

การศึกษาลักษณะทางพันธุกรรมของประชากรไทย
ในการเปลี่ยนแปลงยา debrisoquine โดยวิธี
hydroxylation

STUDY OF DEBRISOQUINE HYDROXYLATION POLYMORPHISM IN THAI POPULATION

มาลินี วงศ์นาวา*

สมพงษ์ วรรณวิมลรักษ์**

เมธี สรรพานิช***

Edmund JD Lee****



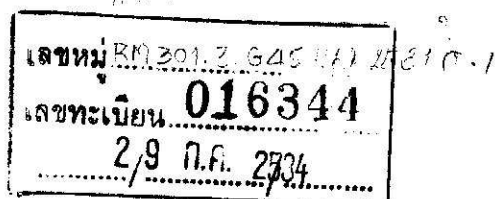
*ภ.บ., วท.ม. (เภสัชวิทยา), ผู้ช่วยศาสตราจารย์

**วท.ม. (เภสัชวิทยา), Ph.D. (Clinical pharmacology), ผู้ช่วยศาสตราจารย์

***วท.ม. (เภสัชวิทยา), Ph.D., ผู้ช่วยศาสตราจารย์

ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ อ.หาดใหญ่
จ.สงขลา 90112.

****M Med., Ph.D. ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยแห่งชาติ
สิงคโปร์ เคเนท์ริดจ์ สิงคโปร์ 0511



บทคัดย่อ

การสำรวจลักษณะทางพันธุกรรมเกี่ยวกับการแปรปรวนยา debrisoquine ได้มีการศึกษากันมากในประชากรเชื้อชาติต่างๆ และพบว่าในชนผิวขาวทางยุโรปและอเมริกามีผู้ที่มีอัตราการเปลี่ยนแปลง debrisoquine ได้น้อย (poor metabolizer, PM) ประมาณ 3-10 % ส่วนในชาวเอเชียพบผู้ที่เป็น poor metabolizer ค่อนข้างต่ำมาก

การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อสำรวจสภาวะ metabolic oxidation ในประชากรชาวไทยโดยใช้ debrisoquine เป็นยาทดสอบ ซึ่งได้กระทำในอาสาสมัครชาวไทยจำนวน 173 คน โดยให้รับประทาน debrisoquine sulfate 1 เม็ด (10 มก) เก็บปัสสาวะทั้งหมดภายใน 8 ชั่วโมงหลังจากรับประทานยาแล้วนำไปวิเคราะห์หาปริมาณ debrisoquine และ 4-hydroxydebrisoquine โดยวิธี HPLC การจำแนกลักษณะทางพันธุกรรมอาศัยหลักเกณฑ์ซึ่งกำหนดว่าผู้ที่มีค่า metabolic ratio มากกว่า 12.6 จัดว่าเป็นพวก poor metabolizer

ผลการศึกษาพบผู้ที่เป็น poor metabolizer 2 คน คิดเป็นร้อยละ 1.2 โดยมีค่า metabolic ratio เท่ากับ 13.17 และ 92.04 ซึ่งอุบัติการณ์ของ poor metabolizer ที่พบในคนไทยนั้นนับได้ว่าต่ำเมื่อเทียบกับชนผิวขาว แต่มีค่าใกล้เคียงกับชาวเอเชียอื่นๆ

ABSTRACT

Debrisoquine polymorphism has been studied extensively in various ethnic groups. The prevalence of poor metabolizer phenotype is 3-10 % in European and American Caucasian populations but appears to be very low in Asian populations.

The purpose of the present investigation was to undertake the first Thai population survey of metabolic oxidation status using the marker drug debrisoquine. This study was carried out in 173 normal Thai subjects. They were given a single oral dose of 10 mg debrisoquine sulfate (Declinax, Roche) and all urine was collected for 8 hours after dosing. Urine samples were analysed for debrisoquine and its metabolite, 4-hydroxydebrisoquine, by HPLC method. The identification of poor metabolizer (PM) is based on the criteria of metabolic ratio (MR) greater than 12.6.

Two subjects (1.2 %) were phenotyped as poor metabolizer, they had MR values of 13.17 and 92.04. The incidence of the poor metabolizer phenotype of debrisoquine oxidation seems to be lower in Thai population compared with that in various Caucasian populations, but it is in agreement with other studies in the Orientals.

Keywords : genetic polymorphism, debrisoquine, pharmacogenetics, metabolic oxidation, phenotyping, Thai.

สารบัญเรื่อง

	หน้า
1. บทนำ	1-2
2. วัตถุประสงค์และวิธีการ	2-3
3. ผลการทดลอง	3-4
4. อภิปรายผล	4-5
5. สรุปและข้อเสนอแนะ	5
6. เอกสารอ้างอิง	6-9

สารบัญตาราง

	หน้า
ตารางที่ 1. ความแตกต่างในการแปรรูป debrisoquine (poor metabolizer, PM) ในประชากรเชื้อชาติต่างๆ	10
ตารางที่ 2. ปริมาณ debrisoquine และ 4-hydroxydebrisoquine ในปัสสาวะของอาสาสมัครจำนวน 173 คน พร้อมทั้งค่า metabolic ratio	11-19

สารบัญรูป

หน้า

- รูปที่ 1. ฮิสโตแกรมแสดงการกระจายความถี่ของค่า \log_{10} metabolic ratio(MR) ของ debrisoquine ในอาสาสมัครชาวไทยจำนวน 173 คน

20

บทนำ

Debrisoquine เป็นยาลดความดันโลหิตชนิดหนึ่งที่ถูกแปรรูปโดยปฏิกิริยาออกซิเดชันได้เป็นสารแปรรูปที่สำคัญคือ 4-hydroxydebrisoquine ซึ่งสามารถตรวจพบในปัสสาวะได้ถึง 33.4 % ของขนาดยาที่ได้รับ การแปรรูปของ debrisoquine โดยวิธีออกซิเดชันต้องอาศัยเอนไซม์ cytochrome P₄₅₀ ที่พบในส่วนไมโทโครโซมของตับ⁽¹⁾

การแปรรูป debrisoquine โดยกระบวนการออกซิเดชันนี้จะแตกต่างกันไปในแต่ละคนทั้งขึ้นอยู่กับลักษณะทางพันธุกรรม ปฏิกิริยาดังกล่าวถูกควบคุมโดยยีนเดี่ยว (monogenic control) และมีการถ่ายทอดลักษณะทางพันธุกรรมเป็นแบบ polymorphism⁽²⁾ มีลักษณะที่ปรากฏ (phenotype) แตกต่างกัน 2 แบบคือ extensive metabolizer (EM) ซึ่งเป็นพวกที่สามารถแปรรูป debrisoquine ผ่านกระบวนการ 4-hydroxylation ไปเป็น 4-hydroxydebrisoquine ได้ดี คือตั้งแต่ 10-90 % ซึ่งคนส่วนใหญ่จะเป็นพวกนี้ ส่วนพวกที่เป็น poor metabolizer (PM) เป็นพวกที่เกือบจะไม่สามารถเปลี่ยน debrisoquine ไปเป็น 4-hydroxydebrisoquine ได้เลย เนื่องจากขาดเอนไซม์ P₄₅₀db1 (P450IID1) ซึ่งถูกควบคุมโดยยีน db1 ที่อยู่บนโครโมโซมที่ 22 (CYP_{2D} locus) และลักษณะของ poor metabolizer นี้เป็นลักษณะด้อยที่แฝงอยู่ใน autosome (autosomal recessive condition)⁽³⁻⁸⁾

นอกจาก debrisoquine แล้ว การแปรรูปยาอื่นอีกหลายชนิดยังแสดงลักษณะที่เป็น oxidative polymorphism คล้าย debrisoquine และอัตราการออกซิเดชันยาเหล่านี้มีความสัมพันธ์กับการออกซิเดชัน debrisoquine ด้วย ยาดังกล่าวได้แก่ sparteine⁽⁹⁻¹¹⁾ perhexiline⁽¹²⁾, phenformin⁽¹³⁾ และ beta adrenergic blocking drugs⁽¹⁴⁾

ภาวะออกซิเดชันที่แตกต่างกันในแต่ละคนมีความสำคัญทางการแพทย์มาก ทั้งในด้านการรักษาด้วยยา และการเกิดพิษของยาบางชนิด เช่น คนที่เป็น poor metabolizer จะตอบสนองต่อฤทธิ์ลดความดันเลือดของยา debrisoquine มากกว่าปกติ⁽¹⁵⁻¹⁶⁾ และยังตอบสนองต่อยาอื่น ๆ หลายชนิดมากกว่าปกติด้วย เช่น guanoxan, perphenazine, nortriptylene, encainine, bufuralol, alprenalol, metoprolol และ timolol เป็นต้น^(12, 14, 17, 18) ผู้ป่วยพวกนี้นอกจากจะตอบสนองต่อยาดังกล่าวได้มากกว่าปกติแล้ว ยังมักเกิดอาการข้างเคียงหรืออาการพิษของยาบางชนิดได้มากกว่าปกติอีกด้วย เช่น เกิดอาการพิษของ perhexiline ต่อระบบประสาท⁽²¹⁾, อาการพิษของ tricyclic antidepressant ต่อหัวใจ⁽²²⁾ และอาการข้างเคียงของ beta adrenergic blocking drugs^(21, 23) ดังนั้นการสำรวจลักษณะทางพันธุกรรมที่ปรากฏเกี่ยวกับการแปรรูปยาในหมู่ประชากรจะมีประโยชน์

ต่อวงการแพทย์ในการใช้ยารักษาโรค โดยการพิจารณาปรับขนาดของยาให้เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละคน

จากการสำรวจประชากรเชื้อชาติต่างๆพบว่าอัตราของผู้ที่เป็น poor metabolizer จะแตกต่างกันไปในแต่ละเชื้อชาติตั้งแต่ร้อยละ 0 ถึง 30 ดังแสดงในตารางที่ 1. ซึ่งเมื่อเปรียบเทียบแล้วพบว่าชนผิวขาว(caucasian)จะมีสัดส่วนของ PM สูงกว่าชาวตะวันออก อย่างไรก็ตาม ยังไม่เคยมีการสำรวจสภาวะ metabolic oxidation ในประชากรชาวไทยมาก่อน

การศึกษานี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อสำรวจลักษณะทางพันธุกรรมของประชากรไทยในการแปรูปยาผ่านกระบวนการออกซิเดชันโดยใช้ยา debrisoquine เป็นยาต้นแบบ

วัสดุและวิธีการ

SUBJECTS : เป็นอาสาสมัครชาวไทยซึ่งส่วนใหญ่เป็นนักศึกษา และเจ้าหน้าที่ของมหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ วิทยาเขตหาดใหญ่ จำนวน 173 คน อายุระหว่าง 15 ถึง 58 ปี เป็นชาย 117 คน และหญิง 56 คน จากการชักประวัติ การตรวจร่างกายทั่วไปและการวัดความดันโลหิต อาสาสมัครทุกคนมีสุขภาพดี และงดรับประทานยาทงชนิดรวมทั้งแอลกอฮอล์มาเป็นเวลา 1 สัปดาห์ก่อนเข้าร่วมการทดลองและในระหว่างการทดลอง อาสาสมัครเหล่านี้ได้ทำหนังสือยินยอมเข้าร่วมทำการทดลอง และสามารถถอนตัวออกจากการศึกษาทดลองเมื่อใดก็ได้ถ้าไม่ประสงค์ที่จะร่วมโครงการต่อไป

การเก็บตัวอย่างปัสสาวะ : ให้อาสาสมัครงดอาหารหลังเที่ยงคืน 1 คืนก่อนทำการทดลอง ในเช้าวันรุ่งขึ้นให้ถ่ายปัสสาวะออกให้หมดก่อนรับประทานยาแล้วเก็บตัวอย่างปัสสาวะก่อนรับประทานยาไว้ 10 มล. เพื่อเป็นตัวเปรียบเทียบ หลังจากนี้รับประทานยา *debrisoquin sulfate* (DECLINAX, Roche) ขนาด 10 มก. 1 เม็ด แล้วเก็บปัสสาวะทั้งหมดภายในเวลา 8 ชั่วโมงหลังรับประทานยา วัดปริมาณปัสสาวะทั้งหมดพร้อมทั้งเก็บตัวอย่างปัสสาวะหลังรับประทานยาไว้ 10 มล. ตัวอย่างปัสสาวะทั้งหมดจะถูกเก็บไว้ที่อุณหภูมิ -20 องศาเซลเซียส จนกว่าจะนำไปวิเคราะห์

วิธีการวิเคราะห์ : นำตัวอย่างปัสสาวะหลังรับประทานยาไปวิเคราะห์หาปริมาณ *debrisoquine* และสารแปรรูปของมันคือ *4-hydroxydebrisoquine* โดยที่ใช้ High Performance Liquid Chromatography (HPLC) ตามวิธีของ Lee et al⁽³¹⁾ นำค่าที่

ได้ไปคำนวณหาปริมาณของ debrisoquine และ 4-hydroxydebrisoquine ที่ถูกขับถ่ายออก
มาทั้งหมดแล้วคำนวณหาอัตราการแปรรูปยา (metabolic ratio, MR) จากสูตร

$$MR = \frac{\% \text{ dose eliminated as debrisoquine}}{\% \text{ dose eliminated as 4-hydroxydebrisoquine}}$$

การจำแนกลักษณะทางพันธุกรรม (phenotyping) : อาศัยหลักเกณฑ์ของ Price-
Evans และคณะ⁽³¹⁾ ซึ่งกำหนดว่า poor metabolizer (PM) หมายถึงคนที่มีค่า MR มากกว่า
12.6 ($\log_{10} MR > 1.1$) ส่วนคนที่มีค่า MR น้อยกว่า 12.6 จัดว่าเป็น extensive meta-
bolizer (EM)

ผลการทดลอง

ตารางที่ 2. แสดงถึงปริมาณ debrisoquine และสารแปรรูปคือ 4-hydroxydebrisoquine ในปัสสาวะของอาสาสมัครจำนวน 173 คน ที่เก็บหลังจากรับประทาน debrisoquine ไปแล้ว 8 ชั่วโมง ซึ่งมีค่า metabolic ratio ระหว่าง 0.07 ถึง 92.04 อาสาสมัครจำนวน 171 คน(98.8 %) มีค่า MR อยู่ระหว่าง 0.07 ถึง 6.08 ซึ่งจัดว่าเป็นพวก extensive metabolizer(EM) ในขณะที่อีก 2 คนถูกจัดว่าเป็น poor metabolizer(PM) ซึ่งทั้งคู่เป็นชายมีค่า MR เท่ากับ 13.17 และ 92.04 คิดเป็นค่าความถี่ของ PM phenotype ในประชากรเท่ากับ 1.2 % ที่ระดับความเชื่อมั่น 95 % โดยมีค่าอยู่ระหว่าง 0.4 ถึง 2.7 %

ค่าเฉลี่ย±ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานของ debrisoquine และ 4-hydroxydebrisoquine ที่ถูกขับออกมาในปัสสาวะ(total urinary recovery) คิดเป็นร้อยละ 32.83 ± 13.92 ของขนาดยาที่ได้รับ

ความแตกต่างระหว่างเพศ การสูบบุหรี่ และการดื่มสุรา ไม่มีผลต่อการจำแนกลักษณะทางพันธุกรรมในประชากรที่ศึกษาโดยใช้ debrisoquine เป็นยาต้นแบบ ค่าเฉลี่ย ± ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานของ MR ในอาสาสมัครชายจำนวน 117 คนเท่ากับ 2.52 ± 8.53 ในอาสาสมัครหญิงจำนวน 56 คนเท่ากับ 1.35 ± 1.11 ($t=1.02$, $p=0.31$) ค่าเฉลี่ย±ค่าเบี่ยงเบน

มาตรฐานของ MR ในอาสาสมัครที่สูบบุหรี่จำนวน 45 คนเท่ากับ 3.85 ± 13.64 ในอาสาสมัครที่ไม่สูบบุหรี่จำนวน 128 คนเท่ากับ 1.54 ± 1.26 ($t=1.90, p=0.06$) ค่าเฉลี่ย±ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานของ MR ในอาสาสมัครที่ดื่มสุรจำนวน 37 คนเท่ากับ 3.74 ± 14.97 ในอาสาสมัครที่ไม่ดื่มสุรจำนวน 136 คนเท่ากับ 1.70 ± 1.65 ($t=1.57, p=0.12$)

นอกจากนี้ยังไม่มีความสัมพันธ์ระหว่างค่า MR และอายุ โดยที่ค่าอายุเฉลี่ยและค่า MR เฉลี่ย±ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานของประชากรที่ศึกษาเท่ากับ 24.87 ± 7.11 และ 2.14 ± 7.07 ตามลำดับ ($r = 0.037, p > 0.5$) รูปแบบการกระจายความถี่ของค่า MR เป็นแบบ unimodal ดังแสดงในรูปที่ 1.

อภิปรายผล

เอนไซม์หลายชนิดที่เกี่ยวข้องกับการแปรรูปยาในร่างกายถูกควบคุมโดยยีนเดี่ยว (monogenetically regulated) และแสดงลักษณะทางพันธุกรรมเป็นแบบ polymorphism เอนไซม์เหล่านี้ได้แก่ pseudocholinesterase, alcohol และ aldehyde dehydrogenase, paraoxonase, N-acetyltransferase และ mixed function oxidase⁽³⁵⁾

มีการศึกษาที่แสดงให้เห็นถึงการตอบสนองต่อยาที่แตกต่างกันระหว่างคนเชื้อชาติต่างๆ เช่น การตอบสนองต่อแอลกอฮอล์ และยา isoniazid เป็นต้น ซึ่งเป็นผลมาจากความแตกต่างในการทำงานของเอนไซม์ alcohol และ/หรือ aldehyde dehydrogenase และ N-acetyltransferase ตามลำดับ โดยที่ชาวเอเชียส่วนใหญ่จะตอบสนองต่อแอลกอฮอล์ได้เร็วกว่าชาวผิวขาว และชาวเอเชียส่วนใหญ่จะเป็นพวก fast acetylator จึงมีโอกาสเกิดพิษของ isoniazid ต่ำกว่า

ความแตกต่างทางพันธุกรรมในการแปรรูปยาที่ตีผ่านทางวิถีออกซิเดชัน เป็นสาเหตุหนึ่งที่ทำให้มีการตอบสนองต่อยาบางชนิดแตกต่างกันในแต่ละเชื้อชาติ ยาที่นิยมใช้เป็นยาต้นแบบในการศึกษาลักษณะ polymorphism แบบนี้คือ debrisoquine และ spartine

จากการสำรวจประชากรเชื้อชาติต่างๆ พบว่าอัตราของผู้ที่เป็น debrisoquine poor metabolizer จะแตกต่างกันไปตั้งแต่ร้อยละ 0 ถึง 30 (ตารางที่ 1)

จากการศึกษาในครั้งใหม่พบว่าในจำนวนอาสาสมัครทั้งหมด 173 คน มีผู้ที่มีอัตราการเปลี่ยนแปลง debrisoquine ได้น้อย (poor metabolizer, PM) จำนวน 2 คน คิดเป็นร้อยละ 1.2 ซึ่งอัตราการของ PM ในประชากรไทยนี้ถือว่าต่ำเมื่อเทียบกับชนผิวขาว เช่น ชาวอังกฤษพบ 8 %^(17,31) ชาวสวีเดนพบ 9 %⁽³²⁾ และชาวสวีเดนพบ 10 %⁽³⁴⁾ แต่มีค่าใกล้เคียง

กับที่พบในประชากรชาวเอเชีย เช่น ในชาวญี่ปุ่นไม่พบคนที่ เป็น PM⁽²¹⁾ ชาวจีนแผ่นดินใหญ่พบ 0.7 %⁽³⁷⁾ และชาวมาเลย์ในสิงคโปร์พบ 2 %⁽²²⁾ เป็นต้น

จากการสอบถามประวัติเกี่ยวกับเชื้อชาติพบว่าอาสาสมัคร 38 คน มีพ่อแม่เป็นคนจีน แต่ก็ไม่พบ PM ในอาสาสมัครกลุ่มนี้ เช่นเดียวกับในกลุ่มที่เป็นลูกครึ่งไทย-จีน จำนวน 49 คน, ไทย-จีน-มาเลย์ 1 คน, ไทย-มาเลย์ 1 คน และมาเลย์ 1 คนก็ไม่พบ PM ส่วน PM ทั้งสอง มีพ่อแม่เป็นคนไทย

การจำแนกลักษณะทางพันธุกรรมในการศึกษาครั้งนี้ใช้ค่า MR>12.6 ซึ่ง Price-Evance และคณะ ตั้งเป็นเกณฑ์สำหรับจำแนก poor metabolizer ในคนผิวขาว⁽³¹⁾ ซึ่งอาจจะไม่ใช่เกณฑ์ที่เหมาะสมสำหรับชาวเอเชีย อย่างไรก็ตามถึงแม้จะใช้ค่า MR antimode ที่ 10.0 ตามที่ Lee et al⁽²²⁾ ได้เสนอแนะไว้ในการศึกษาในชาวจีนและมาเลย์ในสิงคโปร์ก็ไม่ทำให้จำนวนของ PM ในการศึกษาครั้งนี้เปลี่ยนแปลงไปแต่อย่างใด

อนึ่งค่า metabolic ratio นั้นขึ้นอยู่กับความสามารถในการขับยาออกทางไต (renal drug clearance) และการทำงานของเอนไซม์ตับ(enzyme activity) ซึ่งอาจเปลี่ยนแปลงไปเนื่องจากสาเหตุต่างๆ เช่น ยาหรือ ปัจจัยแวดล้อม Kallio และคณะ⁽³⁸⁾ พบว่า EM ที่รับประทานยาคุมกำเนิดจะมีค่า MR ต่ำกว่าพวกที่ไม่ได้รับประทานยาคุมกำเนิดซึ่งอาจทำให้การจำแนกลักษณะทางพันธุกรรมในคนที่มีค่า EM ใกล้เคียง 12.6 เปลี่ยนไปได้ อย่างไรก็ตามอาสาสมัครหญิงไทยที่เข้าร่วมในการศึกษาครั้งนี้ไม่มีผู้รับประทานยาคุมกำเนิด

นอกจากนี้การศึกษาในครั้งนี้ยังพบว่า ความแตกต่างระหว่างเพศ การสูบบุหรี่ การดื่มสุรา และอายุ ไม่มีผลต่อการจำแนกลักษณะทางพันธุกรรม ซึ่งข้อมูลตรงกับที่ Steiner และคณะ⁽³²⁾ ได้รายงานไว้

สรุปและข้อเสนอแนะ

จากการศึกษาเบื้องต้นเกี่ยวกับสภาวะ metabolic oxidation ในประชากรชาวไทยโดยใช้ debrisoquine เป็นยาทดสอบ พบอุบัติการณ์ของ poor metabolizer ได้ร้อยละ 1.2 ซึ่งนับได้ว่าต่ำเมื่อเทียบกับชนผิวขาวแต่จะมีค่าใกล้เคียงกับชาวเอเชียอื่นๆ อย่างไรก็ตามก่อนที่จะสามารถสรุปได้อย่างแน่ชัด ควรมีการสำรวจในประชากรจำนวนมากกว่านี้ และทำการสำรวจในหลากหลายของประเทศ

เอกสารอ้างอิง

1. Idle JR, Smith RL. Polymorphisms of oxidation at carbon centers of drugs and their clinical significance. *Drug Metab Rev* 1979; 9: 301-317.
2. Mahgoub A, Idle JR, Dring LG, et al. Polymorphic hydroxylation of debrisoquine in man. *Lancet* 1977; 2: 584-586.
3. Gonzalez FJ. et al. Human debrisoquine 4-hydroxylase (P₄₅₀IID1): cDNA and deduced amino acid sequence and assignment of the CYP_{2D} locus to chromosome 22. *Genomics* 1988, Feb; 2(2):174-9
4. Brosen K. Recent developments in hepatic drug oxidation. Implication for clinical pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet.* 1990; 18 (3): 220-39.
5. Mayer UA, Skoda RC, Zanger UM. The genetic polymorphism of debrisoquine/sparteine metabolism-molecular mechanisms. *Pharmacol Ther.* 1990; 46(2): 297-308.
6. Kimura S, Umeno M, Skoda RC, et al. The human debrisoquine 4-hydroxylase (CYP_{2D}) locus : sequence and identification of the polymorphic CYP_{2D6} gene, a related gene, and a pseudogene. *Am J Hum Genet.* 1989; 45(6): 889-904.
7. Skoda RC, Gonzalez FJ, Demierre A, Mayer UA. Two mutant alleles of the human cytochrome P-450db1 gene (P450C₂D₁) associated with genetically deficient metabolism of debrisoquine and other drugs. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1988; 85(14):5240-3.
8. Gonzalez FJ, Skoda RC, Kimura S. et al. Characterization of the common genetic defect in humans deficient in debrisoquine metabolism. *Nature.* 1988; 4, 331(6155):442-6.
9. Eichelbaum M, Spannbrucker N, Steincke B, et al. Defective N-oxidation of sparteine in man : a new pharmacogenetic defect. *Eur J Clin.* 1979; 16: 183-187.

10. Oates NS, Shah RR, Idle JR, et al. Genetic polymorphism of phenformin 4-hydroxylation. *Clin Pharmacol Ther.* 1982;32: 81-89.
11. Inaba T, Otton SV, Kalow W. Deficient metabolism of debrisoquine and sparteine. *Clin Pharmacol Ther.* 1980; 27:547-549.
12. Shah RR, Oates NS, Idle JR, et al. Impaired oxidation of debrisoquine in patients with perhexilene neuropathy. *Br Med J.* 1982;1: 295-299.
13. Woolhouse NM, Eichelbaum M, Oates NS, et al. Dissociation of co-regulatory control of debrisoquine/phenformin and sparteine oxidation in Ghanians. *Clin Pharmacol Ther.* 1985; 37: 512-521.
14. Meier PJ, Mueller HK, Dick B, Meyer UA. Hepatic monooxygenase activities in subjects with genetic defect in drug oxidation. *Gastroenterology.* 1983;85:682-692.
15. Idle JR, Mahgoub A, Lancaster R, Smith RL. Hypotensive response to debrisoquine and hydroxylation phenotype. *Life Sc.* 1978;22:979-984.
16. Silas JH, Lennard MS, Tucker GT, et al. Why hypertension patients vary in their response to debrisoquine. *Br Med J.* 1977: 422-425.
17. McGourty JC, Silas JH. Metoprolol metabolism and debrisoquine oxidation polymorphism-population and family studies. *Br J Clin Pharmacol.* 1985;20: 555-566.
18. Lennard MS, Lewis RV, Brawn LA, et al. Timolol metabolism and debrisoquine oxidation polymorphism: a population study. *Br J Clin Pharmacol.* 1989;27(4): 429-34.
19. Brosen K, Klysner R, Gram LR, et al. Steady-state concentration of imipramine and its metabolites in relation to the sparteine/debrisoquine polymorphism. *Eur J Clin Pharmacol.* 1986;30: 679-684.
20. Alvan G, Von Bohr C, Seideman P, et al. High plasma concentration of beta-adrenoceptor blocking drugs and deficient hydroxylation. *Lancet.* 1982;1:333.
21. Nakamura K, Goto F, Ray WA, et al. Interethnic differences in

- genetic polymorphism of debrisoquine and mephenoin hydroxylation between Japanese and Caucasian populations. *Clin Pharmacol Ther* 1985; 38:402-408.
22. Lee EJD, Yeoh PN, Gong NH. Oxidation phenotyping in Chinese and Malay populations. *Clin Exp Physiol Pharmacol*.1988; 15 : 889-891.
23. Islam SJ, Idle JR, Smith RL. The polymorphic 4-hydroxylation of debrisoquine in Saudi Arab population. *Xenobiotica* 1980; 10:819-825.
24. Mahgoub A, Idle JR, Smith RL. A population and familial study of the defective alicyclic hydroxylation of debrisoquine among Egyptians. *Xenobiotica* 1979; 9: 51-59.
25. Smith RL. Genetic variability in drug metabolism. South East Asian Drug Metabolism Workshop. Singapore October 29-November 2, 1986.
26. Peart GF, Boutagy J, Shenfield GM. Debrisoquine oxidation in an Australian population. *Br J Clin Pharmacol* 1986; 21: 465-71.
27. Woolhouse NM, Andoh B, Mahgoub A, et al. Debrisoquine hydroxylation polymorphism among Ghanians and Caucasians. *Clin Pharmacol Ther* 1979; 26: 584-591.
28. Inaba T, Vink A, Otton SV, Kalow W. Comparative pharmacogenetics of sparteine and debrisoquine. *Clin Pharmacol Ther* 1983; 33: 394-399.
29. Benitez J, LLerena A, Cobaleda J. Debrisoquine oxidation polymorphism in Spanish population. *Clin Pharmacol Ther* 1988; 44: 74-77.
30. Mbanefo C Babburmi EA, Mahgoub A, et al. A study of debrisoquine hydroxylation polymorphism in Nigerian population. *Xenobiotica* 1980; 10: 811-818.
31. Price-Evans DA, Mahgoub A, Sloan TP,et al. A family and population study of the genetic polymorphism of debrisoquine oxidation in a white British population. *J Med Genet*.1980;7:102-105.

32. Steiner E, Iselius L, Alvan G, et al. A family study of genetic and environmental factors determining polymorphic hydroxylation of debrisoquine. *Clin pharmacol Ther* 1985;38: 394-401.
33. Steiner E, Bertilsson L, Sawe J, et al. Polymorphic debrisoquine hydroxylation in 757 Swedish subjects. *Clin pharmacol Ther* 1988; 44(4): 431-435.
34. Dick B, Kupfer A, Molnar I, et al. Hydroxylierungsdefekt für Medikamente (Typus Debrisoquine) in der Stichprobender Schweizer Bevölkerung. *Schweiz MedWochenschr* 1982; 112: 1061-65.
35. Kalow W, Otten SV, Kadar D, et al. Ethnic difference in drug metabolism debrisoquine 4-hydroxylation in Caucasians and Orientals. *Can J Physiol Pharmacol* 1980; 58: 1142-1144.
36. Lee EJD, Ang SB. Measurement of debrisoquine and 4-hydroxydebrisoquine in urine by liquid chromatography. *J.Pharmaceut. Biomed. Anal.* 1987, 5: 435-439
37. Lon YC, Ying L, Bertilsson L, Sjoqvist F. Low frequency of slow debrisoquine hydroxylation in a native Chinese population. *Lancet* 1 987; ii:852-853.
38. Kallio J, Lindberg R, Huupponen R, Iisalo E. Debrisoquin oxidation in a Finish population : the effect of oral contraceptives on the metabolic ratio. *Br J Clin Pharmacol* 1988; 26(6):791-795.

ตารางที่ 1. ความแตกต่างในการแปรรูป debrisoquine (poor metabolizer, PM) ในประชากรเชื้อชาติต่างๆ

ประชากร	จำนวน	%PM	เอกสารอ้างอิง
ญี่ปุ่น สิงคโปร์	100	0	Nakamura et al 1985 ⁽²¹⁾
จีน	97	0	Lee et al ,1988 ⁽²²⁾
มาเลเซีย	97	2.0	Lee et al,1988 ⁽²²⁾
ชาวติฮาราเบีย	102	1.0	Islam et al,1980 ⁽²³⁾
อียิปต์	72	1.4	Mahgoub et al,1979 ⁽²⁴⁾
อินเดีย	147	2.0	Smith,1986 ⁽²⁵⁾
อิรัก	260	3.5	Smith,1986 ⁽²⁵⁾
ออสเตรเลีย	100	6.0	Peart et al,1986 ⁽²⁶⁾
กัวเนียว	80	6.0	Woolhouse et al,1979 ⁽²⁷⁾
แคนาดา	48	6.3	Inaba et al,1983 ⁽²⁸⁾
สเปน	377	6.6	Benitez et al,1988 ⁽²⁹⁾
ไนจีเรีย	123	8.1	Mbanefo et al,1980 ⁽³⁰⁾
อังกฤษ	143	8.4	McGuorty et al,1985 ⁽¹⁷⁾
	258	8.9	Price Evans et al,1980 ⁽³¹⁾
เทเนเนสซี	183	8.7	Nakamura et al,1985 ⁽²¹⁾
สวีเดน	226	9.4	Steiner et al,1985 ⁽³²⁾
	757	5.4	Steiner et al 1988 ⁽³³⁾
สวิส	222	10.0	Dick et al,1982 ⁽³⁴⁾
จีน (ฮ่องกง)	13	31.6	Kalow et al,1980 ⁽³⁵⁾
ในแคนาดา			

ตารางที่ 2. ปริมาณ debrisoquine และ 4-hydroxydebrisoquine ในปัสสาวะที่เก็บภายในเวลา 8 ชั่วโมงหลังทานยา และค่า metabolic ratio ของอาสาสมัครจำนวน 173 คน

No.	Sex	Age (yrs)	Weight (kg)	Smoking	Alcohol	Race	Urine Volume (ml)	4OH	DEB	OH/DEB (#)	Total (%)	MR (DEB/#)	Log MR
1	M	45	55.5	Y	N	T	486	3.76	3.01	3.44	31.35	0.89	-0.05
2	M	34	58.0	N	N	C	505	1.20	3.85	1.10	25.00	3.50	0.54
3	M	33	54.0	Y	Y	T	252	8.28	5.39	7.59	32.70	0.71	-0.15
4	M	34	60.5	Y	N	CT	328	6.43	4.36	5.89	33.62	0.74	-0.13
5	F	28	50.5	N	N	T	658	2.87	4.10	2.63	44.28	1.56	0.19
6	M	29	45.5	N	N	T	384	2.61	8.14	2.39	40.44	3.40	0.53
7	F	23	48.0	N	N	CT	488	0.75	2.16	0.69	13.89	3.14	0.50
8	M	39	69.0	N	N	CT	1176	1.38	4.93	1.26	72.79	3.91	0.59
9	F	37	51.2	N	N	C	475	2.58	4.84	2.36	34.22	2.05	0.31
10	F	28	57.5	N	N	CT	536	3.14	1.62	2.88	24.10	0.56	-0.25
11	M	45	51.0	Y	N	T	596	0.73	1.12	0.67	10.66	1.671	0.22
12	M	41	48.5	Y	N	T	374	3.70	1.91	3.39	19.82	0.56	-0.25
13	M	34	60.0	N	N	CT	668	0.82	2.80	0.75	23.72	3.73	0.57
14	M	24	53.0	Y	N	T	252	4.25	3.74	3.89	19.23	0.96	-0.22
15	M	26	67.5	N	N	TCM	380	5.07	1.74	4.65	24.26	0.37	-0.43
16	M	33	59.5	N	N	T	198	6.13	7.21	5.62	25.40	1.28	0.11
17	M	28	69.0	Y	Y	CT	900	1.31	0.94	1.20	19.26	0.78	-0.11
18	F	28	40.0	N	N	T	292	2.61	6.49	2.39	25.93	2.71	0.43

No.	Sex	Age (yrs)	Weight (kg)	Smoking	Alcohol	Race	Urine Volume (ml)	4OH	DEB	OH/DEB (#)	Total (%)	MR (DEB/#)	Log MR
19	F	25	48.5	N	N	CT	170	5.84	14.89	5.35	34.41	2.78	0.44
20	M	21	61.0	Y	Y	T	280	5.56	4.81	5.09	27.72	0.94	-0.33
21	M	36	61.0	N	N	T	428	2.74	7.90	2.51	44.56	3.15	0.50
22	M	30	59.5	Y	Y	T	326	8.17	1.50	7.49	29.29	0.20	-0.70
23	F	30	59.0	N	N	T	274	5.89	4.11	5.40	26.05	0.76	-0.12
24	M	40	54.0	Y	Y	CT	710	1.11	2.38	1.02	24.12	2.34	0.37
25	M	31	51.0	N	Y	T	232	2.51	9.36	2.30	27.05	4.07	0.61
26	M	54	67.0	N	N	T	298	3.33	1.59	3.05	13.83	0.52	-0.28
27	F	23	46.0	N	N	T	440	2.19	4.96	2.01	30.65	2.47	0.39
28	F	21	49.5	N	N	T	294	6.44	3.53	5.90	27.73	0.60	-0.22
29	F	22	46.0	N	N	T	228	8.29	6.05	7.60	31.11	0.80	-0.10
31	M	44	57.0	N	N	T	226	7.67	2.78	7.03	22.16	0.40	-0.40
32	M	33	52.0	Y	Y	T	390	3.78	3.60	3.46	27.55	1.04	0.02
33	M	54	48.0	Y	N	T	214	6.77	4.25	6.20	22.37	0.69	-0.16
34	F	32	42.5	N	N	T	360	1.53	1.50	1.40	10.45	1.07	0.03
35	M	18	55.0	Y	Y	T	500	4.92	3.65	4.51	40.80	0.81	-0.09
36	M	20	60.0	Y	Y	CT	710	2.82	2.39	2.58	35.31	0.93	-0.03
37	M	19	52.0	Y	Y	T	790	1.74	6.53	1.59	64.18	4.10	0.61
38	M	18	53.5	Y	Y	T	1320	5.75	2.50	5.27	102.54	0.47	-0.32
39	M	19	56.5	Y	Y	T	220	6.61	8.60	6.06	32.24	1.42	0.15
40	M	19	47.0	N	Y	T	270	9.01	3.08	8.25	30.60	0.37	-0.43

No.	Sex	Age (yrs)	Weight (kg)	Smoking	Alcohol	Race	Urine Volume (ml)	4OH	DEB	OH/DEB (#)	Total (%)	MR (DEB/#)	Log MR
41	M	19	49.5	Y	Y	T	200	5.75	16.31	5.27	43.16	3.09	0.49
42	M	17	48.0	Y	Y	T	530	4.19	2.59	3.84	34.07	0.67	-0.17
43	M	18	51.5	N	Y	T	430	0.89	1.33	0.82	9.23	1.63	0.21
44	M	19	65.5	Y	Y	T	935	2.27	1.30	2.08	31.60	0.63	-0.20
45	M	27	71.0	Y	Y	T	614	1.84	2.34	1.69	24.72	1.39	0.14
46	M	24	48.0	N	N	TM	350	2.61	1.55	2.39	13.79	0.65	-0.19
47	M	35	65.0	Y	Y	T	476	4.50	1.66	4.12	27.53	0.40	-0.40
48	M	23	64.5	Y	Y	CT	480	4.85	2.42	4.44	32.95	0.54	-0.26
49	M	23	60.0	N	Y	T	222	9.31	5.06	8.53	30.17	0.59	-0.23
50	M	24	59.5	N	N	CT	335	3.52	9.41	3.23	42.33	2.92	0.47
51	M	24	50.2	Y	N	T	625	0.78	9.41	0.71	63.28	13.17	1.12
52	M	24	60.0	N	N	C	560	1.55	2.47	1.42	21.78	1.74	0.24
53	M	23	55.5	N	N	CT	745	4.30	1.84	3.94	43.06	0.47	-0.33
54	M	23	59.0	N	N	T	1018	0.99	1.39	0.91	23.38	1.53	0.19
55	M	23	53.0	N	N	CT	740	2.15	1.62	1.97	26.56	0.82	-0.08
56	M	24	59.5	N	N	T	435	2.67	0.86	2.45	14.38	0.35	-0.45
57	M	24	48.5	N	N	CT	550	0.55	1.63	0.50	11.74	3.23	0.51
58	M	22	62.5	N	N	CT	690	3.53	2.61	3.23	40.32	0.81	-0.09
59	M	25	57.0	N	N	CT	780	3.76	2.55	3.44	46.76	0.74	-0.13
60	M	24	55.5	N	N	CT	1750	1.09	1.59	1.00	45.30	1.59	0.20
61	M	23	55.5	N	N	CT	1275	2.70	1.18	2.47	46.59	0.48	-0.32

No.	Sex	Age (yrs)	Weight (kg)	Smoking	Alcohol	Race	Urine Volume (ml)	4OH	DEB	OH/DEB (#)	Total (%)	MR (DEB/#)	Log MR
62	M	24	61.5	N	N	CT	720	0.77	1.70	0.71	17.32	2.41	0.38
63	M	24	52.5	N	N	T	830	2.41	1.65	2.21	32.02	0.75	-0.13
64	M	24	57.0	Y	Y	C	720	3.57	0.32	3.27	25.85	0.10	-1.01
65	M	23	51.0	N	N	CT	220	6.05	16.17	5.54	47.77	2.92	0.46
66	F	29	50.0	N	N	T	280	3.64	11.15	3.33	40.56	3.34	0.52
67	M	26	62.0	N	Y	CT	460	11.05	3.42	10.12	62.30	0.34	-0.47
68	M	26	51.0	N	N	T	900	2.81	2.47	2.57	45.40	0.96	-0.02
69	M	24	66.0	N	N	CT	250	9.65	3.65	8.84	31.23	0.41	-0.38
70	F	24	46.5	N	N	CT	1550	2.19	0.98	2.01	46.29	0.49	-0.31
71	M	26	51.0	Y	Y	T	470	5.18	3.14	4.75	37.06	0.66	-0.18
72	F	27	54.5	N	N	CT	780	2.81	1.07	2.57	28.43	0.42	-0.38
73	F	25	53.5	N	N	T	440	4.92	3.43	4.51	34.93	0.76	-0.12
74	F	29	55.0	N	N	T	405	0.82	0.58	0.75	5.39	0.77	-0.11
75	M	15	56	N	Y	T	368	5.02	5.47	4.60	37.06	1.19	0.08
76	M	20	59.0	Y	N	T	170	5.67	29.22	5.19	58.51	5.62	0.75
77	M	23	52.0	N	N	CT	210	0.35	0.47	0.32	1.66	1.47	0.17
78	M	20	53.0	Y	Y	T	165	0.37	31.20	0.34	52.04	92.04	1.96
79	M	18	48.0	Y	Y	T	165	4.19	9.06	3.84	17.41	2.36	0.37
79	M	18	48.0	Y	Y	T	135	4.19	9.06	3.84	17.41	2.36	0.37
80	M	19	49.0	N	N	T	228	6.80	8.01	6.23	32.47	1.29	0.11
81	M	20	65.0	N	Y	T	365	6.85	3.50	6.28	35.68	0.56	-0.25

No.	Sex	Age (yrs)	Weight (kg)	Smoking	Alcohol	Race	Urine Volume (ml)	4OH	DEB	OH/DEB (#)	Total (%)	MR (DEB/#)	Log MR
82	M	17	46.0	Y	N	T	455	3.93	5.28	3.60	40.41	1.47	0.17
83	M	20	53.0	Y	N	CT	320	3.64	12.29	3.33	50.00	3.69	0.57
84	M	23	51.0	Y	N	T	680	0.85	3.82	0.78	31.27	4.91	0.69
85	F	58	60.0	N	N	T	192	13.08	3.04	11.98	28.85	0.25	-0.60
86	M	53	69.0	Y	Y	T	280	2.15	11.98	1.97	39.06	6.08	0.78
87	M	32	57.0	N	N	C	585	2.31	7.96	2.12	58.95	3.76	0.58
88	M	21	53.0	Y	Y	T	240	7.04	5.12	6.45	27.77	0.79	-0.10
89	M	21	76.5	N	N	CT	510	1.11	2.28	1.02	16.81	2.24	0.35
90	M	24	55.0	N	N	C	280	8.32	3.29	7.62	30.56	0.43	-0.36
91	M	24	63.3	Y	Y	CT	560	2.69	3.77	2.46	34.91	1.53	0.18
92	M	21	52.0	N	N	C	290	10.16	2.17	9.31	33.29	0.23	-0.63
93	M	28	58.0	Y	N	C	380	2.81	2.32	2.57	18.60	0.90	-0.05
94	M	27	60.3	Y	N	T	390	5.66	1.43	5.19	25.80	0.28	-0.56
95	M	19	47.0	Y	Y	T	220	8.24	0.54	7.55	17.80	0.07	-1.15
96	M	19	47.0	N	N	T	380	5.80	0.54	5.31	22.25	0.10	-0.99
97	M	18	58.0	Y	Y	T	310	6.89	3.73	6.31	31.13	0.59	-0.23
98	M	19	59.0	Y	N	T	245	2.50	5.21	2.29	18.38	2.27	0.36
99	M	18	53.0	Y	N	T	360	0.33	1.06	0.30	4.90	3.51	0.55
100	M	18	48.0	N	N	T	250	3.72	3.00	3.41	16.02	0.88	-0.06
101	M	15	52.0	N	N	CT	620	1.03	0.30	0.94	7.71	0.32	-0.49
102	M	19	47.0	N	N	T	330	3.16	2.35	2.90	17.31	0.81	-0.09

No.	Sex	Age (yrs)	Weight (kg)	Smoking	Alcohol	Race	Urine Volume (ml)	4OH	DEB	OH/DEB (#)	Total (%)	MR (DEB/#)	Log MR
103	M	22	54.0	Y	Y	CT	370	2.52	2.24	2.31	16.83	0.97	-0.01
104	M	17	54.0	Y	Y	T	620	1.45	2.49	1.33	23.67	1.87	0.27
105	M	36	50.5	N	Y	C	770	2.28	2.03	2.09	31.72	0.97	-0.01
106	M	35	75.0	N	N	C	464	0.83	3.96	0.76	21.90	5.21	0.72
107	F	20	54.0	N	N	T	198	3.31	10.42	3.03	26.64	3.44	0.54
108	F	21	45.0	N	N	T	210	8.90	2.58	8.15	22.54	0.32	-0.50
109	F	22	54.0	N	N	CT	250	4.44	2.76	4.07	17.07	0.68	-0.17
110	F	23	49.3	N	N	T	335	6.53	1.96	5.98	26.61	0.33	-0.48
111	M	23	63.0	N	N	C	675	2.24	4.85	2.05	46.59	2.36	0.37
112	M	22	55.0	N	N	T	210	9.10	12.95	8.34	44.70	1.55	0.19
113	M	22	79.5	N	N	C	540	2.43	6.71	2.23	48.26	3.01	0.48
114	F	22	53.0	N	N	CT	420	6.06	4.43	5.55	41.93	0.80	-0.10
115	M	22	57.0	N	N	C	310	1.73	3.88	1.59	16.94	2.45	0.39
116	F	24	47.0	N	N	T	1625	1.61	1.47	1.48	47.86	1.00	0.00
117	F	23	55.0	N	N	CT	545	4.15	1.91	3.80	31.13	0.50	-0.30
118	M	24	49.8	N	N	T	270	6.07	9.27	5.56	40.04	1.67	0.22
119	M	23	61.5	N	N	C	210	8.30	16.48	7.60	50.58	2.17	0.34
120	M	23	55.0	N	N	C	330	4.82	7.49	4.42	39.29	1.70	0.23
121	M	23	49.0	N	N	C	430	4.38	3.79	4.01	33.55	0.94	-0.02
122	M	22	62.0	N	N	T	550	4.15	3.54	3.80	40.38	0.93	-0.03
123	F	22	50.0	N	N	CT	200	4.88	13.89	4.47	36.72	3.11	-0.08

No.	Sex	Age (yrs)	Weight (kg)	Smoking	Alcohol	Race	Urine Volume (ml)	4OH	DEB	OH/DEB (#)	Total (%)	MR (DEB/#)	Log MR
124	M	22	60.5	N	N	T	580	4.35	4.26	3.99	47.82	1.07	0.03
125	M	22	68.0	N	N	C	445	4.18	3.24	3.83	31.46	0.85	-0.04
126	M	23	53.9	N	N	C	265	8.02	5.48	7.35	33.99	0.75	-0.11
127	F	23	42.0	N	N	CT	360	3.92	1.41	3.59	18.01	0.39	-0.41
128	M	24	58.0	N	N	C	325	4.67	13.08	4.28	56.42	3.06	0.49
129	F	22	42.5	N	N	CT	400	4.92	3.28	4.51	31.15	0.73	-0.14
130	F	23	50.0	N	N	CT	280	2.72	2.74	2.49	14.65	1.10	0.04
131	F	23	44.5	N	N	C	330	7.67	3.70	7.03	35.40	0.53	-0.28
132	F	22	63.0	N	N	T	345	6.71	3.83	6.15	34.42	0.62	-0.21
133	F	21	62.0	N	N	T	430	2.94	7.44	2.96	43.57	2.76	0.44
134	F	22	52.0	N	N	T	730	3.47	3.10	3.18	45.84	0.98	-0.01
135	M	23	55.0	N	N	T	200	6.80	5.46	6.23	23.38	0.88	-0.06
136	M	23	61.5	N	N	CT	665	1.30	0.98	1.19	14.44	0.82	-0.08
137	M	23	57.2	N	N	CT	770	3.10	1.97	2.84	37.04	0.69	-0.16
138	M	23	61.5	N	N	CT	160	2.83	2.35	2.59	7.91	0.91	-0.04
139	M	22	51.0	N	N	C	320	6.60	4.69	6.05	34.36	0.78	-0.11
140	F	23	53.0	N	N	C	440	5.85	3.63	5.36	39.55	0.68	-0.17
141	M	25	50.0	N	N	C	410	5.42	4.77	4.97	39.92	0.96	-0.02
142	M	28	53.0	Y	N	C	1015	1.09	3.77	1.00	48.40	3.78	0.58
143	M	21	45.8	N	N	C	160	5.10	25.72	4.67	48.63	5.50	0.74
144	F	22	49.5	N	N	CT	435	5.95	3.57	5.45	39.24	0.65	-0.18

No.	Sex	Age (yrs)	Weight (kg)	Smoking	Alcohol	Race	Urine Volume (ml)	4OH	DEB	OH/DEB (#)	Total (%)	MR (DEB/#)	Log MR
145	F	23	49.5	N	N	T	560	3.68	5.79	3.37	51.31	1.72	0.23
146	F	21	52.2	N	N	CT	190	11.20	8.31	10.26	35.29	0.81	-0.09
147	F	22	49.3	N	N	C	530	2.23	1.89	2.04	20.85	0.93	-0.03
148	M	23	44.4	N	N	C	720	2.85	3.30	2.61	42.56	1.26	0.10
149	M	22	51.5	N	N	C	760	2.22	3.34	2.03	40.84	1.64	0.22
150	F	22	45.0	N	N	C	270	6.77	5.91	6.20	32.70	0.95	-0.02
151	F	22	39.5	N	N	T	180	7.99	9.31	7.32	29.93	1.27	0.10
152	F	22	54.0	N	N	CT	880	1.19	1.51	1.09	22.88	1.38	0.14
153	M	23	61.5	Y	N	C	290	9.55	4.00	8.75	36.97	0.46	-0.34
154	M	23	53.8	N	N	C	1120	1.04	2.52	0.95	38.90	2.64	0.42
155	F	23	57.0	N	N	CT	280	8.12	2.94	7.44	29.06	0.40	-0.40
156	M	24	63.5	N	N	CT	610	0.94	2.80	0.86	22.33	3.25	0.51
157	F	21	46.0	N	N	T	220	5.57	12.60	5.10	38.95	2.47	0.39
158	F	22	47.5	N	N	T	120	8.37	41.51	7.67	59.01	5.41	0.73
159	F	21	41.0	N	N	C	100	17.29	17.41	15.84	33.25	1.10	0.04
160	F	21	52.0	N	N	C	850	1.35	0.40	1.24	13.91	0.32	-0.49
161	F	19	49.0	N	N	CT	190	8.81	3.95	8.07	22.84	0.49	-0.31
162	F	18	50.5	N	N	CT	345	6.39	5.90	5.85	40.55	1.01	0.00
163	F	22	47.7	N	N	T	290	6.71	5.19	6.15	32.88	0.84	-0.07
164	F	23	47.7	N	N	C	320	4.53	3.83	4.15	25.54	0.92	-0.03
165	F	23	45.0	N	N	C	515	4.72	5.05	4.32	48.28	1.17	0.07

No.	Sex	Age (yrs)	Weight (kg)	Smoking	Alcohol	Race	Urine Volume (ml)	4OH	DEB	OH/DEB (#)	Total (%)	MR (DEB/#)	Log MR
166	F	22	42.0	N	N	T	325	6.47	3.76	5.93	31.49	0.63	-0.20
167	M	23	54.0	N	N	C	280	2.95	15.84	2.70	51.92	5.86	0.77
168	M	22	48.0	N	N	M	330	4.31	12.45	3.95	54.12	3.15	0.50
169	F	23	42.0	N	N	C	295	4.32	10.28	3.96	42.00	2.60	0.41
170	F	23	43.5	N	N	CT	285	5.06	11.63	4.64	46.36	2.51	0.40
171	F	23	48.0	N	N	C	910	2.88	1.76	2.64	40.03	0.67	-0.18
172	F	22	60.0	N	N	CT	620	3.34	2.52	3.06	34.60	0.84	-0.08
173	F	23	53.0	N	N	T	870	0.75	2.76	0.69	29.99	4.02	0.60
174	M		53.0	N	Y	T	240	7.76	9.66	7.11	40.25	1.36	0.13

รูปที่ 1. ฮิสโตแกรมแสดงการกระจายความถี่ของค่า \log_{10} metabolic ratio(MR) ของ debrisoquine ในอาสาสมัครชาวไทยจำนวน 173 คน

