
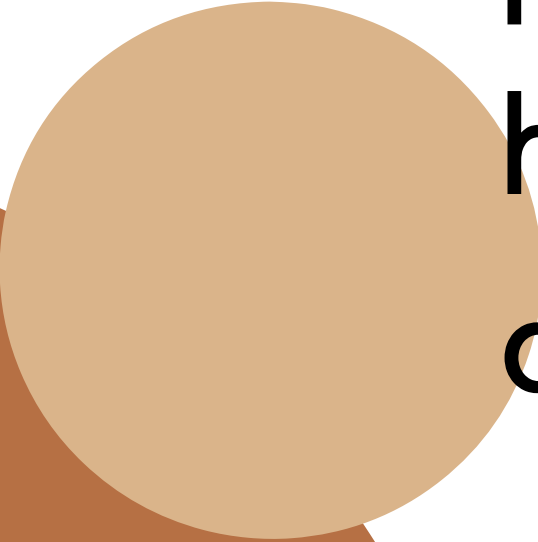
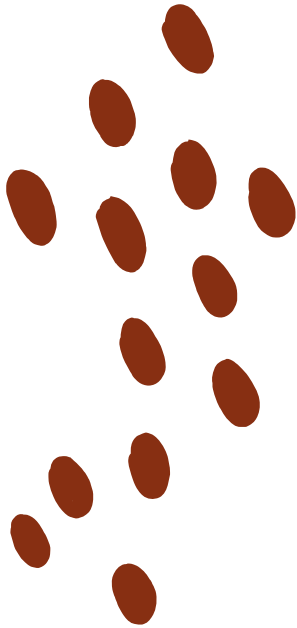
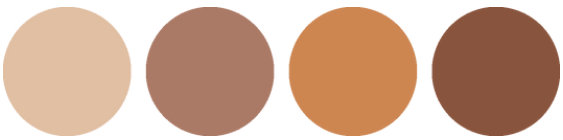


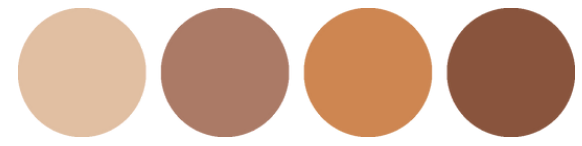


Pemahaman Konsep Kronofarmakologi untuk meningkatkan efek terapi

A P O T E K E R R A H M A T O
Konfercab IAI Blitar



Kronofarmakologi adalah cabang ilmu ilmiah yg fokus mempelajari efek dari ritme biologis tubuh pada penerapan farmakoterapi; hubungan waktu pemberian obat dengan efek terapinya.



You see...

Ada banyak faktor dimana pengobatan pasien menjadi UNIK dan harus dipertimbangkan:

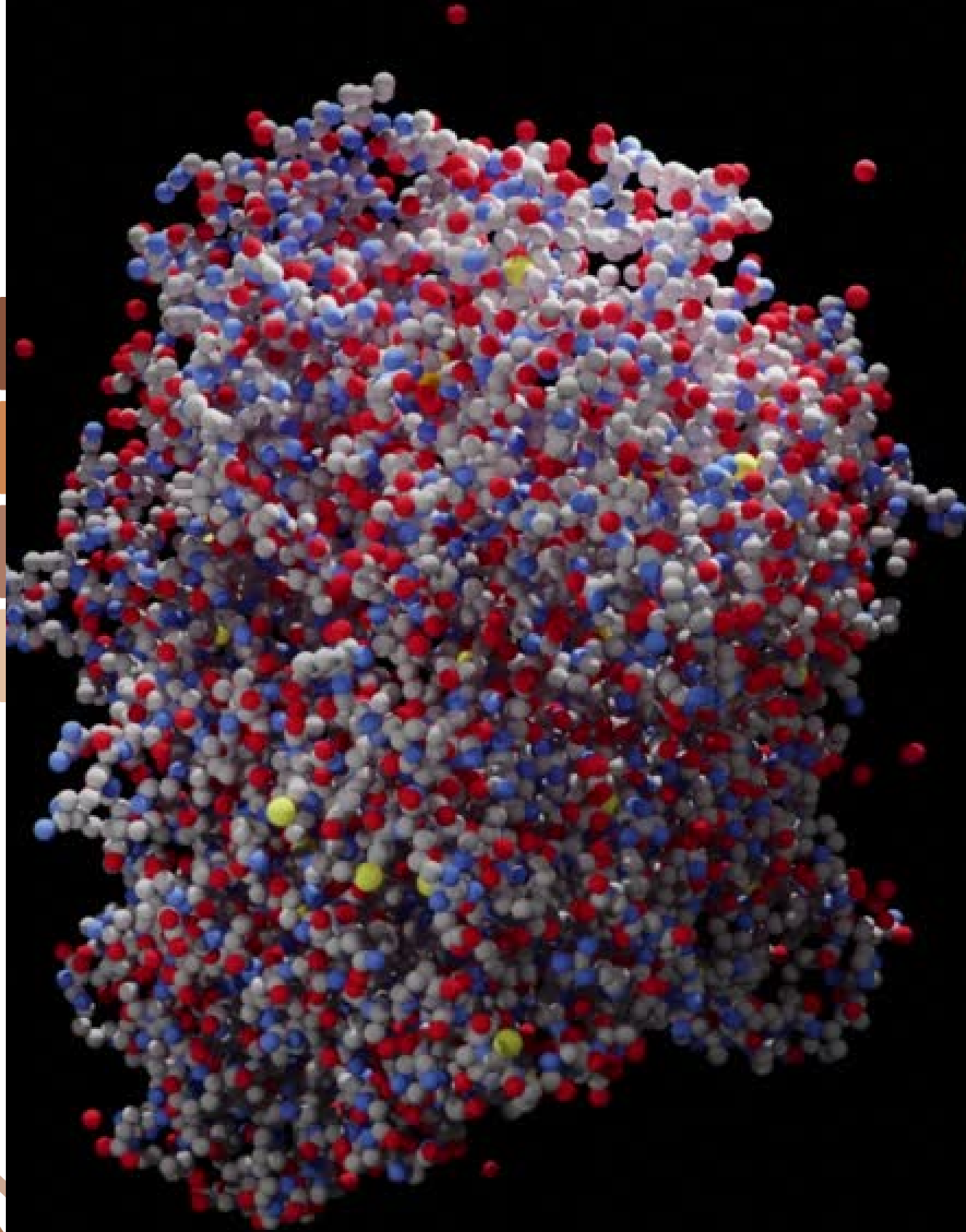
- JENIS KELAMIN, Penyakit penyerta,
- Kondisi istimewa, KEHAMILAN, MENYUSUI
- dan KELOMPOK usia yang ekstrim: BAYI, ANAK atau LANSIA,
- Poli farmasi





Kenapa demikian?

AKTIVITAS **PROTEIN ENDOGEN**
di dalam tubuh adalah alasan
kenapa faktor2 ini HARUS
DIPERTIMBANGKAN.

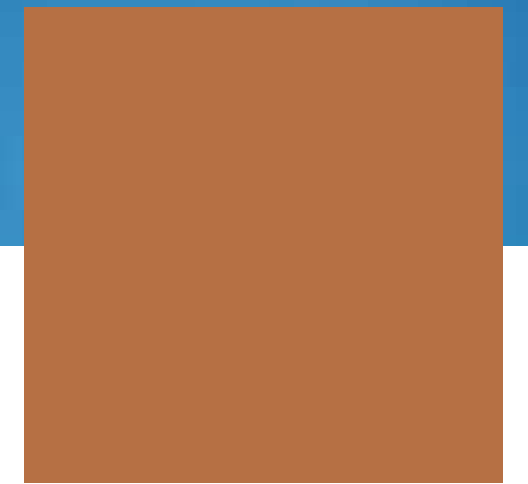


Hamper 98% obat
bekerja pada **PROTEIN
ENDOGEN.**

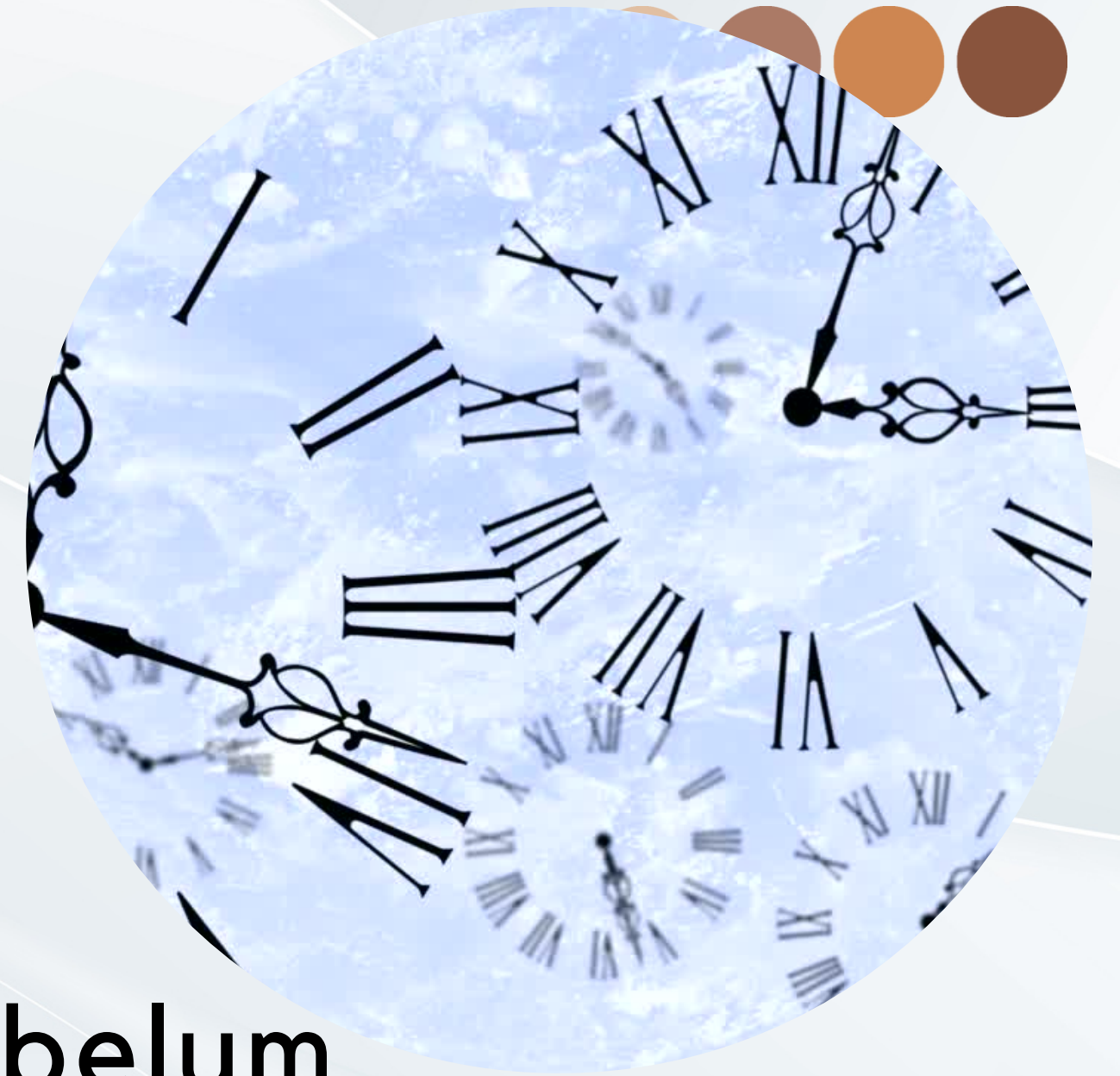


Protein Endogen

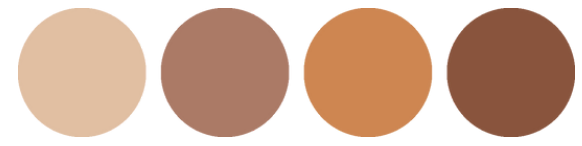
- RESEPTOR
- ENZIM
- TRANSPORTER
- KANAL ION
- FAKTOR TRANSKRIPSI



But, do you know?



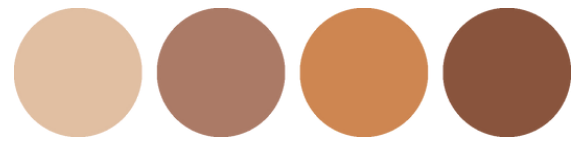
Ada satu faktor lagi yang belum mendapatkan perhatian secara luas:
KRONOFARMAKOLOGI.



What is it?

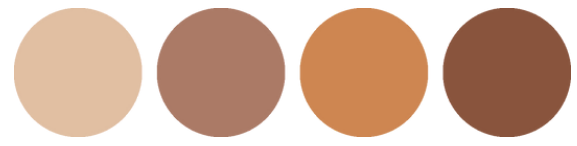
Kronofarmakologi, merupakan cabang ilmu yang mempelajari ritme tubuh, (DALAM HAL INI, RITME PROTEIN ENDOGEN yang ada di dalam tubuh) untuk berinteraksi dengan LIGAN, termasuk dengan obat...



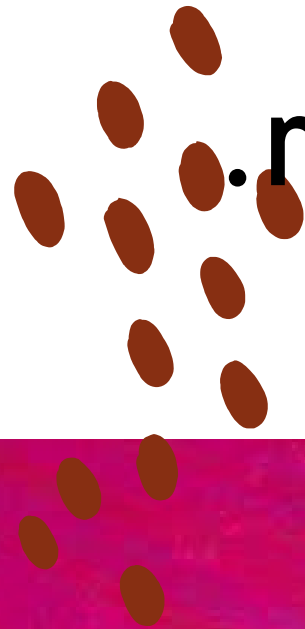


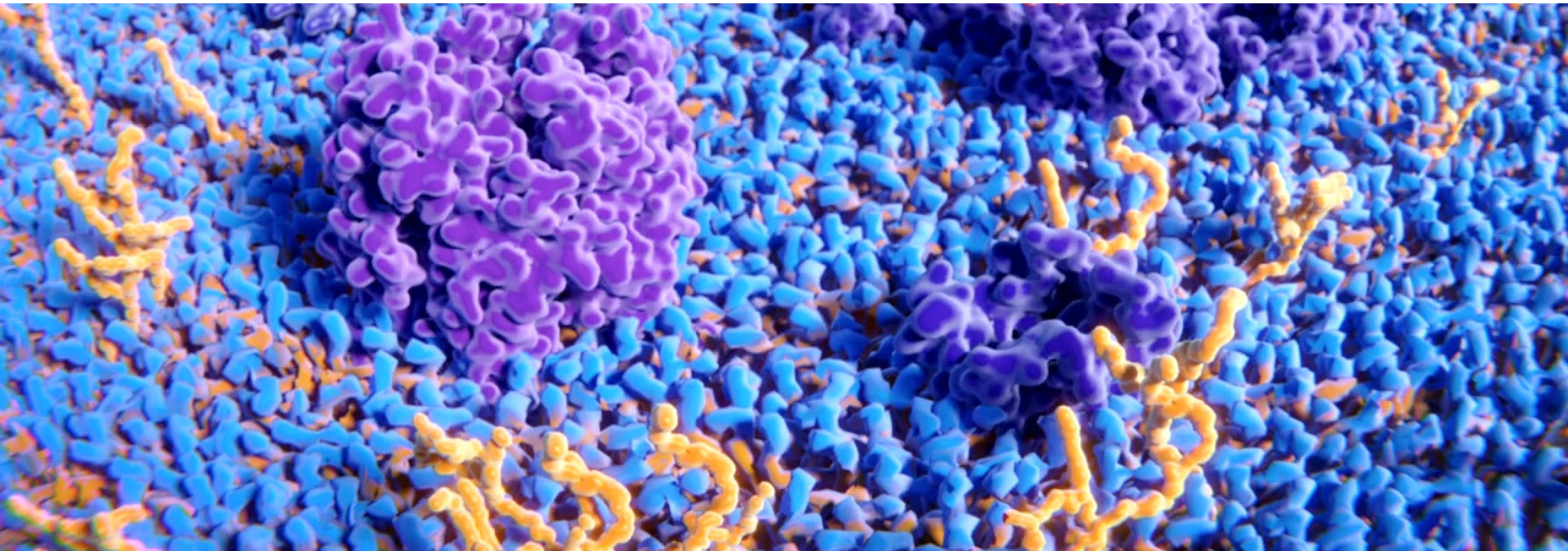
Stimulus eksogen dan endogen akan diantarkan ke otak, dan direspon dengan mengeluarkan neurotransmitter.



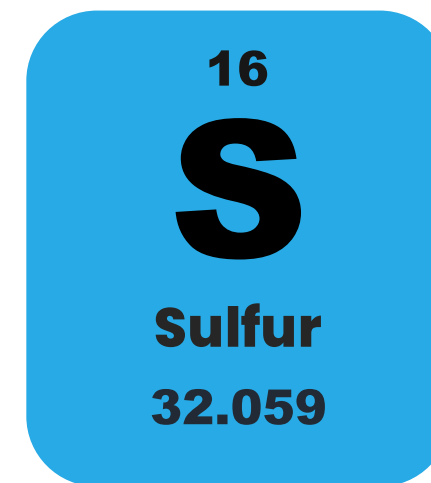
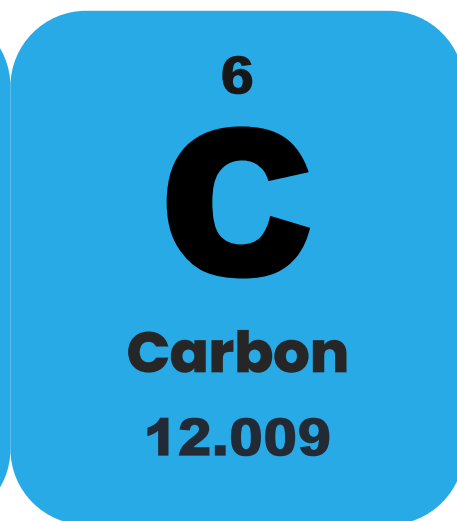
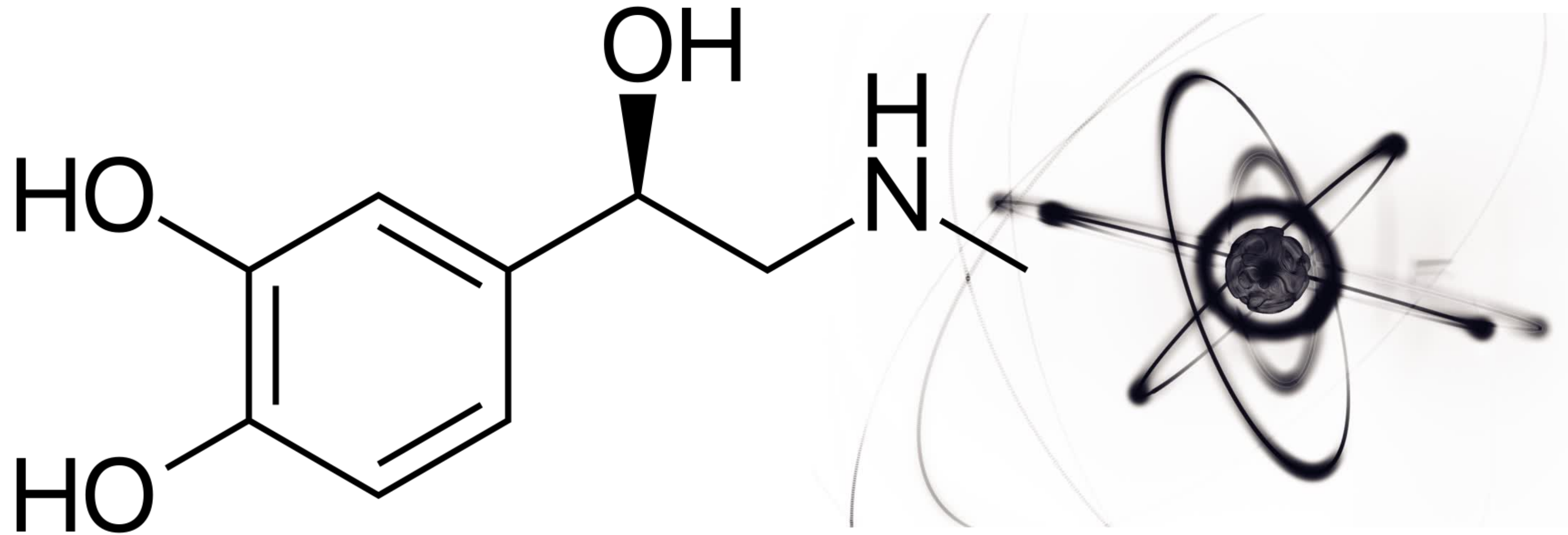


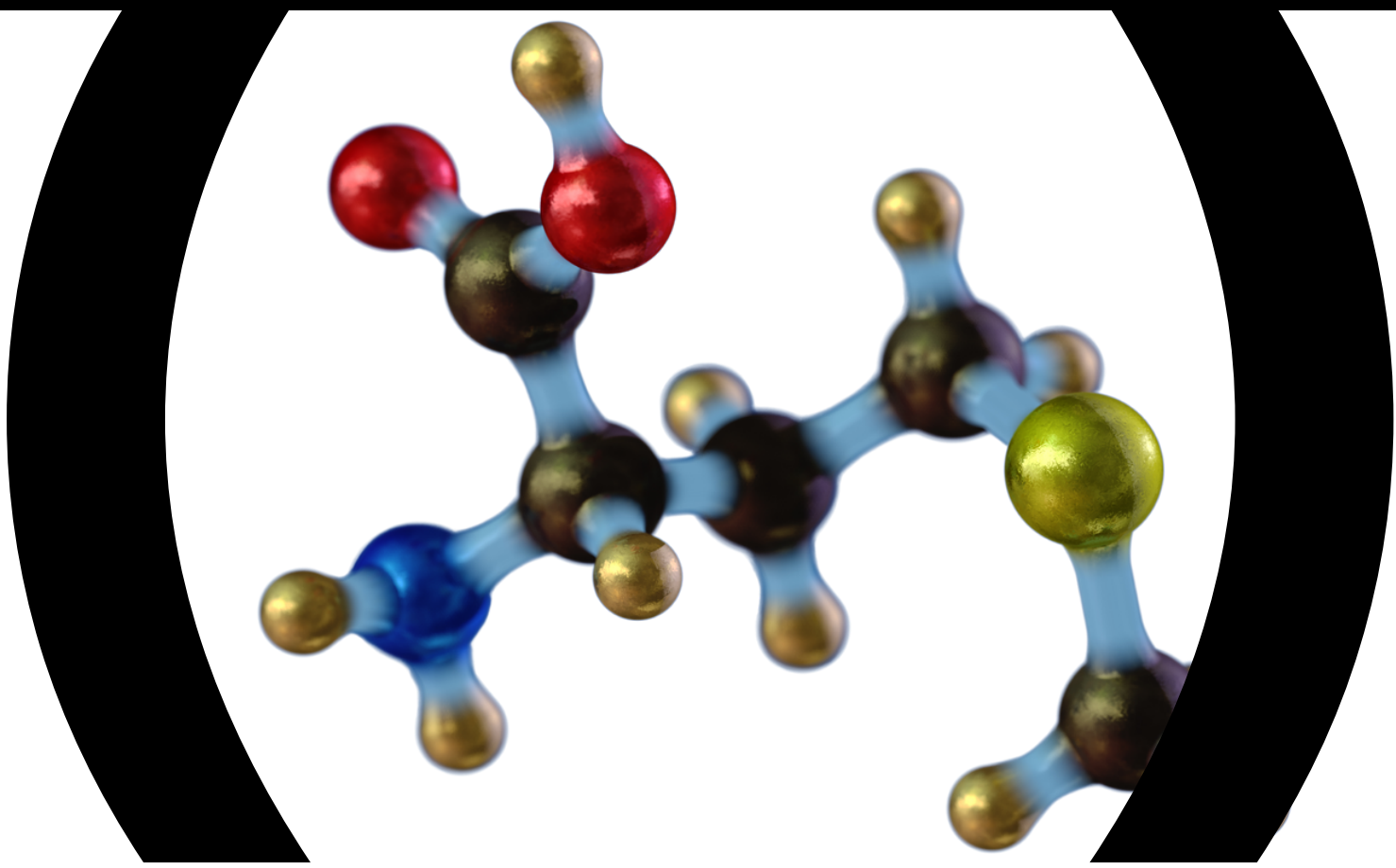
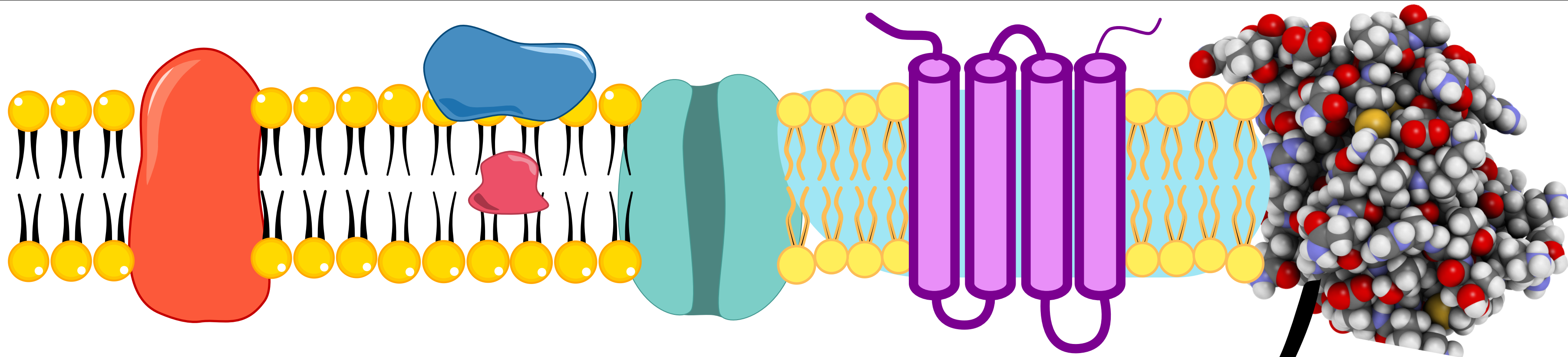
Neurotransmitter akan dihantarkan ke berbagai organ yang bertanggung jawab memberikan respon.





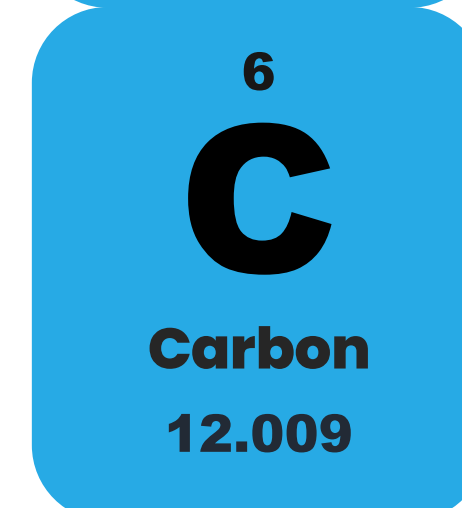
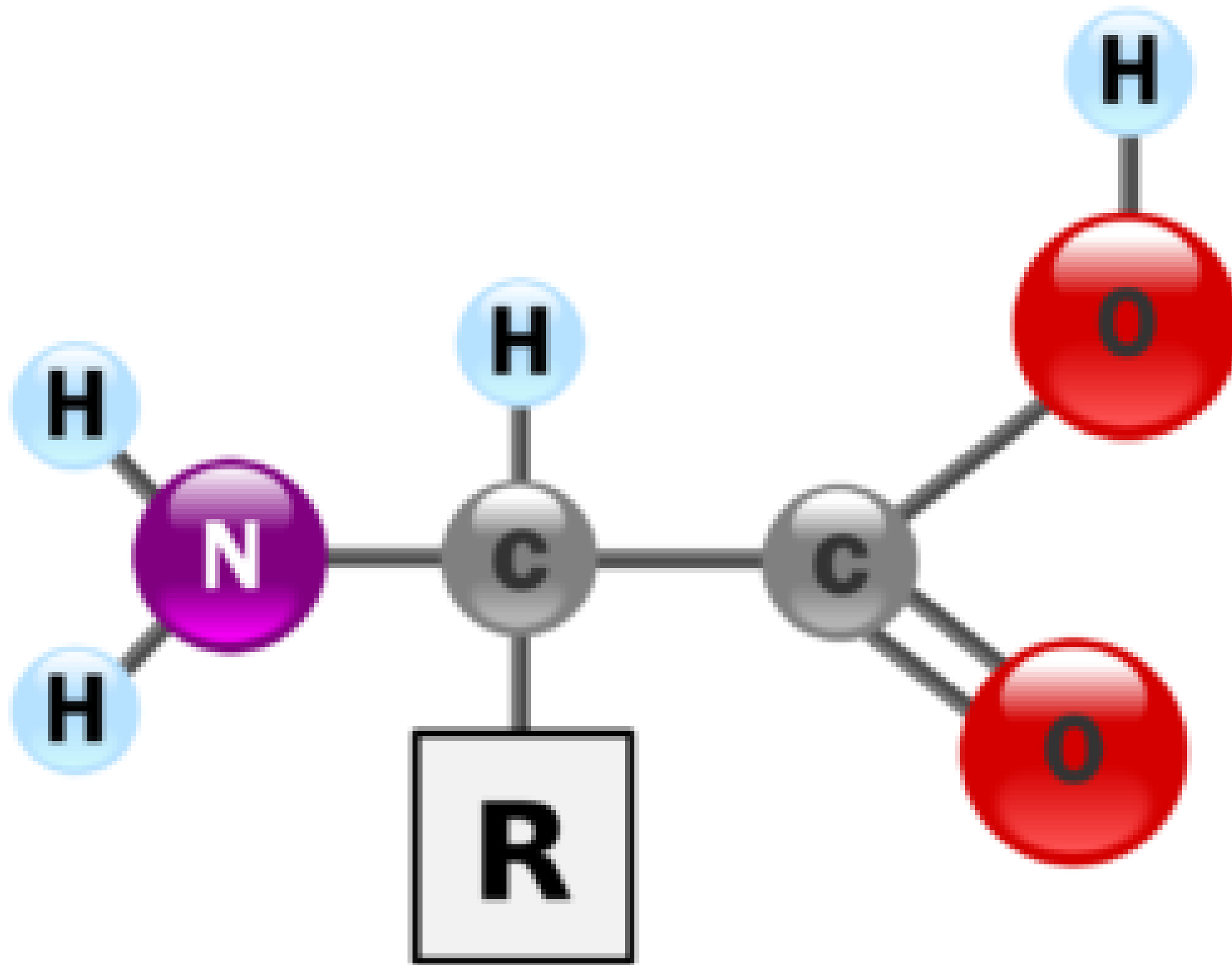
Neurotransmitter akan berikatan dengan reseptornya di sel dan jaringan yang memiliki receptor yang sesuai.



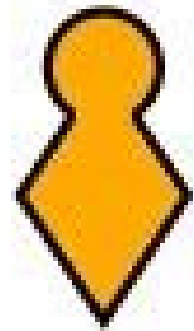


**Protein dan peptida
merupakan gabungan
dari sejumlah asam
amino**

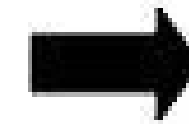
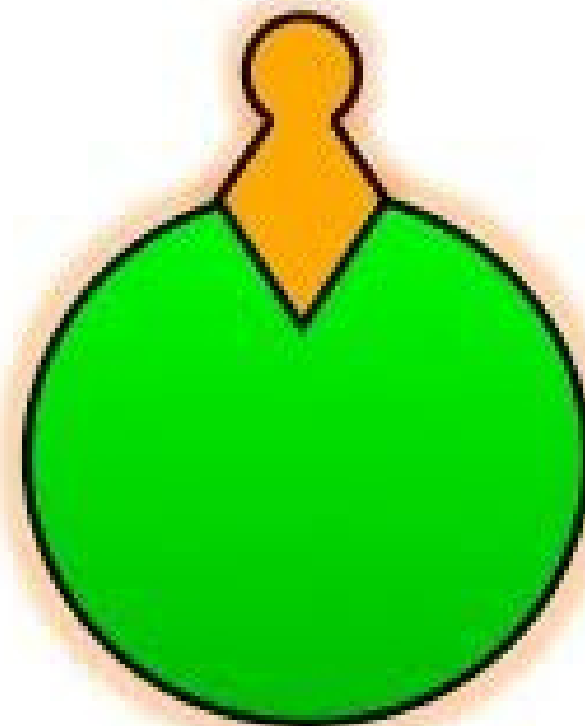
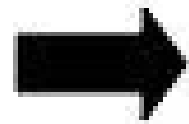
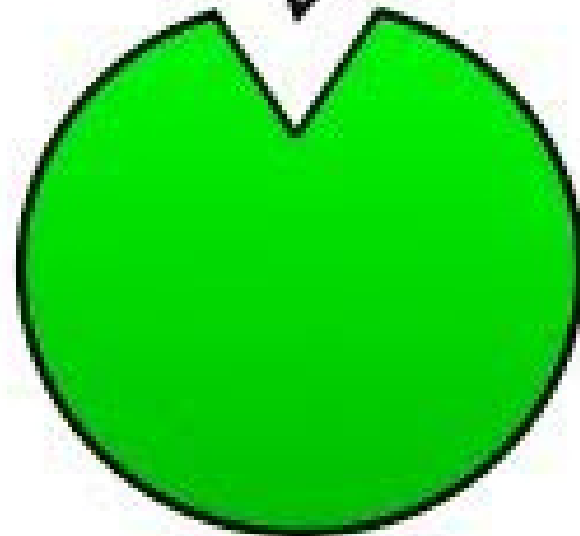
n



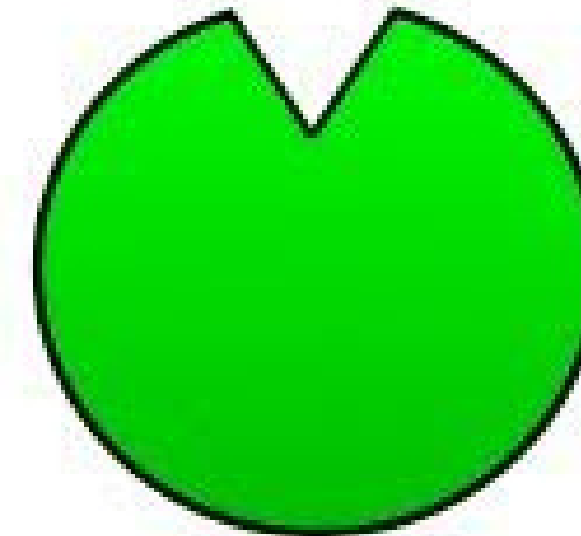
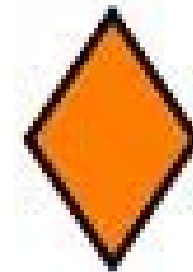
Substrate



Active Site



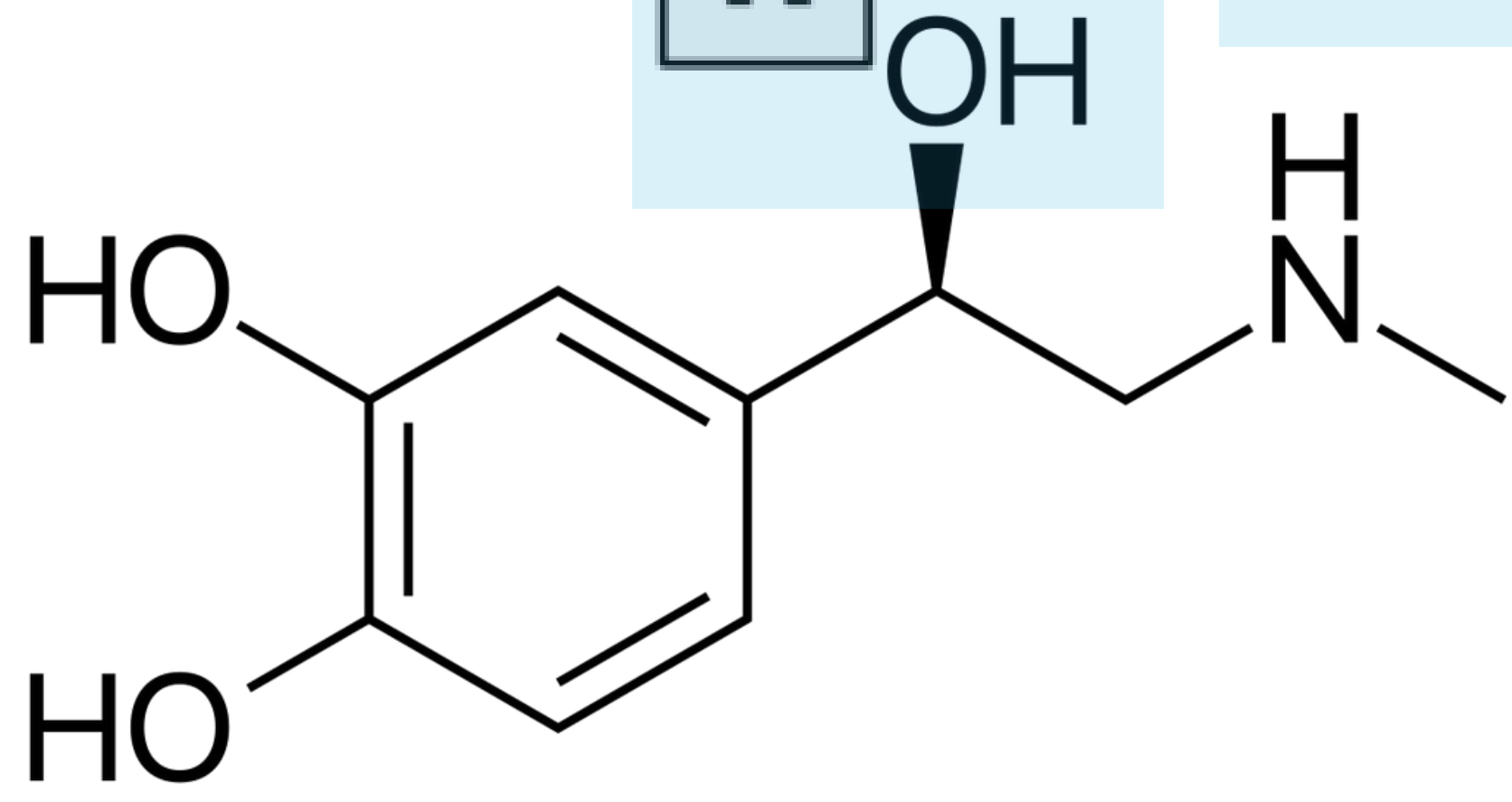
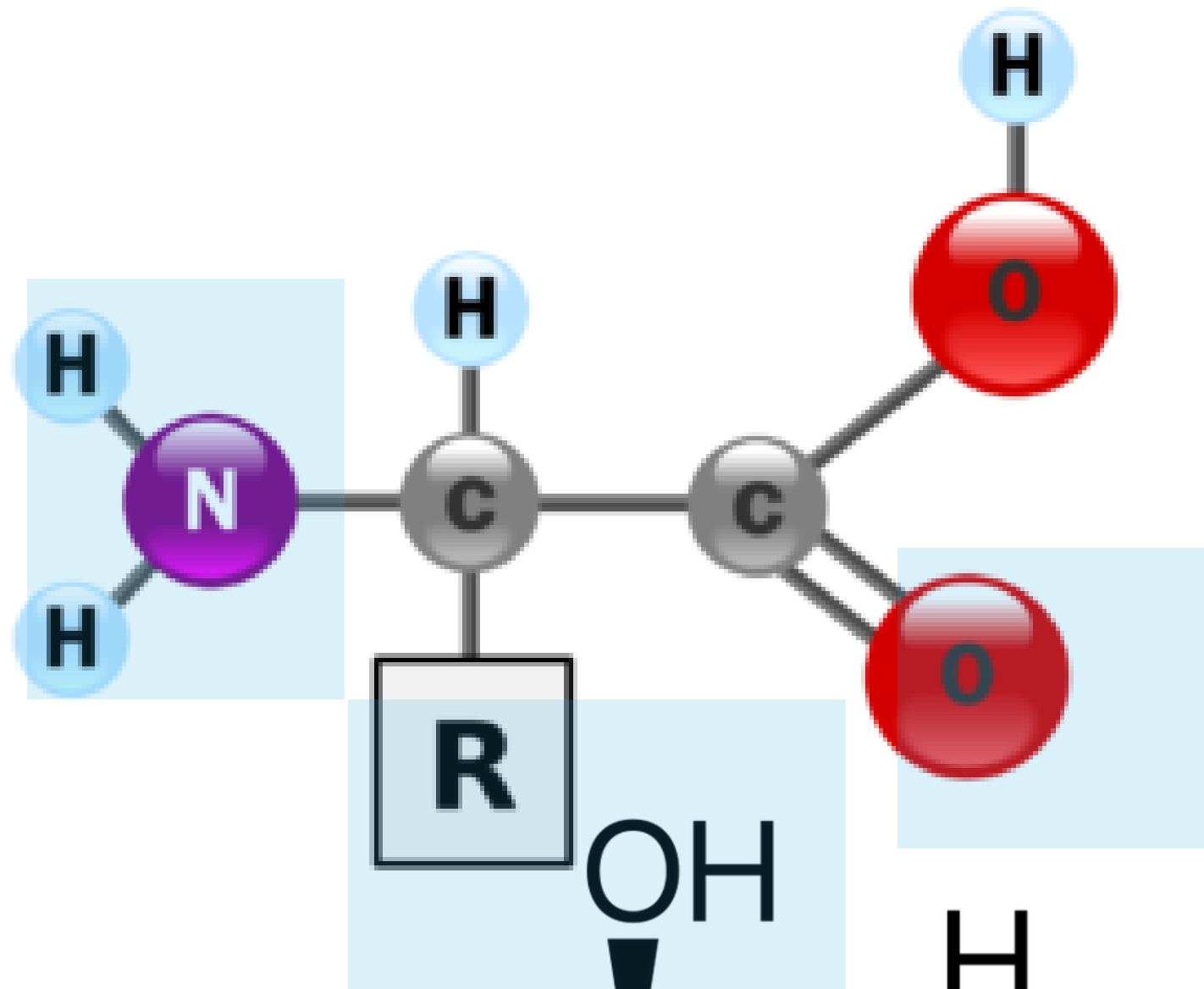
Products



Enzyme

Enzyme

Enzim adalah protein dan ligand adalah senyawa kimia dengan gugus dan sifat tertentu..



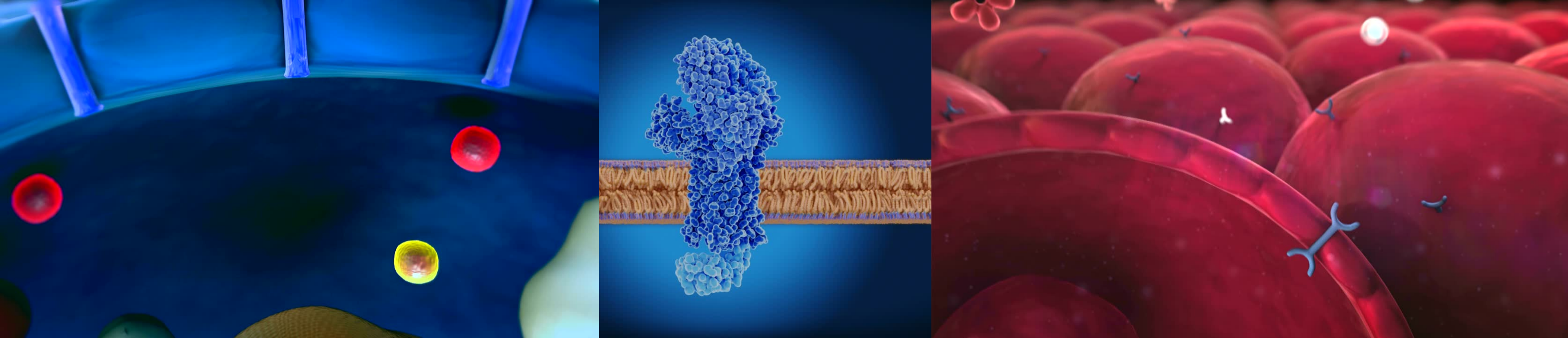
8
O
Oxygen
15.999

7
N
Nitrogen
14.006

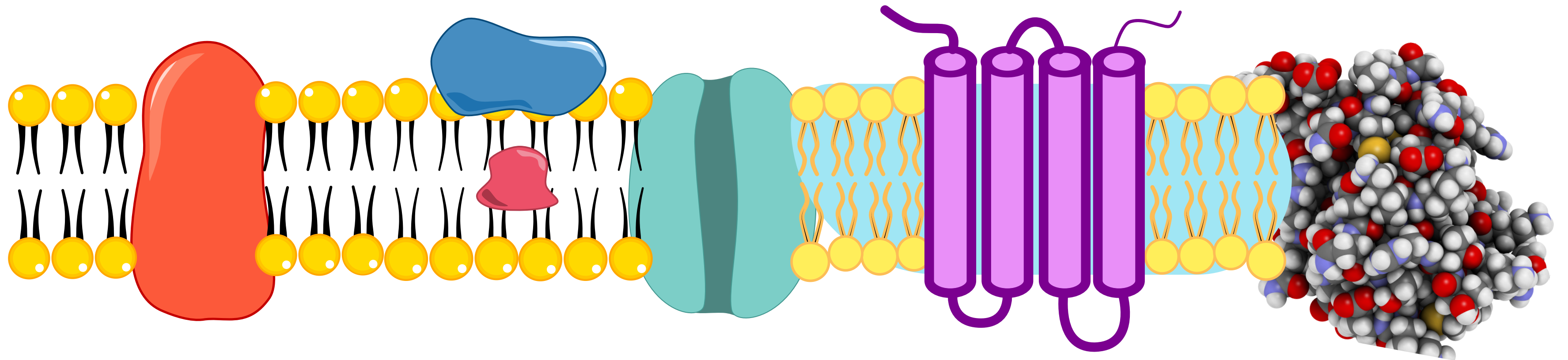
16
S
Sulfur
32.059

1
H
Hydrogen
1.0078

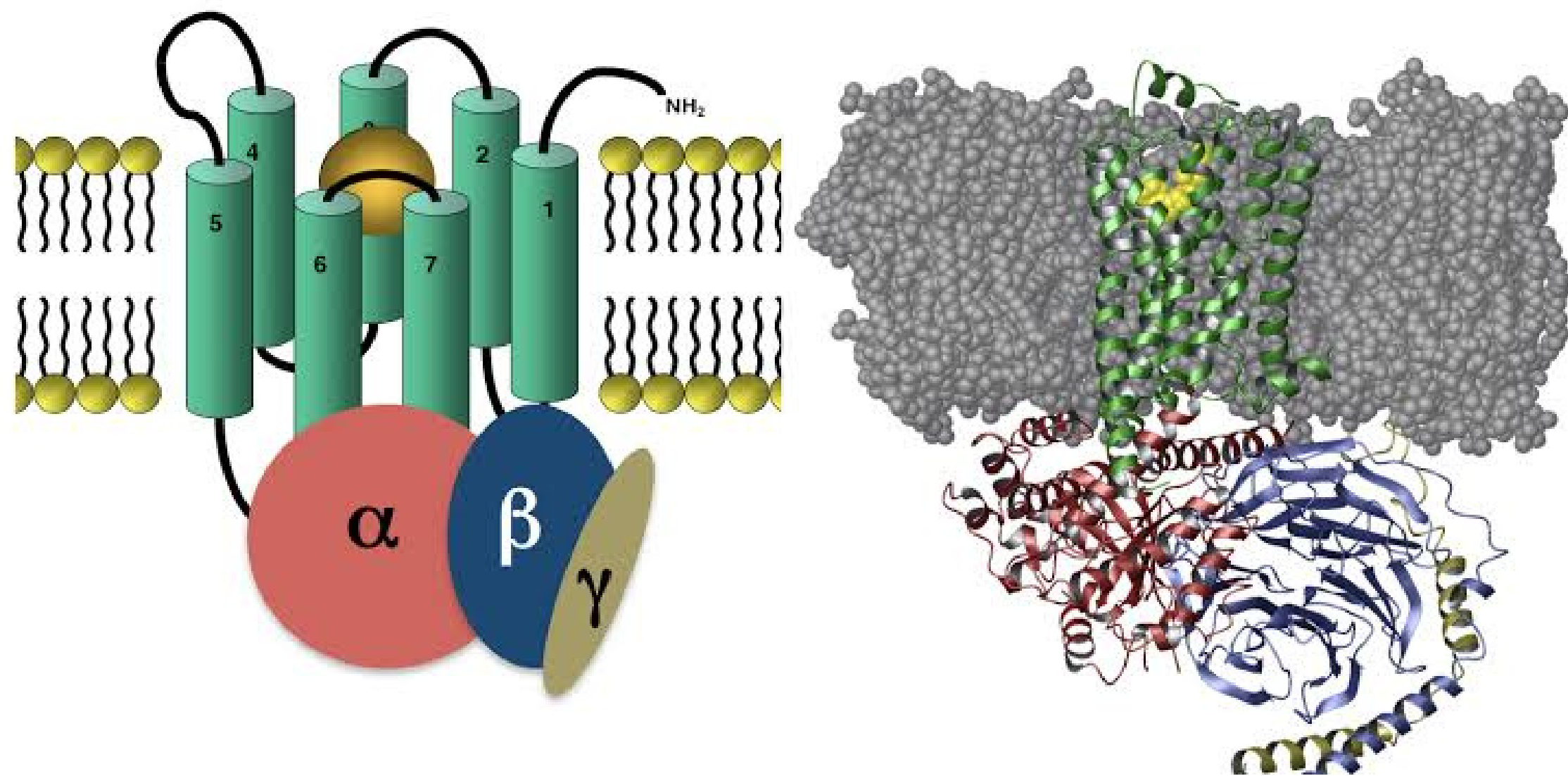
6
C
Carbon
12.009

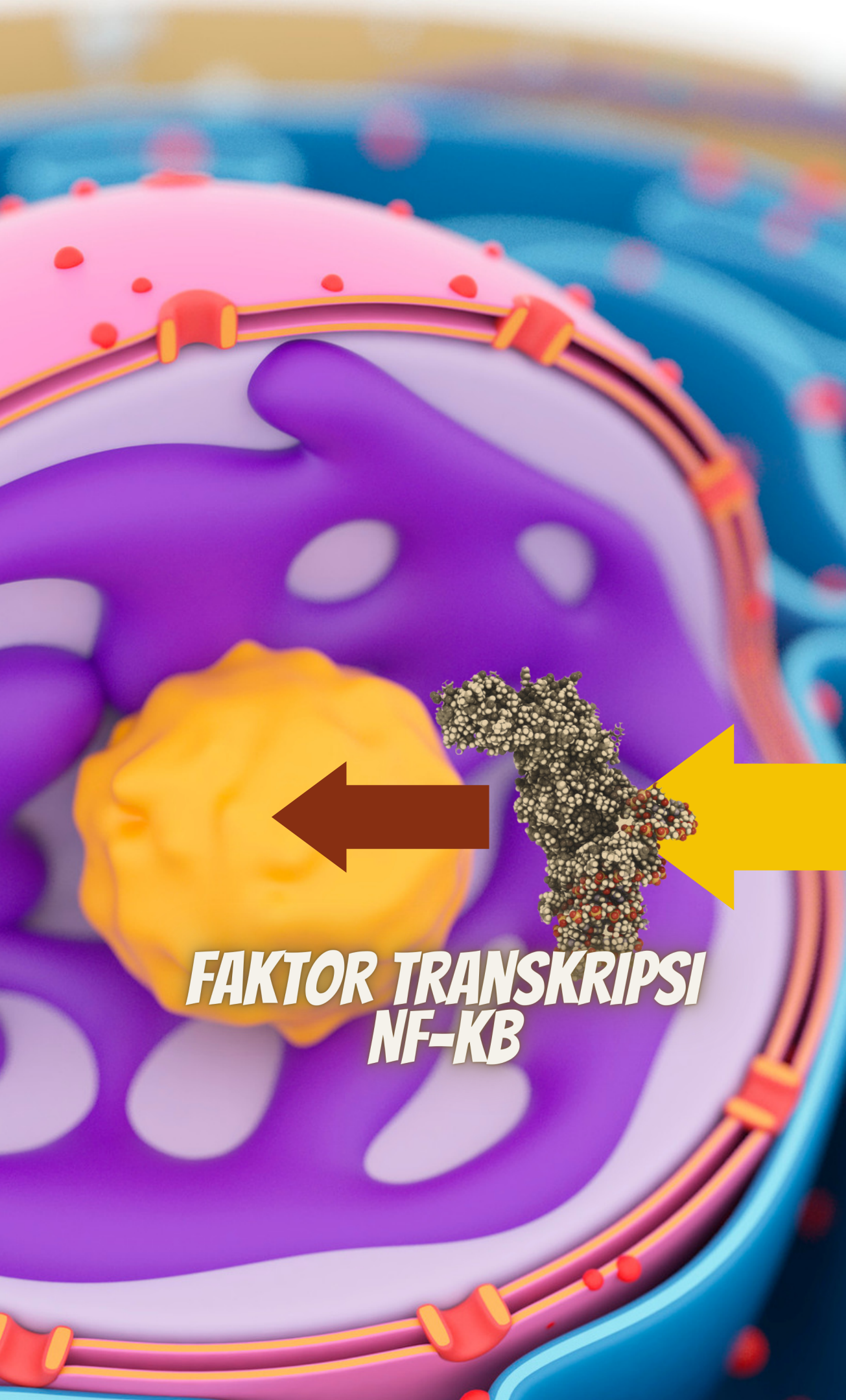


Begitu neurotransmitter berikatan dengan resptornya, maka akan terjadi perpindahan elektron; terjadi perubahan dan pergeseran anergi ke atom di sebelahnya, mengakibatkan terjadi perubahan konformasi ruang.

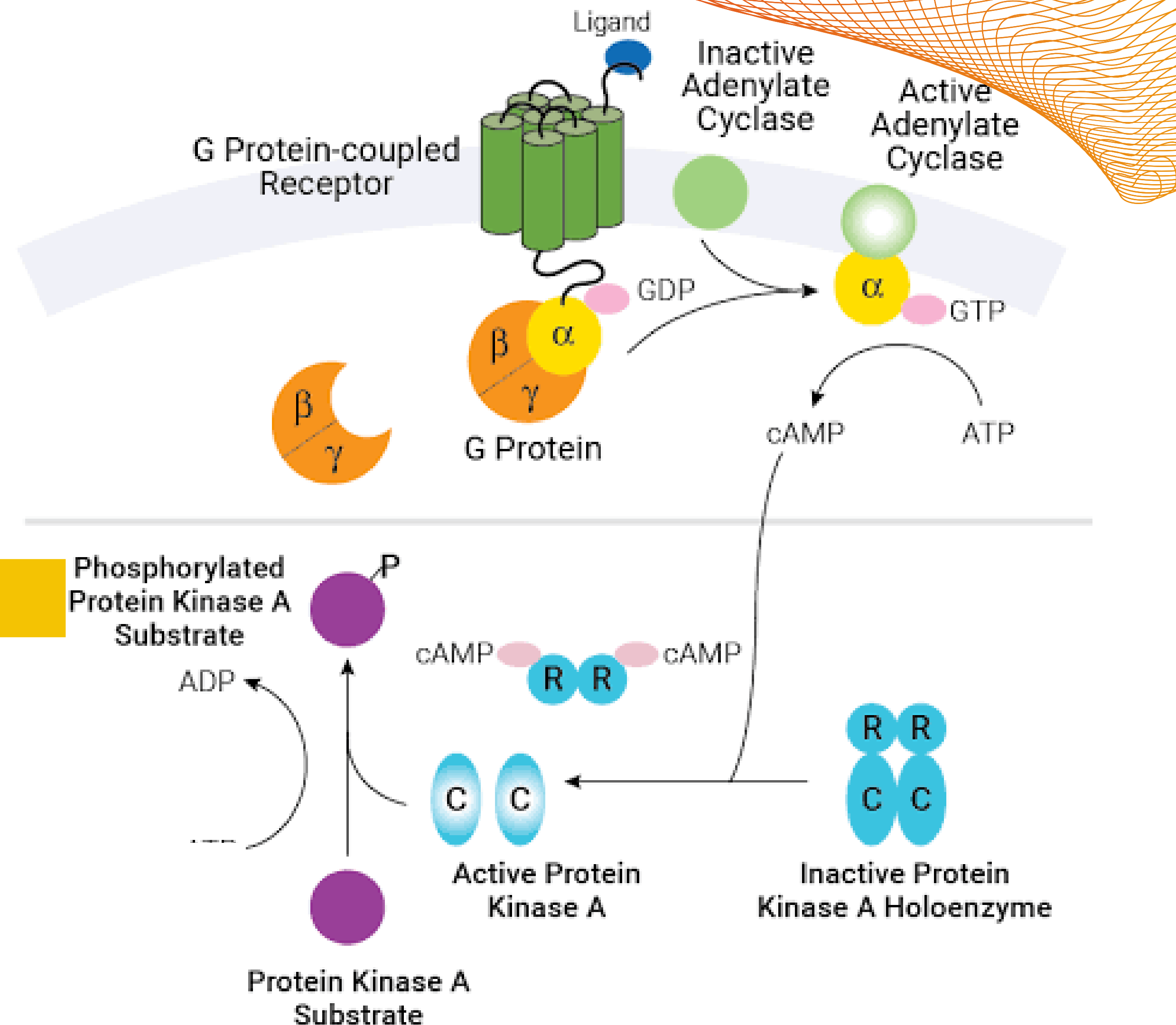


Reseptor dapat berupa reseptor permukaan, sitoplasma, nukleus, kanal ion; dan paling umum ialah GPCR. (G-Protein coupled receptor) .



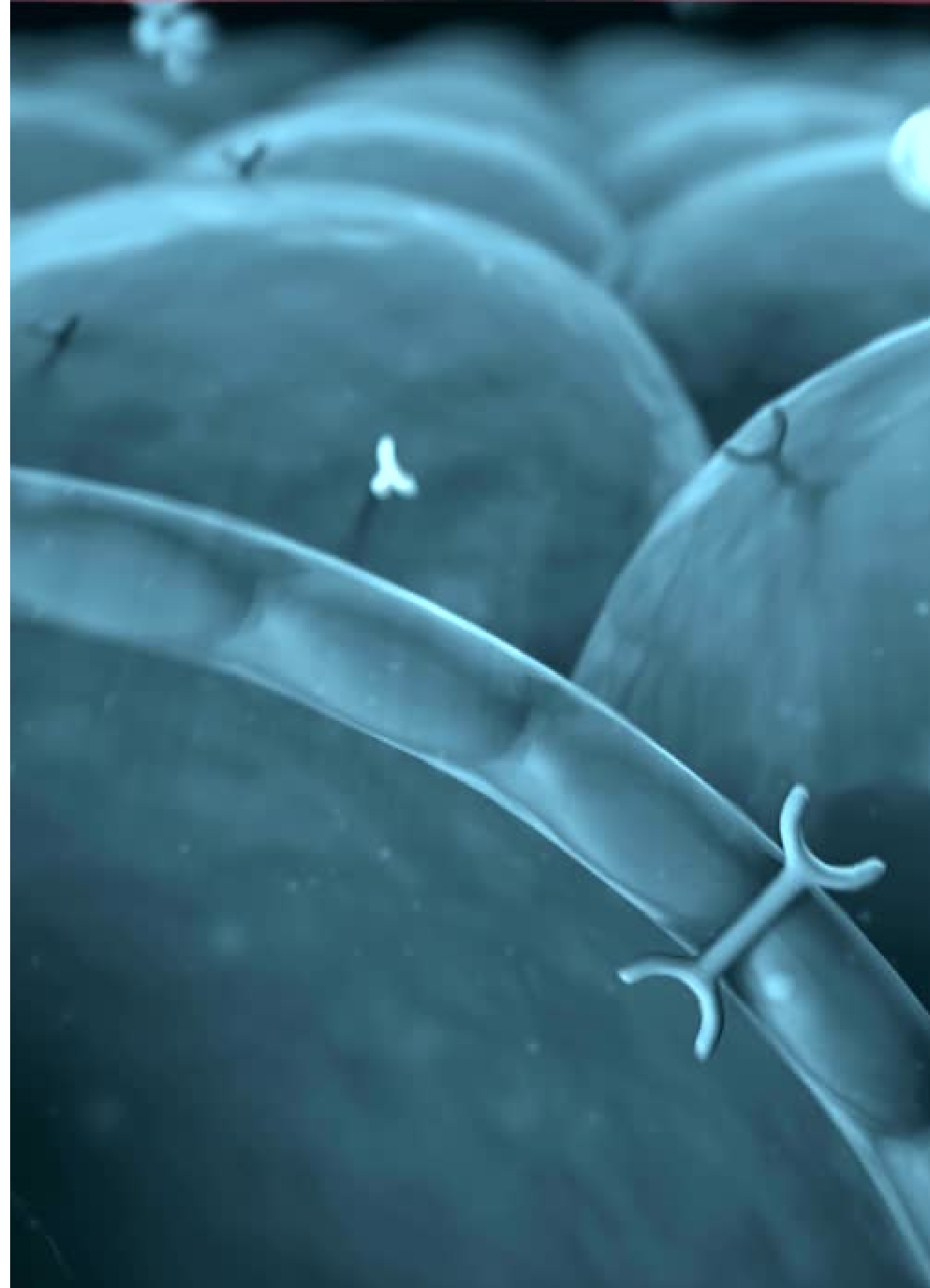


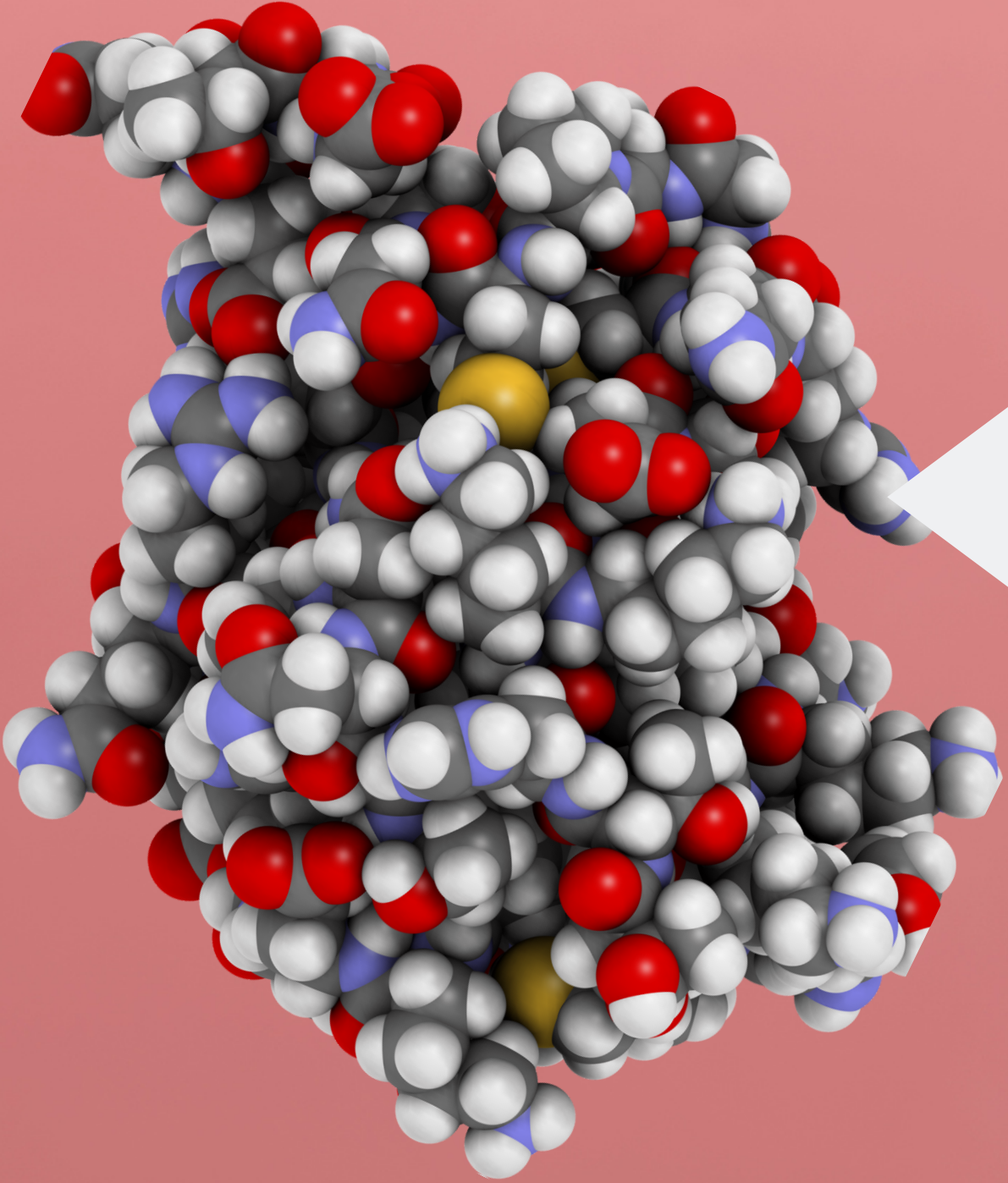
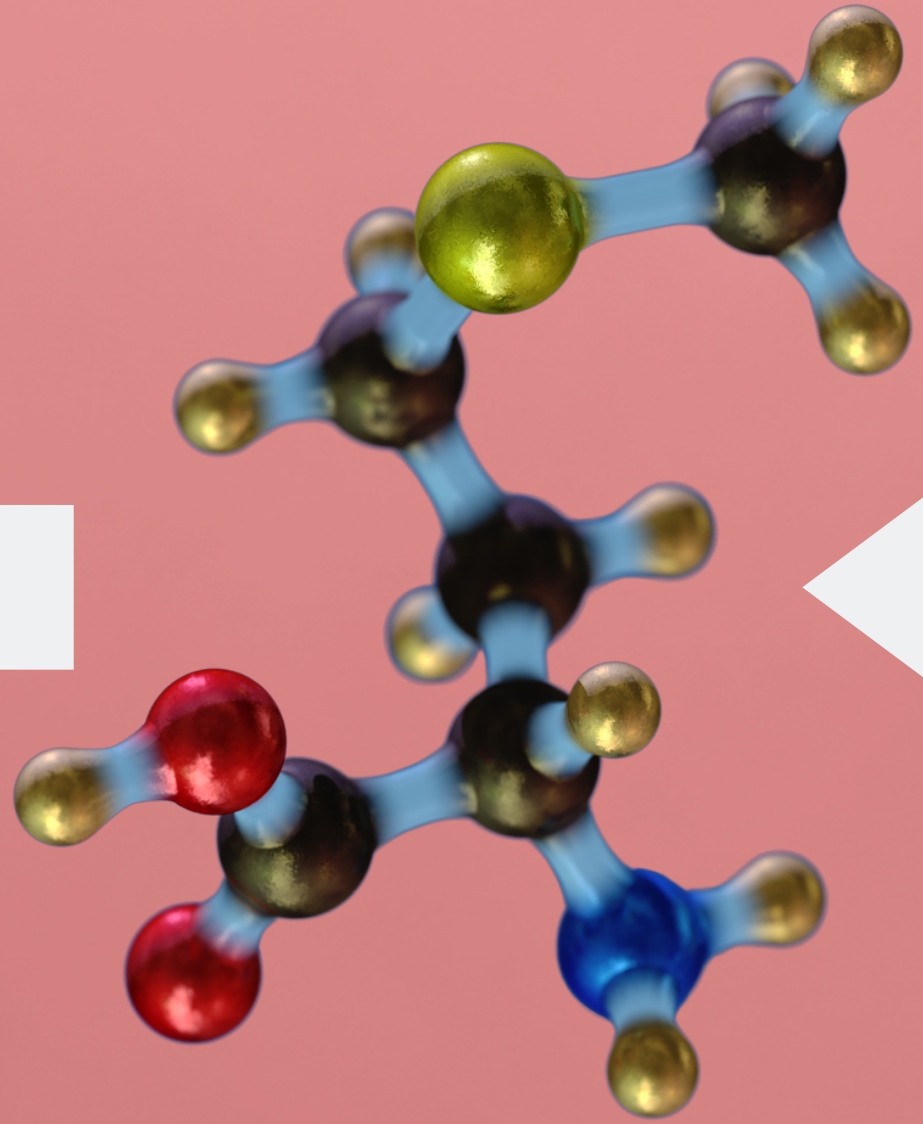
**FAKTOR TRANSKRIPSI
NF-KB**



RESPON SELULER

RESPON SELULER dilakukan
PROTEIN ENDOGEN. PROTEIN
ENDOGEN merupakan hasil
PEMBACAAN dan PENERJEMAHAN
DNA; gen yang mengandung
informasi PROTEIN.





Circa Dian

CIRCA DIAN

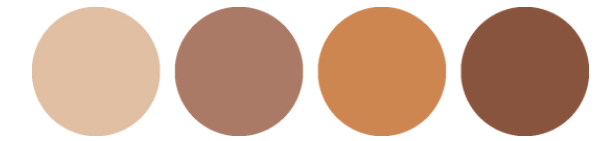
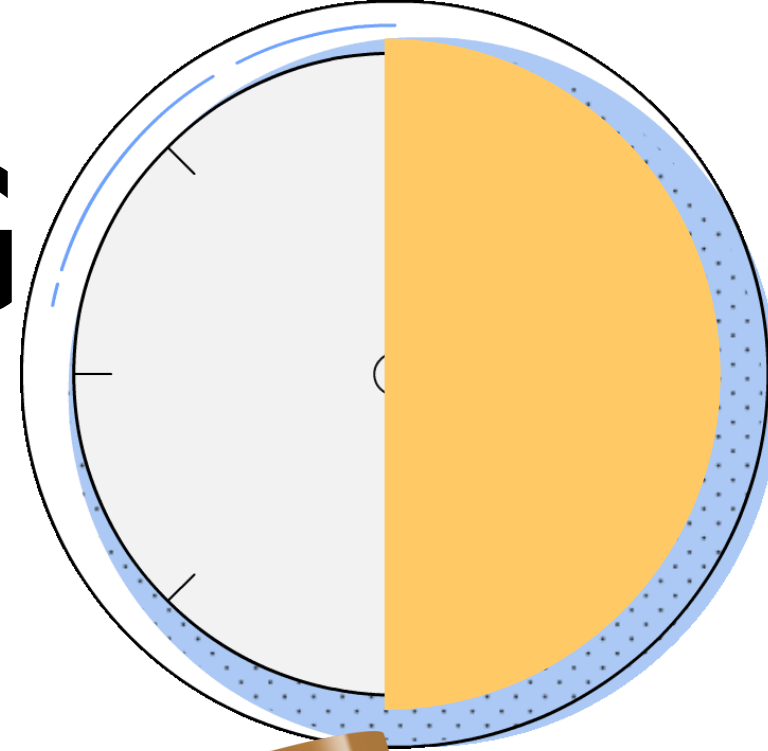
CIRCA= CIRCLE = AROUND= di dalam

DIAN= DIES = hari

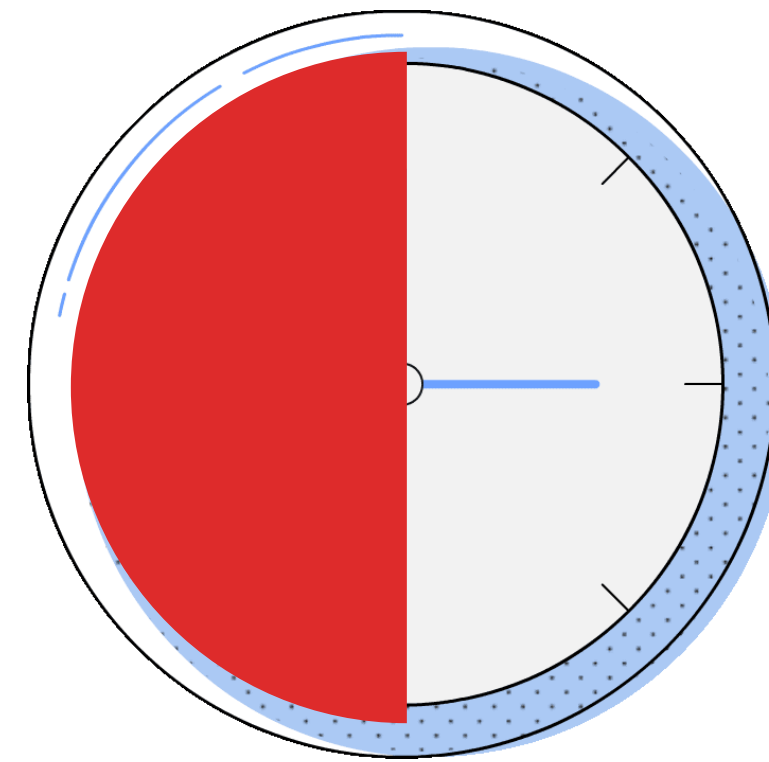
Dalam sehari, around the day.



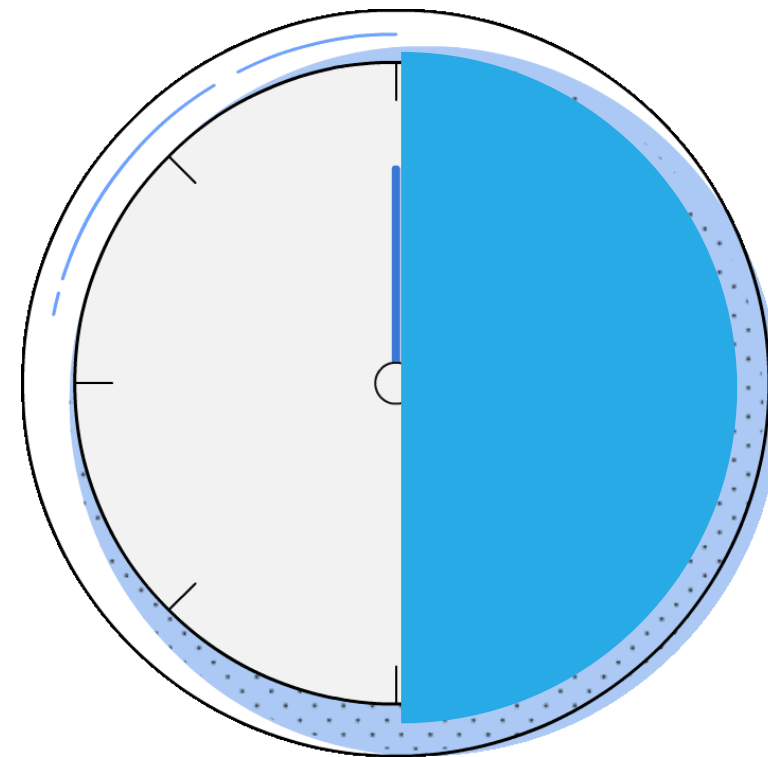
SIANG



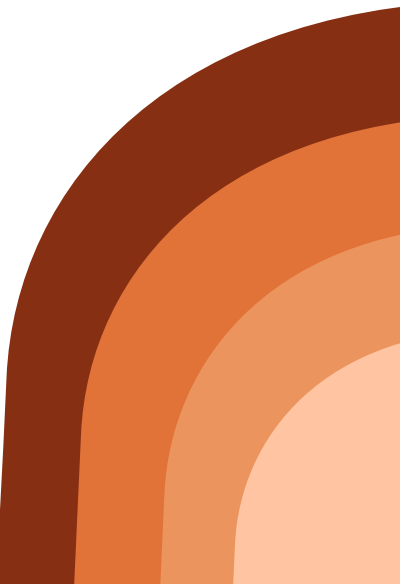
PAGI



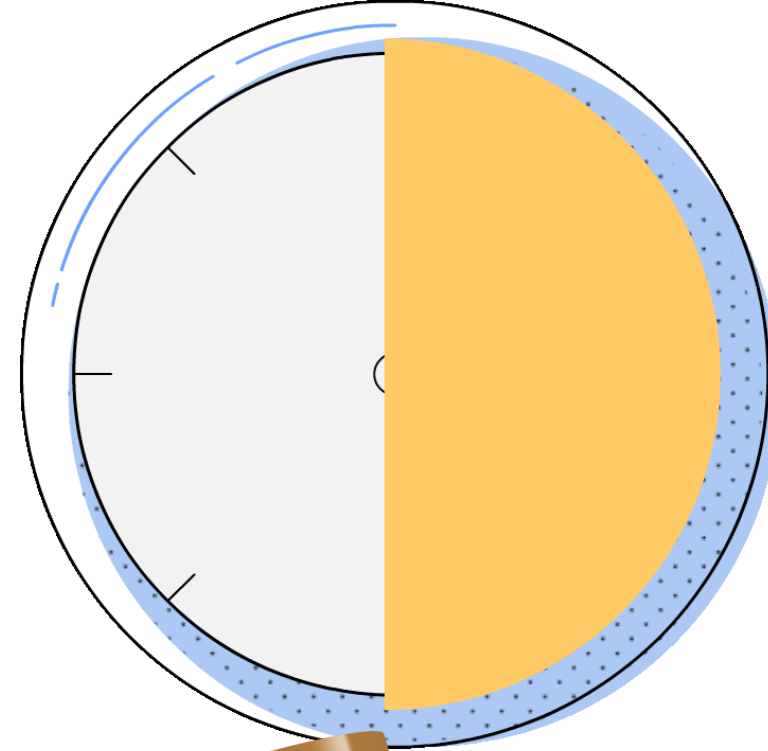
SENJA



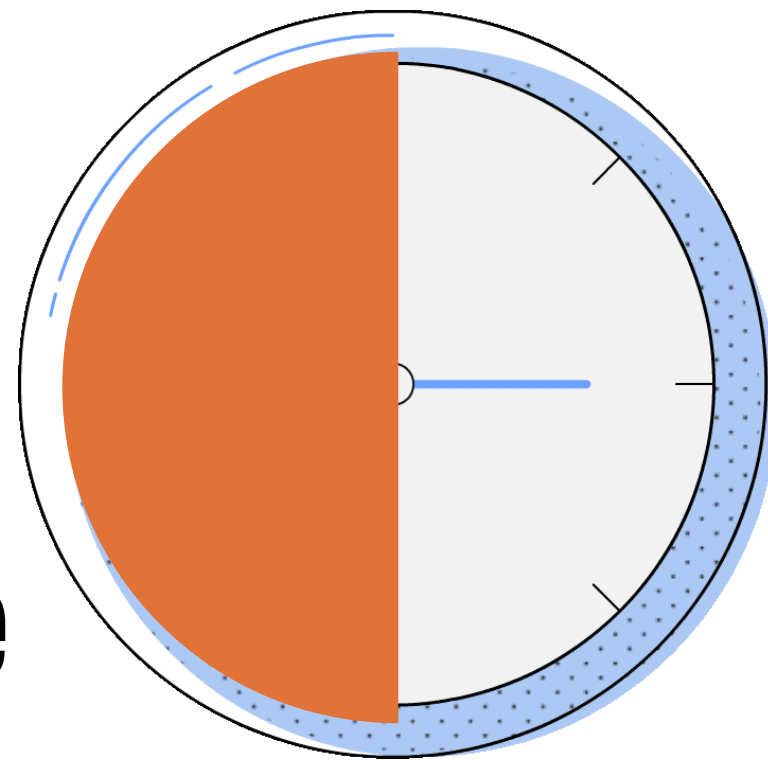
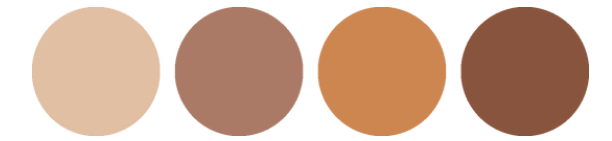
MALAM



**Sekresi Insulin
Diuresis
Suhu tubuh**



Siang

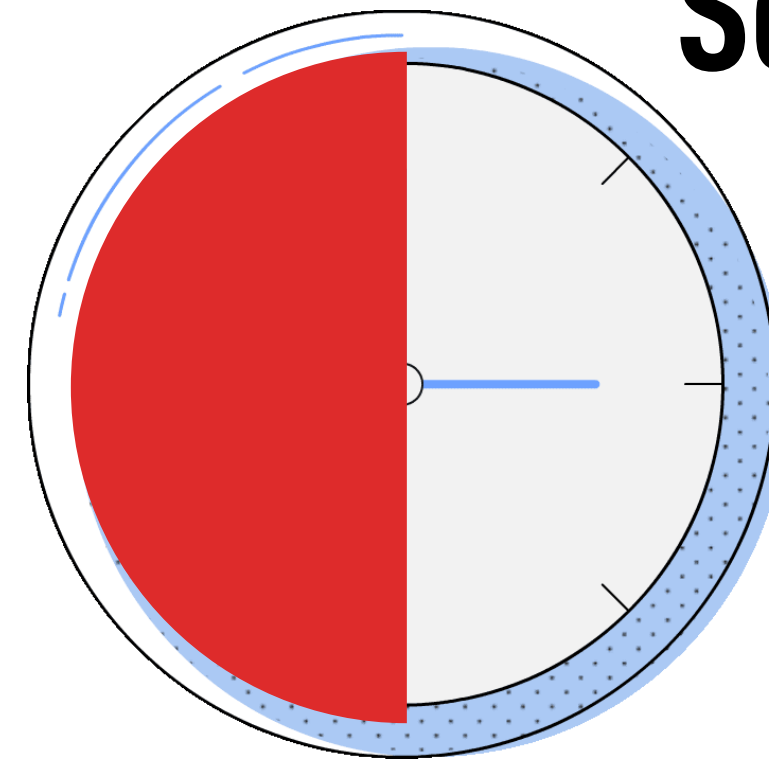


Pagi

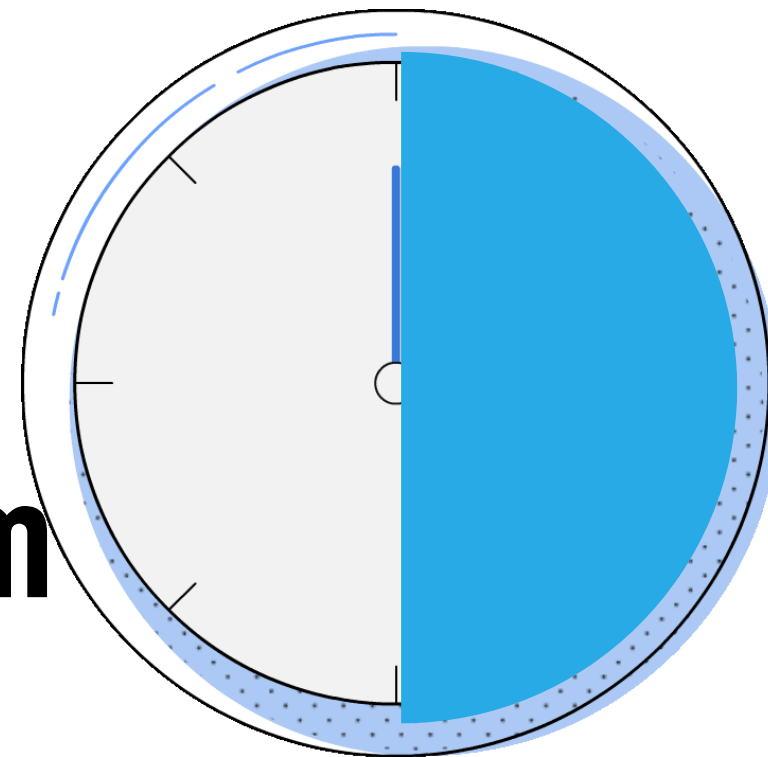
**Hormon: kortisol, testosteron,
katekolamin (Noreferin, Dopamin)
RAAS
Platelet
Kekentalan darah
Denyut jantung
Tekanan darah**



Senja

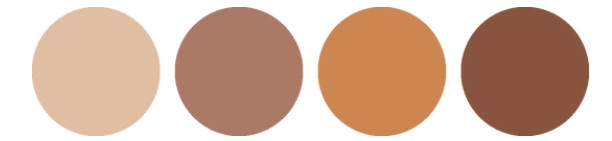


**Asam Lambung
Asam urat
Kolesterol**



Malam

**Hormon: melatonin, hormon
pertumbuhan, TSH
Sitokin: TNF alfa, Interleukin
Pembentukan Tulane**



**Hormon: kortisol, testosteron,
katekolamin (Noreferin, Dopamin)**

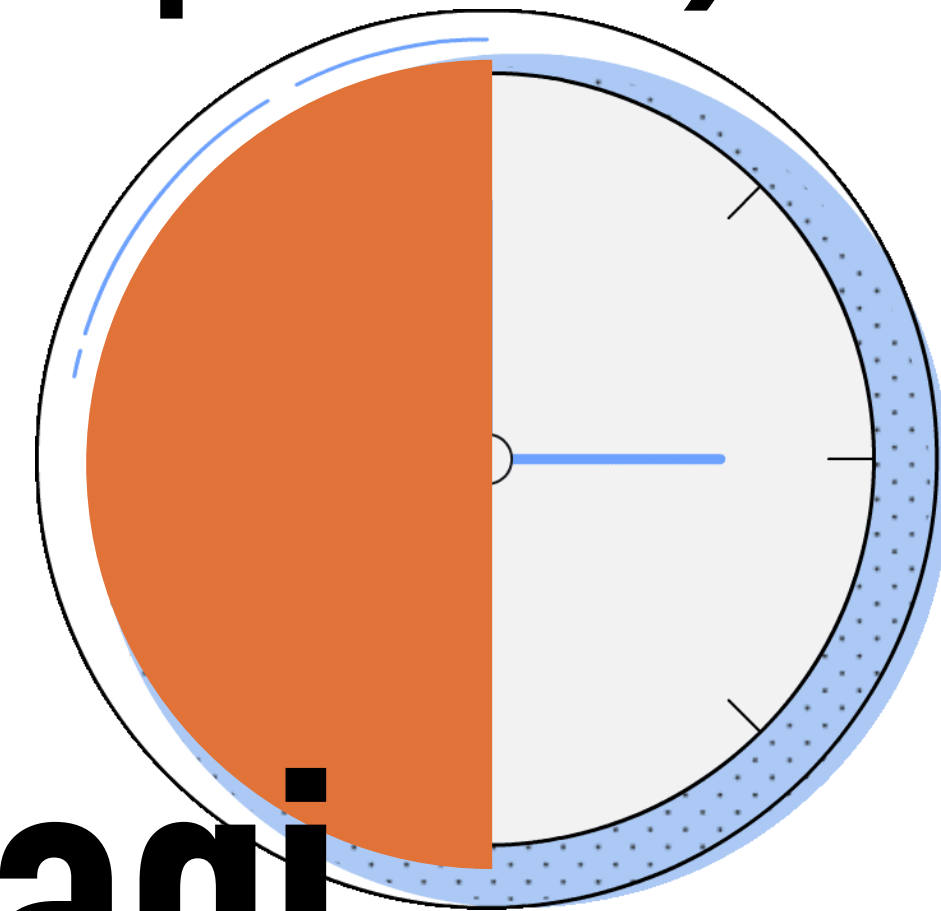
RAAS

Platelet

Kekentalan darah

Denyut jantung

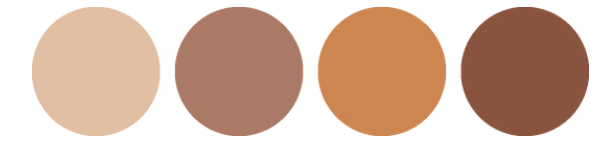
Tekanan darah

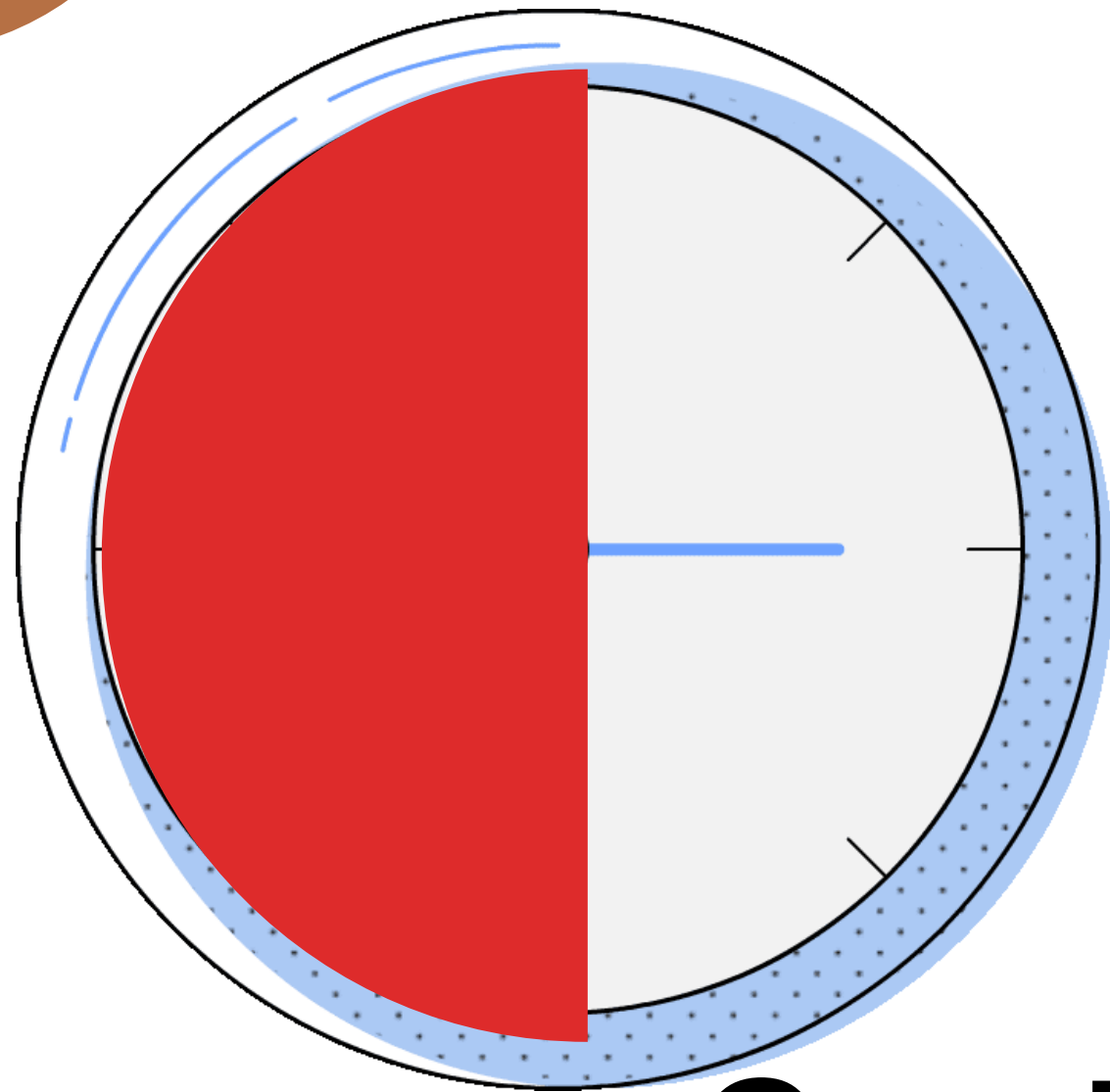
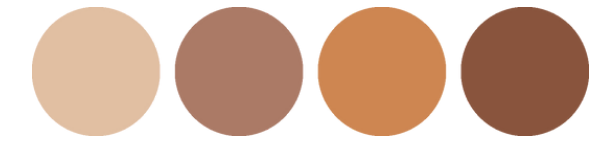


Pagi



**Sekresi Insulin
Diuresis
Suhu tubuh**



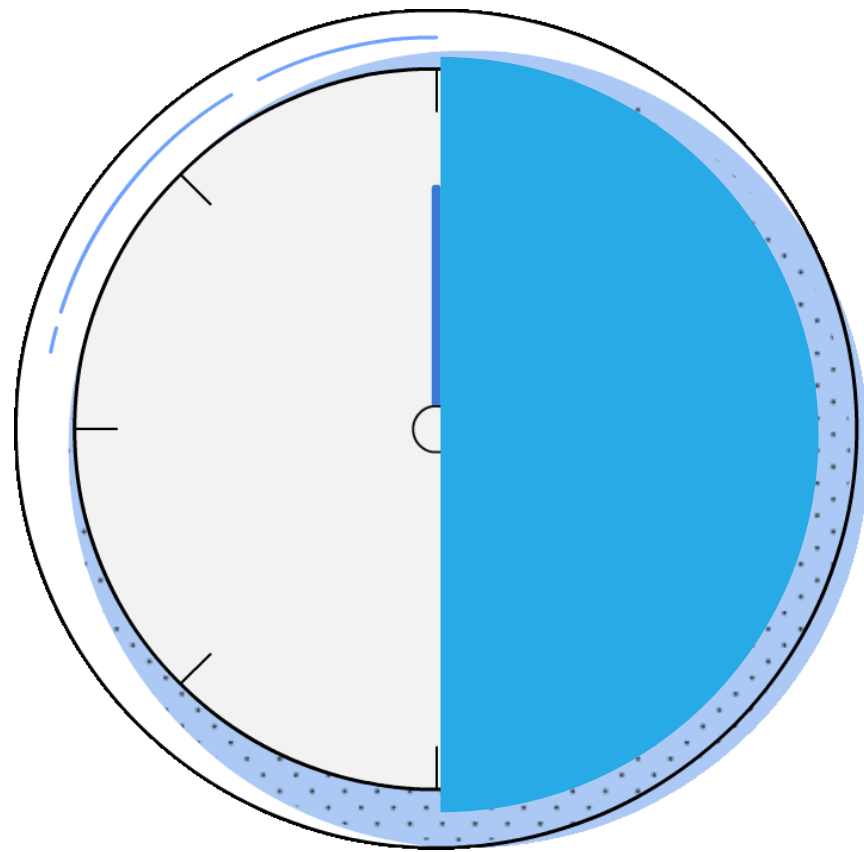
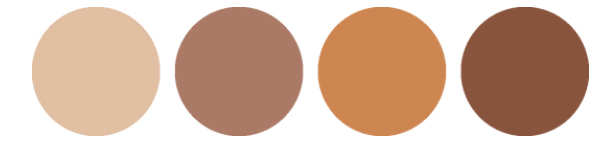


Asam Lambung
Asam urat
Kolesterol



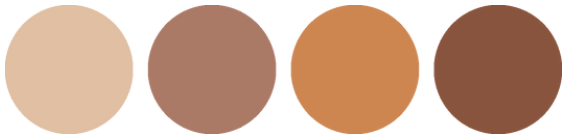

Senja



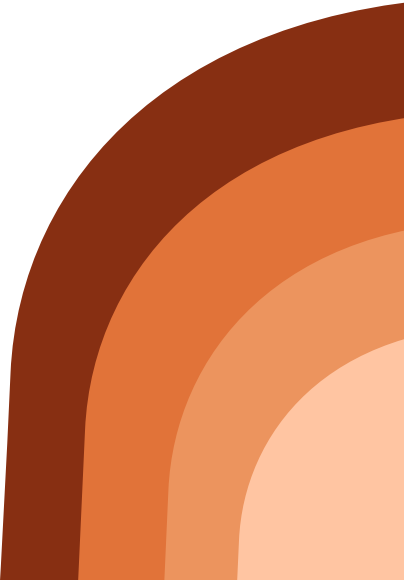



Malam

**Hormon: melatonin, hormon pertumbuhan, TSH
Sitokin: TNF alfa, Interleukin
Pembentukan Tulang**

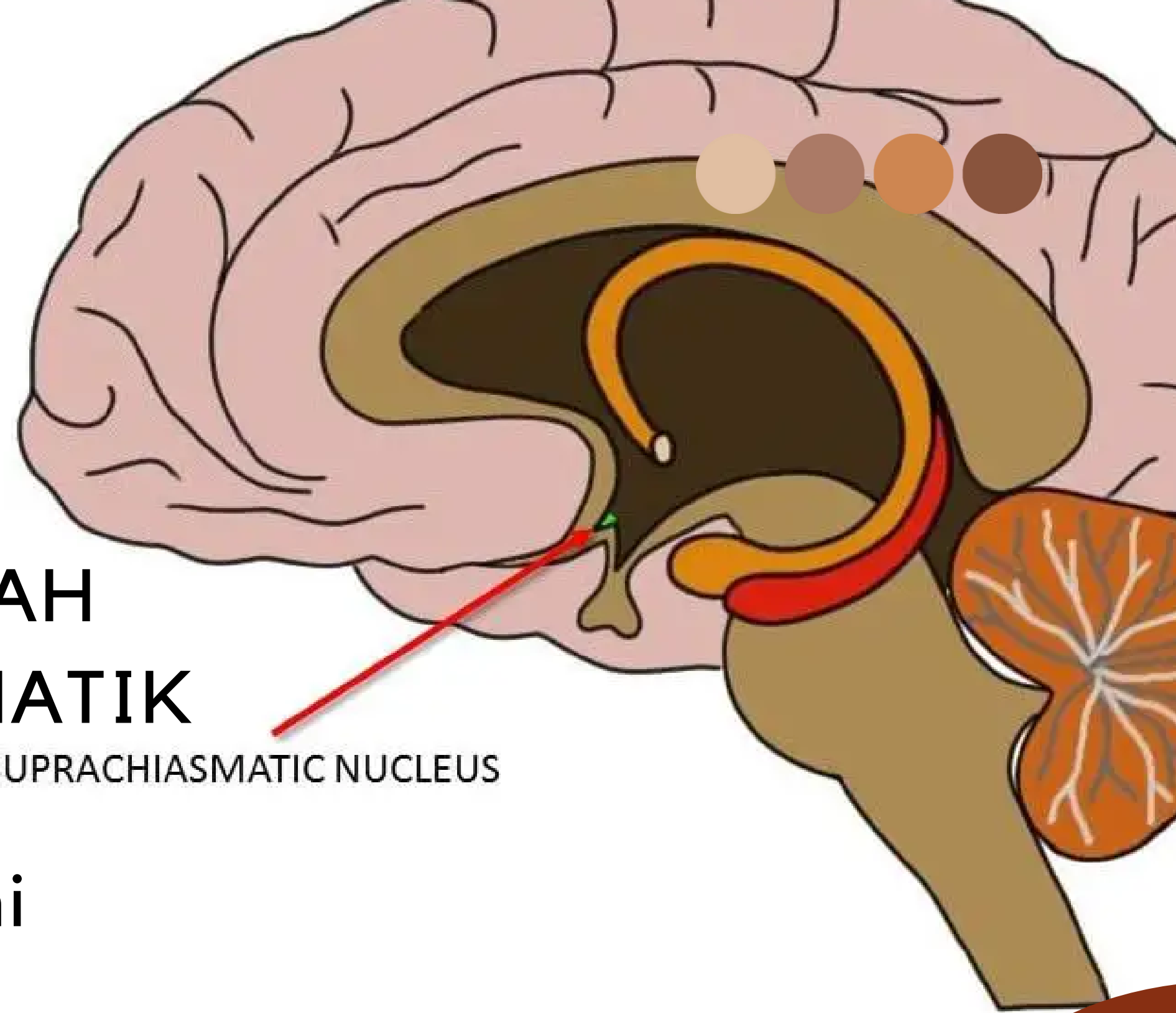


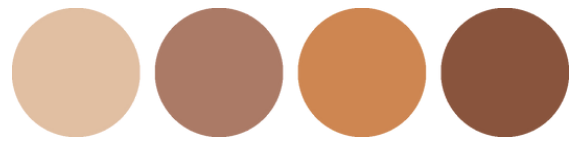
Perilaku, kadar hormon, tidur, suhu tubuh, dan metabolisme diatur oleh **JAM BIOLOGIS**. Jam biologis ini diatur oleh **SEBUAH** inti saraf bernama **SUPRACIASMATIK (SCN)**, berada di bagian depan **HIPOTALAMUS**. Aktivitas SCN ini dikendalikan oleh cahaya.



Jam biologis ini diatur oleh **SEBUAH**
inti saraf bernama **SUPRACHIASMATIK**
(SCN), berada di bagian depan
HIPOTALAMUS. Aktivitas SCN ini
dikendalikan oleh cahaya.

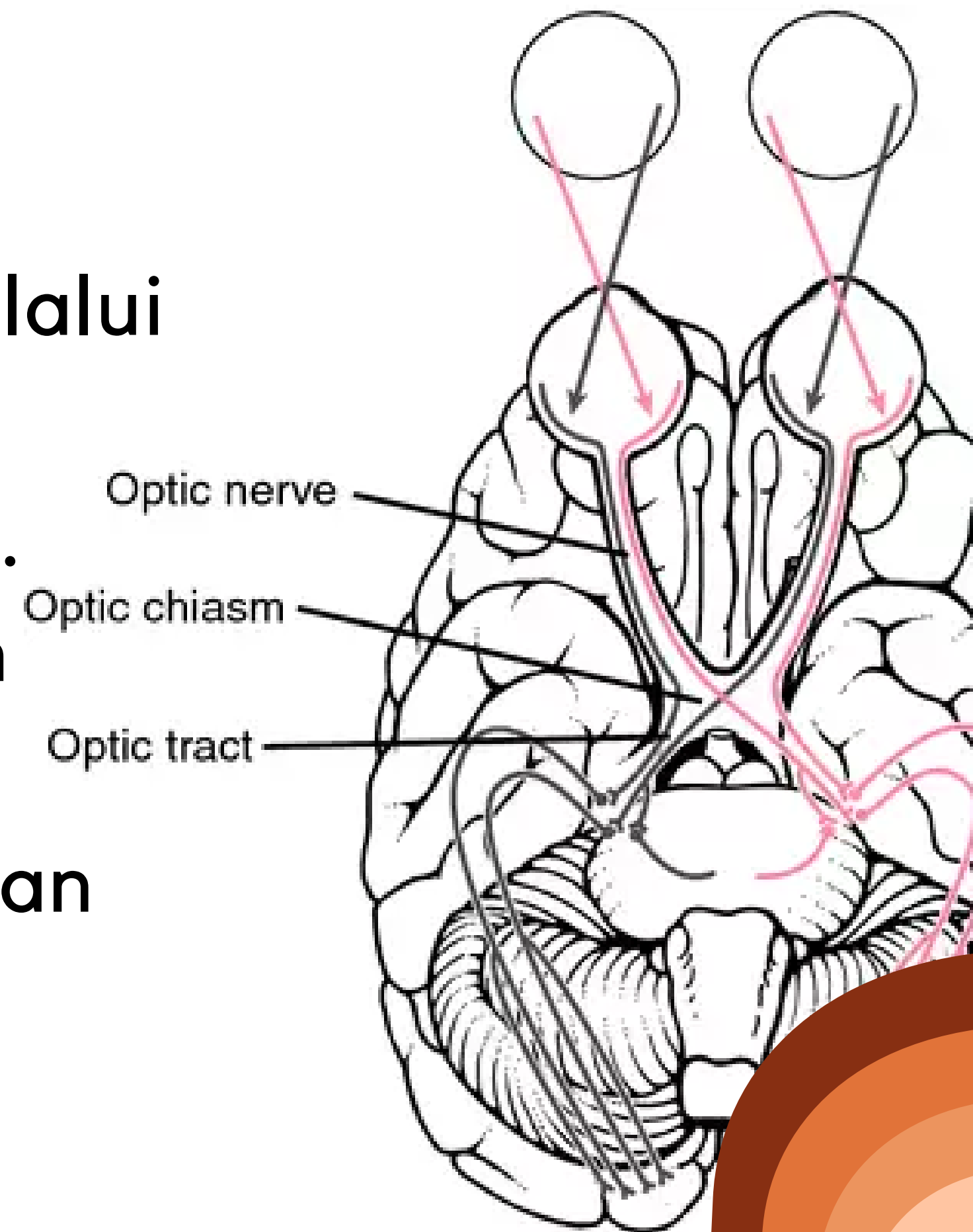
SUPRACHIASMATIC NUCLEUS


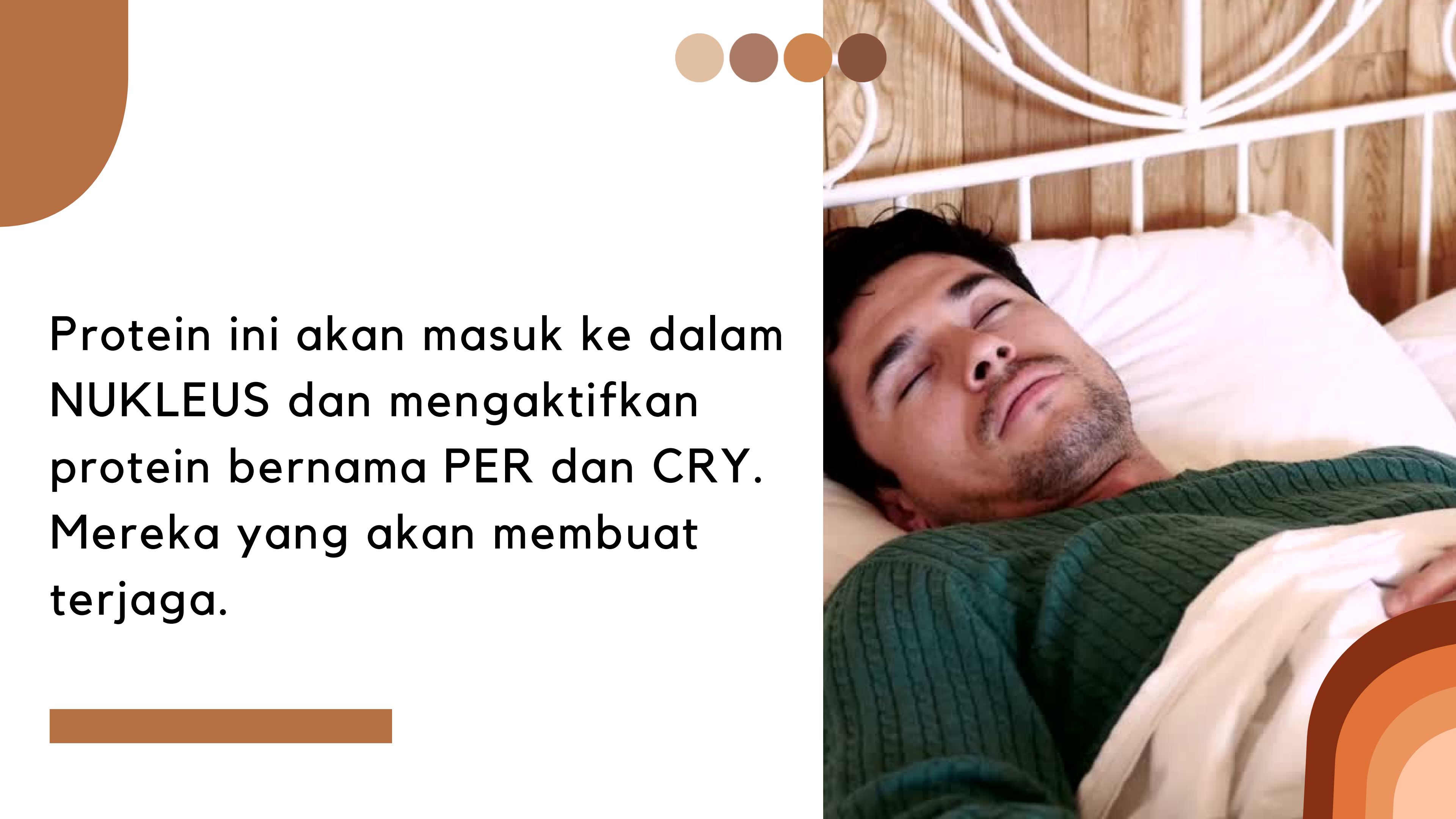





SCN akan mengirim rangsangan melalui retina mata. Cahaya itu akan menghambat produksi MELATONIN.

Aktivasi ini akan mengaktifkan gen bernama CLOCK (CIRCADIAN Locomotor Output Cycles Kaput), dan BMAL1.



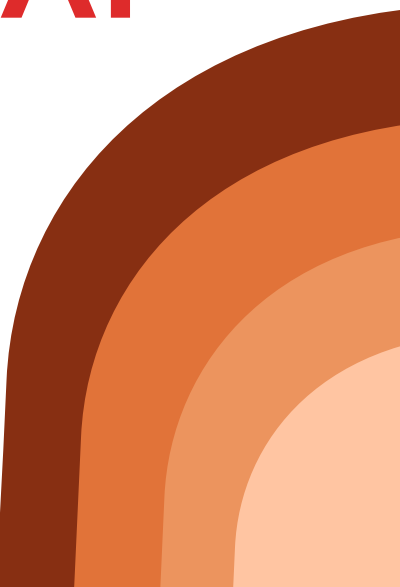


Protein ini akan masuk ke dalam NUKLEUS dan mengaktifkan protein bernama PER dan CRY. Mereka yang akan membuat terjaga.

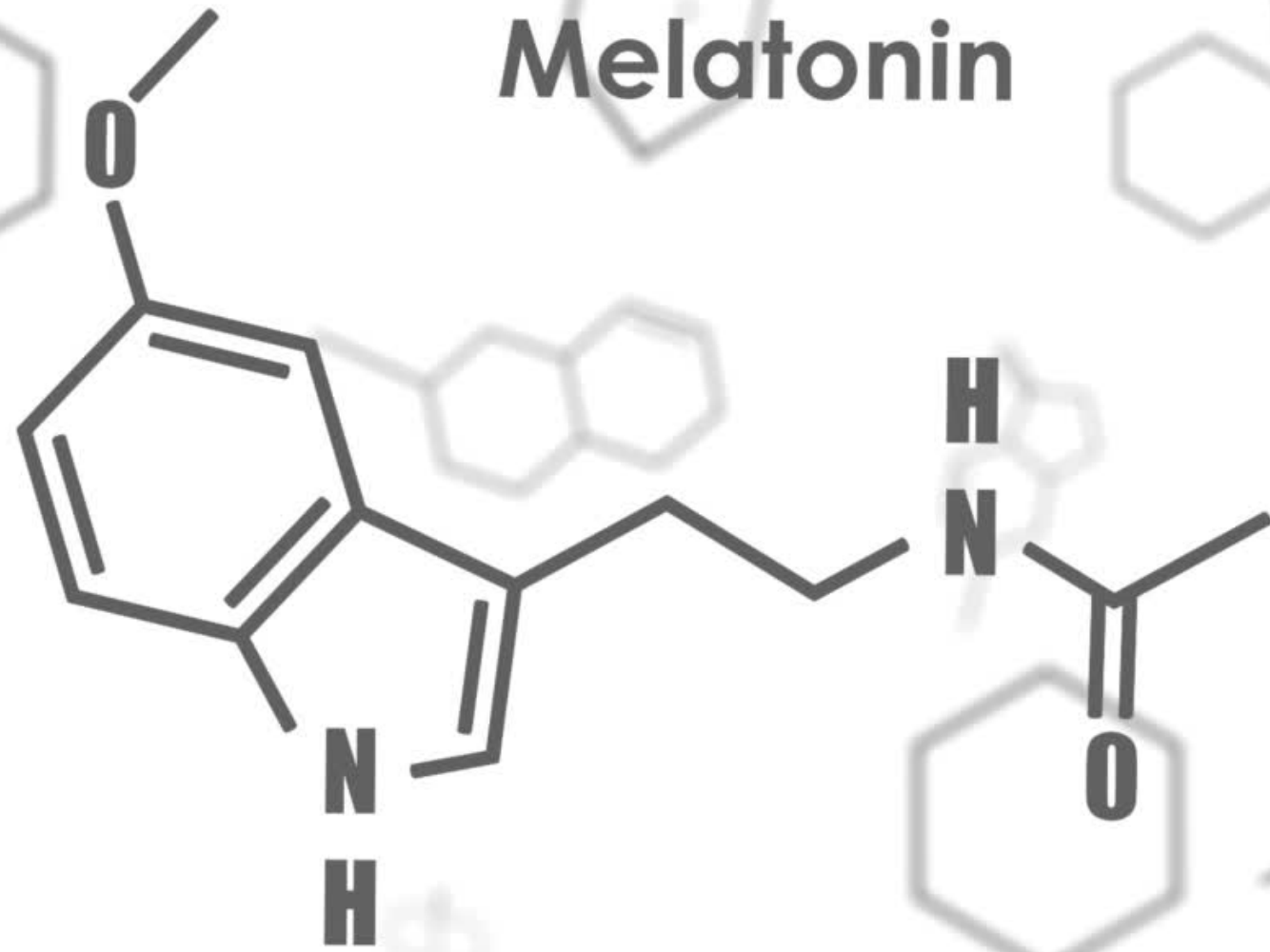




Dua protein ini merka akan mengaktifkan sistem **SARAF SIMPATIK.**



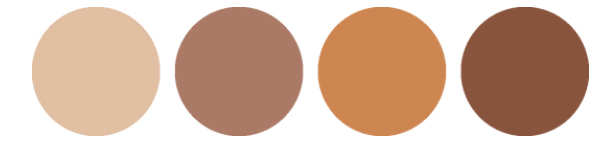
Melatonin



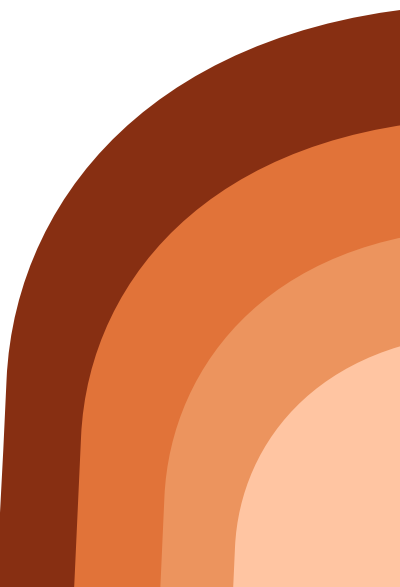
Mendekati senja, kedua protein ini berkurang, dan sebagai gantinya melatonin kembali dihasilkan.

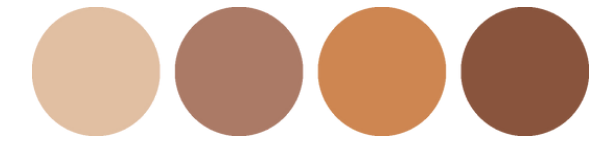
Variasi tekanan darah merupakan terbaikk pengaruh RITME SIRKADIAN.



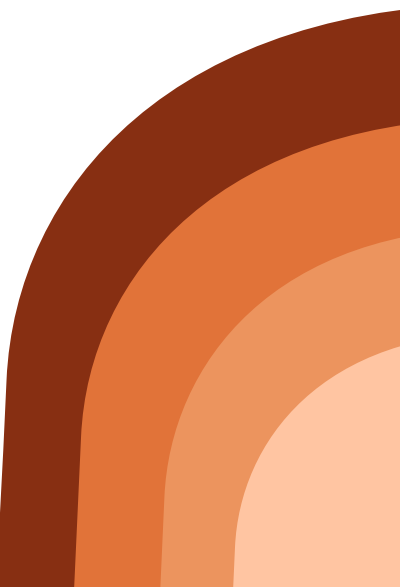


Tekanan darah dan laju jantung individu normal dan individu HIPERTENSIF primer menurun di malam hari, dan meningkat di pagi hari yang seiring pula dengan aktivitas.





tekanan darah
denyut jantung



RITME INI berkaitan dengan meningkatnya **NEUROTRANSMITTER ADRENALIN.** Aktivasi ADRENALIN ini akan mengaktifkan **SISTEM RAAS,** menciutkan tekanan darah dan **AUTOMASI DETAK** jantung.



Di ginjal

Angiotensinogen

Renin

ADRENAL/EPINEFRIN

Di Paru2

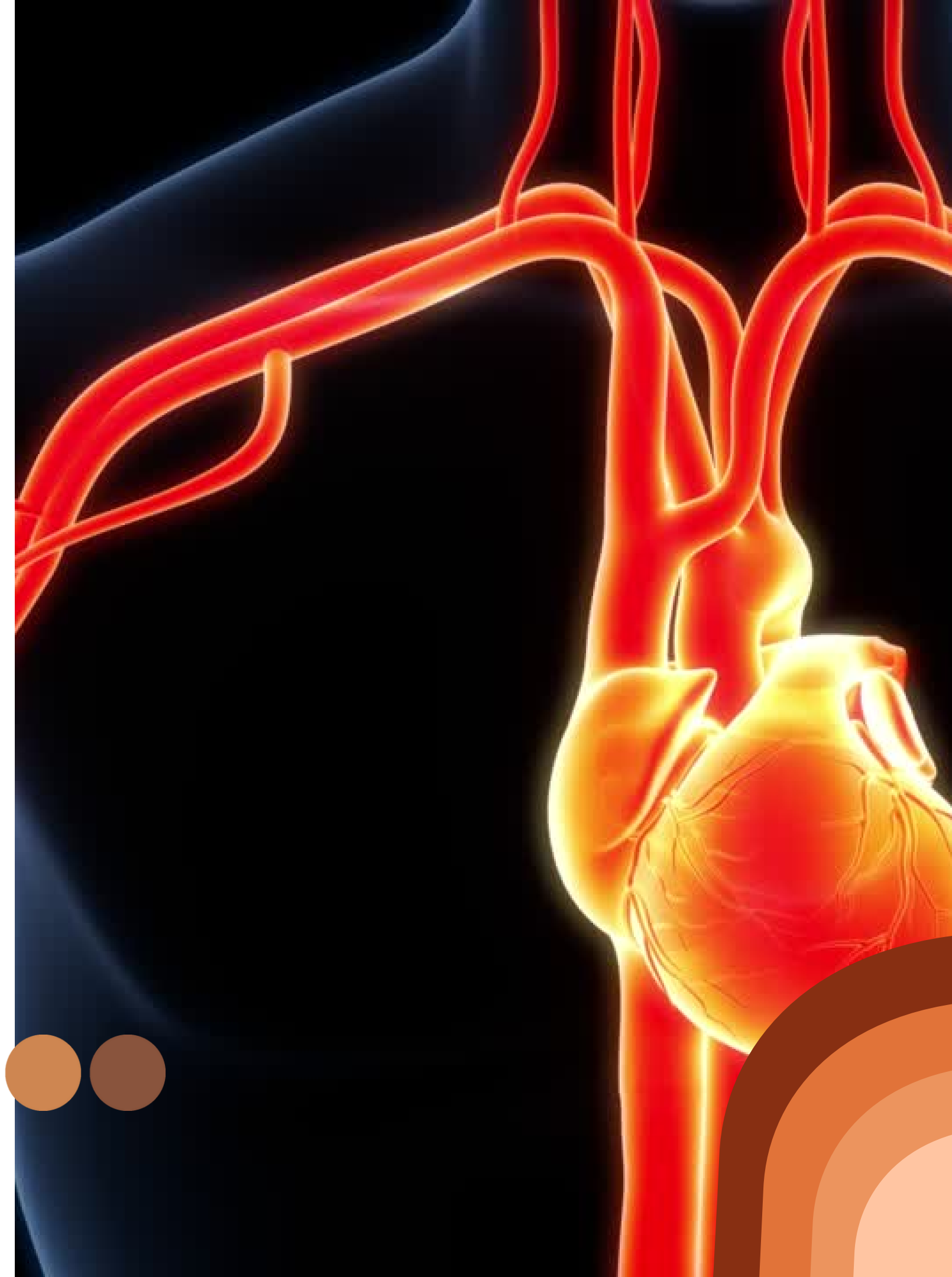
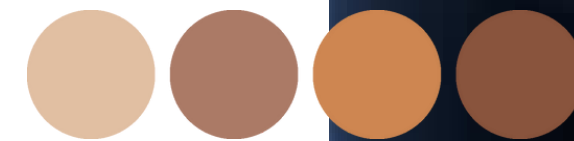
Angiotensin 1

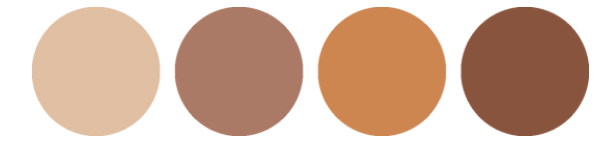
ACE

Angiotensin 2

Di Ginjal

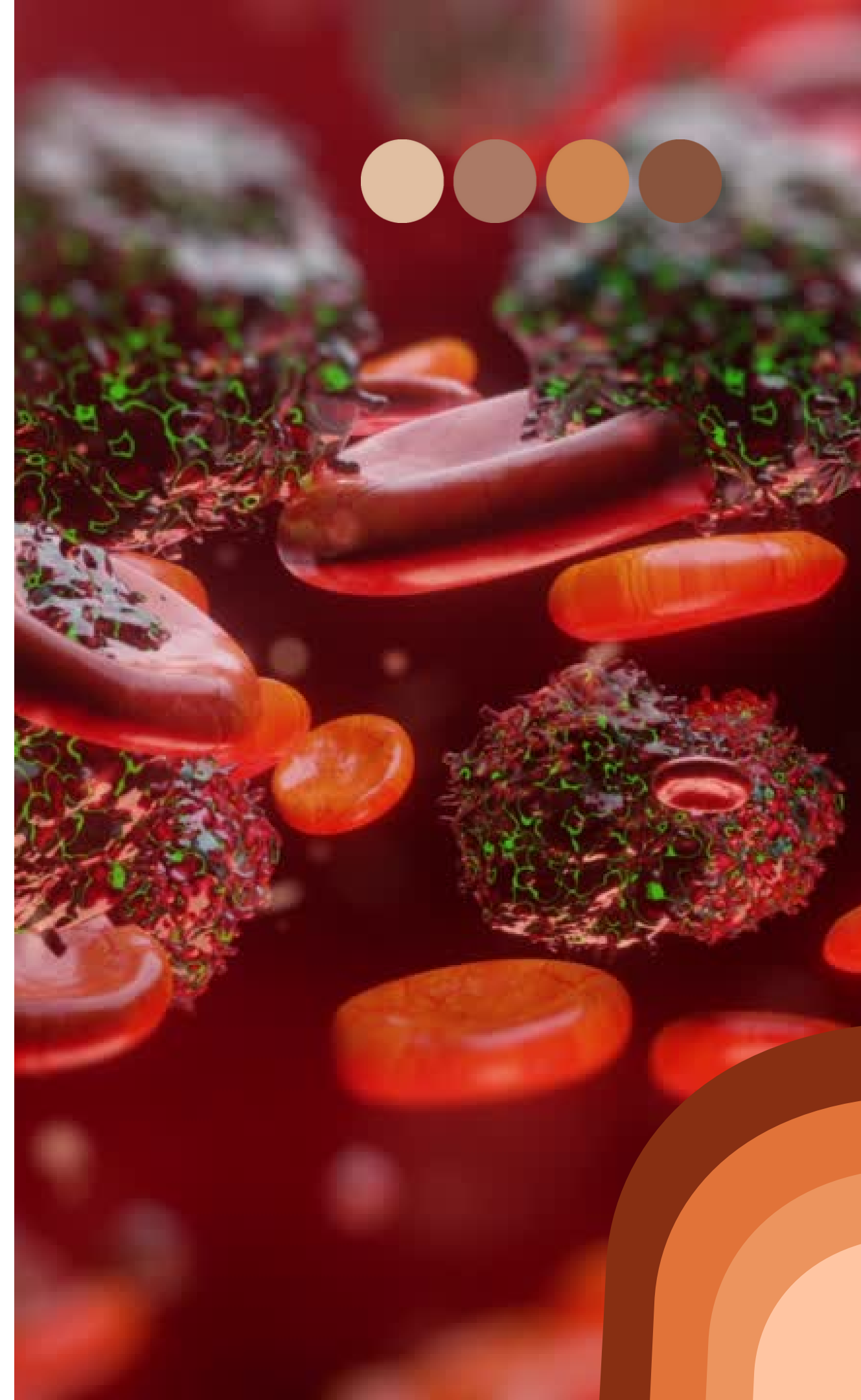
Aldosteron

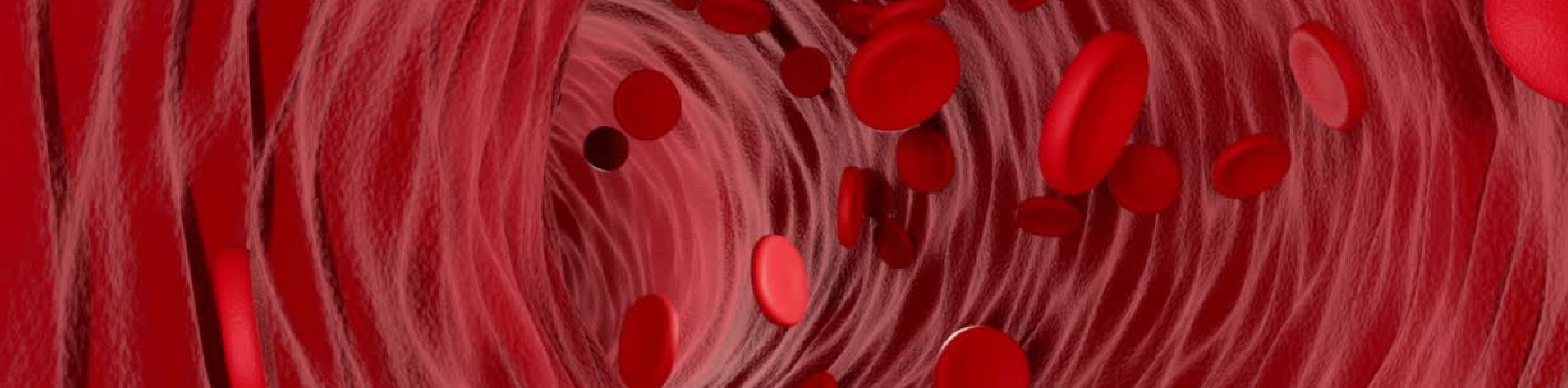




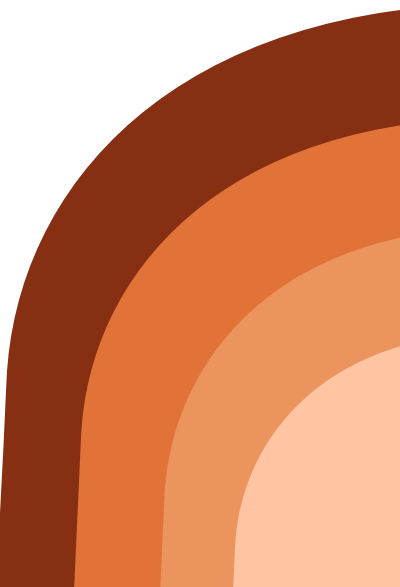
Tekanan darah akan mencapai puncaknya menjelang siang hari (zuhur), dan menurun setelah pukul 8 malam - jam 2 pagi.

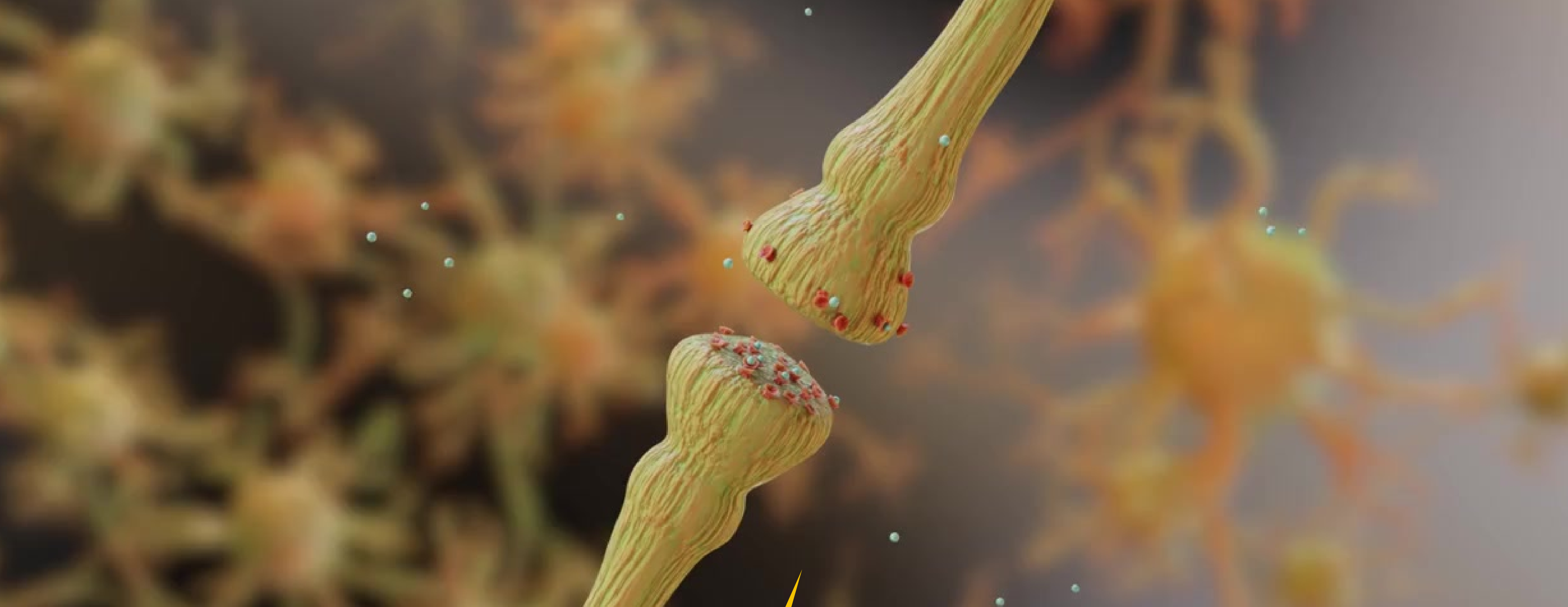
Aktivitas fibrinolitik juga berkurang di pagi hari; itulah kenapa pada waktu itu **TROMBUS** cenderung terbentuk dan meningkatkan angka kejadian **STROKE** dan serangan jantung.





3-4 jam setelah bangun kadar **NITRIK OKSIDA** meningkat (gas yang melapangkan pembuluh darah menurun). Inilah yang menyeimbangkan kenaikan tekanan darah tadi.



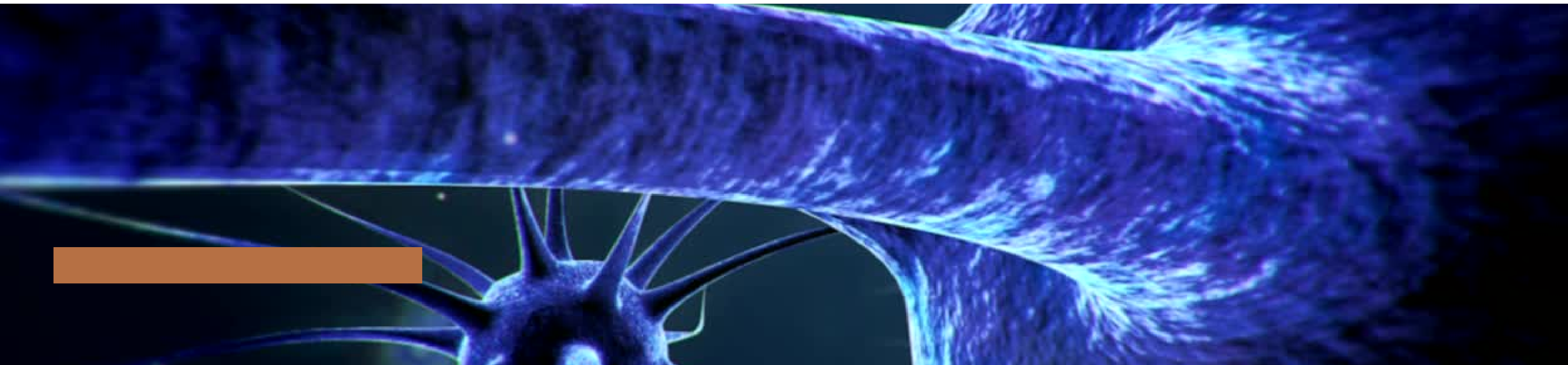


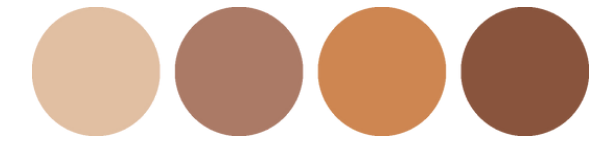
efinefrin **vs** asetilkolin



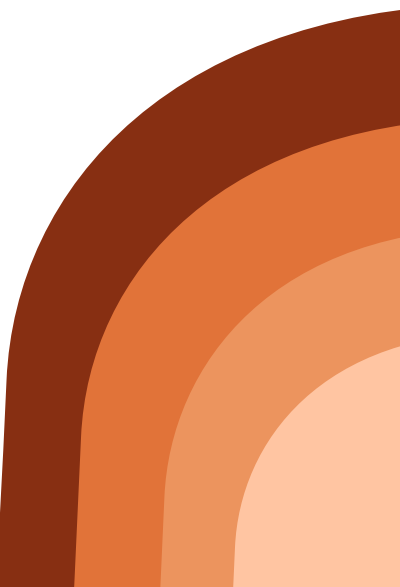


**SEBALIKNYA, pada malam hari akan
DIAKTIFKAN SARAF parasimpatis:
dikeluarkan SENYAWA LAWAN ADRENAIN:
ASETIL KOLIN.**





Pada 20% POPULASI, penurunan tekanan darah ini terjadi; umumnya pada usia DIBAWAH 55 tahun.





HIPERTENSI

DIPPERS: individu yang tekanan darahnya menurun pada malam hari (55 tahun).

Non dippers: tekanan darah tidak menurun pada malam hari.

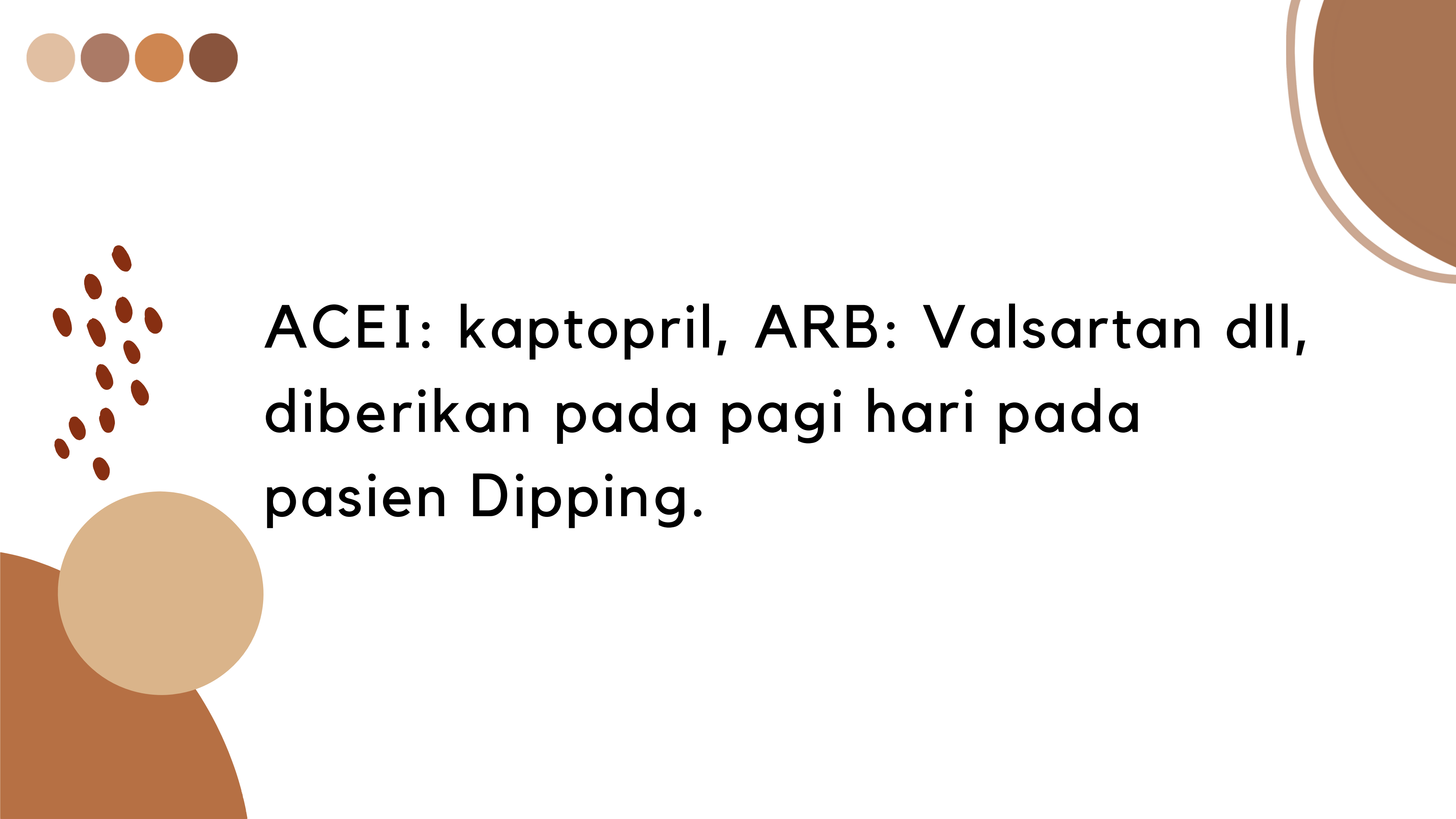


Hipertensi DIPPING, MINUM
dimalam hari, sedangkan


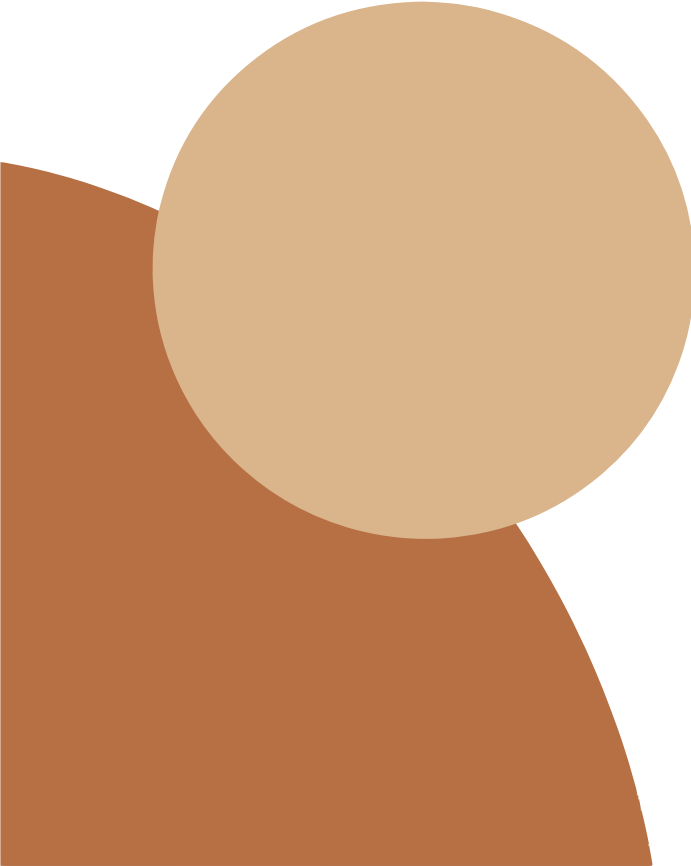
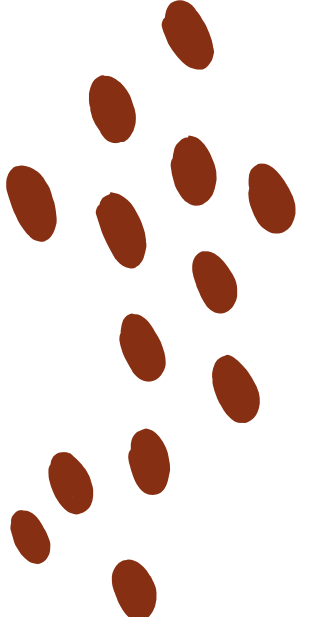
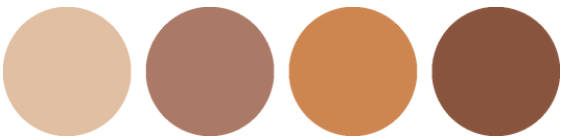
NON DIPPING, $\frac{2}{3}$ dosisnya di
Pagi hari, dan $\frac{1}{3}$ nya di malam hari.



**Beta blocker: diberikan di pagi hari,
karena kadar katekolamin meningkat
di jam 6-12 am.**



ACEI: kaptopril, ARB: Valsartan dll,
diberikan pada pagi hari pada
pasien Dipping.



**ACEI: kaptopril, ARB: Valsartan dll,
diberikan pada malam hari pada
pasien Non-dipping.**

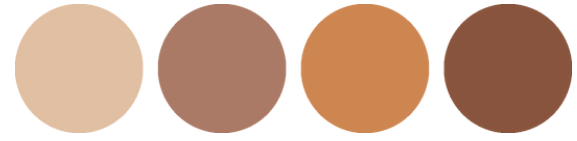


Calcium channel blocker: waktu paruh yang panjang memungkinkan diberikan sepanjang 24 jam,



HIPERTENSI

Pembentukan KOLESTEROL di
hati meningkat pada senja hari
dan pada malam hari.



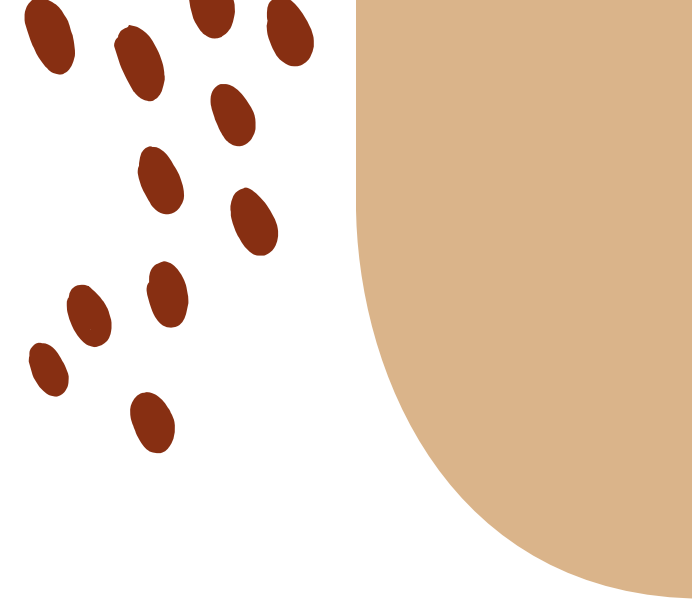
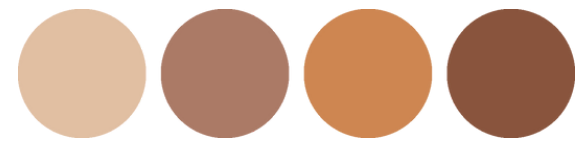
REKOMENDASI

Kronofarmakologi:

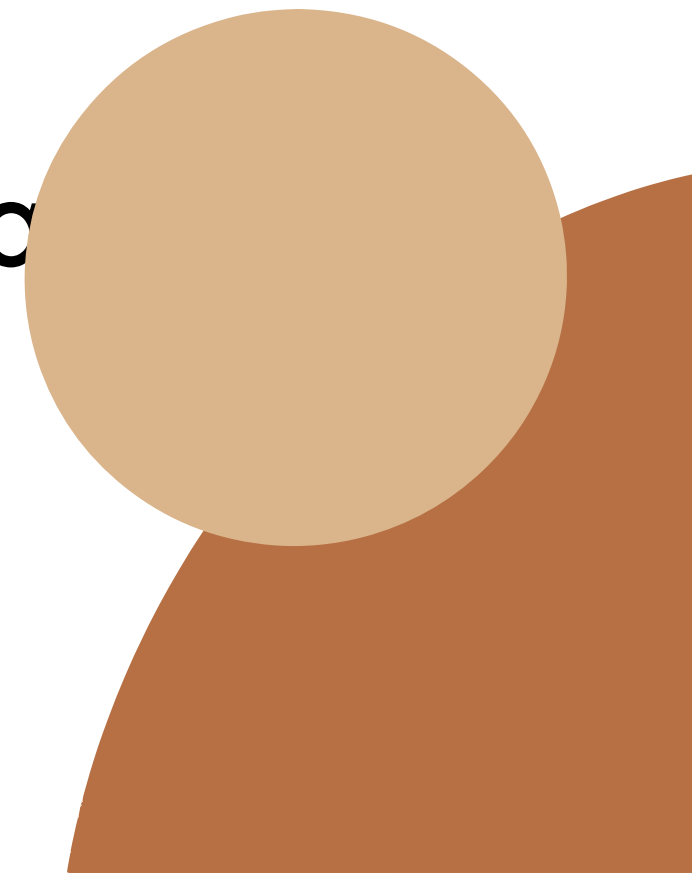
Gunakan **STATIN** di malam hari menjelang tidur. Namun...

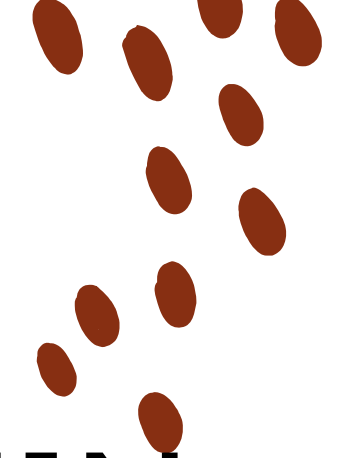
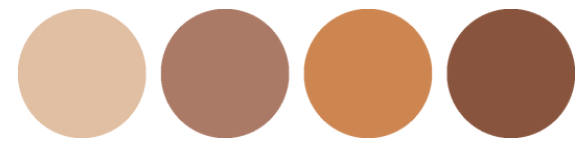
A full moon in a starry night sky above a wooden floor.

STATIN

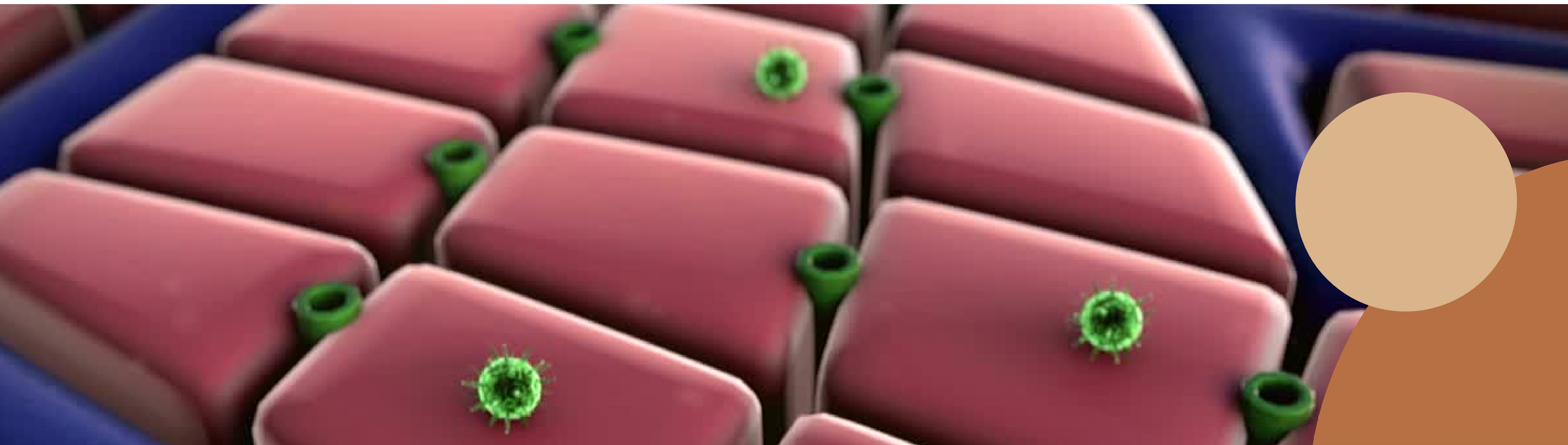


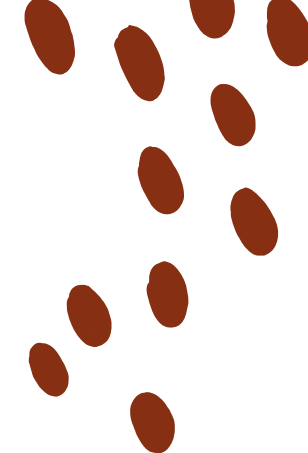
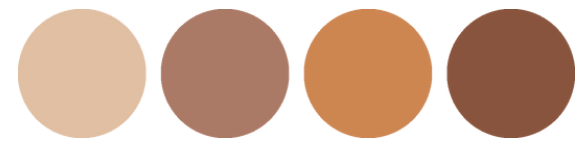
Ini tidak berlaku untuk semua obat STATIN.
SIMVASTATIN ialah PRODRUG, sehingga memerlukan waktu untuk membuatnya aktif.
Waktu paruhnya hanyalah 3 jam, sehingga di tengah malam, kadarnya menurun separuhnya



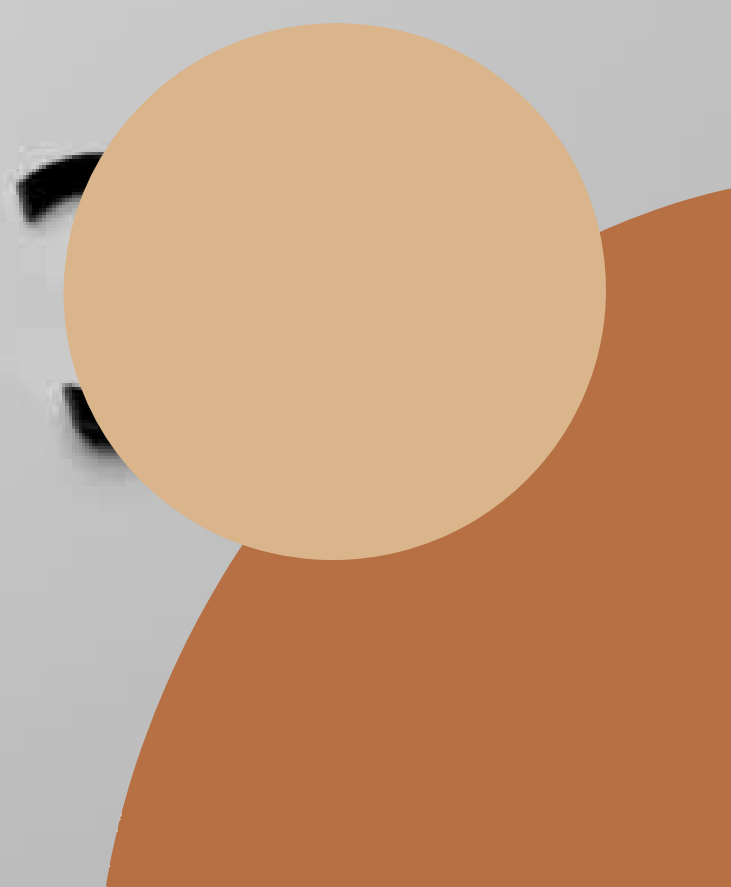


Ini tidak berlaku untuk semua obat **STATIN**.
SIMVASTATIN ialah **PRODRUG**, sehingga memerlukan waktu untuk membuatnya aktif.





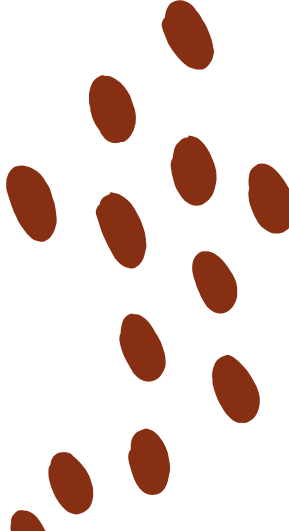
Atorvastatin merupakan obat nyata dan waktu paruh ia dan metabolitnya mencapai 30 jam. So, ia dapat diminum pada jam berapa saja setiap harinya.

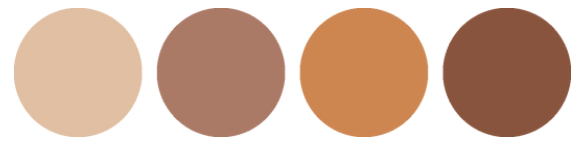




ASMA

Karena meningkatnya ASETILKOLIN di tengah malam, maka serangan asma sering terjadi pada jam 4-6 PAGI. Biasanya juga pada waktu ini, hidung tersumbat.





Rekomendasi:


BERIKAN OBAT ASMA di pagi hari.






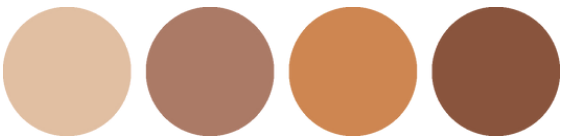
TUKAK LAMBUNG

KARENA ASETILkolin
meningkat di malam
HARI, MAKA sekresi
asam meningkat pada
waktu ini.

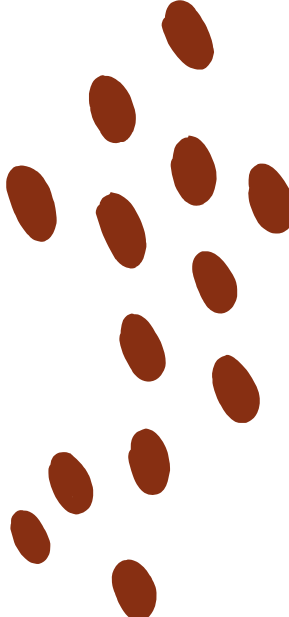


ANTAGONIS RESEPTOR HISTAMIN2,
Ranitidin, Cimetidin, Famotidin, diberikan
saat malam hari: sebelum tidur (min. 2 jam
sesudah makan malam).

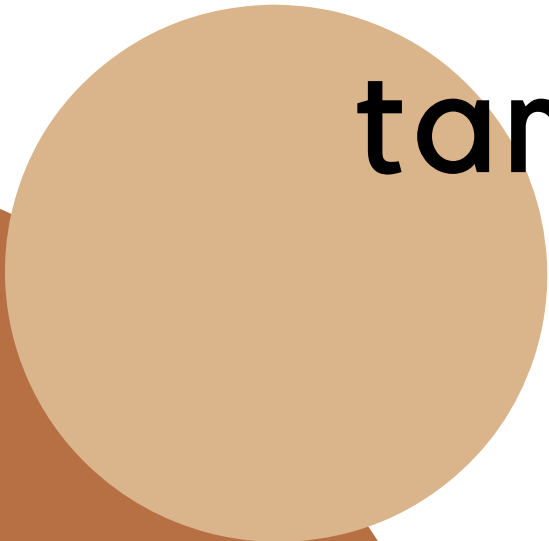




NYERI





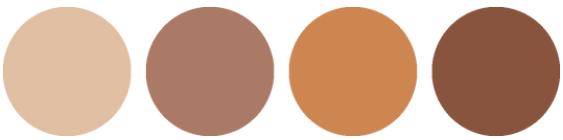
SENSASI nyeri terasa bermakna dari jam 3-8 pagi. Minum antinyeri sesudah makan
SESUDAH MAKAN MALAM, jika diperlukan tambah dosisnya.





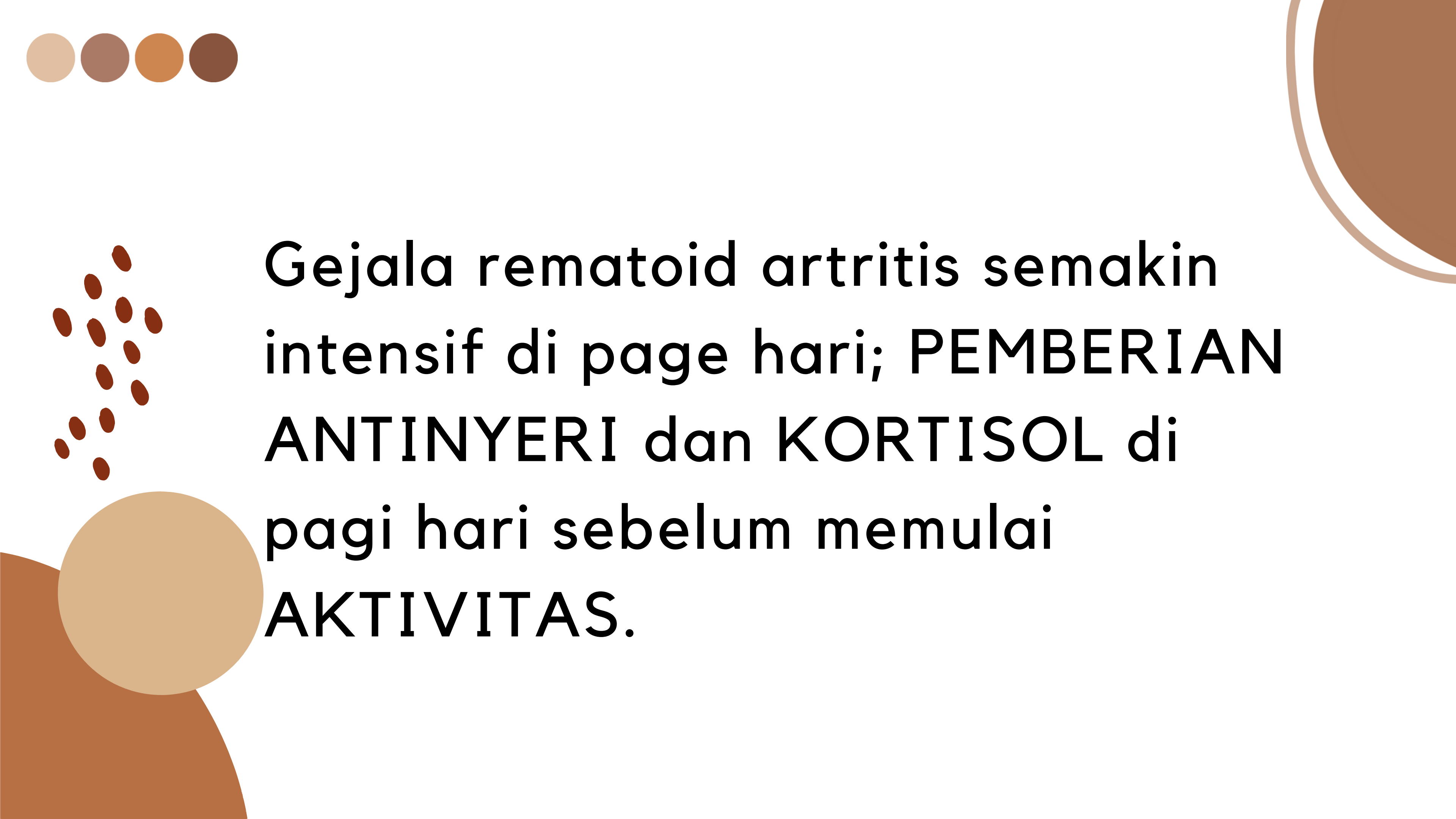
DIABETES

Pada tengah malam, terjadi peningkatan kadar hormon pertumbuhan, dan diikuti oleh hormon KORTISOL. Mereka akan menekan produksi INSULIN.



**Gula darah meningkat di PAGI
HARI (4-8 pagi).**





Gejala rematoid arthritis semakin intensif di pagi hari; **PEMBERIAN ANTINYERI dan KORTISOL di pagi hari sebelum memulai AKTIVITAS.**