

UNIVERSITI SAINS MALAYSIA
PENGESAHAN PEMERIKSAAN TESIS

SENAT PADA 1/8/98
TELAH MENGESAHKAN
PENGANUGERAHAN IJAZAH
SARJANA SAINS DOKTOR
FALSIFAH KEPADA CALON
Aida Hanum Ghulam Rasool

KAMI, AHLI-AHLI JEMAAH PEMERIKSAAN TESIS YANG DILANTIK OLEH SENAT UNTUK MEMERIKSA TESIS MELALUI TELESIDANG YANG BERTAJUK "KAJIAN KLINIKAL DENGAN KAWALAN PLASEBO, RAWAK, RABUN SEBELAH DAN BERSILANG UNTUK MENGESAN PERBEZAAN ETNIK DALAM RESPON TERHADAP HALANGAN RESEPTOR BETA DI KALANGAN KAUM-KAUM DI MALAYSIA" YANG DISERAHKAN OLEH PUAN AIDA HANUM GHULAM RASOOL BAGI MEMENUHI KEPERLUAN IJAZAH SARJANA SAINS DENGAN INI MENGESAHKAN BAHAWA:-

- (i) KAMI TELAH BERMESYUARAT PADA HARI KHAMIS, 30 APRIL 1998, JAM 2.30 PETANG. DAN MENJALANKAN PEMERIKSAAN LISAN MELALUI TELESIDANG TERHADAP CALON TERSEBUT, PUAN AIDA HANUM GHULAM RASOOL SEPERTI YANG DIPERUNTUKKAN DI DALAM FASAL 8.4 SYARAT-SYARAT DAN PERATURAN RANCANGAN IJAZAH TINGGI:-

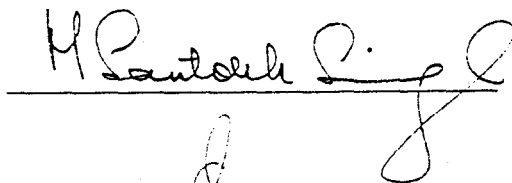
"Seseorang calon adalah dikehendaki mengambil Peperiksaan Lisan melainkan dikecualikan oleh Senat"

- (ii) KAMI MEMBUAT PERAKUAN INDIVIDU SEPERTI BERIKUT:-

JEMAAH PEMERIKSAAN TESIS

KEPUTUSAN UNTUK MELULUSKAN CALON INI DITANGGUHKAN TERTAKLUK KEPADA CALON MEMBUAT PERUBAHAN/PEMBETULAN YANG TIDAK BERAPA BESAR KEPADA TESISNYA SEPERTI YANG DIHURAIKAN DI DALAM LAPORAN MESYUARAT JEMAAH

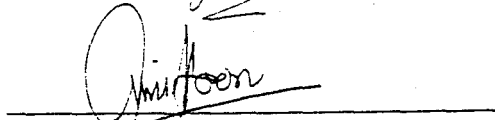
1. PROFESOR MAHINDAR SANTOKH SINGH
DEKAN
INSTITUT PENGAJIAN SISWAZAH



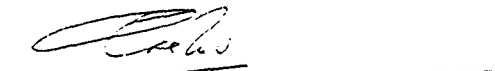
2. PROF. MADYA (DR.) MAFAUZY MOHAMED
DEKAN
PUSAT PENGAJIAN SAINS PERUBATAN



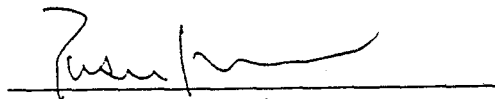
3. DR. NIK NOOR AZMI MOHD. YUNUS
PAKAR JEMPUTAN
PUSAT PENGAJIAN SAINS PERUBATAN



4. PROF. MADYA (DR.) ABDUL RASHID ABDUL RAHMAN
PENYELIA UTAMA



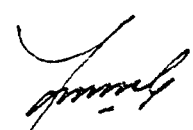
5. PROF. MADYA (DR.) RUSLI ISMAIL
PENYELIA BERSAMA



SAYA, MUHAMAD TARMIZI RAHIM SELAKU PEMANGKU SETIAUSAHA KEPADA JEMAAH PEMERIKSAAN TESIS TERSEBUT, DENGAN INI MENGESAHKAN BAHAWA JEMAAH INI TELAH MEMPERTIMBANGKAN PERAKUAN-PERAKUAN DARIPADA PEMERIKSA-PEMERIKSA DAN JUGA PERAKUAN-PERAKUAN INDIVIDU AHLI-AHLINYA BERSETUJU UNTUK MEMBUAT PERAKUAN SEPERTI TERSEBUT DI ATAS.

TARIKH:

8.8.98


(PEMANGKU SETIAUSAHA)

PERBEZAAN RESPON TERHADAP HALANGAN RESEPTOR
BETA DI KALANGAN KAUM-KAUM DI MALAYSIA

oleh

AIDA HANUM BINTI GHULAM RASOOL

Tesis diserahkan untuk memenuhi keperluan

bagi Ijazah Sarjana Sains

Januari 1998

PENGHARGAAN

Syukur alhamdulillah kepada Allah s.w.t kerana dengan izinnya dapat saya tamatkan pengajian Sarjana saya. Sesungguhnya segala pertolongan adalah dari Allah jua.

Setinggi-tinggi penghargaan dan ucapan terimakasih diucapkan kepada kedua penyelia saya, Prof. Madya (Dr) Abdul Rashid Abu Rahman dan Prof. Madya (Dr) Rusli Ismail atas segala pertolongan dan bimbingan yang telah diberikan sepanjang menjalankan penyelidikan ini sehinggalah selesai penulisan tesis ini. Saya juga ingin merakamkan penghargaan kepada Universiti Sains Malaysia kerana telah memberi kesempatan kepada saya untuk melanjutkan pelajaran serta membiayai penyelidikan ini.

Terimakasih kepada kakitangan-kakitangan Makmal Farmakokinetik dan Toksikologi, Hospital Universiti Sains Malaysia atas segala bantuan mereka terutamanya Encik Johari Omar. Terimakasih kepada Prof. Madya Dr. Abd. Rahman Mohd. Nor dan kakitangan-kakitangan Jabatan Farmakologi atas sokongan yang telah diberikan, khasnya Encik Md. Lukmi Ismail atas bantuan menggunakan komputer dan Encik Rosliza kerana membantu semasa sesi-sesi senaman.

Saya juga ingin mengucapkan terimakasih kepada Jabatan Fisiologi atas kebenaran menggunakan makmal senaman. Kepada Prof. Madya (Dr) Rabinderjeet Singh dan Encik Ang Boon Suen, terimakasih atas nasihat yang diberi bagi menjalankan sesi senaman.

Tidak saya lupai, ucapan terimakasih kepada Dr Syed Hatim atas bantuan beliau dalam bidang statistik. Juga terimakasih kepada sukarelawan-sukarelawan yang menyertai dan memberi kerjasama bagi menjayakan kajilidikan ini.

Akhir sekali tetapi tidak kurang pentingnya, sekalung penghargaan kepada keluarga saya, ibu dan Allahyarham ayah saya, (semoga Allah mencucuri rahmat ke atasnya) yang sentiasa mendoakan saya. Tidak dilupakan suami saya, Dr. Abd. Rahim atas segala sokongan beliau kepada saya.

JADUAL KANDUNGAN

	mukasurat
TAJUK	i
PENGHARGAAN	ii
JADUAL KANDUNGAN	iv
SENARAI JADUAL	ix
SENARAI RAJAH	xi
SENARAI SINGKATAN PERKATAAN	xiv
ABSTRAK	xvi
ABSTRACT	xviii
BAB 1. PENDAHULUAN	1
1.1. Perbezaan etnik dalam respon terhadap drug	1
1.2. Mekanisme perbezaan etnik dalam respon terhadap drug	4
1.2.1. Perbezaan etnik dalam disposisi drug	4
1.2.1.a Polimorfisme genetik (genetic polymorphism)	5
1.2.1.b Faktor-faktor persekitaran dan budaya	6
1.2.1.c Perbezaan etnik dalam nisbah drug terikat	6
1.2.2. Perbezaan etnik dalam kepekaan farmakodinamik	7
1.3. Perbezaan etnik dalam drug-drug yang bertindak pada reseptor beta	10
1.3.1. Perbezaan etnik dalam respon terhadap drug yang merangsang reseptor beta	10
1.3.2. Perbezaan etnik dalam respon terhadap drug yang menghalang reseptor beta	10
1.4. Reseptor beta	15
1.4.1. Kepentingan reseptor beta	15
1.4.2. Pengenalan reseptor beta	16
1.4.3. Reseptor beta dan pengambilan drug penghalang reseptor beta	17
1.4.4. Reseptor beta dan senaman fizikal	19

1.5.	Propranolol hidroklorida	20
1.5.1.	Pengenalan	20
1.5.2.	Farmakodinamik dan implikasi klinikal	20
1.5.2.a	Kesan ke atas sistem kardiovaskular	20
1.5.2.b	Sistem respiratori	21
1.5.2.c	Sistem visual	21
1.5.2.d	Kesan metabolik dan endokrin	22
1.5.2.e	Lain-lain	22
1.5.3.	Farmakokinetik	22
1.5.3.a	Dos oral	22
1.5.3.b	Penyerapan dan biokeperolehan drug	23
1.5.3.c	Distribusi drug	23
1.5.3.d	Metabolisme dan penyingkiran drug	24
1.5.4.	Hubungan antara kepekatan drug dalam darah dan kesan klinikal	25
1.5.5.	Kesan sampingan	26
1.6.	Kepentingan kajian ini	27
Bab 2	KAEDAH PENYELIDIKAN	29
2.1.	Hipotesis	29
2.2.	Matlamat penyelidikan	29
2.3.	Penilaian kesan halangan reseptor beta	29
2.3.1.	Kadar denyutan jantung	30
2.3.2.	Tekanan darah	32
2.3.3.	Kepekatan kalium dalam darah	32
2.3.4.	Kepekatan glukosa dalam darah	33
2.3.5.	Ujian fungsi paru-paru	33
2.4.	Ringkasan kaedah penyelidikan	33
2.4.1.	Saiz sampel	34
2.4.2.	Sesi senaman	39

2.4.3.	Peralatan bagi ujian senaman	40
2.4.4.	Protokol senaman	41
2.4.5.	Dos propranolol	43
2.4.6.	Pemilihan sukarelawan	44
2.5.	Pengukuran kepekatan kalium dalam darah	48
2.6.	Pengukuran kepekatan glukosa dalam darah	50
2.7.	Pengembangan kaedah kromatografi cecair prestasi tinggi (High-Performance Liquid Chromatography-HPLC) dengan pengesanan ultraviolet bagi mengukur kepekatan drug propranolol dalam darah	52
2.7.1.	Pendahuluan	52
2.7.2.	Peralatan	53
2.7.3.	Bahan kimia dan larutan piawai	53
2.7.4.	Kaedah ekstraksi drug dari plasma	53
2.7.5.	Bahan dan kelajuan fasa gerak	54
2.7.6.	Analisis statistik	54
2.7.7.	Keputusan	54
2.7.7.a	Kromatogram	54
2.7.7.b	Lengkung kalibrasi	56
2.7.7.c	Kejituan analisis	58
2.7.7.d	Pemulihan mutlak analitik (method recovery)	58
2.7.7.e	Pengesanan kepekatan drug terendah (sensitiviti kaedah)	62
2.7.8.	Perbincangan	62
2.7.9.	Kesimpulan	64
2.8.	Formula-formula yang digunakan dalam pengiraan keputusan dan analisis statistik	66

BAB 3	KEPUTUSAN	68
3.1.	Ciri-ciri sukarelawan	68
3.2.	Kadar denyutan jantung	68
	3.2.1. Kadar denyutan jantung semasa berbaring	68
	3.2.2. Kadar denyutan jantung duduk	73
	3.2.3. Kadar denyutan jantung semasa senaman maksima	73
3.3.	Tekanan darah sistole	75
	3.3.1. Tekanan darah sistole semasa berbaring	75
	3.3.2. Tekanan darah sistole duduk	75
	3.3.3. Tekanan darah sistole senaman maksima	75
3.4.	Tekanan darah diastole	81
	3.4.1. Tekanan darah diastole berbaring	81
	3.4.2. Tekanan darah diastole duduk	81
3.5.	Isipadu ekspirasi paksa sesaat (FEV_1)	83
3.6.	Keputusan kepekatan kalium	85
	3.6.1. Kepekatan kalium semasa rehat	85
	3.6.2. Kepekatan kalium semasa senaman maksima	87
3.7.	Keputusan kepekatan glukosa	96
	3.7.1. Kepekatan glukosa semasa rehat	96
	3.7.2. Kepekatan glukosa semasa senaman maksima	96
3.8.	Kepekatan drug propranolol dalam plasma	102
BAB 4	PERBINCANGAN	104
4.1.	Perbincangan keputusan kadar denyutan jantung dan tekanan darah	104
4.2.	Perbincangan keputusan FEV_1	112
4.3.	Perbincangan keputusan kalium	113
4.4.	Perbincangan keputusan glukosa	118
4.5.	Kesimpulan semua keputusan dan faktor-faktor menyebabkan perbezaan etnik	122

BAB 5 KESIMPULAN AKHIR DAN CADANGAN UNTUK KERJA SETERUSNYA DALAM BIDANG INI	129
BIBLIOGRAFI	132
LAMPIRAN-LAMPIRAN	
Lampiran A Borang Persetujuan	142
Lampiran B Maklumat untuk sukarelawan	144
PEMBENTANGAN DAN PENERBITAN HASIL KAJIAN INI	146

SENARAI JADUAL

Jadual		mukasurat
1.1	Taburan reseptor beta ₁ dan beta ₂ dalam badan dan kesan akibat rangsangan reseptor tersebut. (Maki <i>et al.</i> , 1990)	18
2.1	Nilai kejituan analisis pada hari yang sama	59
2.2	Nilai kejituan analisis dari hari ke hari	59
3.1	Ciri-ciri sukarelawan yang terlibat dalam kajian ini.	69
3.2	Kadar denyutan jantung duduk tiap kaum semasa diberi plasebo dan propranolol serta penurunan mutlak dan peratus penurunan bila diberi propranolol	74
3.3	Kadar denyutan jantung senaman maksima tiap kaum semasa plasebo dan propranolol, serta penurunan mutlak dan peratus penurunan bila diberi propranolol	74
3.4	Tekanan darah sistole senaman maksima semasa plasebo dan propranolol, serta penurunan mutlak dan peratus penurunan pada tiap kaum bila diberi propranolol	80
3.5	Tekanan darah diastole berbaring semasa plasebo dan propranolol, serta penurunan mutlak dan peratus penurunan tiap kaum bila diberi propranolol	82
3.6	Tekanan darah diastole duduk semasa plasebo dan propranolol, serta penurunan mutlak dan peratus penurunan bagi tiap kaum bila diberi propranolol.	82
3.7	FEV ₁ semasa plasebo dan propranolol, serta penurunan mutlak dan peratus penurunan tiap kaum bila diberi propranolol.	84

3.8	Kepekatan kalium (mmol/l) semasa rehat bila diberi plasebo dan propranolol.	86
3.9	Kepekatan glukosa darah (mmol/l) bagi tiap kaum semasa rehat.	98

SENARAI RAJAH

Rajah		mukasurat
2.1	Ringkasan jadual penyelidikan	35
2.2	Sesi senaman	36
2.3		55
A	Kromatogram dari plasma kosong	
B	Kromatogram plasma sukarelawan yang mengambil secara oral propranolol 80mg dua kali sehari.	
C	Kromatogram plasma yang mengandungi 5ng/ml propranolol.	
2.4	Geraf komposit nisbah luas puncak melawan kepekatan propranolol menunjukkan garis lurus.	57
2.5	Nisbah luas puncak melawan kepekatan propranolol dalam plasma	60
2.6	Nisbah luas puncak melawan kepekatan propranolol dalam metanol	61
3.1	Kadar denyutan jantung berbaring semasa plasebo dan propranolol.	70
3.2	Penurunan mutlak kadar denyutan jantung berbaring bila diberi propranolol.	71
3.3	Peratus penurunan kadar denyutan jantung berbaring bila diberi propranolol.	72

3.4	Tekanan darah sistole berbaring semasa plasebo dan propranolol.	76
3.5	Peratus penurunan tekanan sistole berbaring semasa diberi propranolol	77
3.6	Tekanan sistole duduk semasa plasebo dan propranolol.	78
3.7	Peratus penurunan tekanan sistole duduk semasa diberi propranolol	79
3.8	Kepekatan kalium pada senaman maksima semasa plasebo dan propranolol.	88
3.9	Kenaikan mutlak kepekatan kalium pada senaman maksima bila diberi propranolol berbanding dengan plasebo	89
3.10	Kepekatan kalium pada tiap sukarelawan semasa senaman maksima bila mengambil plasebo dan propranolol.	90
3.11	Kepekatan purata kalium semasa rehat, senaman maksima dan pemulihan apabila mengambil plasebo dan propranolol.	92
3.11a	Kepekatan purata kalium semasa rehat, senaman maksima dan pemulihan apabila mengambil plasebo dan propranolol bagi kaum Melayu.	93
3.11b	Kepekatan purata kalium semasa rehat, senaman maksima dan pemulihan bila mengambil plasebo dan propranolol pada kaum India.	94
3.11c	Kepekatan purata kalium semasa rehat, senaman maksima dan pemulihan apabila mengambil plasebo dan propranolol bagi kaum Cina.	95

3.12	Kepekatan purata glukosa semasa rehat, senaman maksima dan pemulihan semasa diberi plasebo dan propranolol.	97
3.13	Kepekatan glukosa semasa senaman maksima bila diberi plasebo dan propranolol.	100
3.14	Kepekatan glukosa pada senaman maksima bagi tiap sukarelawan bila diberi plasebo dan propranolol.	101
3.15	Kepekatan drug propranolol dalam plasma bagi tiap sukarelawan dalam kaum masing-masing sebelum memulakan senaman.	103

SENARAI SINGKATAN PERKATAAN

- ACE: enzim penukar angiotensin
(Angiotensin Converting Enzyme)
- AUC: kawasan di bawah lengkung kepekatan-masa
(area under the concentration-time curve)
- cAMP: adenosina monofosfat siklik
(3'5'-cyclic adenosine monophosphate)
- dpm: denyutan per minit
- FEV₁: isipadu ekspirasi paksa sesaat
(forced expiratory volume in 1 second)
- FVC: muatan vital
(forced vital capacity)
- E_{max}: respon maksima terhadap kesan suatu drug
- HPLC: kromatografi cecair prestasi tinggi
(high-performance liquid chromatography)
- HR: kadar denyutan jantung
(heart rate)

BP: tekanan darah
(blood pressure)

sGAW: pengaliran salur udara spesifik
(specific airway conductance)

sem: sisihan piawai mean
(standard error of the mean)

4-HOP: 4-hydroxypropranolol

ABSTRAK

Tidak banyak diketahui tentang perbezaan etnik dalam respon terhadap drug antara kaum-kaum di Malaysia. Kajian klinikal saya berbentuk rawak, rabun sebelah, bersilang dengan kawalan plasebo dijalankan untuk mengesan samada terdapat perbezaan respon antara kaum-kaum utama di Malaysia akibat halangan reseptor beta₁ dan beta₂ oleh drug penghalang reseptor beta.

Tigapuluh lima orang sukarelawan lelaki yang sihat terlibat dalam penyelidikan ini. Mereka dibahagikan kepada 3 kumpulan kaum iaitu Melayu - 12 orang, India - 11 orang dan Cina - 12 orang. Semua sukarelawan diberi secara oral samada pil-pil propranolol 80mg atau plasebo dua kali sehari sejumlah 4 dos. Enam jam selepas dos terakhir, sukarelawan menghadiri sesi senaman di mana parameter-parameter berikut diambil: kadar denyutan jantung semasa rehat dan bersenam, tekanan darah semasa rehat dan bersenam, kepekatan kalium dan glukosa darah semasa rehat dan bersenam, kepekatan propranolol dalam darah dan isipadu ekspirasi paksa sesaat. Kaedah mengukur kepekatan propranolol dalam plasma yang sensitif dan mudah menggunakan kaedah kromatografi cecair prestasi tinggi dengan pengesan ultraviolet telah dikembangkan sebelum kajian ini dimulakan.

Tidak ada perbezaan signifikan antara kaum dalam ukuran-ukuran berat badan, umur dan kepekatan propranolol dalam plasma. Walau bagaimanapun beberapa perbezaan etnik yang signifikan terhadap kesan halangan reseptor-reseptor beta₁ dan beta₂ telah dilihat. Kaum Cina paling kurang peka terhadap kesan bradikardia dan

hipotensi propranolol semasa rehat dan senaman maksima. Penurunan mutlak (9.2dpm lawan 15.6dpm; $p=0.02$) dan peratus penurunan (14% lawan 22.5%; $p=0.025$) kadar denyutan jantung berbaring bagi kaum Cina adalah kurang dari kaum Melayu. Corak yang sama diperhatikan bagi peratus penurunan tekanan darah sistole. Kaum Cina menunjukkan peratus penurunan yang lebih rendah dari kaum Melayu dalam keadaan duduk (3% lawan 10.35%; $p=0.04$) dan berbaring (3.8% lawan 9.5%; $p=0.039$). Kaum Melayu dan India menunjukkan penurunan signifikan tekanan darah sistole berbaring bila diberi propranolol tetapi tidak bagi kaum Cina.

Dari segi kesan halangan reseptor β_2 , kaum India menunjukkan kenaikan kepekatan kalium semasa senaman maksima yang lebih tinggi dari kaum Melayu (0.61mmol/l lawan 0.07mmol/l; $p=0.045$) bila diberi propranolol. Walau bagaimanapun tiada perbezaan etnik dalam penurunan kepekatan glukosa dilihat bila diberi propranolol.

Kesimpulannya, bila tiga kaum utama di Malaysia diberi drug propranolol pada dos yang sama, pada kepekatan keadaan mantap, perbezaan-perbezaan signifikan dalam respon farmakodinamik antara mereka dapat dilihat. Ianya berlaku pada kepekatan drug propranolol yang tidak berbeza antara kaum.

DIFFERENCES IN RESPONSE TO BLOCKADE OF BETA RECEPTORS AMONG RACIAL GROUPS IN MALAYSIA

ABSTRACT

Not much is known regarding racial differences in response to drugs among racial groups in Malaysia. Therefore we conducted this clinical study which is randomised, placebo-controlled, crossover and single blinded to see if racial differences in response to blockade of beta₁ and beta₂ receptors by a beta-blocker exist among the main ethnic groups in Malaysia.

Thirty- five healthy, male volunteers were involved in this study, grouped into 3 racial groups consisting of 12 Malays, 11 Indian and 12 Chinese. Subjects were given orally either propranolol 80mg or placebo tablets twice a day for a total of 4 doses. Six hours after the last dose subjects attended an exercise session where parameters such as resting and exercise heart rate, resting and exercise blood pressure, resting and exercise potassium and glucose blood levels, plasma propranolol levels and resting forced expiratory volume in one second were recorded. A simple and sensitive method to quantify plasma propranolol concentration using high performance liquid chromatography with ultraviolet detection was also developed.

No significant racial difference was seen for weight, age and plasma propranolol levels. However, significant interethnic differences in response to

blockade of β_1 and β_2 receptors were seen. Chinese were least sensitive to the bradycardic and hypotensive effects of propranolol at rest and at exercise. The absolute (9.2bpm vs 15.6bpm; $p=0.02$) and percentage reduction (14% vs 22.5%; $p=0.025$) of supine heart rate in the Chinese were less than those of the Malays. Similarly, percentage reduction of resting systolic blood pressure in the Chinese was less than those of the Malays, and this is true in the sitting (3% vs 10.35%; $p=0.04$) and supine (3.8% vs 9.5%; $p=0.039$) positions. Unlike the Malays and Indians who showed significant reduction in supine systolic blood pressure, no significant reduction in those of the Chinese was seen with propranolol.

In terms of β_2 receptor blockade, Indians showed higher increase of plasma potassium levels at peak exercise when given propranolol compared to the Malays (0.61mmol/l vs 0.07mmol/l; $p=0.045$). No significant interethnic difference in the reduction of glucose levels at peak exercise was seen when given propranolol.

In conclusion, when the three main racial groups in Malaysia were given equal doses of propranolol, at steady state there were significant differences in pharmacodynamic responses between them despite there being no significant difference in the levels of plasma propranolol.

Bab 1

Pendahuluan

1.1. Perbezaan etnik dalam respon terhadap drug

Perbezaan etnik dalam respon terhadap drug adalah satu bidang yang belum dikaji secara meluas. Kebanyakan maklumat yang digunakan untuk memberi perskripsi dan dos drug diperolehi dari kajian-kajian yang dijalankan pada satu atau dua kaum sahaja biasanya melibatkan kaum kulit putih dan kulit hitam di Amerika Utara atau Eropah. Data-data yang diperolehi dari kajian-kajian ini kemudiannya digunakan sebagai panduan bagi penggunaan drug di lain-lain tempat di dunia. Bagaimanapun kaum-kaum yang berbeza dari di atas tidak selalu mempunyai respon terapeutik dan kesan sampingan yang serupa. Jadi pengetahuan tentang perbezaan etnik dalam respon terhadap drug penting supaya kita dapat memberi drug yang paling berkesan pada satu kumpulan, pada dos yang bersesuaian di samping cuba mengurangkan kesan sampingan yang mungkin dialami untuk mengoptimumkan penjagaan kesihatan tiap pesakit.

Kebanyakan kajian-kajian mengkaji respon kaum etnik terhadap drug tertumpu kepada kumpulan drug-drug sistem kardiovaskular, psikotropik dan sistem saraf pusat. Antara penerbitan terawal yang melaporkan perbezaan etnik dalam respon terhadap drug adalah oleh Chen & Poth, (1929) yang membuat pemerhatian bahawa terdapat kelemahan midriasis berikutan pemberian adrenalin dan kokain pada kaum kulit hitam berbanding dengan kaum kulit putih. Dalam kajian tersebut, 21 sukarelawan

sihat kulit putih dan kulit hitam dititiskan larutan 10% adrenalin hidroklorida dan kesan midriasis selepas 1 jam adalah 0.6mm pada kaum kulit hitam dan 2mm pada kaum kulit putih. Begitu juga bagi kajian menggunakan kokain, midriasis lebih ketara dalam kaum kulit putih. Ini disahkan oleh Scott (1945) yang membandingkan 100 murid sekolah Gambia, 1100 dewasa Gambia, 300 askar Gold Coast, 300 askar Nigeri dan 300 askar Cameroon serta pesakit-pesakit yang hadir ke Hospital Tentera Afrika Barat selama tempoh 18 bulan dengan kaum kulit putih Eropah. Larutan 2% kokain hidroklorida bersendirian, atau dengan larutan 1:1000 adrenalin dan larutan 2% homatropin bromida menyebabkan dilatasi anak mata kaum kulit putih tetapi tidak pada kaum kulit hitam Afrika.

Bagi kumpulan drug sistem saraf pusat yang digunakan dalam rawatan psikiatri sukar untuk mengkuantitasikan respon dinamik antara kaum oleh kerana parameter yang digunakan adalah simptom-simptom yang subjektif. Dari pemerhatian-pemerhatian klinikal dan kajian-kajian ke atas dos dan kesan sampingan, secara amnya dilaporkan kaum kulit hitam, kulit putih dan Hispanik tidak berbeza dari segi jumlah dos drug antipsikotik yang diperlukan oleh pesakit-pesakit (Matthews, 1995). Kaum Cina pula dilaporkan mendapat kesan terapeutik dan kesan sampingan pada dos haloperidol yang lebih rendah dari kaum kulit putih (Potkin *et al.*, 1984; Lin *et al.*, 1988). Bagi drug levodopa yang digunakan dalam rawatan penyakit Parkinson, walaupun dos yang lebih rendah digunakan dalam kaum Asia Filipina berbanding dengan dengan kaum kulit putih, kesan sampingan diskinesia lebih kerap berlaku pada kaum Filipina (Rivera Calimlin & Reilly, 1984).

Kumpulan drug sistem kardiovaskular paling banyak dikaji dalam bidang drug dan respon etnik. Zhou *et al.* (1992) menunjukkan 8 orang sukarelawan sihat kaum Cina lebih peka kepada kesan atropin yang diberi secara intravena berbanding dengan kaum kulit putih. Weir *et al.* (1995) telah menjalankan kajian rawak, rabun dua belah dengan kawalan plasebo melibatkan 207 pesakit hipertensi kulit putih dan 91 pesakit kulit hitam untuk melihat keberkesanan drug trandolapril, sejenis drug perencat enzim penukar angiotensin (Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor atau perencat ACE) dalam kedua kaum tersebut. Mereka mendapati, selepas 6 minggu rawatan, kaum kulit hitam memerlukan 2 hingga 4 kali lebih dos trandolapril dari kaum kulit putih bagi mendapatkan respon tekanan diastole yang sama. Mereka juga mendapati kurangnya respon pada dos yang rendah pada kaum kulit hitam tetapi respon lebih memuaskan bila dos yang lebih tinggi digunakan menggambarkan kurangnya kepekaan kaum kulit hitam berbanding dengan kaum kulit putih terhadap kesan hipotensi perencat ACE.

Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents (1982a) juga melaporkan pemerhatian yang sama, di mana pesakit hipertensi kulit hitam mereka menunjukkan respon yang kurang dari kaum kulit putih bila diberi captopril, sejenis drug perencat ACE. Seratus tujuh puluh pesakit hipertensi kulit putih selepas 7 minggu mengalami penurunan tekanan diastole sebanyak 15mmHg berbanding dengan 151 pesakit kulit hitam yang cuma mengalami penurunan sebanyak 9mmHg. 'Food and Drug Administration' (FDA) di Amerika juga telah membuat pemerhatian bahawa kaum Afrika Amerika mengalami respon yang kurang terhadap drug perencat ACE berbanding dengan kaum kulit putih (Matthews, 1995).

Perbezaan etnik dalam respon terhadap drug antihipertensi yang bertindak melalui reseptor alfa kurang dikaji berbanding dengan respon terhadap drug perencat ACE dan drug penghalang reseptor beta. Vincent *et al.* (1986) menjalankan kajian untuk melihat kesan drug penghalang reseptor alfa₁, trimazosin ke atas tekanan darah dan kadar denyutan jantung pada 6 pesakit bagi tiap kaum kulit putih dan kulit hitam Nigeria. Mereka melaporkan tiada perbezaan signifikan antara kaum dalam kedua-dua parameter selepas pemberian trimazosin secara oral, 200 mg dan intravena 100mg. Drug penghalang kalsium (calcium channel blocker) pula dilaporkan sama berkesan untuk merawat hipertensi dalam kedua-dua kaum kulit putih dan kulit hitam sebagai monoterapi (Cebeddu *et al.*, 1986; Zing *et al.*, 1991). Perbezaan etnik dalam respon terhadap drug penghalang reseptor beta akan dibincangkan secara lebih mendalam pada bahagian 1.3.

1.2. Mekanisme perbezaan etnik dalam respon terhadap drug

Perbezaan etnik dalam respon terhadap drug boleh berlaku akibat perbezaan etnik dalam disposisi drug atau perbezaan etnik dalam kepekaan farmakodinamik.

1.2.1. Perbezaan etnik dalam disposisi drug

Kepekatan drug dalam darah yang berbeza selepas dos yang sama diberi kepada kumpulan etnik yang berbeza boleh menyebabkan perbezaan respon antara mereka samada kesan terapeutik atau kesan sampingan. Perbezaan etnik dalam AUC (kawasan di bawah lengkung kepekatan-masa) selepas diberi dos yang sama telah diperhatikan bagi beberapa drug seperti propranolol (Zhou *et al.*, 1989), haloperidol (Potkin *et al.*, 1984; Lin *et al.*, 1988), diphenhydramine (Spector *et al.*, 1980) omeprazole (Caraco *et al.*, 1996) dan nifedipine (Chowdhury *et al.*, 1993). Antara faktor-faktor yang mempengaruhi perbezaan etnik dalam disposisi dan keperolehan

(availability) drug pada tapak tindakannya adalah polimorfisme genetik, faktor-faktor persekitaran dan perbezaan dalam nisbah drug terikat.

1.2.1.a. Polimorfisme genetik (genetic polymorphism)

Polimorfisme genetik adalah salah satu faktor yang penting mempengaruhi perbezaan etnik dalam respon terhadap suatu drug (Wood & Zhou, 1991). Polimorfisme genetik boleh ditafsirkan sebagai keadaan di mana lebih dari satu alel bersaing pada satu lokus gen, biasanya akibat satu atau lebih proses mutasi yang berlaku pada alel asal (Lee, 1991). Alel yang mengalami mutasi tadi, secara dominan, ko-dominan atau resesif, mengkod satu protein yang tiada aktiviti atau mempunyai aktiviti yang terubah (altered). Keadaan ini menyebabkan adanya sekurang-kurangnya dua fenotip dalam satu populasi di mana fenotip yang paling kecil berlaku pada kekerapan sekurang-kurangnya satu peratus dalam populasi itu (Lee, 1991). Polimorfisme genetik biasanya melibatkan enzim, dan kerana alel mutasi biasanya melibatkan enzim yang tiada aktiviti atau mempunyai aktiviti yang kurang, perbezaan klinikal antara fenotip boleh menjadi agak besar. Polimorfisme genetik menyebabkan wujudnya dalam satu populasi, subpopulasi yang berlainan fenotip. Kekerapan berlakunya fenotip yang mempunyai metabolisme rendah dan fenotip metabolisme tinggi dalam satu kumpulan etnik adalah satu faktor penting dalam mempengaruhi respon kumpulan etnik tersebut terhadap sesuatu drug. Ini berlaku akibat perbezaan kepekatan drug dalam darah berikutan berubahnya metabolisme dan eliminasi drug. Beberapa contoh polimorfisme genetik yang melibatkan sistem enzim yang terlibat dalam metabolisme drug-drug yang biasa digunakan dalam amalan klinikal adalah (Wood & Zhou, 1991; Matthews, 1995):

- i) hidroksilase debrisoquine - metoprolol, amitriptyline
- ii) hidroksilase mephenytoin - diazepam

iii) dehidrogenase aldehid dan dehidrogenase alkohol

iv) polimorfisme asetilasi - isoniazid

1.2.1.b. Faktor-faktor persekitaran dan budaya

Faktor-faktor persekitaran boleh mempengaruhi penyerapan, metabolisme dan eliminasi drug lalu mempengaruhi kepekatan dan respon terhadap drug. Contoh pertama ialah dari segi pemakanan di mana diet satu kumpulan etnik mungkin berbeza dari sekumpulan etnik yang lain dan boleh mempengaruhi metabolisme drug. Keduanya, dari segi gaya hidup pula, merokok dan banyak meminum alkohol mengaktifkan enzim-enzim hepar lalu mempercepatkan metabolisme sesetengah jenis drug. Perbezaan etnik dalam kepekatan drug boleh berlaku antara satu kaum etnik yang sebilangan besarnya terdiri dari penganut agama yang melarang minuman keras dan merokok dengan satu kaum lain yang fahaman agamanya tidak menghalang amalan-amalan tersebut.

1.2.1.c. Perbezaan etnik dalam nisbah drug terikat.

Sukarelawan sihat Cina lebih peka terhadap kesan negatif kronotropik dan hipotensi drug propranolol dari kaum kulit putih (Zhou & Wood, 1990a). Zhou *et al.* (1990) telah melaporkan bahawa paras alfa-1 asid glikoprotein, protein penambat utama drug propranolol dalam darah adalah lebih rendah dan signifikan pada kaum Cina berbanding pada kaum kulit putih. Beliau juga melaporkan dalam kajian yang sama bahawa peratusan drug propranolol yang tidak terikat kepada protein darah adalah lebih tinggi dalam kaum Cina. Seperti yang diketahui cuma drug yang tidak terikat pada protein plasma yang boleh menambat kepada reseptor drug di organ tindakan, dan ini mungkin menyumbang kepada perbezaan respon yang dilihat antara kedua kaum tersebut.

1.2.2. Perbezaan etnik dalam kepekaan farmakodinamik

Perbezaan etnik dalam kepekaan farmakodinamik boleh berlaku akibat perbezaan etnik dalam sifat reseptor atau perbezaan etnik dalam proses-proses fisiologikal badan yang mempengaruhi tindakan drug atau yang dipengaruhi oleh drug. Pertamanya, perbezaan etnik dari segi reseptor boleh bersifat kualitatif atau kuantitatif. Perbezaan etnik dalam bilangan reseptor pada organ tindakan untuk penambatan drug mungkin mempengaruhi respon sesuatu kaum terhadap sejenis drug. Stein *et al.* (1987) cuba mengesan perbezaan kepadatan reseptor beta pada sel-sel limfosit kaum kulit putih dan kulit hitam, manakala Zhou *et al.* (1989) melihat kepadatan reseptor tersebut pada kaum kulit putih dan Cina di Amerika. Kedua-dua kajian tidak menunjukkan perbezaan etnik dalam kepadatan reseptor beta pada sel-sel limfosit. Selain dari kepadatan reseptor, perbezaan etnik dalam respon reseptor selepas penambatan drug juga boleh mempengaruhi respon sesuatu kaum. Respon akibat penambatan reseptor beta biasanya diukur berdasarkan kepada kuantiti pengumpulan adenosina monofosfat siklik (cAMP) pada sel-sel limfosit darah selepas rangsangan oleh isoprenalin. Venter *et al.* 1985 dan Rutledge (1991) telah membandingkan paras cAMP kaum kulit hitam dan kulit putih selepas rangsangan isoprenalin dan menunjukkan bahawa ianya lebih tinggi dalam kaum kulit hitam dari kaum kulit putih.

Keduanya, perbezaan etnik dalam proses-proses fisiologi badan yang dipengaruhi oleh drug mungkin menyebabkan perbezaan etnik. Umpamanya Joubert *et al.* (1988) menganjurkan bahawa perbezaan kepekaan terhadap drug penghalang reseptor beta antara kaum kulit putih dan kulit hitam adalah disebabkan oleh perbezaan etnik dalam pengaruh tonus sistem saraf parasimpatetik terhadap kadar denyutan jantung. Drug-drug penghalang reseptor beta iaitu propranolol dan bisoprolol

(penghalang selektif reseptor beta) diberi secara intravena sebelum sukarelawan beliau diminta bersenam. Seperti yang diramal, kaum kulit putih menunjukkan penurunan kadar denyutan jantung yang lebih tinggi dari kaum kulit hitam bagi kedua-dua drug tersebut pada kepekatan yang serupa antara kedua kaum. Lakaran lengkung penurunan kadar denyutan jantung melawan tahap senaman (berdasarkan jangkamasa bersenam) menunjukkan lengkung kaum kulit putih teranjak ke kiri dan ke atas. Sukarelawan-sukarelawan kemudiannya menjalani ujian atropin untuk menentukan kadar denyutan jantung semasa rehat tanpa pengaruh sistem saraf parasimpatetik dan dinamakan kadar denyutan jantung intrinsik relatif (RIHR). Ianya lebih tinggi secara signifikan pada kaum kulit hitam berbanding dengan kaum kulit putih mencadangkan bahawa pengaruh sistem saraf parasimpatetik ke atas kadar denyutan jantung semasa rehat lebih besar pada kaum kulit hitam. Bila lakaran graf bagi perubahan kadar denyutan jantung melawan tahap senaman dibuat (kali ini tahap senaman dikira sebagai kenaikan kadar denyutan jantung semasa bersenam dengan plasebo tolak RIHR) tiada perbezaan dilihat antara kaum kulit putih dan kaum kulit hitam.

Zhou dan Wood (1991) mencadangkan bahawa perbezaan peratus penurunan aktiviti renin dalam plasma semasa bersenam semasa diberi propranolol mempunyai pengaruh ke atas bertambahnya kepekaan kaum Cina berbanding dengan kaum kulit putih dalam respon penurunan tekanan darah bersenam semasa propranolol. Sukarelawan sihat kaum kulit putih dan Cina diberi secara oral dos-dos tunggal propranolol sebelum diminta bersenam di mana kadar denyutan jantung, tekanan darah dan paras aktiviti renin plasma diukur pada tahap akhir senaman. Lakaran lengkung kepekatan-respon (bagi parameter-parameter peratus penurunan kadar denyutan jantung, tekanan darah dan aktiviti renin plasma darah semasa bersenam) dibuat dan lengkung

kaum Cina teranjak secara signifikan ke kiri. Berdasarkan kepada lengkung ini, kepekatan propranolol yang diperlukan bagi menyebabkan 50% rencatan aktiviti renin plasma semasa bersenam adalah 7 kali lebih tinggi pada kaum kulit putih menunjukkan bahawa kaum Cina lebih peka terhadap kesan halangan reseptor beta terhadap aktiviti renin plasma. Walau bagaimanapun mereka tidak memberi penerangan bagaimana perbezaan peratus penurunan tekanan darah dan kadar denyutan jantung semasa rehat masih berbeza antara kedua kaum sedangkan pada masa rehat tiada terdapat perbezaan signifikan antara kedua kaum dalam aktiviti renin plasma.

Perbezaan etnik dalam paras kallikrein ginjal mungkin menyebabkan perbezaan respon penurunan tekanan darah yang dilihat terhadap drug penghalang reseptor beta antara kaum kulit hitam dan kulit putih. Kallikrein ginjal dilaporkan menghasilkan kinin dan peptida yang bertindak sebagai vasodilator ginjal dan mempunyai fungsi natriuresis (Levy *et al.*, 1977). Terdapat data yang mencadangkan bahawa diuretik thiazid menambahkan kallikrein dalam air kencing dan mengurangkan rintangan sistem vaskular ginjal manakala propranolol mempunyai kesan yang bertentangan (Warren & O'Connor, 1980). Jadi subjek/pesakit dari kaum yang mempunyai kallikrein ginjal yang rendah mungkin kurang mendapat faedah dari drug yang mengurangkan lagi paras kallikrein ginjal. Ini disokong oleh kajian Levy *et al.* (1977) yang menunjukkan paras kallikrein dalam air kencing kaum kulit hitam yang normotensif dan hipertensif lebih rendah dari kaum kulit putih. Jadi pesakit kaum kulit hitam mungkin menerima faedah yang lebih dari drug yang menambahkan vasodilasi sistem ginjal, iaitu diuretik dan bukannya propranolol.

1.3. Perbezaan etnik dalam drug-drug yang bertindak pada reseptor beta

1.3.1. Perbezaan etnik dalam respon terhadap drug yang merangsang reseptor beta

Perbezaan etnik dalam respon terhadap rangsangan reseptor beta antara sukarelawan sihat kaum kulit putih dan kulit hitam telah dikaji oleh Rutledge dalam dua kajian berasingan. Dalam kajian pertama (Rutledge *et al.*, 1989), pelbagai dos isoprenalin diberi secara intravena untuk menaikkan kadar denyutan jantung dan lakaran lengkung dos-perubahan kadar denyutan jantung dibuat. Mereka merumuskan bahawa kaum kulit putih kurang mengalami perubahan akibat pemberian isoprenalin dibandingkan dengan kaum kulit hitam berdasarkan kepada pemindahan ke kanan lengkung dos-respon bagi kaum kulit putih. Walaupun tiada perbezaan signifikan dalam dos untuk mencapai 50% respon maksima, perbezaan signifikan dilihat pada E_{max} (respon maksima) di mana ianya lebih tinggi dalam kaum kulit hitam. Kajian kedua (Rutledge *et al.*, 1991) pula hampir sama tetapi kali ini ukuran tekanan darah sistole diambil. Ianya menunjukkan bahawa kenaikan tekanan darah sistole yang dialami oleh kaum kulit hitam semasa ujian isoprenalin lebih tinggi dari kaum kulit putih dan penemuan ini menguatkan lagi pemerhatian ujian pertama bahawa kaum kulit hitam lebih peka kepada rangsangan reseptor beta dibandingkan dengan kaum kulit putih.

1.3.2. Perbezaan etnik dalam respon terhadap drug yang menghalang reseptor beta

Pada tahun 1982 Venter & Joubert membandingkan respon sukarelawan sihat kaum kulit hitam dan kulit putih selepas pemberian dos-dos penbutolol. Lengkung dos-respon (parameter penurunan kadar denyutan jantung semasa senaman digunakan) yang

diperolehi menunjukkan lengkung kaum kulit hitam teranjak ke bawah dan ke kanan menggambarkan mereka memerlukan dos yang lebih tinggi untuk mencapai tahap penghalangan reseptor yang sama berbanding dengan kaum kulit putih. Venter & Joubert (1984) kemudian melihat respon dalam kaum-kaum yang sama selepas pemberian dos-dos propranolol dan menunjukkan penurunan kadar denyutan jantung semasa bersenam apabila diberi propranolol adalah lebih rendah pada kaum kulit hitam berbanding kaum kulit putih pada tiap dos. Ianya signifikan pada 3 dos terendah yang diberi. Lakaran lengkung dos-respon bagi tiap kaum dibuat dan menunjukkan penganjakan lengkung ini ke kanan bagi kaum kulit hitam berbanding dengan kaum kulit putih menguatkan lagi dakwaan mereka yang terdahulu bahawa dos yang lebih tinggi diperlukan oleh kaum kulit hitam untuk mencapai respon yang sama dari segi penurunan kadar denyutan jantung semasa bersenam apabila diberi drug penghalang reseptor beta. Lengkung ini walau bagaimanapun hampir 'bertemu' pada dos yang paling tinggi diberi dan ini menggambarkan bahawa pada dos yang tinggi perbezaan penurunan kadar denyutan jantung antara kaum menjadi kecil justeru dicadangkan bahawa kesan maksima akibat halangan reseptor beta adalah hampir sama bagi kedua kaum.

Sowinski *et al.* (1989) pula melaporkan pemerhatian yang bertentangan dari yang dilihat oleh Venter dan Joubert (1982 dan 1984). Mereka menunjukkan bahawa selepas pemberian dos tunggal propranolol, kaum kulit hitam mempunyai kepekatan yang lebih rendah bagi menghasilkan separuh kesan maksima berbanding dengan kaum kulit putih dan perbezaan ini adalah signifikan. E_{max} bagi kaum kulit putih walau bagaimanapun adalah lebih tinggi dari kaum kulit hitam, iaitu 38.3% berbanding dengan 33.3% masing-masing tetapi perbezaan ini adalah tidak signifikan.

Rutledge *et al.* (1989) dalam kajiannya untuk melihat perbezaan kadar denyutan jantung antara kaum kulit putih dan kulit hitam akibat rangsangan reseptor beta oleh isoprenalin telah memerhatikan bahawa selepas diberi infusi metoprolol, sukarelawan kaum kulit putih menunjukkan penurunan yang lebih dan signifikan dari kaum kulit hitam. Begitu juga dalam kajian beliau menggunakan infusi propranolol. Penurunan kadar denyutan jantung semasa rehat lebih tinggi dan signifikan pada sukarelawan kulit putih (Rutledge *et al.*, 1991).

Perbezaan respon antara sukarelawan sihat kaum kulit putih Amerika dan kaum Cina di Amerika telah dilaporkan oleh Zhou *et al.*, (1989). Mereka menunjukkan bahawa kaum Cina lebih peka terhadap kesan-kesan bradikardia dan hipotensi akibat pemberian drug penghalang reseptor beta. Lengkung kepekatan-respon (parameter kadar denyutan jantung dan tekanan darah digunakan) kedua-dua kaum selepas diberi propranolol telah dibuat menunjukkan penganjakan lengkung kaum Cina ke kiri berbanding dengan kaum kulit putih. Kepekatan propranolol yang diperlukan untuk menurunkan kadar denyutan jantung sebanyak 20% dalam keadaan berbaring, tegak dan senaman diukur dari lakaran tersebut, begitu juga dengan kepekatan untuk menurunkan tekanan darah sebanyak 10% dalam keadaan berbaring. Mereka menunjukkan bahawa kepekatan yang diperlukan untuk menurunkan kadar denyutan jantung yang sama dalam kedua kaum adalah sekurang-kurangnya dua kali lebih tinggi pada kaum kulit putih berbanding dengan kaum Cina. Pemerhatian yang sama dilihat dengan kepekatan yang diperlukan untuk menurunkan tekanan darah sebanyak 10% dalam keadaan rehat iaitu 10 kali lebih tinggi pada kaum kulit putih berbanding dengan kaum Cina. Kajian farmakokinetik yang dijalankan pada kajian yang sama menunjukkan bahawa AUC bagi kaum kulit putih adalah 77% lebih tinggi berbanding dengan kaum Cina. Kaum Cina

mempunyai kadar klearans dua kali lebih tinggi dari kaum kulit putih dan kepekatan propranolol kaum Cina keseluruhannya lebih rendah dari kaum kulit putih.

Pemerhatian oleh pengamal-pengamal perubatan tentang kurangnya pesakit kaum kulit hitam berbanding dengan kaum kulit putih dalam memberi respon memuaskan selepas rawatan dengan drug penghalang reseptor beta telah menggalakkan kajian-kajian klinikal dalam bidang ini. Kumpulan Veterans Administration Cooperative Study Group (1982b) telah mengadakan kajian selama 10 minggu berbentuk rawak dan rabun dua belah melibatkan 683 pesakit hipertensi lelaki kulit hitam dan kulit putih bagi membandingkan keberkesanan diuretik hydrochlorothiazide atau propranolol sebagai monoterapi bagi merawat hipertensi. Dos yang diberi dititrat untuk mencapai tekanan diastole kurang dari 90mmHg. Keputusan menunjukkan kurang jumlah kaum kulit hitam mencapai sasaran ini bila diberi propranolol berbanding dengan bila diberi hydrochlorothiazide dan perbezaan ini adalah signifikan. Tidak ada perbezaan signifikan bagi kaum kulit putih dalam mencapai tekanan diastole bila diberi propranolol atau diuretik. Bagi kaum kulit putih, tekanan diastole turun lebih signifikan semasa diberi propranolol berbanding dengan diuretik. Ini berbeza dengan kaum kulit hitam di mana mereka mengalami penurunan yang lebih semasa rawatan diuretik berbanding dengan propranolol. Kaum kulit hitam memerlukan dos diuretik yang kurang dari kaum kulit putih untuk mencapai tekanan diastole yang dikehendaki. Kesimpulannya kajian ini menunjukkan bahawa hydrochlorothiazide sebagai monoterapi sama keberkesannya dengan propranolol bagi pesakit kulit putih tetapi lebih baik dari propranolol bagi kaum kulit hitam. Tiga ratus sembilan puluh empat dari pesakit-pesakit kemudiannya memasuki kajian jangka panjang selama 48 minggu untuk melihat kesan penurunan tekanan darah oleh

drug-drug tersebut (Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents, 1982c). Walau bagaimanapun bilangan kaum kulit putih dan kulit hitam yang termasuk dalam kumpulan drug rawatan dalam kajian jangkapanjang ini menjadi tidak sama dan berat sebelah sehingga menyukarkan analisis data. Kajian jangkapanjang ini menunjukkan bahawa bila dirawat dengan propranolol, tekanan darah sistole turun lebih banyak pada kaum kulit putih dari kaum kulit hitam tetapi dari segi tekanan diastole tiada perbezaan dalam penurunannya dilihat. Dari segi respon terhadap diuretik pula, kedua-dua kaum menunjukkan penurunan tekanan sistole dan diastole yang lebih baik berbanding dengan rawatan dengan drug propranolol. Kaum kulit hitam mengalami penurunan tekanan sistole yang lebih dari kaum kulit putih bila diberi diuretik tetapi perbezaan ini adalah tidak signifikan. Penurunan tekanan diastole kedua-dua kaum bila diberi diuretik tidak berbeza.

Kumpulan pengkaji yang sama juga membandingkan drug penghalang reseptor beta dan diuretik kali ini menggunakan nadolol (penghalang reseptor beta tidak selektif), bendroflumethiazide atau kombinasi kedua-duanya dalam kajian rawak berbentuk rabun dua belah melibatkan 365 pesakit kulit hitam dan kulit putih (Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents, 1983). Cuma 31% kaum kulit hitam mencapai penurunan tekanan diastole kurang dari 90mmHg bila diberi nadolol berbanding dengan 77% kaum kulit putih. Walau bagaimanapun tiada perbezaan peratusan pesakit kedua-dua kaum yang mencapai matlamat tersebut ketika menerima rawatan diuretik sahaja atau kombinasi diuretik dengan nadolol.

Cubeddu *et al.*, (1986) membandingkan pesakit hipertensi kulit putih dan kulit hitam dalam respon terhadap verapamil atau propranolol dalam kajian berbentuk rawak dan rabun dua belah. Selepas 4 minggu rawatan, tiada perbezaan antara kedua-dua

kaum dalam penurunan tekanan diastole dengan rawatan verapamil. Walau bagaimanapun propranolol menyebabkan penurunan tekanan diastole yang lebih pada kaum kulit putih semasa duduk dan berdiri berbanding dengan kaum kulit hitam. Materson *et al.*, (1989) pula melaporkan keputusan kajiannya yang berbentuk rawak dan rabun dua belah melibatkan 60 pesakit hipertensi kulit hitam dan 76 kulit putih yang diberi metoprolol atau dilevalol (penghalang tidak selektif reseptor beta yang mempunyai sifat agonis selektif reseptor beta₂) secara monoterapi. Selepas 52 minggu, penurunan tekanan diastole kaum kulit hitam kurang dari yang dialami oleh kaum kulit putih bagi kedua-dua drug dilevalol dan metoprolol.

Kelihatan terdapat perbezaan etnik dalam respon pesakit hipertensi kulit putih dan kulit hitam terhadap rawatan dengan drug penghalang reseptor beta di mana lebih ramai kaum kulit putih dari kaum kulit hitam mendapat respon yang memuaskan dengan penghalang reseptor beta jika diberi secara monoterapi. Ini tidak bererti pula semua kaum kulit hitam tidak memberi respon memuaskan terhadap rawatan dengan drug penghalang reseptor beta. Lagipun, jika drug penghalang reseptor beta diberi dalam kombinasi dengan diuretik, kedua-dua kaum mendapat respon yang sama memuaskan (Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents, 1983; Matthews, 1995)

1.4. Reseptor beta

1.4.1. Kepentingan reseptor beta

Reseptor beta dipilih dalam kajian ini adalah atas kepentingannya. Katekolamina seperti adrenalin dan noradrenalin memodulasi banyak proses-proses fisiologi badan dengan menambat kepada reseptor beta pada pelbagai organ badan seperti jantung, salur darah, bronkus, hepar, pankreas dan lain-lain. Halangan dan

rangsangan reseptor ini mempunyai implikasi klinikal yang penting dan relevan dalam pelbagai penyakit. Antara contohnya ialah kesan halangan reseptor beta kepada penyakit-penyakit kardiovaskular seperti hipertensi dan aritmia, kesan rangsangan reseptor beta ke atas penyakit asma dan lain-lain. Selain dari kepentingan dari segi klinikal, perbezaan etnik dalam respon terhadap halangan dan rangsangan reseptor beta telah dilaporkan, setakat ini melibatkan kaum kulit hitam, kulit putih dan kaum Cina Amerika. Kajian di kalangan kaum-kaum di Malaysia adalah diperlukan.

1.4.2. Pengenalan reseptor beta

Reseptor beta dipercayai berada di permukaan luar membran sel efektor. Molekul-molekul yang membentuk reseptor beta adalah glikoprotein yang mempunyai satu rantai polipeptida dengan 402 hingga 477 asid amino. Penambatan agonis reseptor beta menyebabkan interaksi reseptor dengan protein-G yang terletak pada permukaan sitoplasma di membran plasma. Ini merangsang enzim adenil siklase yang membolehkan pertukaran adenosina trifosfat (ATP) dalam sel kepada adenosina monofosfat siklik (cAMP). Kenaikan paras cAMP dalam sel merangsang protein kinase yang keaktifannya bergantung kepada cAMP lalu membolehkan fosforilasi beberapa enzim lain dan secara ini mengatur kadar pelbagai proses-proses dalam sel yang kesan akhirnya memberi kesan rangsangan reseptor beta. (Tariq Abdul Razak 1985; Maki *et al.*, 1990; Katzung, 1995).

Pada tahun 1967 Lands *et al.* menunjukkan ada 2 jenis reseptor beta, yang mereka panggil beta₁ dan beta₂ berdasarkan kepada sifat afiniti relatif terhadap adrenalin dan noradrenalin. Reseptor beta₁ menunjukkan afiniti yang sama terhadap adrenalin dan noradrenalin manakala reseptor beta₂ mempunyai afiniti yang lebih terhadap adrenalin dari noradrenalin. Noradrenalin adalah kira-kira 20 kali lebih kuat

dalam merangsang β_1 dari β_2 (Brown, 1993). Jadual 1.1 menunjukkan taburan reseptor-reseptor β_1 dan β_2 di dalam badan dan kesan fisiologi akibat rangsangan reseptor-reseptor tersebut.

1.4.3. Reseptor beta dan pengambilan drug penghalang reseptor beta

Perjumpaan dan kegunaan radioligan-radioligan yang spesifik dan berafiniti tinggi terhadap reseptor beta membolehkan kajian-kajian bagi mengukur jumlah dan afiniti reseptor tersebut pada pelbagai tisu badan. Kajian-kajian dalam haiwan menunjukkan selepas drug penghalang reseptor beta diberi, terdapat keadaan di mana haiwan menunjukkan keadaan supersensitif terhadap kesan rangsangan reseptor beta (Webb *et al.*, 1981; Kennedy & Donnelly, 1982). Misalnya Webb *et al.* (1981) memberi propranolol selama 14 hari kepada anjing kemudian memberhentikannya secara tiba-tiba. Selepas pemberhentian drug ini, pada kepekatan propranolol yang rendah ($< 1 \text{ ng/ml}$), lengkung dos-respon terhadap isoprenalin bagi kesan inotropik teranjak ke kiri menggambarkan keadaan supersensitif. Pemeriksaan paras noradrenalin tidak menunjukkan perubahan samada semasa drug diberi atau selepas drug diberhentikan. Kajian oleh Glaubiger & Zefkowitz (1977) mencadangkan fenomena ini berlaku akibat bertambahnya bilangan reseptor beta. Beliau melaporkan bahawa apabila tikus-tikus diberi propranolol kemudian diberhentikan secara tiba-tiba, terdapat kenaikan signifikan dua kali ganda bilangan reseptor beta pada ventrikel mereka. Fenomena ini dikenali sebagai regulasi-naik reseptor beta (receptor up-regulation). Kajian Jones *et al.* (1984) dan Brodde *et al.* (1988) menyokong pemerhatian ini pada manusia. Jones menunjukkan bahawa rawatan 160 mg propranolol tiap hari selama 7 hari menambahkan bilangan reseptor beta di sel-sel limfosit sebanyak 30 hingga 50 peratus. Selepas propranolol diberhentikan, bilangan

Jadual 1.1: Taburan reseptor beta₁ dan beta₂ dalam badan dan kesan akibat rangsangan reseptor-reseptor tersebut (Maki *et al.*, 1990)

Organ	Kesan fisiologi
jantung (terutamanya reseptor beta ₁)	menaikkan kadar denyutan jantung dan kontraktiliti otot jantung
otot licin pada bronkus (terutamanya reseptor beta ₂)	dilatasi salur udara
otot licin di salur darah (beta ₂)	dilatasi salur darah
ginjal (beta ₁)	rembesan renin
hepar (beta ₂)	glikogenolisis glukoneogenesis
pankreas (beta ₂)	merangsang rembesan insulin
trek gastrousus (otot licin usus - beta ₂)	pengenduran otot
mata (otot siliari - beta ₂)	pengenduran otot untuk penglihatan jauh

reseptor berkurangan balik ke paras biasa dalam masa 4 hari. Brodde melaporkan bahawa kenaikan bilangan reseptor beta pada sel-sel limfosit selepas diberi drug penghalang reseptor beta disertai oleh pertambahan respon terhadap isoprenalin. Tidak ada kata sepakat tentang berapa lama penghalang reseptor beta perlu diberi sebelum regulasi-naik reseptor berlaku. Walau bagaimanapun terdapat laporan mengenai sukarelawan sihat yang menunjukkan kelebihan kepekaan terhadap isoprenalin (berdasarkan kepada respon inotropik) selepas pemberian propranolol selama 2 hari diberhentikan secara tiba-tiba (Boudoulas *et al.*, 1977). Mereka bagaimanapun tidak memberitahu kesan selepas rawatan 2 hari ini pada bilangan reseptor beta. Mekanisme berlakunya keadaan regulasi-naik reseptor beta akibat pemberian penghalang reseptor belum dipastikan.

1.4.4. Reseptor beta dan senaman fizikal

Aktiviti senaman fizikal oleh sukarelawan sihat boleh menaikkan bilangan reseptor beta sebanyak 0.5 hingga 5 kali jumlah asalnya seperti yang dilihat pada reseptor beta di sel-sel limfosit (Butler *et al.*, 1983; Brodde *et al.*, 1988). Ini diiringi oleh bertambahnya kepekaan reseptor beta tersebut berdasarkan kepada pertambahan paras cAMP sel limfosit. Regulasi-naik reseptor beta ini diikuti oleh regulasi-turun reseptor (receptor down regulation) kembali ke paras asalnya 1 jam selepas senaman diberhentikan. Mekanisme di mana regulasi-naik reseptor berlaku dengan cepat dalam respon terhadap senaman fizikal tidak dapat dipastikan tetapi mungkin disebabkan oleh pengeluaran/pemindahan keluar molekul reseptor beta dari dalam sel ke permukaan luar membran sel (externalisation of receptor molecules) (Stiles *et al.*, 1984). Kadar kenaikan bilangan reseptor beta semasa bersenam dikurangkan jika propranolol diberi sebelumnya (Maki *et al.*, 1988).

1.5. Propranolol Hidroklorida

1.5.1. Pengenalan

Propranolol adalah drug penghalang reseptor beta yang mula digunakan secara meluas dalam amalan klinikal kira-kira 37 tahun lalu. Ia memberikan kesannya secara menambat dan menghalang secara kompetitif penambatan katekolamina kepada reseptor beta dalam badan. Ia adalah penghalang reseptor beta tidak selektif, dan menambat dengan afiniti yang sama pada kedua-dua reseptor beta₁ dan beta₂ (Brown, 1993). Ia tidak mempunyai aktiviti simpatetik intrinsik. Dalam bentuk oralnya ia diberi sebagai sebatian rasemik terdiri dari isomer-isomer (+) dan (-), di mana isomer (-) merupakan yang aktif dalam aktiviti penghalang reseptor beta. (Von Bahr *et al.*, 1982; Zhou & Wood, 1990a)

1.5.2. Farmakodinamik dan implikasi klinikal

1.5.2.a. Kesan ke atas sistem kardiovaskular

Pada atria jantung yang diasingkan di makmal, propranolol mengurangkan frekuensi spontan, kontraktiliti dan menaikkan ambang (threshold) elektrik, justeru menyebabkan kesan inotropik serta kronotropik negatif pada jantung. Halangan reseptor beta pada nodus atrioventrikel mengurangkan kelajuan konduksi atrioventrikel justeru menyebabkan pertambahan selang PR. Kadar penyahkutuban spontan (spontaneous depolarisation) pada pengatur denyut ektopik di jantung juga dikurangkan. Pada salur darah pula, halangan reseptor beta menentang vasodilasi yang dianjurkan oleh reseptor beta₂. Ini mungkin menyebabkan kenaikan rintangan periferi pada mulanya akibat tiada halangan pada kesan konstriksi yang dianjurkan oleh reseptor alfa.

Berdasarkan ciri-ciri di atas, propranolol banyak digunakan dalam amalan klinikal dalam rawatan penyakit hipertensi, iskemia jantung dan aritmia jantung. Bila propranolol mula diberi dalam rawatan hipertensi, tekanan darah pada awalnya jatuh terutamanya akibat penurunan keluaran jantung akibat bradikardia. Apabila rawatan berterusan, keluaran jantung kembali ke arah normal manakala tekanan darah kekal rendah akibat pengurangan rintangan periferi sistem vaskular. Ia adalah drug antihipertensi yang berkesan dan biasanya boleh diterima pesakit.

Halangan reseptor beta di jantung mengurangkan kerja jantung lalu mengurangkan keperluan oksigen jantung. Ia mengurangkan kekerapan episod angina, memperbaiki toleransi senaman dan menambahkan tempoh kemandirian (survival) pesakit yang telah mendapat infarksi myokardium. Bagi aritmia jantung ia berkesan dalam rawatan aritmia ventrikel dan aritmia supraventrikel. Dengan menambahkan masa refraktori nodus atrioventrikel, halangan reseptor beta akan mengurangkan respon ventrikel dalam keadaan fibrilasi dan flutter atrium.

1.5.2.b. Sistem respiratori

Penghalangan reseptor beta pada otot licin bronkus boleh menyebabkan penambahan rintangan salur udara terutamanya pada pesakit asma.

1.5.2.c. Sistem visual

Halangan reseptor beta mengurangkan penghasilan humor akues dari jasad siliari justeru mengurangkan tekanan intraokular terutamanya dalam keadaan glaukoma.

1.5.2.d. Kesan metabolik dan endokrin

Penghalang reseptor beta menghalang kesan rangsangan sistem saraf simpatetik ke atas proses lipolisis. Kegunaan kronik boleh menyebabkan kenaikan paras VLDL (very low density lipoprotein) dan trigliserida di samping penurunan paras kolesterol HDL (high density lipoprotein).

15.2.e. Lain-lain

Antara lain-lain kegunaan klinikal propranolol adalah rawatan migrain, sirsis hepar dan mengurangkan kesan kelebihan katekolamina pada penyakit hipertiroidisme. Propranolol mengurangkan kekerapan dan kekuatan serangan migrain, mekanisme sebenarnya tidak diketahui. Ia mengurangkan tekanan dalam vena portal pada pesakit sirosis dan dilaporkan mengurangkan insiden perdarahan pertama akibat varikos esofagus dan mengurangkan kadar kematian akibat pendarahan pada pesakit sirosis hepar. Selain itu propranolol juga mengurangkan beberapa jenis penyakit tremor terutamanya tremor esensial. Ia juga kadang-kadang digunakan dalam mengurangkan kegelisahan (anxiety) dan mengurangkan gejala sindrom pemberhentian alkohol (alcohol withdrawal syndrome).

1.5.3. Farmakokinetik

1.5.3.a. Dos oral

Keperluan jumlah dan kekerapan dos bagi keadaan klinikal yang berbeza adalah berbeza. Bagi rawatan hipertensi lazimnya dos 80 hingga 480mg sehari diberi samada sekali, dua atau tiga kali sehari bergantung kepada formulasi. Untuk pencegahan migrain, dos yang rendah sahaja lazim digunakan misalnya dari 40 hingga 80 mg sehari

manakala dos yang lebih tinggi lazim digunakan bagi merawat aritmia ventrikel isalnya 320mg atau lebih sehari.

5.3.b. Penyerapan dan biokeperolehan drug

Propranolol adalah sejenis drug yang larut lemak, jadi penyerapan selepas pemberian oral adalah cepat dan hampir lengkap, kira-kira 90% diserap. Paras maksima kepekatan darah biasanya dicapai antara 1 hingga 3 jam. Bagaimanapun ia melalui proses metabolisme lintas pertama (first-pass metabolism) hepar yang tinggi akibatnya mempunyai biokeperolehan yang rendah iaitu kira-kira 30% (Cruikshank & Richard, 1988; Katzung, 1995). Biokeperolehannya adalah bergantung kepada dos, biokeperolehan sistemik meningkat semasa dos dinaikkan mencadangkan ketepuan mekanisme ekstraksi hepar. Terdapat variasi yang besar dalam kepekatan drug dalam darah selepas pemberian oral akibat berbezanya kadar ekstraksi hepar terhadap drug ini antara individu-individu.

5.3.c. Distribusi drug

Propranolol mengalami distribusi yang cepat dan mempunyai isipadu distribusi yang tinggi (150 hingga 260L) mencadangkan agihan ekstravaskular yang tinggi. Oleh kerana ia larut lemak, ia dengan mudah melalui rintangan darah otak. Ia terikat secara meluas pada protein darah (92 hingga 97%). Lima puluh hingga tujuh puluh peratus darinya terikat pada alfa-1-asid glikoprotein manakala cuma 25 hingga 30% terikat pada albumin.

1.5.4.d. Metabolisme dan penyingkiran drug

Masa separuh hayat eliminasi ($t_{1/2}$) adalah antara 3 hingga 6 jam. Propranolol dieliminasi hampir keseluruhannya oleh metabolisme hepar melalui sistem enzim yang mempunyai ciri afiniti tinggi, berkapasiti rendah dan terhad oleh aliran darah (flow limited) (Cruikshank & Prichard, 1988). Oleh itu klearans drug propranolol dalam badan adalah berkadar dengan aliran darah hepar dan klearans intrinsik hepar. Sistem enzim sitokrom P₄₅₀ adalah bertanggungjawab dalam metabolisme propranolol. Tiga laluan utama metabolisme propranolol adalah oksidasi rantai sisi, konjugasi asid glukoronik dan oksidasi gelang (Walle *et al.*, 1985b). Produk yang terhasil dari metabolisme propranolol disingkirkan dalam air kencing. Jumlah propranolol yang tidak berubah yang keluar melalui air kencing adalah kurang dari 1% dari dos yang diberi. Kurang dari 4% dari satu dos propranolol keluar melalui najis.

4-hydroxypropranolol (4-HOP) adalah salah satu metabolit yang terhasil dari laluan metabolisme oksidasi gelang dan merupakan satu-satunya metabolit yang telah dilaporkan mempunyai aktiviti penghalang reseptor beta (Fitzgerald & O'Donnell, 1971). Mereka menunjukkan bahawa metabolit ini dalam kucing mempunyai kekuatan yang sama dengan propranolol dalam menghalang kesan isoprenalin ke atas kadar denyutan jantung dan tekanan darah. Metabolit ini mempunyai masa separuh hayat eliminasi yang lebih pendek dari propranolol. Telah dilaporkan bahawa proses hidroksilasi propranolol kepada 4-HOP bersifat polimorfik seperti hidroksilasi debrisoquine membentuk 4-hydroxydebrisoquine (Yoshimoto *et al.*, 1995). Oleh itu terdapat satu kumpulan individu yang mempunyai kadar metabolisme tinggi (fast metaboliser) dan satu lagi kumpulan individu yang mempunyai kadar metabolisme yang rendah (poor metaboliser). Kumpulan yang mempunyai kadar metabolisme rendah