บทความพิเศษ • Special Article

การแพทย์เฉพาะเจาะจง: บทบาทที่น่าสนใจทางวิสัญญี

สุดตา ปรักกโมดม*, อารยา องค์เอี่ยม*, สุภาพรรณ น้อยพิทักษ์*, พงศ์ธารา วิจิตเวชไพศาล*
ภาควิชาวิสัญญีวิทยา คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล กรุงเทพฯ 10700 ประเทศไทย

Precision Medicine: an Interesting Role in Anesthesia

Sudta Parkkamodom*, Araya Ongiem*, Supaphan Noipitak*, Phongthara Vichitvejpaisal*
**Department of Anesthesiology, Faculty of Medicine, Siriraj Hospital, Mahidol University, Bangkok 10700 Thailand*

การแพทย์ในอดีต อาศัยข้อมูลจากประชากรส่วนใหญ่เป็นแนวทางการตัดสินใจของแพทย์แบบปัจเจกบุคคล การรักษาโรคจึงมีมาตรฐานที่คล้ายคลึงกัน แต่เพราะมนุษย์มีความแตกต่างกันด้วยพื้นฐานทางพันธุกรรม ซึ่งส่งผลต่อการบริหารยาทางเภสัชพลศาสตร์และเภสัชจลนศาสตร์ แนวโน้มการรักษาในปัจจุบัน จึงนำไปสู่การแพทย์แบบเฉพาะเจาะจง

ทางวิสัญญีวิทยา การตรวจสอบปริมาณเอ็นไซม์ pseudocholinesterase ด้วย dibucaine number เป็นตัวอย่างที่ดี สำหรับการทำความเข้าใจถึงอิทธิพลของยีนที่ส่งผลต่อการบริหารยาระงับความรู้สึก เช่น succinylcholine

ทั้งนี้ในการระงับความรู้สึกแบบที่ระดับความรู้สึกถูกกดบางส่วน บุคลากรทางวิสัญญีจำเป็นต้องมีความรู้ทางเภสัชพันธุศาสตร์เกี่ยวกับฤทธิ์กดการหายใจของมอร์ฟีนเพิ่มเติม เพื่อหลีกเลี่ยงการใช้ยาระงับความปวดเกินขนาด

ในอนาคตอันใกล้ ความรู้ความสามารถการให้ยาระงับความรู้สึกผู้ป่วยในระหว่างการผ่าตัดของบุคลากรทางวิสัญญีที่มีประสบการณ์ต่างกัน คงมีบทบาทลดลงเป็นลำดับ การวิเคราะห์ทางพันธุกรรมน่าจะเป็นประโยชน์ในการเพิ่มสมรรถนะให้กับวิสัญญีแพทย์ในการดูแลผู้ป่วย

คำสำคัญ: การแพทย์เฉพาะเจาะจง, การแพทย์ปัจเจกบุคคล, เภสัชพันธุศาสตร์, วิสัญญีวิทยา

In those days, a doctor took care of patients indifferently. The treatment on the par-individualized medicine-was based on statistical data of the population. However, people characteristics are diversified by means of genotype which affecting pharmacodynamics and pharmacokinetics. Thus, this management-the precision medicine-becomes more specific.

In anesthesia, the quantitative determination of pseudocholinesterase by dibucaine number, is a good example for everyone to understand the genetic effects on anesthetic drug, as succinylcholine.

However, in monitored anesthesia care, the personnel need more information on pharmacogenomics of morphine-induced respiratory depression. This is to avoid over dosage of the pain-killer.

In the near future, knowledge of anesthesia personnel with different experience will insidiously decline by means of genetic testing.

Keywords: anesthesia, individualized medicine, pharmacogenomics, precision medicine

วิสัญญีสาร 2562; 45(3): 132-6. • Thai J Anesthesiol 2019; 45(3): 132-6.

บทนำ

การแพทย์ในอดีต อาศัยหลักเกณฑ์ทางสถิติ โดยเก็บรวบรวมรายละเอียดข้อมูลจากประชากรกลุ่มใหญ่ ทั้งอุบัติการณ์ อาการ อาการแสดง ผลข้างเคียง ภาวะแทรกซ้อน และนำมาสรุปเป็นการวินิจฉัยแยกโรค การรักษาพยาบาล ตลอดจนการติดตามผลการรักษา ทำให้ได้มาตรฐานแนวทางในการรักษาโรคที่มีความคล้ายคลึงกัน จากข้อมูลสะสมและค่าเฉลี่ยของคนส่วนใหญ่

Correspondence to: Phongthara Vichitvejpaisal, M.D., Ph.D. E-mail: phongthara@gmail.com
Received 29 Mar 2019, Revised 31 May 2019, Accepted 1 Jun 2019

แต่ความรู้ทางพันธุศาสตร์ ทำให้เราทราบว่า นอกเหนือจากสภาพแวดล้อมและรูปแบบการดำรงชีวิตแล้ว มนุษย์แต่ละคนมีความแตกต่างกันด้วยพื้นฐานทางพันธุกรรม โดยมียีนเป็นตัวกำหนด ทำให้ร่างกายมนุษย์มีความซับซ้อน มีเอกลักษณ์เฉพาะบุคคล การรักษาโรคจึงไม่สามารถกำหนดได้ดังสูตรทางคณิตศาสตร์ แต่ต้องการการรักษาที่แม่นยำ ย่นระยะ เวลาและค่าใช้จ่าย ลดขั้นตอนความซ้ำซ้อน การลองผิดลองถูก เพื่อให้ผู้ป่วยสามารถกลับไปใช้ชีวิตปกติได้เร็วขึ้น

การแพทย์แบบเจาะจงคืออะไร

ค.ศ.1950 Friedrich Vogel พบว่า ยาแก้ปวดออกฤทธิ์คล้ายๆ กันในผู้ป่วยแฝดไข่ใบเดียวกัน แต่ต่างจากผู้ป่วยที่เกิดจากแฝดคนละใบ ซึ่งต่อมาทำให้วงการแพทย์เริ่มให้ความสนใจศึกษาความหลากหลายของลักษณะทางพันธุกรรม โดยเฉพาะวิชาเภสัชพันธุศาสตร์ (pharmacogenomics/pharmacogenetics) ที่เกี่ยวข้องกับกระบวน การต่างๆ ในร่างกายมากขึ้น[1]

จากการที่คุณลักษณะของยีน ส่งผลต่อเภสัชพลศาสตร์ (pharmacodynamics) หรือ การที่ยามีผลต่อร่างกายรวมทั้งอาการข้างเคียงและการเกิดพิษ (dose-response relationship) และเภสัชจลนศาสตร์ (pharmacokinetics) หรือการที่ร่างกายจัดการกับยาที่ได้รับเข้าไป ได้แก่ การดูดซึม การกระจายตัว เมตะบอลิซึม การขับถ่าย ตลอดจนเวลาเริ่มออกฤทธิ์ ระยะเวลาการออกฤทธิ์และความแรงของยา ล้วนช่วยให้เข้าใจถึงพยาธิสภาพของการดำเนินโรค การเลือกใช้และการบริหารยาในขนาดที่เหมาะสม เพื่อให้การรักษามีประสิทธิภาพสูงสุด และมีภาวะแทรกซ้อนน้อยที่สุด เช่น ถ้าแพทย์ทราบว่า ผู้ป่วยมีพันธุกรรมที่ขับถ่ายยาได้ค่อนข้างช้า จำเป็นต้องบริหารยาชนิดนั้นในขนาดที่น้อยลง เพื่อหลีกเลี่ยงการเกิดพิษ อันเนื่องมาจากระดับยาในเลือดสูง[2]

ค.ศ.1909 Wilhelm Johannsen ได้บัญญัติศัพท์คำว่า genotype ซึ่งหมายถึงยีน และ phenotype หมายถึงลักษณะภายนอกที่แสดงออกโดยมี genotype กำกับ ยีนของมนุษย์ประกอบด้วยลำดับของ นิวคลีโอไทด์ (nucleotide) หรือหน่วยย่อยของ DNA และ RNA ที่แตกต่างกัน อันเป็นผลมาจากการลด-เพิ่ม การขาดหาย การแทรกตัว หรือ การกลายพันธุ์ที่ตำแหน่งใดตำแหน่งหนึ่ง เรียกว่า single nucleotide polymorphism (SNP) ถ้า SNP สายนั้น มีความเกี่ยวข้องกับการถอดรหัสโปรตีน (coding region) จะส่งผลต่อการสังเคราะห์เอ็นไซม์ต่างๆ ในร่างกายได้[3]

ด้วยเทคนิค protein microarray ช่วยให้เราสามารถวิเคราะห์ amino acid หลายๆ ชนิดครั้งละมากๆ ในคราวเดียวกัน สร้างแผนผัง SNP (SNP map) และทำให้การตรวจวินิจฉัยความผิดแผกทางพันธุกรรมได้ง่ายขึ้น ทั้งยังสามารถย้อนกลับไปสู่ยีนตั้งต้นที่เป็นสาเหตุ ซึ่งช่วยในการทำนายการตอบสนองต่อยา การเกิดพิษ ตลอดจนพยาธิสภาพของโรคได้ดีขึ้น[4,5]

ตัวอย่างเช่น ถ้าเราเอายีนทั้งหมดที่เกี่ยวข้องกับโรคเบาหวาน มาเปรียบเทียบกับยีนของผู้ป่วย ด้วยวิธี microarray เราก็จะทราบว่า ความบกพร่องเกิดขึ้นที่จุดใด จะส่งผลต่อการบริหารยาทางเภสัชพลศาสตร์และ เภสัชจลนศาสตร์อย่างไร และควรให้การรักษาด้วยยาชนิดใดในขนาดมากน้อยเท่าไร ทำให้การรักษาผู้ป่วยมีความเป็นปัจเจกนิยม และเป็นที่มาของคำว่า การแพทย์เฉพาะเจาะจง (Precision Medicine)[6]

ความเกี่ยวข้องกับวิชาแขนงอื่น ๆ

การแพทย์เฉพาะเจาะจง ไม่เพียงต้องอาศัยความรู้ทางเภสัชพันธุศาสตร์เท่านั้น ยังต้องบูรณาการความรู้ จากศาสตร์แขนงอื่นๆ เช่น ชีวสารสนเทศ (Bioinformatics) การศึกษาโมเลกุลของโปรตีนทั้งระบบ (Proteomics) เวชระเบียนอิเล็คทรอนิคส์ทางการแพทย์ (Electronic Medical Record) และวิศวกรรมคอมพิวเตอร์ (Computer engineering) เป็นหลัก[7]

วิศวกรรมคอมพิวเตอร์ช่วยในการเขียน software ทางการแพทย์ ซึ่งนำไปสู่การสร้างปัญญาประดิษฐ์ (artificial intelligence, AI) ที่คอมพิวเตอร์สามารถเรียนรู้ได้ด้วยตนเอง (machine learning) ในการวิเคราะห์ลำดับยีนส์ (genome sequencing) การวางแผนผังโครงสร้างยีน (algorithms และ templates) พร้อมเก็บรวบรวมไว้ในฐานข้อมูล (genomic data) เพื่อเป็นองค์ความรู้ที่มีความจำเพาะของลักษณะทางพันธุกรรมในเชิงลึก ข้อมูลทางเภสัชพันธุศาสตร์และเกณฑ์ตัดสินใจทางคลินิก ที่สามารถนำมาประมวลผลได้อย่างรวดเร็ว สอดคล้องกับบริบทของผู้ป่วย ณ จุดให้บริการและนำไปประยุกต์ใช้ในการรักษาผู้ป่วยทางเวชปฏิบัติได้หลากหลายสาขาวิชา[8-11]

ปัจจุบัน บริษัท Roche Diagnostics ได้ผลิต AmpliChip 450 test (CE-IVD) ซึ่งเป็น Microarray chip เพื่อตรวจลำดับของนิวคลีโอไทด์ใน DNA จำนวนมากได้ในเวลาอันรวดเร็ว ใช้ตรวจความผิดปกติของพันธุกรรม บนเอ็นไซม์ในกลุ่ม cytochromes P450 (CYP) ได้เพียง 2 ชนิด คือ CYP2D6 และ CYP2C19 อุปกรณ์ ดังกล่าวได้ผ่านการรับรองจากองค์การอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกาแล้ว อย่างไรก็ตาม ร่างกายยังมีเอ็นไซม์ที่ใช้ในการเมตะบอลิซึมยาอีกหลายตัว ซึ่งจำเป็นต้องอาศัยการศึกษาค้นคว้าเพิ่มเติมต่อไป[12]

การแพทย์เฉพาะเจาะจงกับเวชปฏิบัติทั่วไป

ความผิดปกติทางพันธุกรรมอาจมีการแสดงออกในหลายลักษณะ เช่น ถ้าความผิดปกติเกี่ยวข้องกับการดูดซึมยาผ่านผนังลำไส้ หรือการขนส่งยาเข้าสู่สมองหรือเนื้อเยื่อต่างๆ ภายในร่างกาย ความผิดปกตินี้จะไม่ส่งผลต่อเมตะบอลิซึมของยา

แต่ถ้าความผิดปกตินั้นเกี่ยวข้องกับเอ็นไซม์ ย่อมส่งผลให้ร่างกายตอบสนองต่อยาผิดปกติได้ เช่น ความผิดแผกของยีนที่ควบคุมการสร้างเอ็นไซม์ CYP จะทำให้ metabolites ในผู้ป่วยแต่ละรายแตกต่างกัน ถ้าเอ็นไซม์ทำงานน้อย ระดับยาในร่างกายจะสูงกว่าปกติและมีโอกาสเกิดพิษได้ง่าย ในทางตรงข้าม ถ้าการทำงานของเอ็นไซม์สูง ระดับยาในร่างกายจะต่ำและทำให้การตอบสนองต่อยาน้อยกว่าปกติได้[13]

ในกรณีที่ยานั้นถูกเปลี่ยนแปลงในร่างกายโดยอาศัยเอ็นไซม์หลายชนิด ถึงแม้ผู้ป่วยจะมีความผิดแผกทางพันธุกรรมของยีนนั้นๆ ก็มักไม่มีผลกระทบต่อการกำจัดยาออกจากร่างกายมากนัก ทั้งนี้เนื่องจากร่างกายสามารถ กำจัดยาออกได้โดยอาศัย CYP ตัวอื่นๆ ได้[14]

เช่น codeine ถูกเมตะบอลิซึมโดยเอ็นไซม์ CYP2D6 เปลี่ยนเป็นมอร์ฟีนซึ่งมีฤทธิ์แก้ปวด ถ้าผู้ป่วยมีพันธุกรรมบกพร่อง ปริมาณ CYP2D6 ลดลง ผู้ป่วยจะยังมีอาการปวด เพราะ codeine ถูกเปลี่ยนไปเป็นมอร์ฟีนได้น้อย ในทางตรงข้าม ถ้าความผิดแผกทางพันธุกรรมนั้น ทำให้ผู้ป่วยมี CYP2D6 หลากหลายชนิด (multiple copies) เมื่อได้รับ codeine เพื่อจุดประสงค์รักษาอาการไอ ไม่ใช่เพื่อบรรเทาอาการปวด มอร์ฟีนจะออกฤทธิ์กดการหายใจได้มากขึ้น[15,16]

ค.ศ.1990 ได้มีการศึกษาผลของยีนอย่างกว้างขวางต่อยาต้านมะเร็งและสารกดภูมิคุ้มกัน พบว่าภายในเซลล์มีเอ็นไซม์ Thiopurine S-methyltransferase (TPMT) อยู่ใน cytoplasm ทำหน้าที่สำคัญในการเมตะบอลิซึมยาในกลุ่ม thiopurine หลายชนิด เช่น 6-mercaptopurine (6-MP) ซึ่งเกี่ยวข้องกับการรักษาโรคมะเร็ง และ azathioprine ที่นิยมใช้ในการรักษาโรคที่เกิดจากความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกัน[17,18]

โดยปกติ เอ็นไซม์ TPMT ร่วมกับเอ็นไซม์ xanthine oxidase จากเนื้อเยื่อที่เกี่ยวข้องกับการสร้างเม็ดเลือด (hematopoietic tissues) จะทำหน้าที่เปลี่ยน thiopurine ให้อยู่ในรูป metabolites ที่ไม่มีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา[19]

ดังนั้น เมื่อผู้ป่วยที่มีความผิดแผกทางพันธุกรรมและมีเอ็นไซม์ TPMT ต่ำ แพทย์จำเป็นต้องใช้ยาต้าน มะเร็งด้วยความระมัดระวัง เพราะ TPMT จะเป็นเอ็นไซม์หลักเพียงตัวเดียวที่ทำหน้าที่กำจัดยาเหล่านี้ออกจาก ร่างกาย ทำให้การทำงานของไขกระดูกผู้ป่วยอาจถูกกดอย่างรุนแรงจนถึงขั้นเสียชีวิตได้[20]

การแพทย์เฉพาะเจาะจงกับวิสัญญีวิทยา

เนื่องจากผู้ป่วยที่เข้ารับการผ่าตัดภายใต้ยาระงับความรู้สึก ต้องเผชิญต่อปัจจัยต่างๆ มากมาย ทั้งจากการได้รับยาหลากหลายชนิด การตอบสนองต่อภาวะเครียด การเปลี่ยนแปลงของระบบไหลเวียน การบริหารสารละลายผ่านหลอดเลือดดำ การใช้เครื่องช่วยหายใจ การให้เลือด ฯลฯ เดิมทีเราเข้าใจว่าความแตกต่างนี้เป็นผลมาจากอายุ น้ำหนัก โรคที่ผู้ป่วยเป็น ภาวะโภชนาการ หรือการทำงานของระบบต่างๆ แต่ปัจจุบันเริ่มมีความเชื่อว่า ทั้งหมดนี้เป็นเพราะอิทธิพลของยีนที่เข้ามามีส่วนในกระบวนการชีวเคมีของร่างกายในช่วงการผ่าตัด ปฏิกิริยาต่อสภาพแวดล้อมนี้น่าจะมีความเชื่อมโยงกับการให้ยาระงับความรู้สึก ส่งผลให้ผู้ป่วยที่แม้มีอะไรเหมือนๆ กัน แสดงออกแตกต่างกันในแต่ละบุคคล[21]

ค.ศ.1951 เมื่อมีการนำ succinylcholine มาใช้เป็นครั้งแรก แพทย์สังเกตว่า ผู้ป่วยบางรายมีอาการกล้ามเนื้ออ่อนแรงอยู่นานกว่าปกติ ต่อมา Werner Kalow พบว่าผู้ป่วยพวกนี้มีเอ็นไซม์ pseudocholinesterase (PchE) ซึ่งมีหน้าที่ย่อยสลาย succinylcholine ในปริมาณที่ค่อนข้างต่ำและไม่สามารถจับกับ succinylcholine ได้ดี และยังพบว่า PchE มีความสัมพันธ์กับลักษณะทางพันธุกรรม[22]

ค.ศ. 1957 Kalow ได้หาวิธีการตรวจสอบปริมาณ PchE ด้วย dibucaine number โดย dibucaine จะไปยับยั้งฤทธิ์ของ PchE ดังนั้นถ้าผู้ป่วยมี PchE ปกติ dibucaine number จะมีค่าสูงมากกว่า 80 แต่ถ้าผู้ป่วยมียีนแบบ heterozygotes (ตำแหน่งที่กำหนดลักษณะการแสดงออกไม่เหมือนกัน) จะมี PchE ลดลง และ dibucaine number มีค่าอยู่ระหว่าง 40-60 และถ้าเป็นยีนแบบ atypical homozygotes (ตำแหน่งที่กำหนดลักษณะการแสดงออกเหมือนกัน) จะมี PchE ลดลงมากและ dibucaine number มีค่าน้อยกว่า 20[23]

อย่างไรก็ตาม คนปกติทั่วไป ก็อาจมีปริมาณ PchE ลดลงได้โดยไม่เกี่ยวข้องกับพันธุกรรม (acquired) เช่น ผู้สูงวัย ผู้ป่วยตั้งครรภ์ โรคตับ โรคไต มะเร็ง ทุพโภชนาการ หรือแผลไฟไหม้ เป็นต้น[24]

จากการที่ PchE มีความสัมพันธ์กับเภสัชพันธุศาสตร์ จึงทำให้เกิดความคิดว่า หากเราสามารถเข้าถึงเภสัชพันธุศาสตร์ของยาระงับความรู้สึกตัวอื่นๆ ได้ การให้บริการทางวิสัญญีน่าจะเกิดประโยชน์กับผู้ป่วยสูงสุด มีภาวะแทรกซ้อนจากยา

น้อยที่สุด หากความคิดนี้เป็นความจริงขึ้นมา ผสานกับความเชี่ยวชาญเฉพาะตัวของวิสัญญีแพทย์ก็จะช่วยเพิ่มข้อมูลการตัดสินใจได้รวดเร็ว แม่นยำส่งผลดีต่อผู้ป่วย ยิ่ง genetic testing มีราคาถูกเรื่อยๆ และได้รับการพัฒนาอย่างแพร่หลายไปในเวชปฏิบัติทุกสาขา[25]

การแพทย์แบบเจาะจงให้ความสนใจเรื่องความปวดค่อนข้างมาก โดยเฉพาะการให้ยาระงับความรู้สึกผู้ป่วยแบบ monitored anesthesia care (MAC) ซึ่งได้รับการบริหารด้วยยาแก้ปวดในกลุ่ม opioid แทบทุกราย แม้ทุกวันนี้ วงการแพทย์มีความรู้เรื่องยีนที่มีอิทธิพลต่อฤทธิ์ระงับปวดเป็นอย่างดี แต่กับฤทธิ์กดการหายใจ (opioid-induced respiratory depression) ยังมีองค์ความรู้ค่อนข้างน้อย โดยเฉพาะมอร์ฟีนทำให้เกิด ผลกระทบที่เกิดจากการบริหารมอร์ฟีนเกินขนาดและผู้ป่วยหลายรายเสียชีวิตเนื่องจากการหายใจถูกกด[26,27]

ปัจจุบัน มหาวิทยาลัย UCLA ได้เปิดตัวเป็นสถาบันที่ศึกษาเกี่ยวกับการแพทย์เฉพาะเจาะจงอย่างจริงจัง โดยผู้ป่วยที่เข้ารับการผ่าตัด จะได้รับการเจาะเลือด เพื่อนำไปวิเคราะห์ลักษณะทางพันธุกรรม ข้อมูลจะถูกเก็บไว้ในระบบสารสนเทศที่ทางสถาบันได้พัฒนาขึ้นเอง สามารถวิเคราะห์ข้อมูลขนาดใหญ่และมีความซับซ้อน ทางสถาบันเชื่อว่า การทำความเข้าใจถึงลักษณะทางพันธุกรรมของผู้ป่วยร่วมกับผลชิ้นเนื้อที่ได้ในระหว่างการผ่าตัด จะช่วยให้สามารถแยกแยะผู้ป่วยที่มีโอกาสเสี่ยงจากภาวะแทรกซ้อน เช่น โรคหลอดเลือดสมองตีบ โรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด โรคไตวายชนิดเฉียบพลัน โรคหัวใจเต้นไม่เป็นจังหวะ โรคสติปัญญาถดถอย และโรคติดเชื้อในกระแสเลือดได้[28]

สรุป

การแพทย์เฉพาะเจาะจงกับการระงับความรู้สึกผู้ป่วยที่แต่ละรายล้วนแตกต่างกัน จากความเครียด จากสภาพแวดล้อม ยาต่างๆ ที่ได้รับระหว่างการผ่าตัด เช่น ยาแก้ปวด ยาดมสลบ ยาลดความดัน ยาป้องกันการแข็งตัวของเลือด ระดับความมากน้อยในการผ่าตัด หรือการดูแลภายหลังการผ่าตัด น่าจะเหมาะกับยุคที่ทรัพยากรมีจำกัด หัตถการมีความยุ่งยากซับซ้อน การเจ็บป่วยขั้นวิกฤต และสังคมผู้สูงวัย

อย่างไรก็ตาม ด้วยความก้าวหน้าทางเภสัชพันธุศาสตร์ เทคโนโลยีสารสนเทศ เวชระเบียนอิเล็คทรอนิคส์ทางการแพทย์ และปัญญาประดิษฐ์ อาจทำให้ความรู้ความสามารถการให้ยาระงับความรู้สึกผู้ป่วยในระหว่างการผ่าตัดของบุคลากรทางวิสัญญีที่มีประสบการณ์ต่างกัน มีประสิทธิภาพใกล้เคียงกัน ด้วยความพร้อมของข้อมูลและปัญญาประดิษฐ์

References

1. Heilmeyer L, Schoen R, de Rudder B. Moderne Probleme der Humangenetik [Internet]. 1914-93; [cited 2019 March 20]. Available from: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-642-94744-5_2#authorsandaffiliationsVogel F. Modern problems of human genetics. Ergeb Inn Med Kinderheild 12. 1959, p 52-125.
2. Vogel F, Buselmaier W, Reichert W, Kellermann G, Berg P. Human genetic variation in response to medical and environmental agents [Internet]. International Titisee Conference; October 13th-15th, 1977; Schwarzwald-Hotel, Titisee, Black Forest, Federal Republic of Germany. Black Forest;Springer Verlag; 1978. [cited 2019 March 20]. Available from: https://www.springer.com/gp/book/9783540091752.
3. Roll-Hansen N. The holist tradition in twentieth century genetics. Wilhelm Johannsen's genotype concept. J Physiol 2014; 592(11): 2431-8.
4. Yu X, Schneiderhan-Marra N, Joos TO. Protein Microarrays for Personalized Medicine. Clinical Chemistry 2010; 56(3): 376-87.
5. Duarte TT, Spencer CT. Personalized Proteomics: the Future of Precision Medicine. Proteomes 2016; 4(4): 29; doi: 10.3390/proteomes4040029.
6. Susztak K, Bottinger E P. Diabetic Nephropathy: a Frontier for Personalized Medicine. J Am Soc Nephrol 2006; 17: 361-7.
7. Mesko B. The role of artificial intelligence in precision medicine [Internet]. Expert Review of Precision Medicine and Drug Development, 2:5, 239-241, DOI: 10.1080/23808993.2017.1380516. [cited 2019 March 20]. Available from: https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/23808993.2017.1380516.
8. Mesko B. Expert review of precision medicine and drug development [Internet]. J Expert Review of Precision Medicine and Drug Development [cited 2018 May 21]; 2 (5). doi:10.1080/23808993.2017.1380516. [cited 2019 March 20]. Available from: https://tandfonline.com/toc/tepm20/1/2.
9. Ray A. Artificial intelligence and block chain for precision medicine [Internet]. Inner Light Publishers. [cited 2018 May 21]. Available from: https://amitray.com/artificial-intelligence-and-blockchain-for-precision-medicine/.
10. Lu YF, Goldstein DB, Angrist M, Cavalleri G. Personalized medicine and human genetic diversity. Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine 2014; 4 (9): a008581-a008581. doi:10.1101/cshperspect.a008581.

11. Harrod K. Precision Medicine in Anesthesia [Internet]. Genetic Component in Opioid-induced Respiratory Depression. [cited 2019 March 20]. Available from: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03441282. last update Posted June 27, 2018.
12. Kirchheiner J, Seeringer A. Clinical implications of pharmacogenetics of cytochrome P450 drug metabolizing enzymes. Biochem Biophys Acta 2007; 1770: 489-94.
13. Tracy TS. Metabolism and Excretion of Drugs. In: Craig CR, Stitzel RE. Editors. Modern Pharmacology with Clinical Applications. 6th edition. [Internet]. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004. p 34-47. [cited 2019 March 20]. Available from: https://books.google.co.th/books/about/Modern_Pharmacology_with_Clinical_Applic.html?id=KqA29hQ-m3AC&redir_esc=y
14. Zanger UM, Schwab M. Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism [Internet]. Regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation. Pharmacology & Therapeutics 2013; 138: 103-41. [cited 2019 March 20]. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0163725813000065
15. Cascorbi I. Pharmacogenetics of cytochrome P4502D6: genetic background and clinical implication. Eur J Clin Invest 2003; 33: 17-22.
16. Sistonena J, Sajantilaa A, Laoc O, Coranderb J, Barbujanid G, Fusellia S. CYP2D6 worldwide genetic variation shows high frequency of altered activity variants and no continental structure. Pharmacogenetics and Genomics 2007; 17: 93-101.
17. Weinshilboum RD. Pharmacogenomics: Catechol O-methyltransferase to Thiopurine S-methyltransferase. Cell Mol Neurobiol 2006; 26: 539-61.
18. Song DK, Zhao J, Zhang LR. TPMT genotype and its clinical implication in renal transplant recipients with azathioprine treatment. J Clin Pharm Ther 2006; 31: 627- 35.
19. Ansari A, Aslam Z, De Sica A, et al. Influence of xanthine oxidase on thiopurine metabolism in Crohn's disease. Aliment Pharmacol Ther 2008; 28: 749-57.
20. Rassekh SR, Ross CJD. Cancer Pharmacogenomics in Children. In: Dellaire G, Berman J, Arceci R, Editors. Cancer Genomics From Bench to Personalized Medicine. Massachusetts: Academic Press; 2014. p 79-81.
21. Gibson GG, Skett P. En Introduction to Drug Metabolism [Internet]. 3rd ed. Cheltenham: Nelson Thornes Publishers; 2001. p 73-84. [cited 2016 March 21]. Available from: https://books.google.co.th/books?id=apAkBAAAQBAJ&pg=PP4&dq=Gibson+GG, +Skett+P.+En+Introduction+to+Drug+Metabolism&hl=th&sa=X&ved=0ahUKEwjN-Iuf8cTiAhVx73MBHVXKBoIQ6AEIMDAB
22. Kraft JC, Kim J, Schwinn DA, Landau R. A History of Pharmacogenomics Related to Anesthesiology. In: Eger II EI, Saidman LJ, Westhorpe RN. Editors. The Wondrous Story of Anesthesia. 2nd ed. London: Springer Science & Business Media; 2014. p 585-96.
23. Formea CM, Nicholson WT. Pharmacogenomic Considerations in Anesthesia and Pain Management [Internet]. In: Dasgupta A, Langman LJ. Editors. Pharmacogenonmics in Clinical Therapeutics. 1st ed. Oxford: WILEY-BLACKWELL; 2012. [cited 2016 March 21] Available from: https://books.google.co.th/books?id=zaoD_H2ouZMC&pg= T82&dq= pseudocholinesterase+testing;+dibucaine.
24. Bryson EO, Kellner CH. Eletroconculsive Therapy [Internet]. In: Reed AP, Yudkowitz FS. Editors. Clinical Cases in Anesthesia. 4th ed. Philadelphia: ELSEVIER; 2014. p 82-85. [cited 2016 March 21]. Available from: https://books.google.co.th/books?id=9VVJAgAAQBAJ&pg=PA85&dq= acquired+pseudocholinesterase;+decreased&hl=th&sa=X&ved=0ahUKEwilwtDJ-5LhAhXCuY8KHbIxC9AQ6AEIKTAA
25. Trescot AM. Genetics and implications in perioperative analgesia [internet]. Best Practice and Research Clinical Anaesthesiology 2014; 28: 153-166. [cited 2016 March 21]. Avaliable from: https://www.researchgate.net/publication/263810526_genetics_and_anesthesia 26. Ashraf MW, Peltoniemi MA, Olkkola KT, Neuvonen PJ, Saari TI. Semimechanistic Population Pharmacokinetic Model to Predict the Drug-Drug Interaction Between S- ketamine and Ticlopidine in Healthy Human Volunteers. Citation: CPT Pharmacometrics Syst. Pharmacol 2018; 7: 687-97; doi: 10.1002/psp4.12346
27. Peltoniemi MA, Hagelberg NM, Olkkola KT, Saari TI. Ketamine: A Review of Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in Anesthesia and Pain Therapy. [internet]. Clin Pharmacokinet 2016; 55(9): 1059-77. [cited 2019 March 20]. doi: 10.1007/s40262-016-0383-6.
28. UCLA Anesthesiology & Perioperative Medicine [Internet]. Precision Medicine; [cited 2019 March 20]. Available from: https://www.uclahealth.org/anes/research/precision-medicine.