1 I + \mu R \end{bmatrix}$$

คำนวณเมทริกซ์จาโคเบียนของ $F(x)$ และ $V(x)$ ที่จุดสมดุลสถานะไร้โรค โดยจะพิจารณาเฉพาะกลุ่มประชากรที่ติดเชื้ในระบบ ได้แก่ E, I, R_{es} กำหนดเมทริกซ์ย่อยของเมทริกซ์จาโคเบียนของ $F(x)$ และ $V(x)$ ดังต่อไปนี้

$$F_1 = \left[\frac{\partial F_i(x)}{\partial x_j} (E_0) \right] \text{ และ } V_1 = \left[\frac{\partial V_i(x)}{\partial x_j} (E_0) \right]$$

โดยที่ $F_i(x)$ และ $V_i(x)$ คือแถวที่ i ของเมทริกซ์ $F(x)$ และ $V(x)$ ตามลำดับ เมื่อ $i, j \in \{3, 4, 5\}$ ดังนั้นจะได้เมทริกซ์ F_1 และ V_1 ดังนี้

$$F_1 = \begin{bmatrix} 0 & f_1 \beta c \left[\frac{\Lambda \rho}{\mu(\rho + \mu)} \right] + (1 - \sigma) \beta c \left[\frac{\Lambda}{\rho + \mu} \right] & 0 \\ 0 & f_2 \beta c \left[\frac{\Lambda \rho}{\mu(\rho + \mu)} \right] & 0 \\ 0 & 0 & 0 \end{bmatrix}$$

$$\text{และ } V_1 = \begin{bmatrix} k + \mu & 0 & 0 \\ -k & r + \gamma_1 + d + \mu & 0 \\ 0 & -r & d_1 + \gamma_2 + \mu \end{bmatrix}$$

จากนั้นทำการคำนวณค่าเฉพาะ (eigenvalues) ของเมทริกซ์ $F_1 V_1^{-1}$ จะได้ค่าเฉพาะ 3 ค่า ดังนี้

$$\lambda_1 = 0, \lambda_2 = 0 \text{ และ } \lambda_3 = \frac{\Lambda \beta c [k(\mu(1 - \sigma) + \rho(f_1 + f_2)) + f_2 \rho \mu]}{\mu(k + \mu)(\rho + \mu)(r + \gamma_1 + d + \mu)}$$

เนื่องจากค่าอัตราการแพร่กระจายเชื้ $R_0 = \max_{i=1,2,3} (|\lambda_i|)$ ดังนั้น

$$R_0 = \frac{\Lambda \beta c [k(\mu(1 - \sigma) + \rho(f_1 + f_2)) + f_2 \rho \mu]}{\mu(k + \mu)(\rho + \mu)(r + \gamma_1 + d + \mu)}$$

สุดท้ายทำการตรวจสอบความมีเสถียรภาพเชิงเส้นกำกับเฉพาะที่ของจุดสมดุลสถานะไร้โรค (E_0)

เนื่องจากระบบสมการ (1) และจุดสมดุลสภาวะไร้โรค (E_0) สอดคล้องกับทฤษฎีบทที่ 2 ของ Van den Driessche & Watmough (2002) จึงสรุปได้ว่าถ้า $R_0 < 1$ แล้ว E_0 จะมีเสถียรภาพเชิงเส้นกำกับเฉพาะที่ (local asymptotically stable) แต่ถ้า $R_0 > 1$ แล้ว E_0 จะไม่มีเสถียรภาพ (unstable)

3. จุดสมดุลสภาวะระบาดเรื้อรัง

ต่อไปจะทำการหาจุดสมดุลสภาวะระบาดเรื้อรัง กำหนดให้

$$\frac{dS}{dt} = \frac{dV}{dt} = \frac{dE}{dt} = \frac{dI}{dt} = \frac{dR_{es}}{dt} = \frac{dR}{dt} = 0$$

และ $E > 0, I > 0, R_{es} > 0$ ในระบบสมการ (1) จะได้จุดสมดุลสภาวะระบาดเรื้อรัง

$E_1(S^*, V^*, E^*, I^*, R_{es}^*, R^*)$ อยู่ในรูปดังต่อไปนี้

$$S^* = \frac{\Lambda \rho}{(\mu + (f_1 + f_2)\beta c I^*)(\rho + \mu + (1 - \sigma)\beta c I^*)}$$

$$V^* = \frac{\Lambda}{\rho + \mu + (1 - \sigma)\beta c I^*}$$

$$E^* = \frac{1}{k + \mu + f_3 \beta c I^*} \left[\frac{\Lambda (1 - \sigma) \beta c I^*}{\rho + \mu + (1 - \sigma) \beta c I^*} + \frac{\Lambda \rho f_1 \beta c I^*}{(\mu + (f_1 + f_2) \beta c I^*)(\rho + \mu + (1 - \sigma) \beta c I^*)} + \frac{(1 - f_4) \delta \beta c I^*}{\mu + \beta c \delta I^*} \left[\gamma_1 I^* + \frac{r \gamma_2 I^*}{d_1 + \gamma_2 + \mu} \right] \right]$$

$$I^* = \frac{k E^*}{r + \gamma_1 + \mu + d - f_2 \beta c S^* - f_3 \beta c E^* - f_4 \delta \beta c R^*}$$

$$R_{es}^* = \frac{r I^*}{d_1 + \gamma_2 + \mu}$$

$$R^* = \frac{\left[\gamma_1 I^* + \frac{r \gamma_2 I^*}{d_1 + \gamma_2 + \mu} \right]}{\mu + \beta c \delta I^*}$$

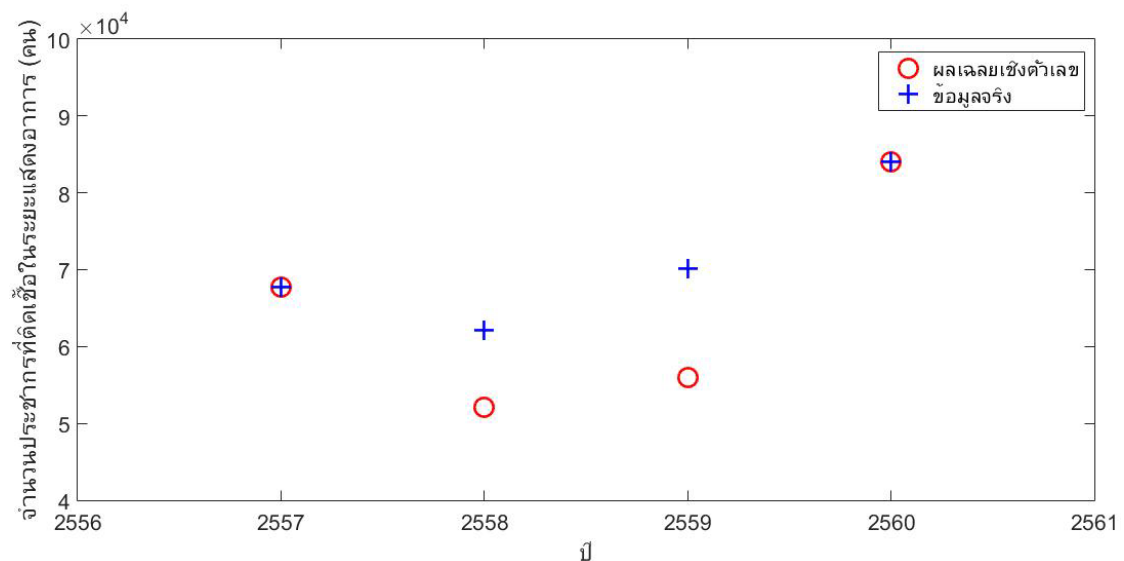
ผลการทดลอง

1. การเปรียบเทียบผลเฉลยเชิงตัวเลขกับข้อมูลผู้ป่วยวัณโรค

ผู้วิจัยทำการเปรียบเทียบผลเฉลยเชิงตัวเลขของตัวแบบเชิงคณิตศาสตร์กับข้อมูลจริง ซึ่งหาผลเฉลยเชิงตัวเลขของตัวแบบเชิงคณิตศาสตร์ด้วยวิธีรุงเง-คุททา อันดับสี่ โดยใช้โปรแกรม MATLAB (version 8.6, release

R2015b+, license number 1115471) ด้วยคำสั่ง ode45 ซึ่งทำการกำหนดค่าเริ่มต้นโดยใช้ข้อมูลจำนวนประชากรในประเทศไทยและจำนวนผู้ป่วยในปี พ.ศ. 2557 จาก Strategy and Planning Division (2017) และ Bureau of Tuberculosis (2018) ตามลำดับ ซึ่งค่าเริ่มต้นของกลุ่มประชากรแต่ละกลุ่มเป็นดังนี้

$$S = 57089513, V = 7675688, E = 67722, I = 67722, R_{es} = 178, R = 54490$$



รูปที่ 2. กราฟแสดงการเปรียบเทียบผลเฉลยเชิงตัวเลขของตัวแบบเชิงคณิตศาสตร์กับข้อมูลจริง

เมื่อทำการหาอัตราการแพร่กระจายเชื้อ พบว่า $R_0 = 2.1632 > 1$ แสดงว่าแนวโน้มการแพร่กระจายเชื้อของวัณโรคจะเพิ่มขึ้นในกลุ่มประชากร ดังนั้นเชื้อโรคงจะระบาดอยู่ในประเทศไทยในปี พ.ศ. 2557-2560 และจากทฤษฎีบทที่ 2 ของ Van den Driessche & Watmough (2002) จะได้ว่า จุดสมดุลสภาวะไร้โรคไม่มีเสถียรภาพเนื่องจาก $R_0 > 1$ จากรูปที่ 2 เมื่อนำผลเฉลยเชิงตัวเลขของตัวแบบเชิงคณิตศาสตร์มาตรวจสอบความแม่นยำกับข้อมูลจริง โดยใช้ค่า MAPE พบว่ามีค่าคลาดเคลื่อนร้อยละ 9.0868

2. วิเคราะห์ความอ่อนไหวของอัตราการแพร่กระจายเชื้อ

ในปี พ.ศ. 2551 Chitnis และคณะ (Chitnis et al., 2008) ได้ทำการวิเคราะห์ความอ่อนไหวของพารามิเตอร์ของอัตราการแพร่กระจายเชื้อของโรคว่าพารามิเตอร์ตัวใดจะส่งผลให้อัตราการแพร่กระจายเชื้อเพิ่มขึ้นหรือลดลง โดยสามารถคำนวณค่าความอ่อนไหวได้จากสูตร ดังนี้

$$\gamma_p^{R_0} = \frac{\partial R_0}{\partial p} \times \frac{p}{R_0} \quad (2)$$

โดยที่ p คือ พารามิเตอร์ของอัตราการแพร่กระจายเชื้อ

เมื่อแทนค่าพารามิเตอร์จากตารางที่ 1 ในสูตรที่กล่าวมาข้างต้นจะได้ค่าความอ่อนไหวของพารามิเตอร์ของอัตราการแพร่กระจายเชื้อแต่ละตัว ได้ดังนี้

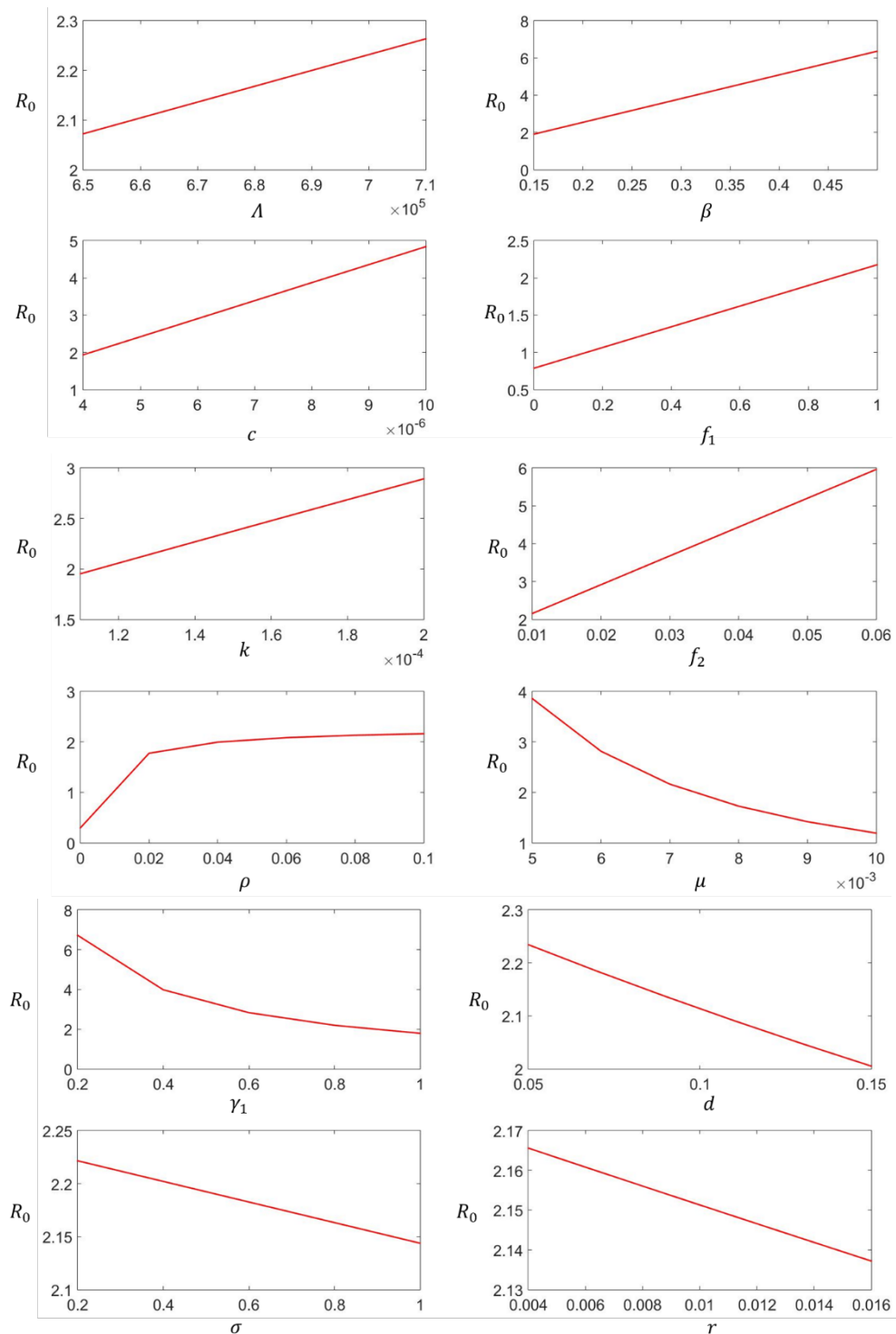
ตารางที่ 2. ค่าความอ่อนไหวของอัตราการแพร่กระจายเชื้อของพารามิเตอร์แต่ละตัว

พารามิเตอร์ (p)	ค่าความอ่อนไหวของอัตราการแพร่กระจายเชื้อ ($\gamma_p^{R_0}$)
Λ	1
β	1
c	1
f_1	0.6354
k	0.6327
f_2	0.3556
ρ	0.0564
μ	-1.6968
γ_1	-0.8995
d	-0.0872
σ	-0.0359
r	-0.0055

จากตารางที่ 2 จะเห็นว่าพารามิเตอร์ที่มีค่าความอ่อนไหวของอัตราการแพร่กระจายเชื้อเป็นบวก ได้แก่ $\Lambda, \beta, c, f_1, k, f_2, \rho$ ส่วนพารามิเตอร์ที่มีค่าความอ่อนไหวของอัตราการแพร่กระจายเชื้อเป็นลบ ได้แก่ $\mu, \gamma_1, d, \sigma, r$ นั่นคือเมื่อเพิ่มค่าพารามิเตอร์ $\Lambda, \beta, c, f_1, k, f_2, \rho$ จะส่งผลให้อัตราการแพร่กระจายเชื้อเพิ่มขึ้น และเมื่อเพิ่มค่าพารามิเตอร์ $\mu, \gamma_1, d, \sigma, r$ จะส่งผลให้อัตราการแพร่กระจายเชื้อลดลง แสดงดังรูปที่ 3

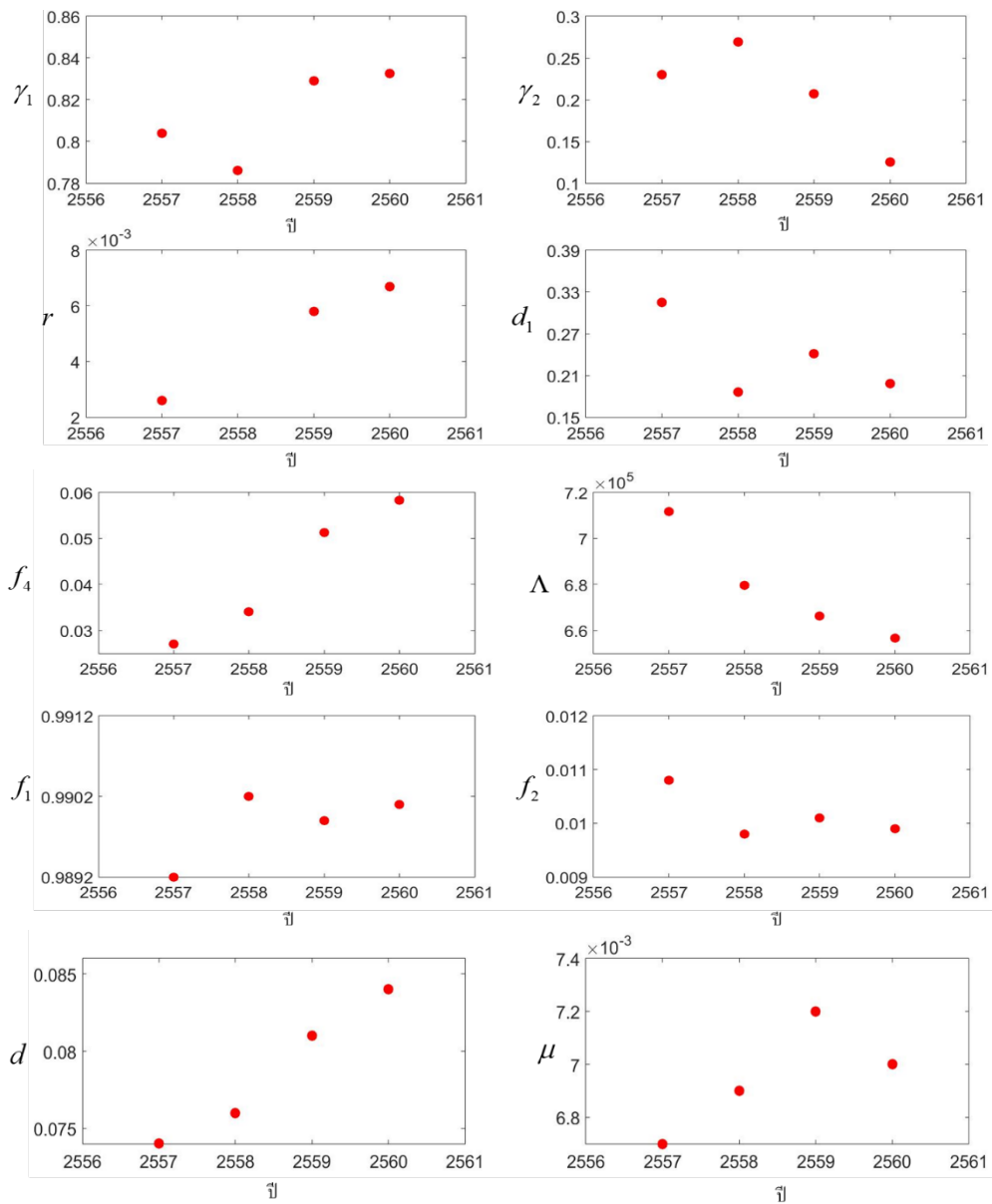
3. การปรับปรุงผลเฉลยเชิงตัวเลขด้วยการถดถอยเชิงเส้นอย่างง่ายและการถดถอยเชิงพหุนาม

จากการกำหนดพารามิเตอร์ของตัวแบบในตารางที่ 1 จะเห็นว่าพารามิเตอร์แต่ละค่าเป็นค่าคงที่ ซึ่งในความเป็นจริงค่าพารามิเตอร์บางค่าอาจไม่เท่ากันในแต่ละปี ในหัวข้อนี้ ผู้วิจัยจึงสนใจที่จะประมาณค่าของพารามิเตอร์ที่ได้จากข้อมูลจริงด้วยการถดถอยเชิงเส้นอย่างง่ายและการถดถอยเชิงพหุนาม



รูปที่ 3. กราฟแสดงอัตราการแพร่กระจายเชื้อ (R_0) เทียบกับค่าพารามิเตอร์แต่ละตัวในตารางที่ 2

พิจารณากราฟข้อมูลจริงของพารามิเตอร์แต่ละตัวที่คำนวณได้ตามหัวข้อ 2 จะสามารถแสดงได้ดังต่อไปนี้



รูปที่ 4. กราฟแสดงข้อมูลจริงของพารามิเตอร์แต่ละตัวตั้งแต่ปี พ.ศ. 2557-2560

จากรูปที่ 4 จะเห็นว่า พารามิเตอร์ γ_1 , γ_2 และ μ มีแนวโน้มเป็นเส้นโค้ง จึงทำการสร้างสมการถดถอยเชิงพหุนาม ด้วยโปรแกรม MATLAB จะได้สมการดังนี้

$$\gamma_1 = 0.807774999999995 - 0.014214999999993t + 0.0054249999999918t^2$$

$$\gamma_2 = 0.151050000000002 + 0.113529999999998t - 0.030249999999995t^2$$

$$\mu = 0.0061499999999998 + 0.000620000000000035t - 0.000100000000000002t^2$$

ส่วนพารามิเตอร์ตัวอื่น ๆ มีแนวโน้มเป็นเส้นตรง จึงทำการสร้างสมการถดถอยเชิงเส้นอย่างง่าย ด้วยโปรแกรม MATLAB จะได้สมการดังนี้

$$\Lambda = 723271 - 17899.9999999999t$$

$$f_1 = 0.98925 + 0.000240000000000129t$$

$$f_2 = 0.01075 - 0.000239999999999998t$$

$$f_4 = 0.0149 + 0.01111t$$

$$r = 0.00175 + 0.00131t$$

$$d = 0.07 + 0.003500000000000001t$$

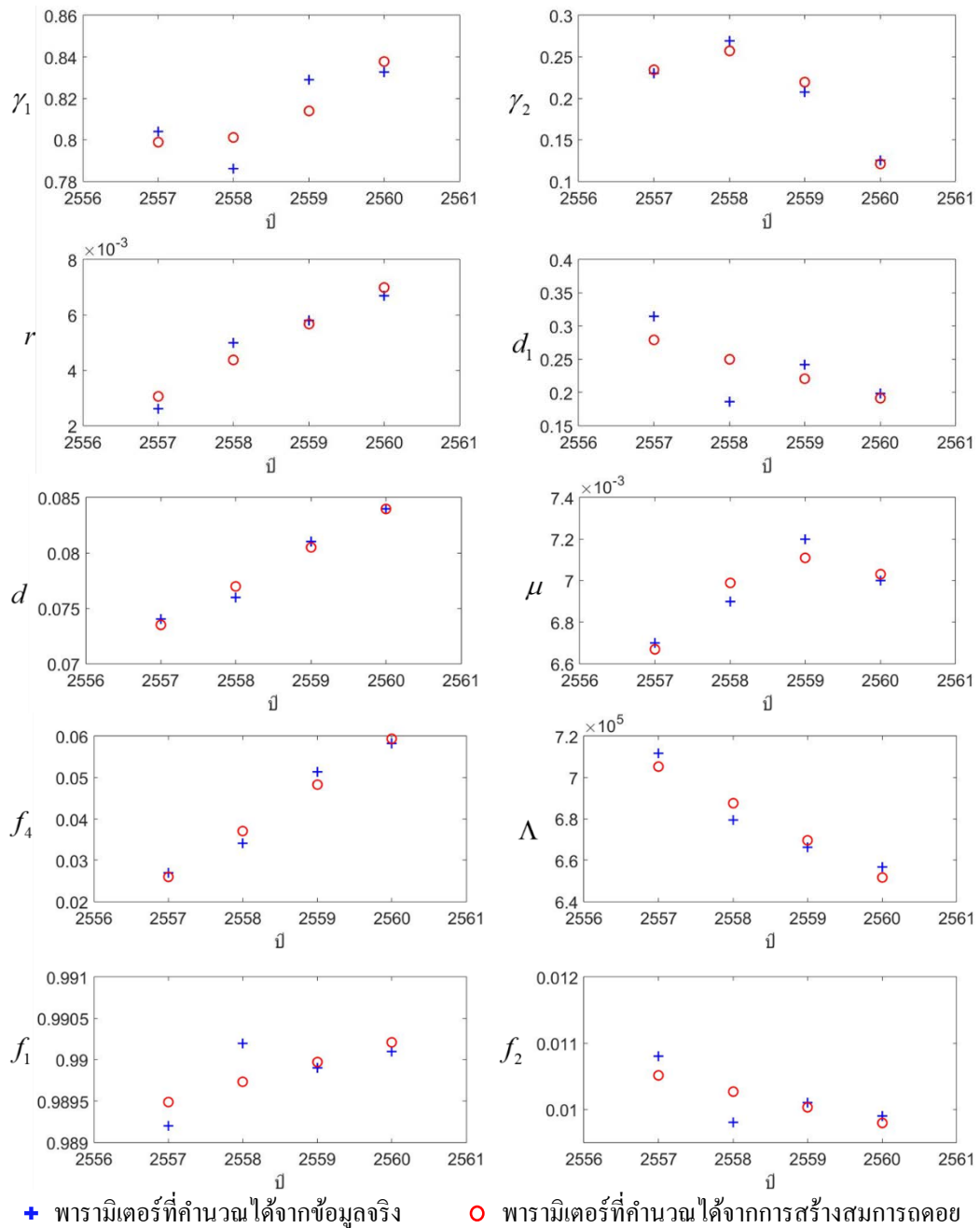
$$d_1 = 0.30825 - 0.02924t$$

เพื่อให้เห็นความสัมพันธ์ระหว่างพารามิเตอร์แต่ละตัวที่คำนวณได้จากข้อมูลจริงกับพารามิเตอร์แต่ละตัวที่ได้จากการสร้างสมการถดถอยเชิงเส้นอย่างง่ายเมื่อเทียบกับเวลา แสดงให้เห็นดังรูปที่ 5

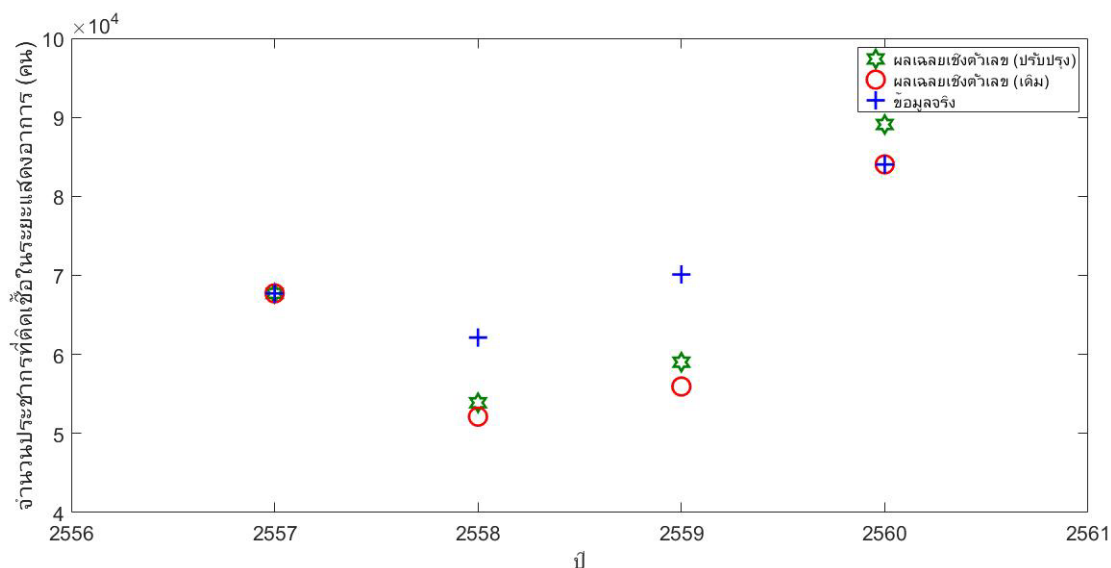
เมื่อนำพารามิเตอร์แต่ละตัวที่ได้จากการประมาณค่าด้วยการถดถอยเชิงเส้นอย่างง่ายและการถดถอยเชิงพหุนามไปแทนในตัวแทนเชิงคณิตศาสตร์แล้วทำการหาผลเฉลยเชิงตัวเลข และเมื่อนำผลเฉลยเชิงตัวเลขของตัวแทนเชิงคณิตศาสตร์มาตรวจสอบความแม่นยำกับข้อมูลจริง โดยใช้ค่า MAPE พบว่าผลเฉลยนั้นมีค่าคลาดเคลื่อนร้อยละ 8.7825 โดยแสดงกราฟการเปรียบเทียบของผลเฉลยเชิงตัวเลขกับข้อมูลจริงได้ดังรูปที่ 6

วิจารณ์และสรุปผลการทดลอง

ผู้วิจัยได้สร้างตัวแทนเชิงคณิตศาสตร์ของการแพร่กระจายเชื้อของวันโรคในประเทศไทยที่มีปัจจัยของการฉีดวัคซีนและการต่อต้านการรักษาด้วยยา ผลการวิจัยพบว่า มีค่าอัตราการแพร่กระจายเชื้อ $R_0 = 2.1632 > 1$ แสดงว่าแนวโน้มการแพร่กระจายเชื้อของวันโรคจะเพิ่มขึ้นในกลุ่มประชากร ดังนั้นเชื้อโรคงจะระบาดอยู่ในประเทศไทยในปี พ.ศ. 2557 ถึง พ.ศ. 2560 และจะได้ว่าจุดสมดุลสภาวะไร้โรคไม่มีเสถียรภาพเนื่องจาก $R_0 > 1$ จากการเปรียบเทียบผลเฉลยเชิงตัวเลขของตัวแทนเชิงคณิตศาสตร์กับข้อมูลจริง มีค่าคลาดเคลื่อนร้อยละ 9.0868 อันเนื่องมาจากพารามิเตอร์ที่นำมาใช้ในการหาผลเฉลยเชิงตัวเลขของตัวแทนเชิงคณิตศาสตร์ไม่ได้เป็นพารามิเตอร์ที่ได้มาจากข้อมูลจริงทั้งหมด และในแต่ละปีมีค่าจริงของพารามิเตอร์แต่ละตัวที่เปลี่ยนแปลงไป จากนั้นเมื่อทำการประมาณค่าพารามิเตอร์บางค่าโดยใช้การถดถอยเชิงเส้นอย่างง่ายและการถดถอยเชิงพหุนาม พบว่ามีค่าคลาดเคลื่อนร้อยละ 8.7825 จะเห็นว่ามีค่าคลาดเคลื่อนน้อยลง ดังนั้นการประมาณค่าพารามิเตอร์ด้วยฟังก์ชันที่ประมาณค่าใกล้เคียงกับข้อมูลจริงจะทำให้ผลเฉลยเชิงตัวเลขมีความแม่นยำมากขึ้น



รูปที่ 5. กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างพารามิเตอร์แต่ละตัวที่คำนวณได้จากข้อมูลจริงกับพารามิเตอร์ที่ได้จากการสร้างสมการถดถอยเชิงเส้นอย่างง่ายตั้งแต่ปี พ.ศ. 2557-2560



รูปที่ 6. กราฟแสดงการเปรียบเทียบผลเฉลยเชิงตัวเลขและผลเฉลยเชิงตัวเลขที่ทำการปรับปรุงด้วยการถดถอยเชิงเส้นอย่างง่ายและการถดถอยเชิงพหุนามกับข้อมูลจริง

เมื่อวิเคราะห์ค่าความอ่อนไหวของพารามิเตอร์พบว่า พารามิเตอร์ที่ทำให้อัตราการแพร่กระจายเชื้อเพิ่มขึ้น ได้แก่ $\Lambda, \beta, c, f_1, k, f_2, \rho$ และพารามิเตอร์ที่ทำให้อัตราการแพร่กระจายเชื้อลดลง ได้แก่ $\mu, \gamma_1, d, \sigma, r$ โดยอาจกล่าวสรุปเป็นนโยบายสำหรับป้องกันและควบคุมโรค หากภาครัฐมีนโยบายรณรงค์ให้ผู้ป่วยที่ติดเชื้อ หลีกเลี่ยงการอยู่ในที่ที่มีผู้คนแออัด เช่น การใช้บริการรถเมล์สาธารณะ หรือ งานแสดงคอนเสิร์ต หรืองาน นิทรรศการต่าง ๆ เป็นต้น จะช่วยลดอัตราการแพร่กระจายเชื้อได้ นอกจากนี้ หากภาครัฐคิดค้นงานวิจัยที่สามารถ ลดอัตราเสื่อมสภาพของวัคซีน ที่เดิมวัคซีนมีระยะเวลาในการป้องกันเพียงประมาณ 10 ปี ให้ยาวนานขึ้น พร้อมทั้ง วิจัยการเพิ่มประสิทธิภาพการป้องกันของวัคซีนให้ดีขึ้น จะช่วยให้อัตราการแพร่กระจายเชื้อของวัณโรคลดลงได้

เนื่องจากในประเทศไทยนั้นมีการฉีดวัคซีนสำหรับป้องกันวัณโรค และมีผู้ป่วยที่รักษาด้วยยาจากการติดเชื้อ หากใช้เพียงตัวแบบของ Nainggolan et al. (2013) ซึ่งพิจารณาปัจจัยของการฉีดวัคซีน หรือตัวแบบของ Gupta et al. (2018) ซึ่งพิจารณาปัจจัยของผู้ป่วยที่รักษาด้วยยาจากการติดเชื้อ จะทำให้วิเคราะห์การแพร่กระจายเชื้อวัณโรคใน ประเทศไทยได้ไม่ครอบคลุม แต่ในงานวิจัยนี้ได้นำปัจจัยทั้งสองมาสร้างตัวแบบ ดังนั้นตัวแบบที่ได้จึงมีความ เหมาะสมกับการใช้ในประเทศไทยมากกว่าตัวแบบของ Nainggolan et al. (2013) และ Gupta et al. (2018)

เอกสารอ้างอิง

Bureau of Tuberculosis. (2018). *National Tuberculosis Control Programme Guideline, Thailand 2018*. Bangkok, Thailand: Aksorn Graphic and Design Co., Ltd.

- Chitnis, N., Hyman, J. M. & Cushing, J. M. (2008). Determining important parameters in the spread of malaria. *Bulletin of Mathematical Biology*, 70(5), 8-9. doi: 10.1007/s11538-008-9299-0
- Diekmann, O., Heesterbeek J. A. P. & Metz J. A. J. (1990). On the definition and the computation of basic reproduction ratio R_0 in models for infectious disease in heterogeneous. *Journal of Mathematical Biology*, 28(4), 365-382. <https://doi.org/10.1007/BF00178324>
- Gupta, V. K., Tiwari, S. K., Sharma, S. & Nagar L. (2018). Mathematical model of tuberculosis with drug resistance to the first and second line of treatment. *New Theory Journal*, 18(21), 94-106. <http://www.newtheory.org>
- Huo, H. F. & Zou, M. X. (2016). Modelling effects of treatment at home on tuberculosis transmission dynamics. *Applied Mathematical Modelling*, 40(21-22), 9474-9484. <https://doi.org/10.1016/j.apm.2016.06.029>
- Imsamran, W., Pattatang, A., Supattagorn, P., Chaiwiriabunya, I., Namthaisong, K., Wongsena, M. et al. (2018). *Cancer in Thailand Vol. IX, 2013-2015* (Unpublished Edition). Bangkok, Thailand: National Cancer Institute.
- Kermack, W. O. & McKendrick A. G. (1927). A contribution to the mathematical theory of epidemics. *Proceedings of the Royal Society of London A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences*, 115 (772), 700-721. <https://doi.org/10.1098/rspa.1927.0118>
- Makchay, S., Naowarat, S. & Sukree, N. (2014). *Mathematical model for the tuberculosis transmission of prisoners*. pp. 651-661. In the 5th National and International Hatyai Conference, 16 May 2014, Hatyai University and Office of the Higher Education Commission, Songkhla.
- Nainggolan, J., Supian, S., Supriatna, A. K. & Anggriani, N. (2013). Mathematical model of tuberculosis transmission with recurrent infection and vaccination. *Journal of Physics*, 423(1), 1-8. doi:10.1088/1742-6596/423/1/012059
- National AIDS Committee. (2018). *Report on the Progress of Thailand in Preventing and Solving AIDS Problems*. Bangkok, Thailand: NC Concept Co., Ltd.
- National Cancer Institute. (2018). *Hospital-Based Cancer Registry 2017*. Bangkok, Thailand: Pornsub Printing Co., Ltd.

- Ssentimba A., Mugisha J. Y. T. & Luboobi L. S. (2005). Mathematical models for the dynamics of tuberculosis in density-dependent populations: The case of internally displaced peoples' camps (IDPCs) in Uganda. *Journal of Mathematics and Statistics*, 1(3), 217-224. <https://thescipub.com/pdf/10.3844/jmssp.2005.217.224>
- Strategy and Planning Division. (2017). *Public Health Statistics A.D. 2017*. Nonthaburi, Thailand: Strategy and Planning Division, Office of the Permanent Secretary, Ministry of Public Health.
- Van den Driessche, P. & Watmough, J. (2002). Reproduction numbers and sub threshold endemic equilibria for compartmental models of disease transmission. *Mathematical Biosciences*, 180(1-2), 29-48. [https://doi.org/10.1016/S0025-5564\(02\)00108-6](https://doi.org/10.1016/S0025-5564(02)00108-6)