

บทที่ 1

บทนำ

ในบทนี้จะนำเสนอความเป็นมาและความสำคัญของปัญหาเกี่ยวกับการศึกษา การปรับเปลี่ยนกระดูกโดยใช้แบบจำลองเชิงคณิตศาสตร์ และพัฒนาการและการเปลี่ยนแปลง ของกระดูก

ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา

ปัจจุบัน โรคกระดูกพรุน (Osteoporosis) ถือเป็นปัญหาสุขภาพที่เกิดขึ้นกับผู้คนเป็นจำนวนมาก โดยเฉพาะสตรีวัยหมดประจำเดือน โรคกระดูกพรุน หรือ โรคกระดูกโปร่งบาง เป็นภาวะที่มวลกระดูกลดลง และมีการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างภายในของกระดูก ส่งผลให้กระดูกบางลง ทำให้มีโอกาสที่จะเกิดกระดูกหักได้ง่ายขึ้น ในประเทศไทยพบว่ามีประชากรผู้สูงอายุมากถึง 6 แสนคน มีโอกาสเป็นโรคกระดูกพรุน โดยที่ 2 ใน 3 เป็นผู้หญิง และมีแนวโน้มว่าประชากรผู้สูงอายุจะมีมากขึ้นเรื่อย ๆ นั้นหมายความว่า ผู้ป่วยที่มีโรคกระดูกพรุนก็จะมีจำนวนมากขึ้นด้วย โดยผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนต้องใช้จ่ายเงินในการรักษาประมาณ 3 ล้านบาทต่อคนต่อปี ทำให้เกิดเป็นการสูญเสียทางเศรษฐกิจเป็นจำนวนมากต่อปี ดังนั้น โรคกระดูกพรุนเป็นโรคที่ร้ายแรงโรคหนึ่งที่คนส่วนใหญ่ไม่ควรมองข้าม ดังนั้นในการวิจัยครั้งนี้จึงต้องการศึกษาการปรับเปลี่ยนแบบของกระดูก (Bone remodeling) เมื่อกระตุ้นด้วยวิตามินดี โดยจะศึกษาจากแบบจำลองเชิงคณิตศาสตร์ เพื่อสามารถเข้าใจพฤติกรรมปรับเปลี่ยนแบบของกระดูก ซึ่งจะช่วยป้องกันการเกิดโรคกระดูกพรุน หรือทำให้การเกิดโรคกระดูกพรุนลดลงได้

สาเหตุของโรคนี้เกิดจากการเสื่อมลงของร่างกายมนุษย์เมื่อมีอายุมากขึ้น โดยพบว่าโดยเฉลี่ยแล้วมวลกระดูกคนไทยจะมีประมาณ 0.97 g/cm^3 โดยมวลกระดูกจะมีการสะสมตั้งแต่วัยเด็กจนถึงอายุประมาณ 30-35 ปี หลังจากนั้นจะลดลงเรื่อย ๆ ด้วยอัตราประมาณร้อยละ 0.7 ต่อปี ส่วนเพศหญิงในช่วงวัยหมดประจำเดือนจะมีการลดลงของมวลกระดูกอย่างรวดเร็วประมาณร้อยละ 3 ต่อปี (พูนศักดิ์ อาจอำนวยวิภาส, 2554) หากกระบวนการสร้างและการทำลายของกระดูกไม่สมดุลกันจะทำให้เกิดความผิดปกติขึ้น เช่น หากการสลายกระดูก (Bone resorption) มากกว่าการสร้างกระดูก (Bone formation) จะทำให้มวลกระดูกลดลงและเกิดโรคกระดูกพรุนขึ้นได้ (อิสรา จูมมาลี, 2008) ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดโรคกระดูกพรุนในผู้สูงอายุ คือ พันธุกรรม อาหาร เพศ เชื้อชาติ วิธีการดำเนินชีวิต และปัจจัยต่าง ๆ เกี่ยวกับฮอร์โมน (Fares et al., 2003;

Yan et al., 2003) เพื่อให้เกิดความเข้าใจมากยิ่งขึ้น เราจะนำเสนอพัฒนาการและการเปลี่ยนแปลงของกระดูก ซึ่งมีรายละเอียดดังนี้

กระดูกมีพัฒนาการแบ่งเป็น 3 ระยะ (วิทยาลัยพยาบาลบรมราชชนนีย์, 2009) คือ

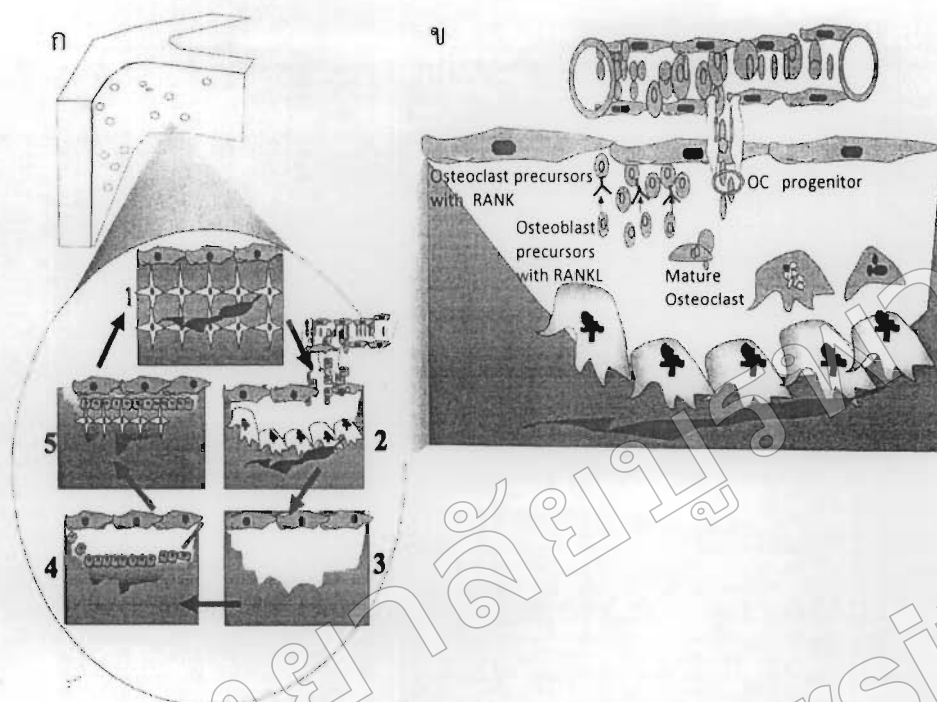
ระยะที่หนึ่ง การเกิด (Growth) เกิดในช่วงเด็ก และวัยรุ่น ซึ่งจะเกิดตามแนวยาวของกระดูก ทำให้กระดูกยาวขึ้นและมีความหนาแน่นเพิ่มขึ้น ความยาวจะหยุดเมื่อมีการปิดของ epiphyseal plate แต่ความหนาแน่นจะยังคงเพิ่มขึ้นจนถึงช่วงที่มวลกระดูกมีค่าสูงที่สุด ซึ่งมักเกิดในอายุช่วง 20-30 ปี จึงหยุด

ระยะที่สอง การสร้างแบบร่าง (Bone modeling) เป็นการปรับเปลี่ยนรูปร่างเพื่อตอบสนองต่อการทำหน้าที่ของกระดูกเหล่านั้น โดยกลไกการสลายของกระดูกและการสร้างกระดูกมักเกิดตามแนวยาวของกระดูก โดยจะเกิดมากในช่วงวัยเด็กและลดลงจนหยุดเมื่อหยุดการเจริญเติบโต

ระยะที่สาม การปรับรูปแบบของกระดูก (Bone remodeling) เป็นกระบวนการที่เกิดขึ้นตลอดชีวิต มีการผลัดเปลี่ยนเนื้อกระดูกทดแทนกันตลอดเวลา เพื่อให้กระดูกมีสุขภาพดีและดำรงความแข็งแรงของกระดูกไว้ การสลายของกระดูกจะเกิดขึ้นก่อนการสร้างของกระดูก ผลลัพธ์คือกระดูกใหม่ที่แข็งแรงเกิดขึ้นทดแทนกระดูกเก่าที่สุขภาพด้อยลงแล้ว ส่วนการสร้างกระดูก จะสามารถซ่อมแซมส่วนของกระดูกที่สลายไปได้ทั้งหมดหรือไม่ขึ้นกับสิ่งแวดล้อมภายในร่างกายและการเคลื่อนไหวร่างกายของบุคคลนั้น

การปรับรูปแบบของกระดูกจะเกิดขึ้นสูงในช่วงวัยกลางคน และจะเริ่มเกิดความเสี่ยงลงเรื่อยๆ เมื่ออายุเพิ่มมากขึ้น ซึ่งการสร้างกระดูกจะเก็บสะสมเซลล์ที่ต้องการเพื่อใช้สร้างกระดูก ขณะที่การสลายกระดูกจะกำจัดเซลล์กระดูกออก โดยระยะเวลาในการสลายกระดูกใช้เวลาเพียง 2-3 สัปดาห์ แต่การสร้างกระดูกใช้เวลานานถึง 2-3 เดือนจึงจะสร้างเสร็จสมบูรณ์ (Martin & Seeman, 2008)

มวลกระดูกจะมีการเปลี่ยนแปลงอย่างต่อเนื่อง โดยเกิดขึ้น 2 ขั้นตอน คือกระดูกบางส่วนจะถูกทำลายโดยเซลล์สลายกระดูก และบางส่วนจะถูกสร้างขึ้นใหม่ (Bone formation) โดยเซลล์สร้างกระดูก (Martin & Seeman, 2008) ดังภาพที่ 1



ภาพที่ 1 แสดงการปรับรูปแบบของกระดูกและปฏิกิริยาสารตั้งต้นของเซลล์สร้างกระดูกกับตัวรับสัญญาณ ที่เรียกว่า RANKL และ RANK (Martin & Secman, 2008)

การปรับรูปแบบของกระดูกโดยเซลล์ที่ปรากฏอยู่ภายในหรือพื้นผิวของเยื่อหุ้มกระดูก ภายในโพรงกระดูกที่อยู่ในสุด ดังภาพที่ 1ก โดยมีขั้นตอนดังต่อไปนี้

1. เซลล์กระดูก (Osteocytes) กระตุ้นการปรับรูปแบบกระดูก
2. การปรับรูปแบบของกระดูกเกิดขึ้นภายในโดยสารตั้งต้นของเซลล์สร้างกระดูกและเซลล์สลายกระดูก ทำให้เกิดการสร้างเซลล์สลายกระดูก
3. เซลล์สลายกระดูกกำจัดเซลล์กระดูกเก่า
4. เซลล์สร้างกระดูกสะสมเนื้อเยื่อกระดูก (Osteoid)
5. เซลล์สร้างกระดูกยังคงสะสมเนื้อเยื่อกระดูก (Osteoid) และกลายเป็นเซลล์กระดูก (Osteocytes)

ปฏิกิริยาสารตั้งต้นของเซลล์สร้างกระดูกกับ receptor activator for nuclear factor κ B ligand (RANKL) และ receptor activator for nuclear factor κ B (RANK) บนสารตั้งต้นของเซลล์สลายกระดูก ซึ่งทำให้เซลล์สลายกระดูกเจริญเต็มที่ ดังภาพที่ 1ข

จากภาพที่ 1 เราจะเห็นได้ว่า การปรับรูปแบบของกระดูกมีทั้งกระบวนการสร้างและสลายกระดูก ถ้ากระบวนการสลายมากกว่ากระบวนการสร้างจะส่งผลให้มวลกระดูกลดลง ดังนั้น

การศึกษาเกี่ยวกับปัจจัยที่ช่วยในการเพิ่มมวลกระดูกจึงมีความสำคัญเป็นอย่างมากในการช่วยชะลอการลดลงของมวลกระดูก โดยวิตามินดีเป็นปัจจัยหนึ่งที่มีความสำคัญในการช่วยเพิ่มมวลกระดูก ทั้งนี้วิตามินดีเป็นแร่ธาตุที่มีความเกี่ยวข้องกับการสร้างกระดูกและฟัน นอกจากนี้วิตามินดียังใช้ในการรักษาโรคกระดูกพรุน โดยวิตามินดีจะไปยับยั้งการทำงานของเซลล์สลายกระดูก พร้อมกันนั้นยังช่วยกระตุ้นการทำงานของเซลล์สร้างกระดูก (Uchiyama et al., 2002) จากข้างต้นจะเห็นได้ว่า วิตามินดีมีผลโดยตรงในการสร้างและสลายกระดูก (Nakane et al., 2006; Aubin & Heersche, 2005) เมื่อใช้วิตามินดีอย่างต่อเนื่องจะช่วยเพิ่มจำนวนเซลล์สร้างกระดูก (Shi et al., 2007) ทั้งนี้วิตามินดีมีผลโดยตรงในการควบคุมแคลเซียมและฟอสฟอรัสให้คงที่ภายในร่างกาย (St-Arnaud, 2008) การได้รับวิตามินดีที่ไม่เพียงพอ ทำให้เกิดโรคกระดูกพรุนในหญิงวัยหมดประจำเดือน (Rosenberg et al., 2007) สาเหตุหนึ่งของการขาดวิตามินดีในผู้หญิงมาจากการไม่ได้สัมผัสกับแสงอาทิตย์ (Saadi et al., 2006) การขาดแคลนวิตามินดี ยังทำให้ร่างกายอ่อนแอ โดยจะส่งผลให้การผลิตอินซูลินน้อยลงและการหลั่งอินซูลินทั้งในคนและสัตว์ก็ลดลงตามไปด้วย (Moreira & Hamadeh, 2010) วิตามินดีมีผลต่อการดูดซึมกลับของกรดอะมิโนที่ไต ช่วยสังเคราะห์น้ำย่อยในสารหลังของเยื่อ (Mucous membrane) ซึ่งควบคุมปริมาณของแคลเซียมและฟอสฟอรัสในกระแสเลือดไม่ให้ต่ำลงจนถึงขีดอันตราย เกี่ยวข้องกับการใช้ฟอสฟอรัสในร่างกาย ช่วยสังเคราะห์ Mucopolysaccharide ซึ่งเป็นสารที่จำเป็นในการสร้างคอลลาเจน เกี่ยวข้องกับการใช้เกลือซิเตรทในร่างกายที่จำเป็นในการทำงานของระบบประสาท การเต้นของหัวใจ การแข็งตัวของเลือด

จากการศึกษาเกี่ยวกับวิตามินดีของ Dijk et al. (2009) พบว่า ในผู้ชายช่วงวัยรุ่นไปจนถึงวัยกลางคน ระดับวิตามินดีมีความสัมพันธ์ทางบวกกับความหนาแน่นของแร่ธาตุในกระดูก (Bone mineral density) หรือ BMD อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ส่วนผู้หญิงระดับวิตามินดีไม่มีความสัมพันธ์กับความหนาแน่นของแร่ธาตุในกระดูกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ นอกจากนี้ วิตามินดีจะมีผลต่อมวลกระดูกมากขึ้นเพียงใด ขึ้นอยู่กับความถี่ของการเกิดปฏิกิริยาของการปรับรูปแบบของกระดูก ความลึกในการสลายของกระดูก และความหนาของกำแพงในบริเวณของโครงกระดูก (Parfitt, 2005)

ในอดีตได้มีการเสนอแบบจำลองทางคณิตศาสตร์ในการอธิบายกระบวนการสร้างและสลายกระดูก Rattanukul et al. (2003) เพื่อบอกถึงพฤติกรรมต่าง ๆ ทางพลศาสตร์ที่เกิดขึ้นในแบบจำลองโดยใช้พาราไทรอยด์ฮอร์โมน (PTH) ซึ่งมีสมมติฐานเกี่ยวกับแบบจำลอง ดังนี้

1. การเปลี่ยนแปลงของระดับ PTH ในเลือด ณ เวลาใด ๆ เท่ากับผลต่างการเกิดของเซลล์สลายกระดูกกับการตายของ PTH

2. การเปลี่ยนแปลงของจำนวนเซลล์สลายกระดูกในเลือด ณ เวลาใด ๆ เท่ากับผลต่าง การเกิดของเซลล์สลายและเซลล์สร้างกระดูกเมื่อถูกกระตุ้นด้วย PTH กับการตายของเซลล์สลาย กระดูก

3. การเปลี่ยนแปลงจำนวนของเซลล์สร้างกระดูก ณ เวลาใด ๆ เท่ากับผลต่างการเกิด ของ PTH กับการรวมกันของการยับยั้งการเกิดเซลล์สร้างกระดูกเมื่อถูกกระตุ้นด้วย PTH กับการตายของเซลล์สร้างกระดูก

จากสมมติฐานข้างต้นสามารถเขียนได้ดังสมการต่อไปนี้

$$\frac{dP}{dt} = \frac{c_1}{k_1 + C} - d_1 P \quad (1)$$

$$\frac{dC}{dt} = \frac{(c_2 + c_3 P) B C}{k_2 + P^2} - d_2 C \quad (2)$$

$$\frac{dB}{dt} = c_4 P - \frac{c_5 P B}{k_3 + P} - d_3 B \quad (3)$$

โดยที่ $P(t)$ แทน ระดับของ PTH ในเลือดที่เวลา t

$C(t)$ แทน จำนวนเซลล์สลายกระดูกที่เวลา t

$B(t)$ แทน จำนวนเซลล์สร้างกระดูกที่เวลา t

c_1, k_1 แทน ค่าคงตัวที่เป็นบวก

d_1 แทน ค่าคงตัวของอัตราการตายของ PTH ในเลือด

c_2, c_3, k_2 แทน ค่าคงตัวที่เป็นบวก

d_2 แทน ค่าคงตัวของอัตราการตายของเซลล์สลายกระดูก

c_4 แทน ค่าคงตัวของอัตราการเกิดของ PTH ในเลือด

c_5, k_3 แทน ค่าคงตัวที่เป็นบวก

d_3 แทน ค่าคงตัวของอัตราการตายของเซลล์สร้างกระดูก

ในงานวิจัยของ Rattanakul et al. (2003) ได้ชุดพารามิเตอร์สำหรับสมการของ แบบจำลองที่ทำให้เกิดรูปแบบวัฏจักร (limit cycle) และรูปแบบอลวน (chaotic) ดังนั้น ในงานวิจัยนี้ผู้วิจัยจึงทำการปรับปรุงแบบจำลองข้างต้น เพื่อใช้ศึกษาการปรับรูปแบบของกระดูก โดยใช้แบบจำลองเมื่อถูกกระตุ้นด้วยวิตามินดี โดยแบบจำลองนี้มีความสัมพันธ์กับโรคกระดูกพรุน เป็นอย่างมาก เนื่องจากการปรับรูปแบบของกระดูกนั้นมีทั้งกระบวนการสร้างและสลายกระดูก ถ้ากระบวนการสลายมากกว่าการสร้างกระดูก จะส่งผลให้เกิดโรคกระดูกพรุนได้ ดังนั้น ถ้าเรา มีความเข้าใจกระบวนการปรับรูปแบบของกระดูก ก็จะสามารถป้องกันหรือยับยั้งการเกิดโรค กระดูกพรุนให้น้อยลงได้ ซึ่งจะนำเสนอแบบจำลองในบทต่อไป

วัตถุประสงค์ของการวิจัย

1. นำเสนอแบบจำลองเชิงคณิตศาสตร์เพื่ออธิบายการปรับรูปแบบของกระดูกเมื่อกระตุ้นด้วยวิตามินดี
2. วิเคราะห์พลศาสตร์ของแบบจำลองด้วยวิธีซิงกูลาร์เพอร์เทอร์เบชัน โดยค้นพบพฤติกรรมการณ์อยู่จริงในรูปแบบวัฏจักร และรูปแบบอลวน

ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับการวิจัย

1. ได้แบบจำลองที่อธิบายกลไกการทำงานของการทำงานของกระดูกจากการกระตุ้นด้วยวิตามินดี
2. สามารถหาชุดพารามิเตอร์ที่สอดคล้องกับการวิเคราะห์ทางพลศาสตร์ในรูปแบบวัฏจักรและรูปแบบความอลวน

ขอบเขตของการวิจัย

งานวิจัยนี้นำเสนอแบบจำลองเชิงคณิตศาสตร์เกี่ยวกับการปรับรูปแบบของกระดูก และวิเคราะห์พลศาสตร์ของแบบจำลองด้วยวิธีซิงกูลาร์เพอร์เทอร์เบชัน ในพฤติกรรมการณ์อยู่จริงของรูปแบบวัฏจักร และรูปแบบอลวน

นิยามศัพท์เฉพาะ

1. กระดูก (Bone) หมายถึง อวัยวะที่ประกอบขึ้นเป็นโครงร่างแข็งภายในของสัตว์ มีกระดูกสันหลัง หน้าที่หลักของกระดูกคือการค้ำจุนโครงสร้างของร่างกาย การเคลื่อนไหว การสะสมแร่ธาตุและการสร้างเซลล์เม็ดเลือด
2. วิธีซิงกูลาร์เพอร์เทอร์เบชัน (Singular perturbation method) หมายถึง วิธีการหาผลเฉลยโดยประมาณที่ใช้พารามิเตอร์ ε และ δ มีค่าเป็นบวกน้อยๆ ในการรบกวนระบบสมการ เพื่อศึกษาการเปลี่ยนแปลงของระบบเมื่อถูกรบกวน
3. แบบจำลองเชิงคณิตศาสตร์ (Mathematical modeling) หมายถึง การใช้คณิตศาสตร์ในการอธิบายระบบของแบบจำลอง ซึ่งได้ถูกใช้ทั้งในสายงานวิทยาศาสตร์ สังคมศาสตร์ มนุษยศาสตร์ และ เศรษฐศาสตร์
4. วิตามินดี (Vitamin D) หมายถึง วิตามินที่ร่างกายต้องการเพื่อการรักษาภาวะสมดุลของระดับแคลเซียมในเลือดและกระดูก

5. เซลล์สร้างกระดูก (Osteoblasts) หมายถึง เซลล์ที่มีเพียง 1 นิวเคลียส มีหน้าที่ในการสร้างเนื้อเยื่อกระดูก และเป็นเซลล์ที่ทำให้เกิดการสร้างเส้นใยของเนื้อเยื่อติดต่อกัน

6. เซลล์สลายกระดูก (Osteoclasts) หมายถึง เป็นเซลล์ขนาดใหญ่ที่มีหลายนิวเคลียส และเจริญมาจากเซลล์ต้นกำเนิดโมโนไซต์ (Monocyte stem cells) เซลล์นี้มีหน้าที่สำคัญในกระบวนการปรับรูปแบบกระดูก

7. ฟังก์ชันปรับเรียบ (Smooth function) หมายถึง ฟังก์ชันที่สามารถหาอนุพันธ์ได้ทุก x ที่อยู่ในช่วง $[a, b]$ และอนุพันธ์อันดับที่หนึ่งเป็นฟังก์ชันต่อเนื่อง (ราชบัณฑิตยสถาน, 2553)

8. ฟังก์ชันที่เสถียรเชิงเส้นกำกับ (Asymptotically stable) หมายถึง ฟังก์ชันที่เมื่อหาลิมิตเข้าสู่ค่าอนันต์แล้วมีค่าเท่ากับ 0 (King et al., 2003)