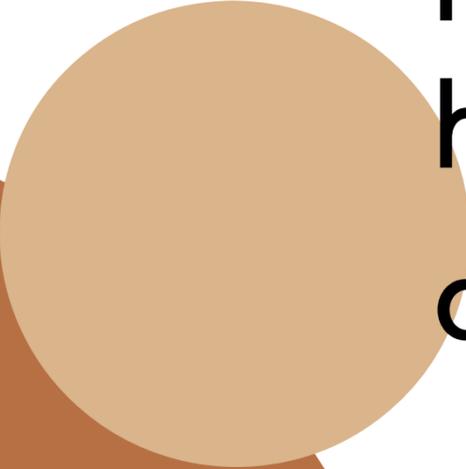
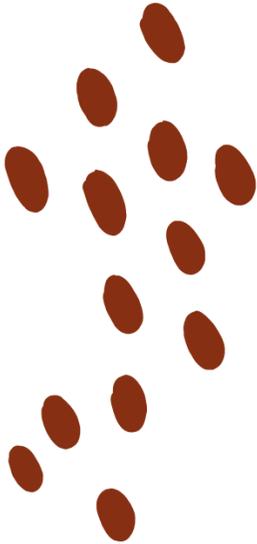
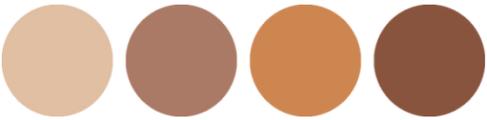




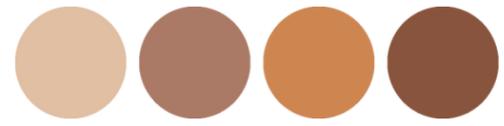
# Pemahaman Konsep Kronofarmakologi untuk meningkatkan efek terapi

**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:

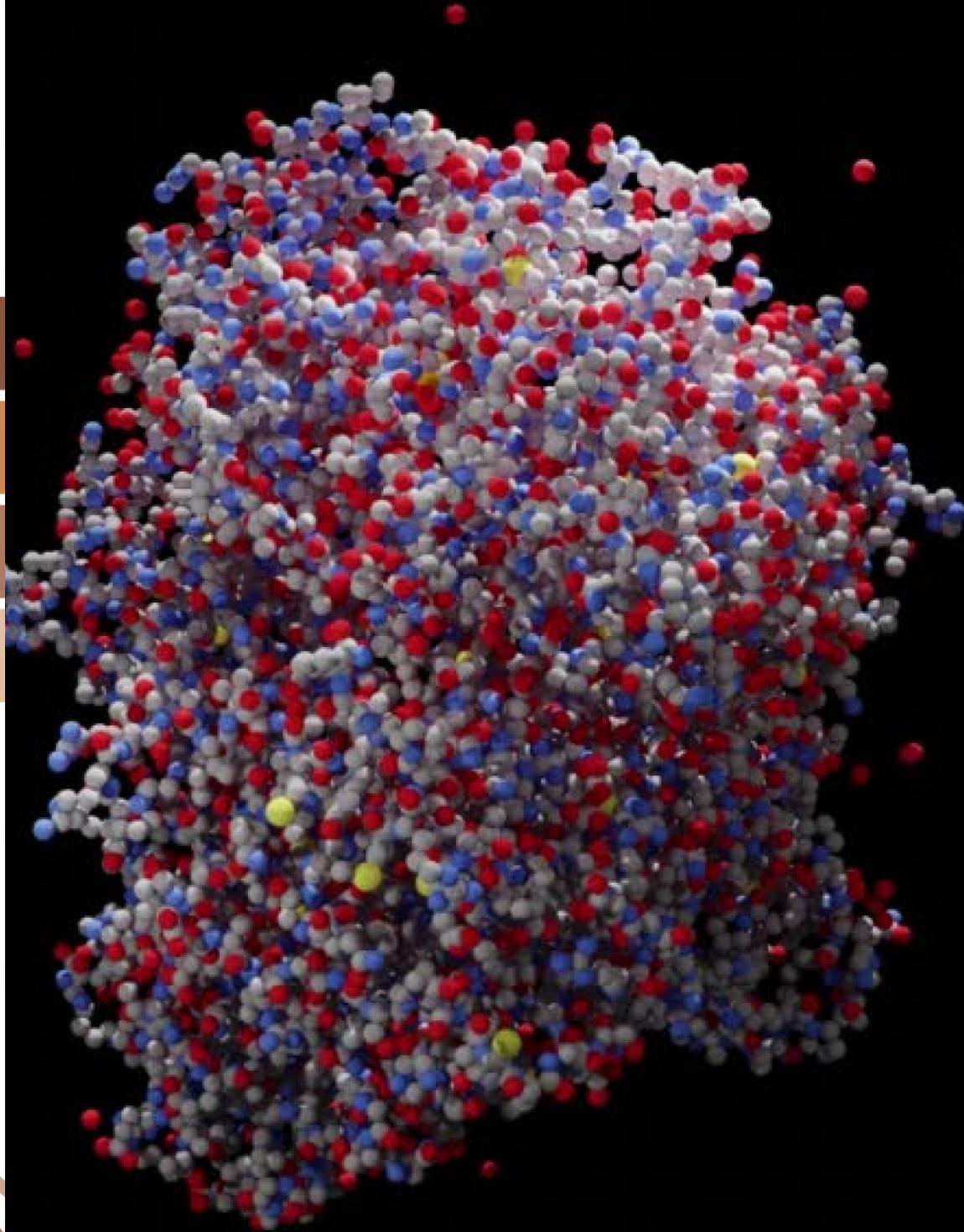
- JENIS KELAMIN, Penyakit penyerta,
- Kondisi istimewa, KEHAMILAN, MENYUSUI
- dan KELOMPOK usia yang ekstrim: BAYI, ANAK atau LANSIA,
- Poli farmasi





# Kenapa demikian?

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

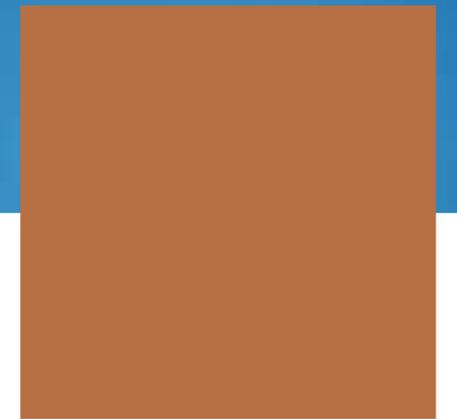


Hamper 98% obat  
bekerja pada **PROTEIN  
ENDOGEN.**

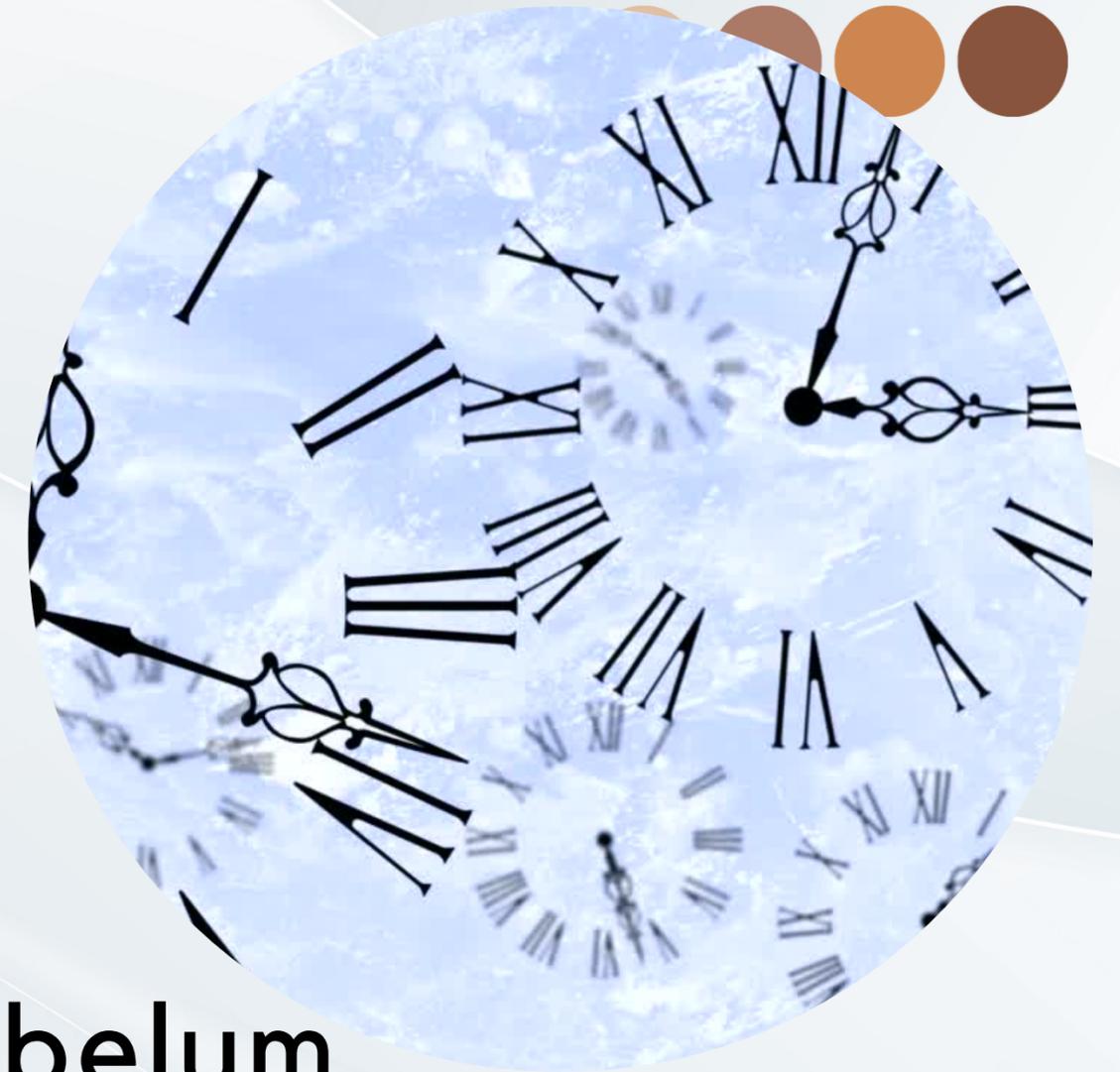


# Protein Endogen

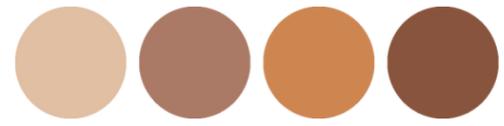
- RESEPTOR
- ENZIM
- TRANSPORTER
- KANAL ION
- FAKTOR TRANSKRIPSI



*But, do you know?*



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



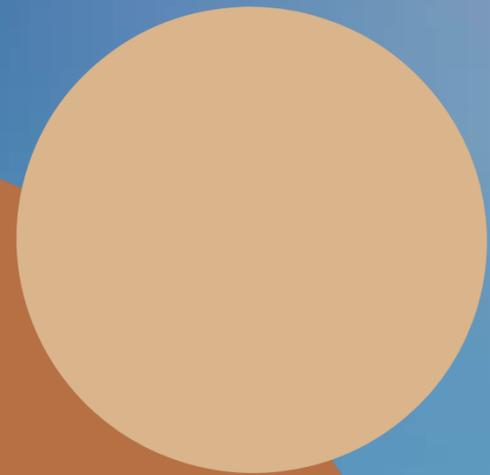
# *What is it?*

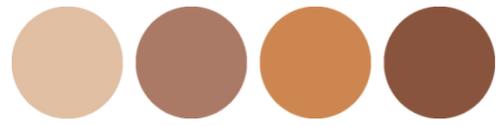
Kronofarmakologi, merupakan cabang ilmu yang mempelajari ritme tubuh, (DALAM HAL INI, RITME PROTEIN ENDOGEN yang ada di dalam tubuh) untuk berinteraksi dengan LIGAN, termasuk dengan obat...



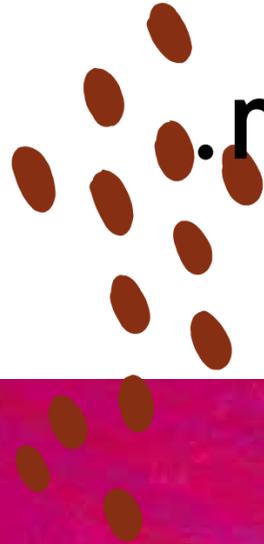


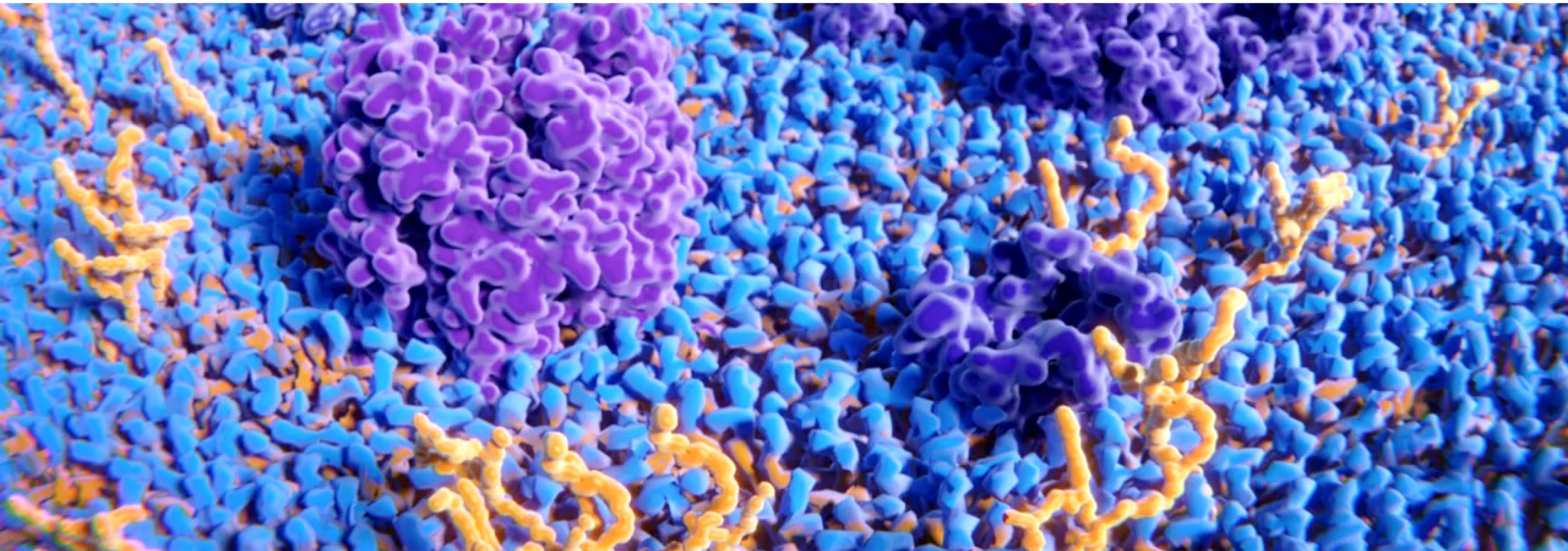
Stimulus eksogen dan endogen akan diantarkan ke otak, dan direspon dengan mengeluarkan neurotransmitter.



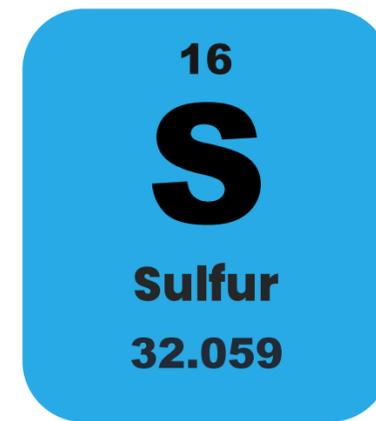
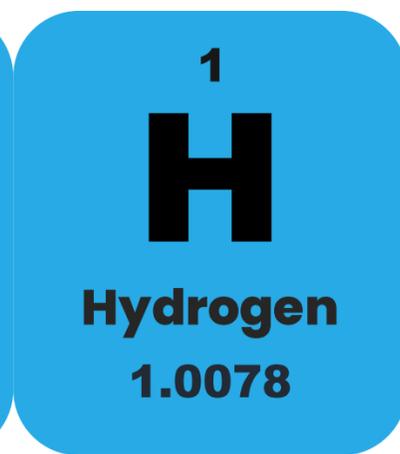
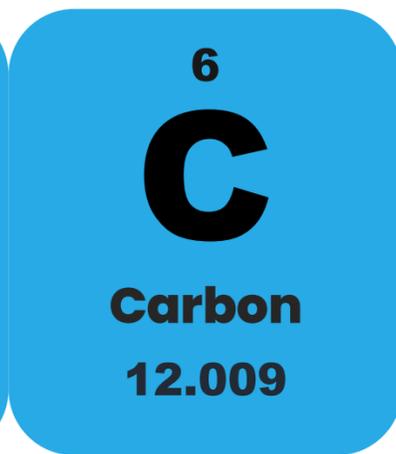
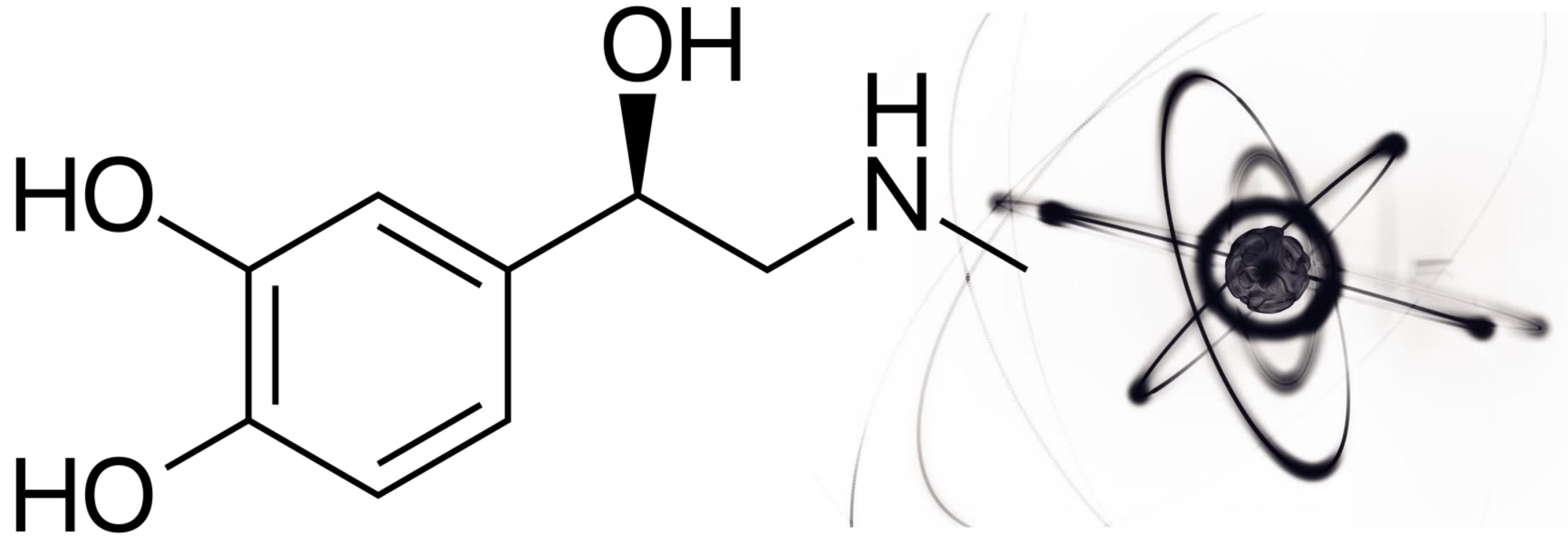


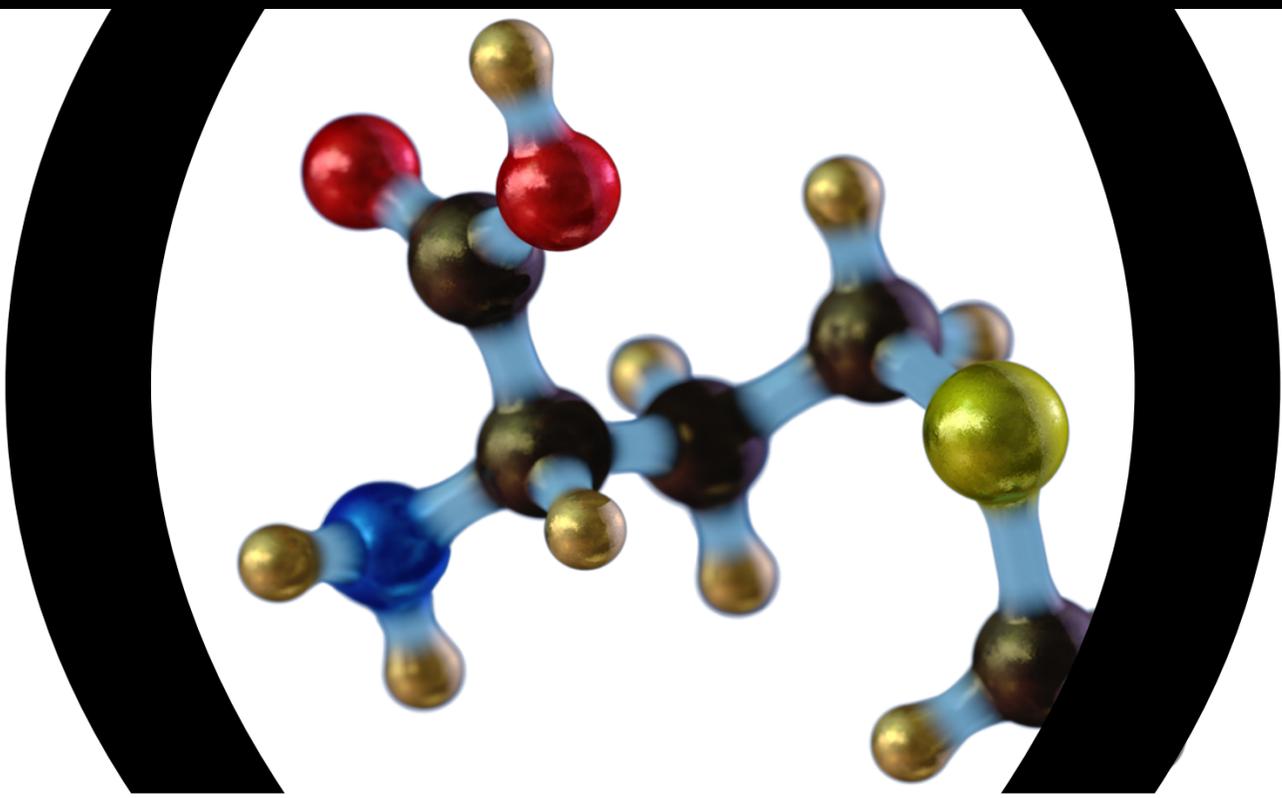
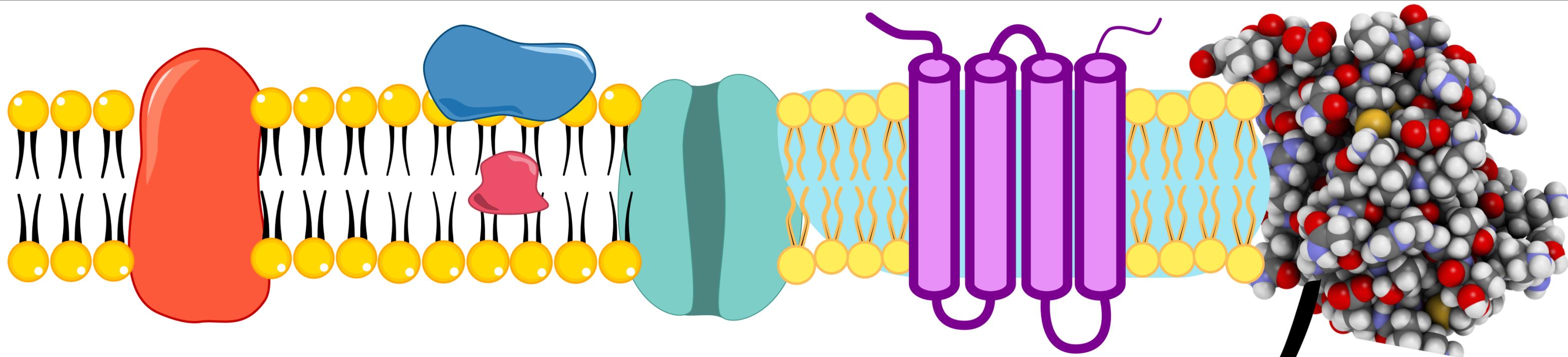
Neurotransmitter akan dihantarkan ke berbagai organ yang bertanggung jawab memberikan respon.





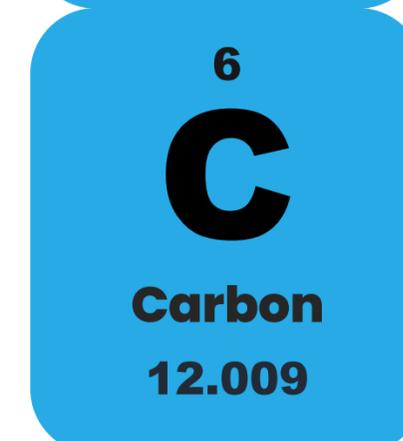
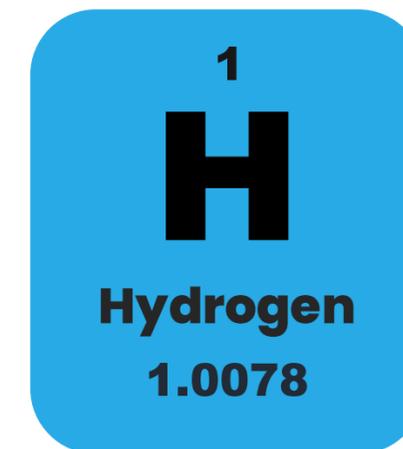
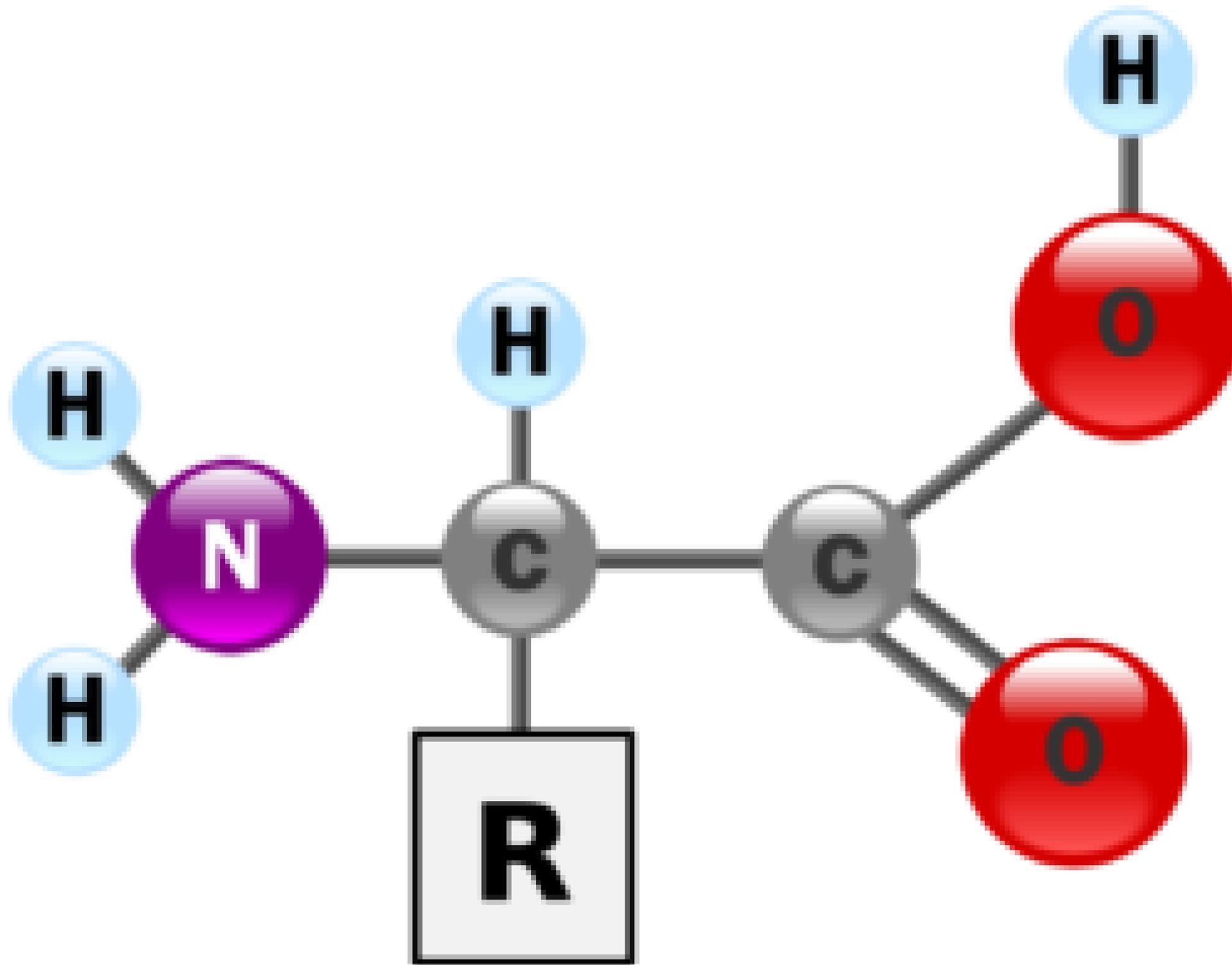
**Neurotransmitter akan berikatan dengan reseptornya di sel dan jaringan yang memiliki receptor yang sesuai.**





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

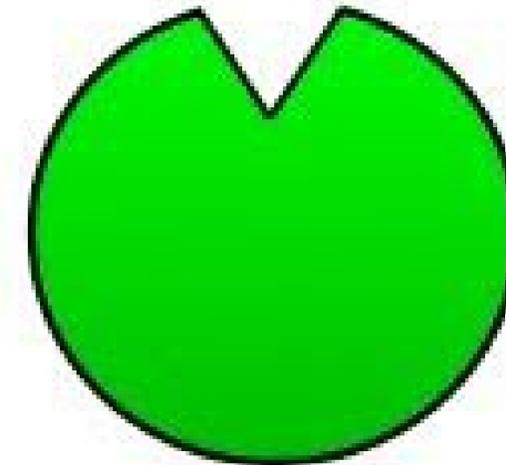
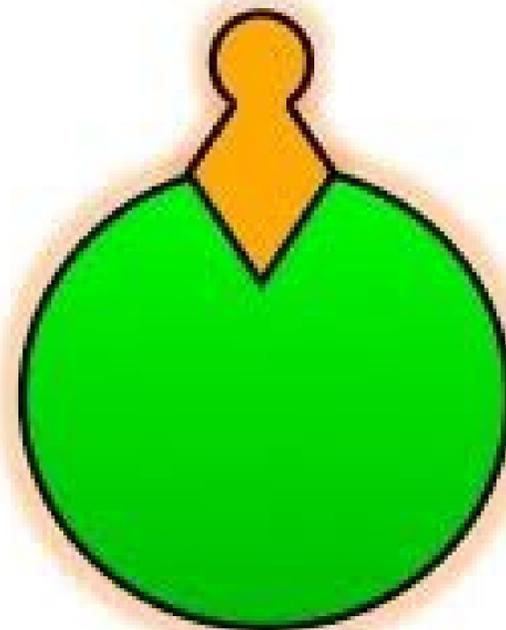
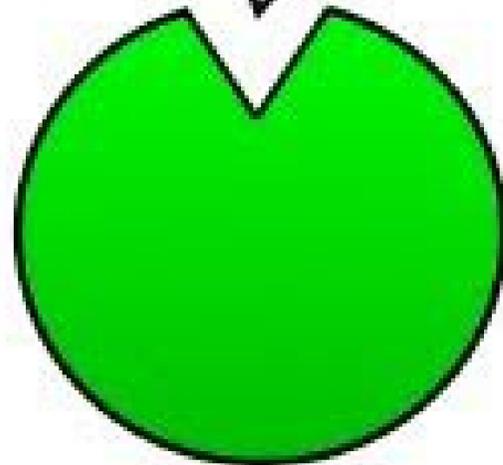
**n**



Substrate



Active Site



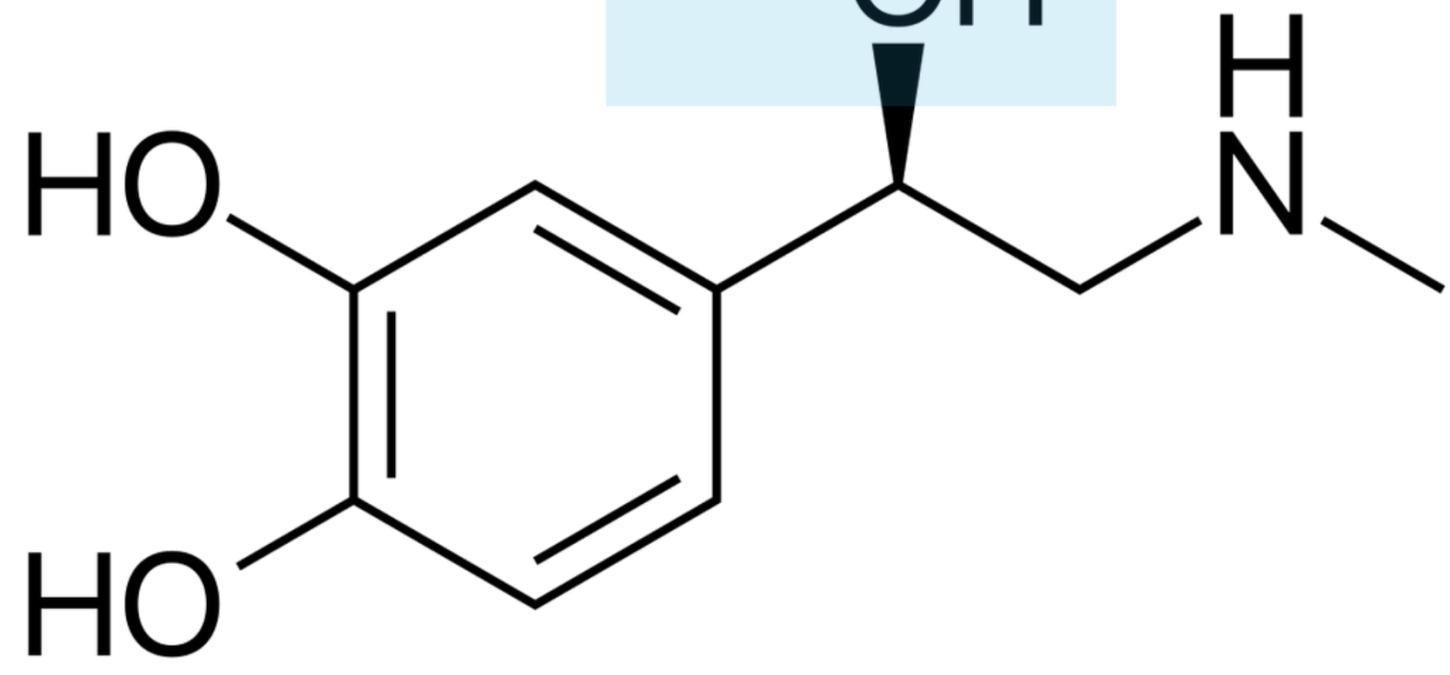
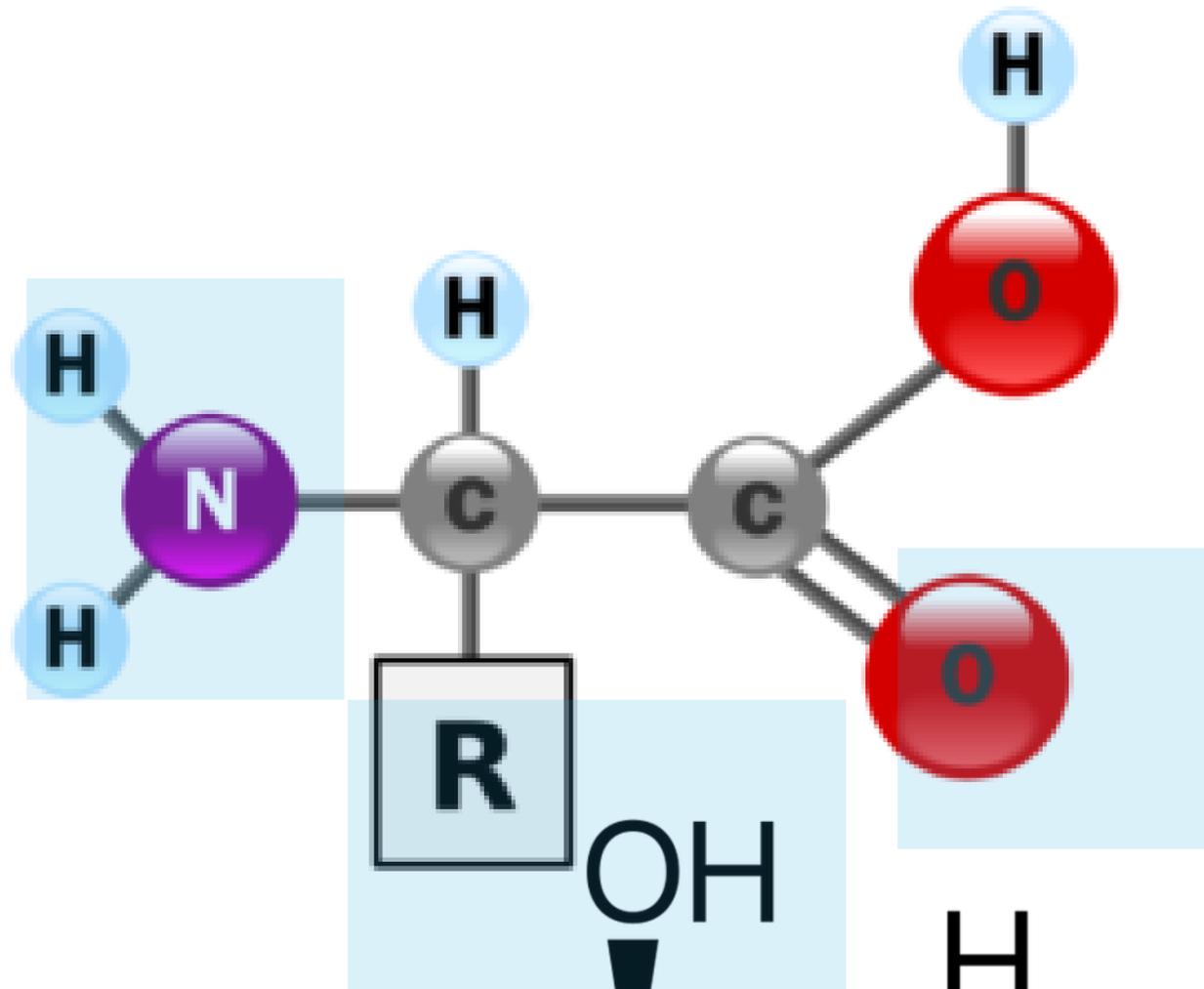
Products



Enzyme

Enzyme

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



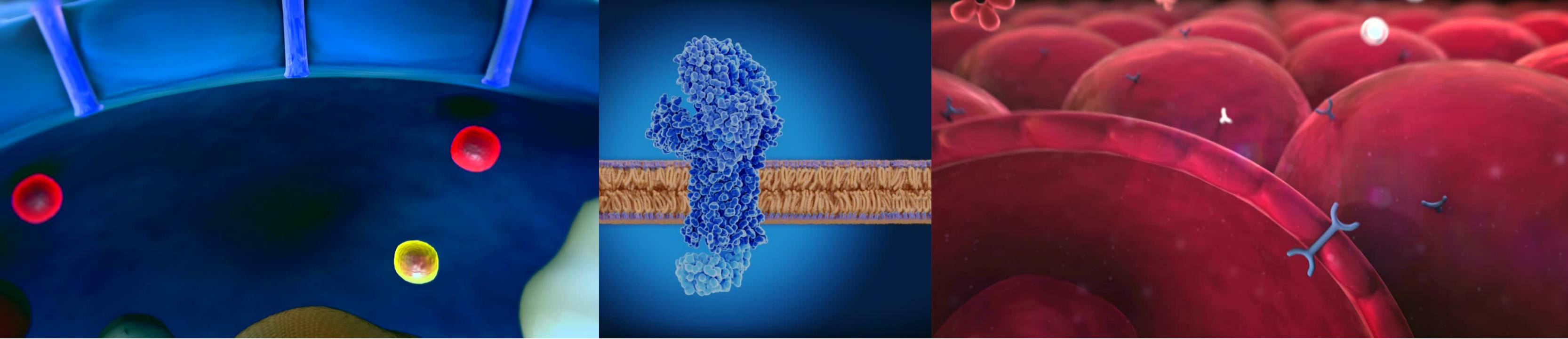
8  
**O**  
Oxygen  
15.999

7  
**N**  
Nitrogen  
14.006

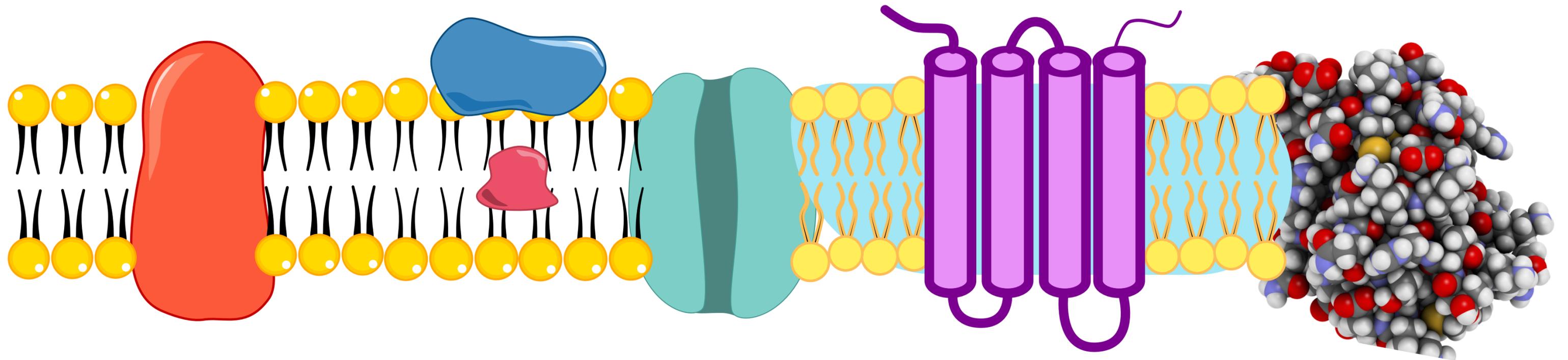
16  
**S**  
Sulfur  
32.059

1  
**H**  
Hydrogen  
1.0078

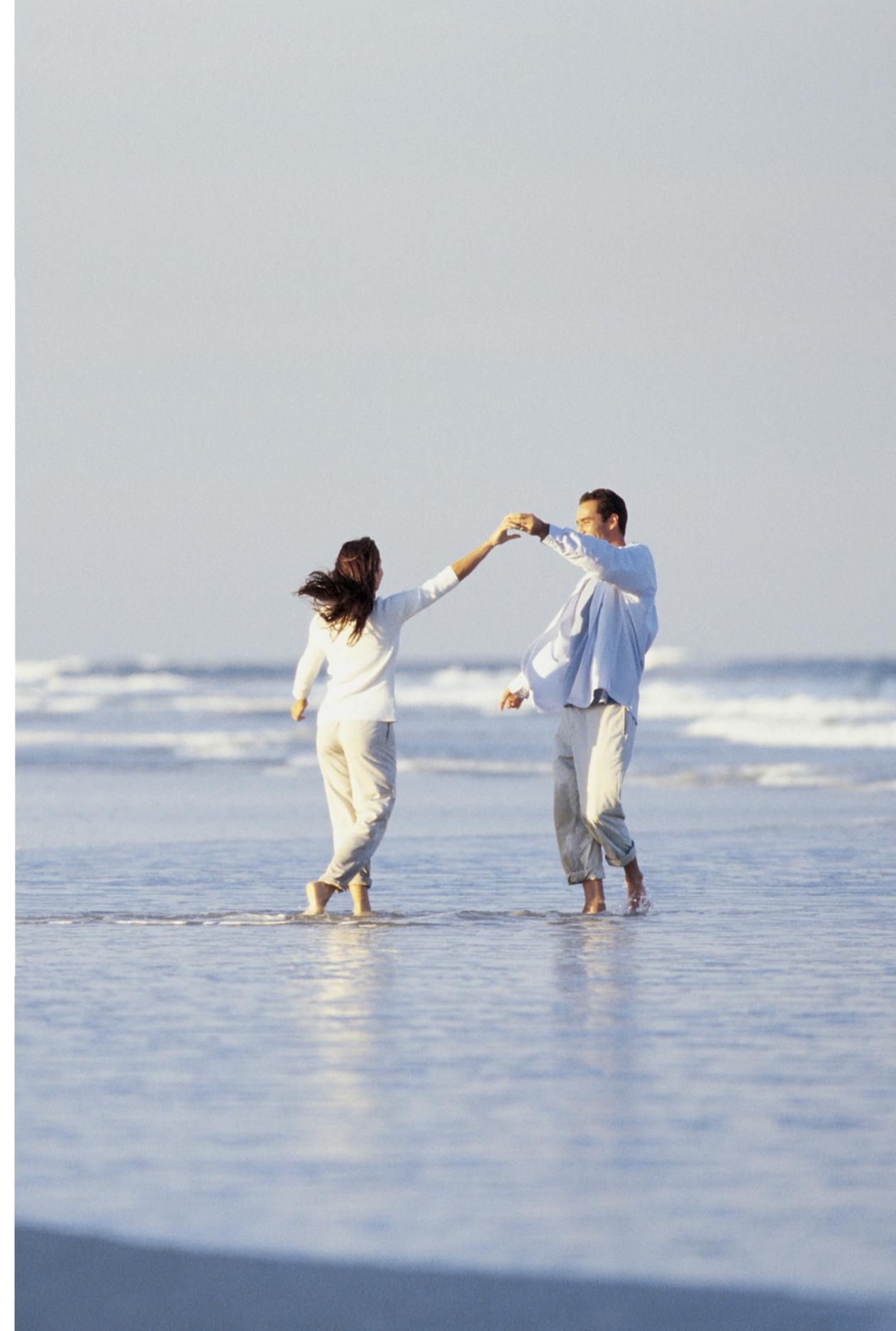
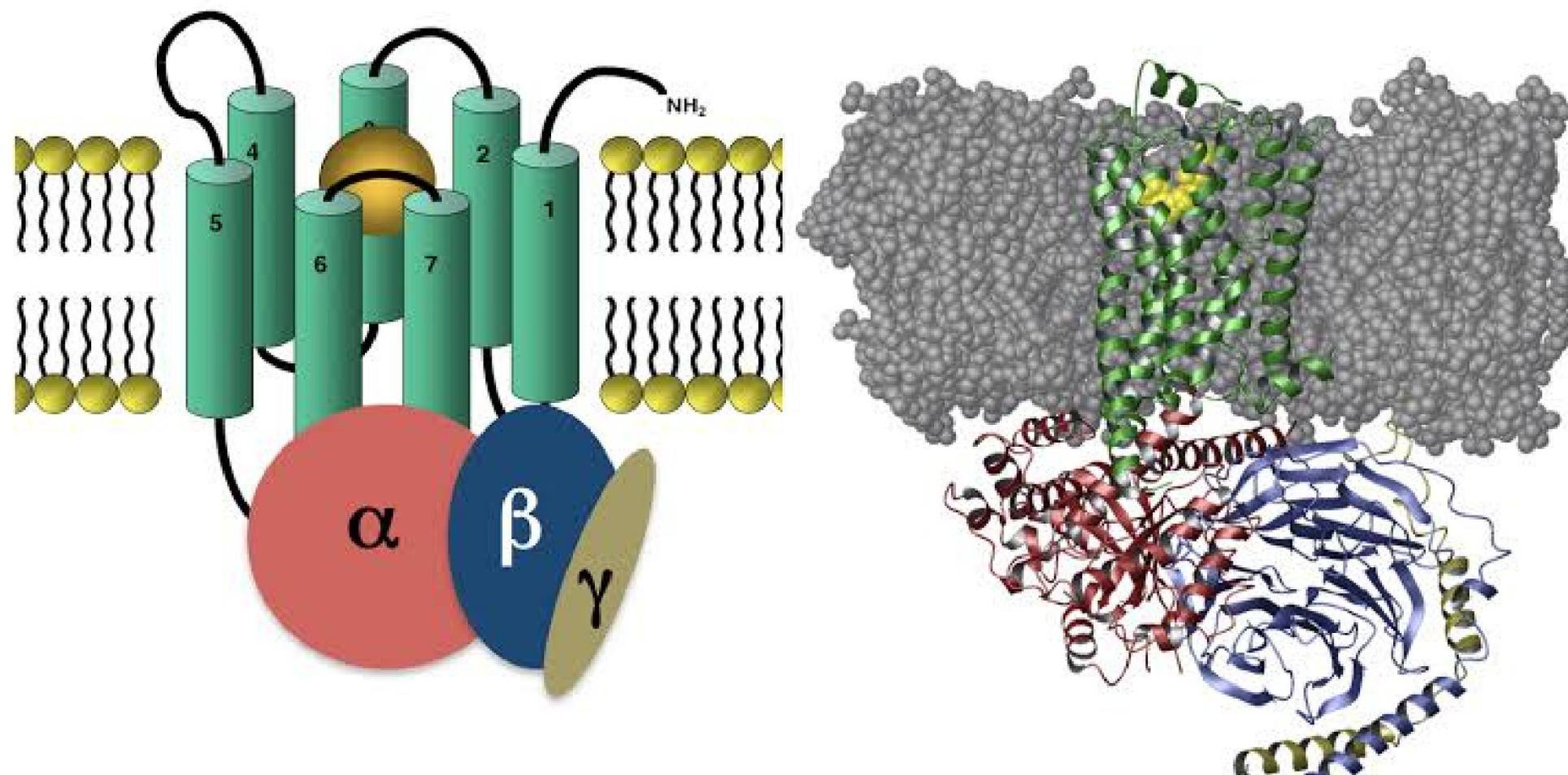
6  
**C**  
Carbon  
12.009

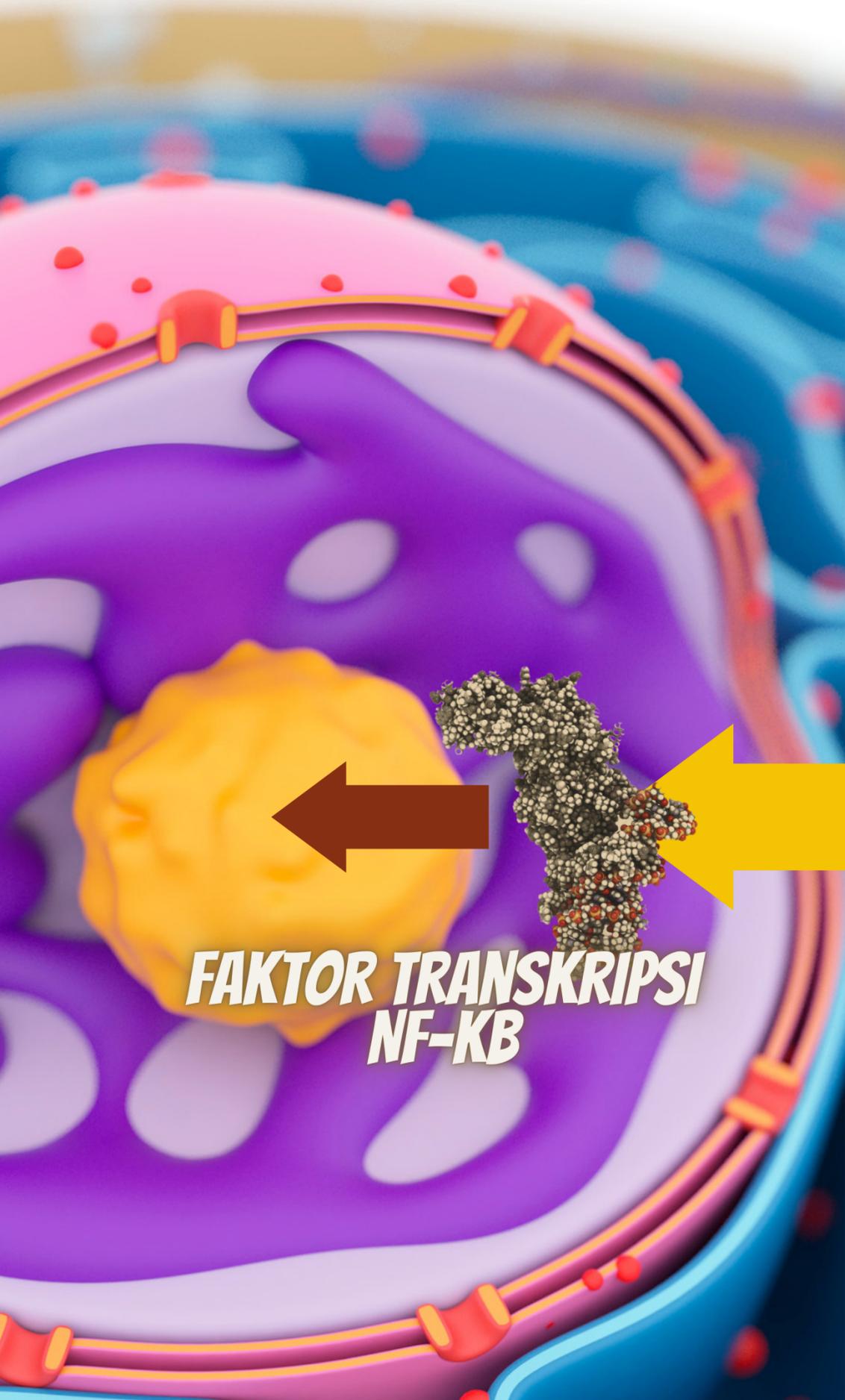


**Begitu neurotransmitter berikatan dengan resptornya, maka akan terjadi perpindahan elektron; terjadi perubahan dan pergeseran anergi ke atom di sebelahnya, mengakibatkan terjadi perubahan konformasi ruang.**

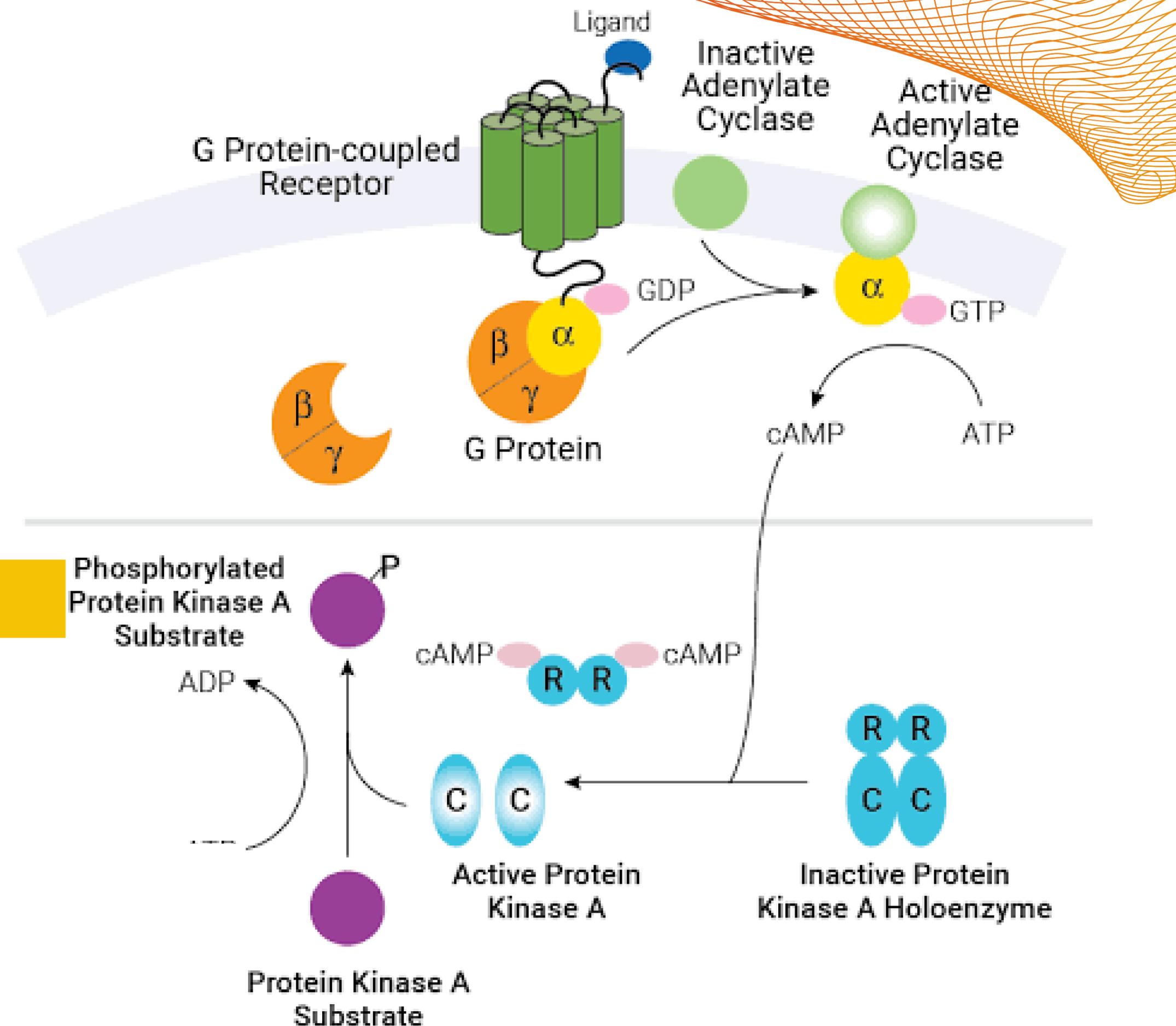


**Reseptor dapat berupa reseptor permukaan, sitoplasma, nukleus, kanal ion; dan paling umum ialah GPCR. ( G-Protein coupled receptor) .**



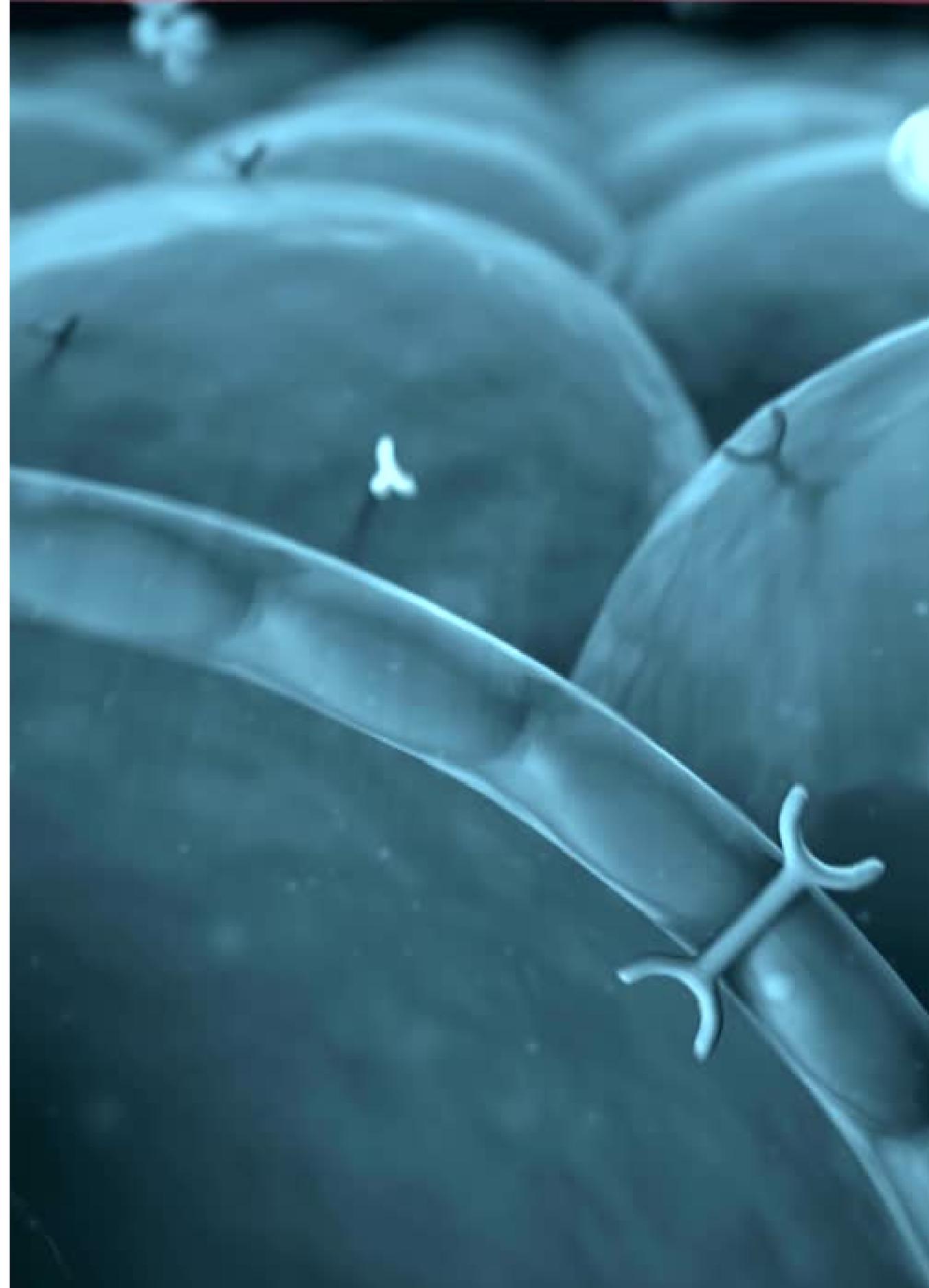


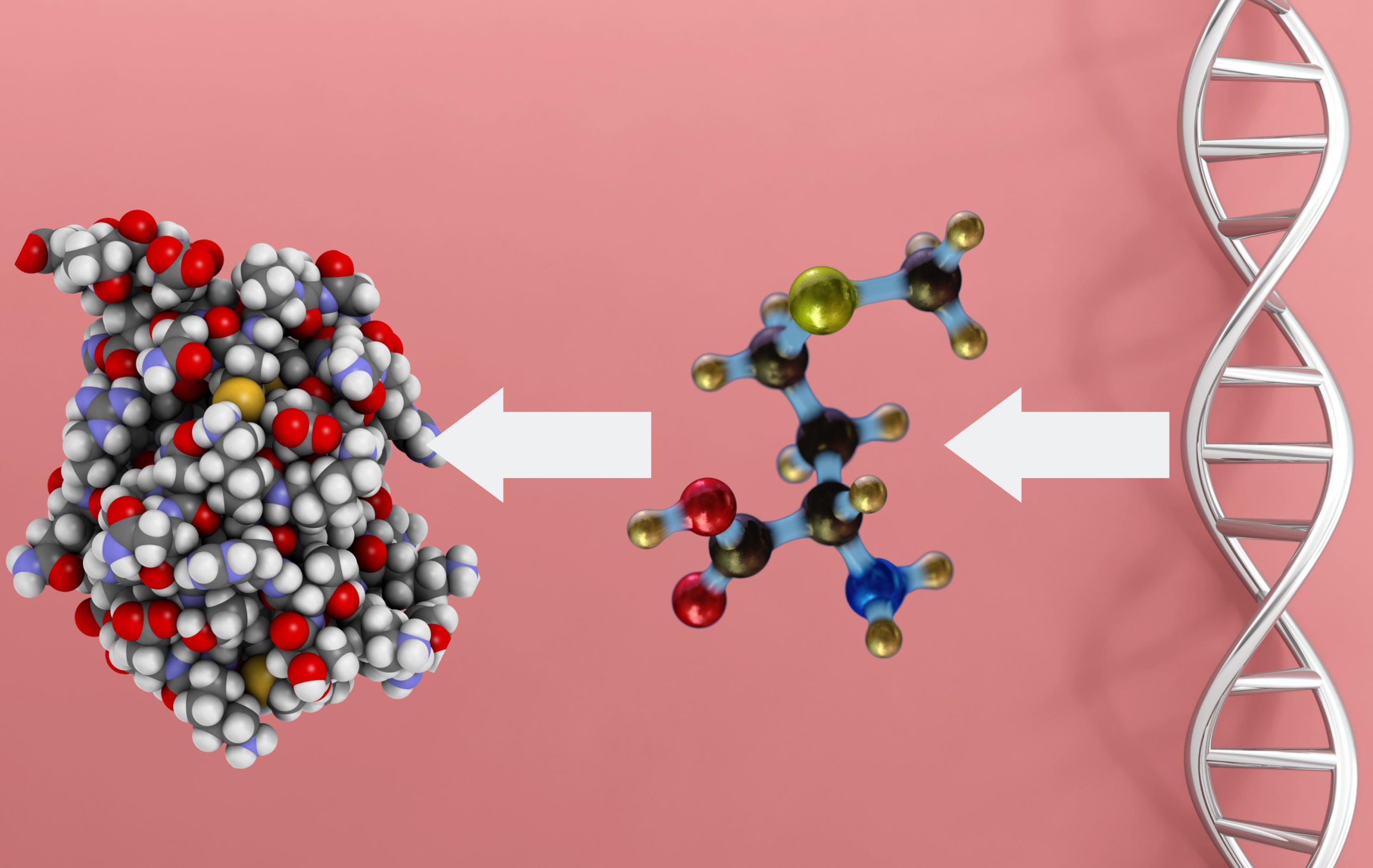
**FAKTOR TRANSKRIPSI  
NF-KB**



# RESPON SELULER

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





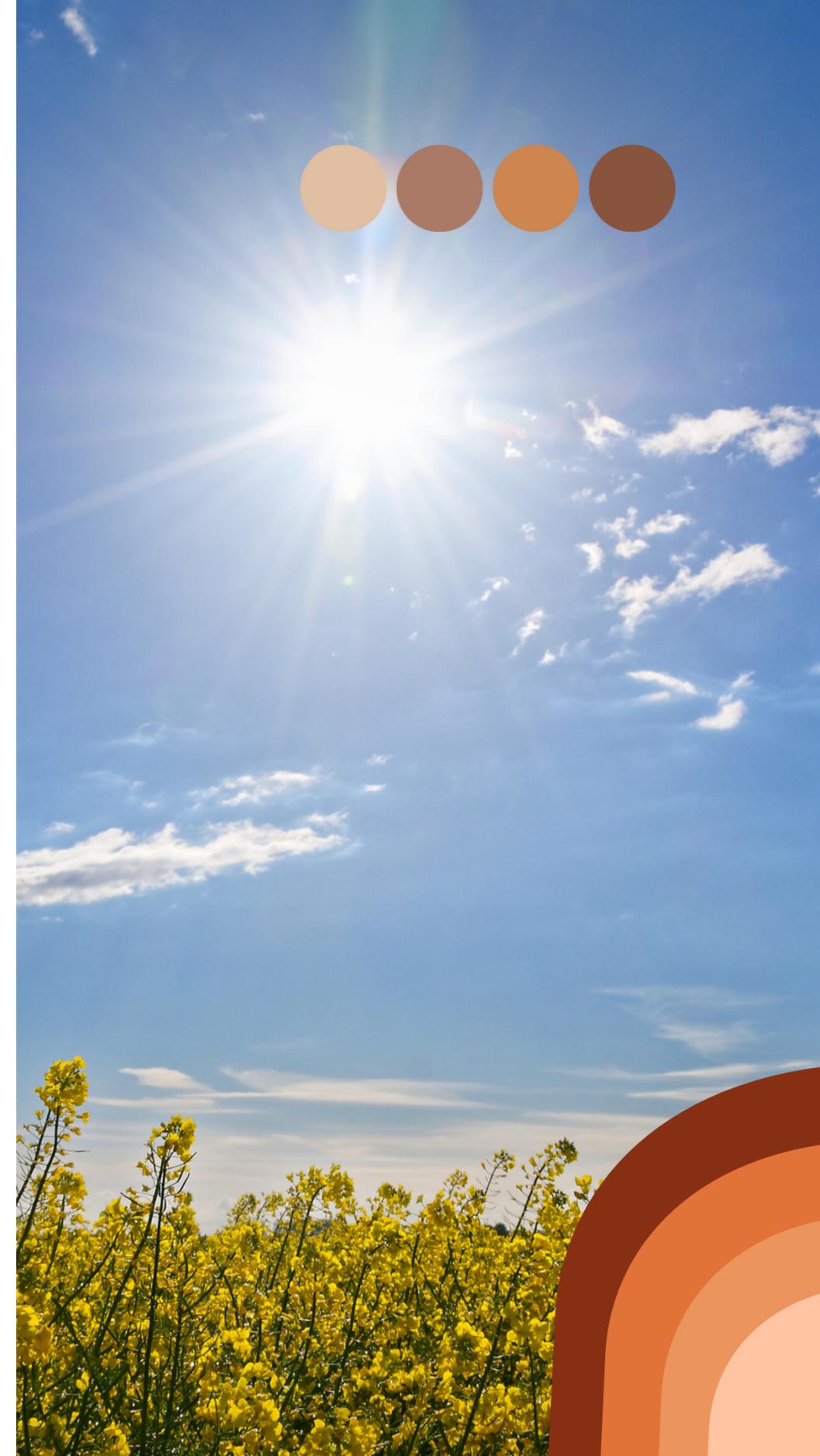
# Circa Dian

CIRCA DIAN

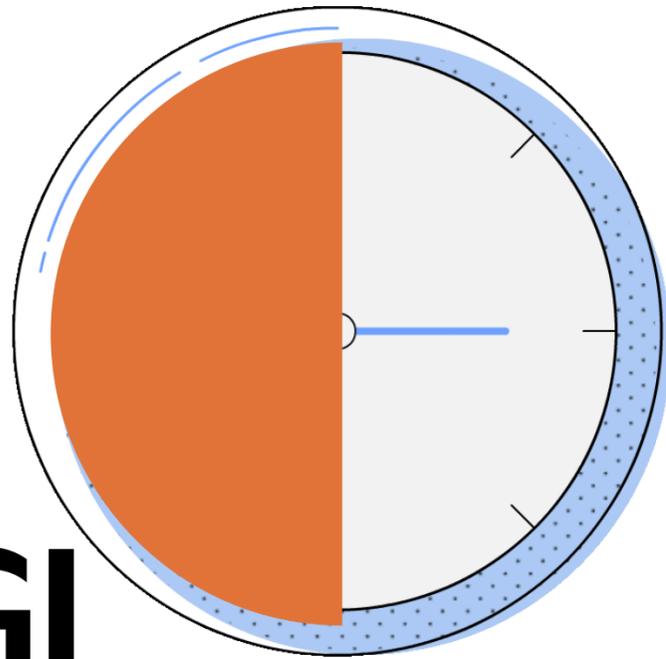
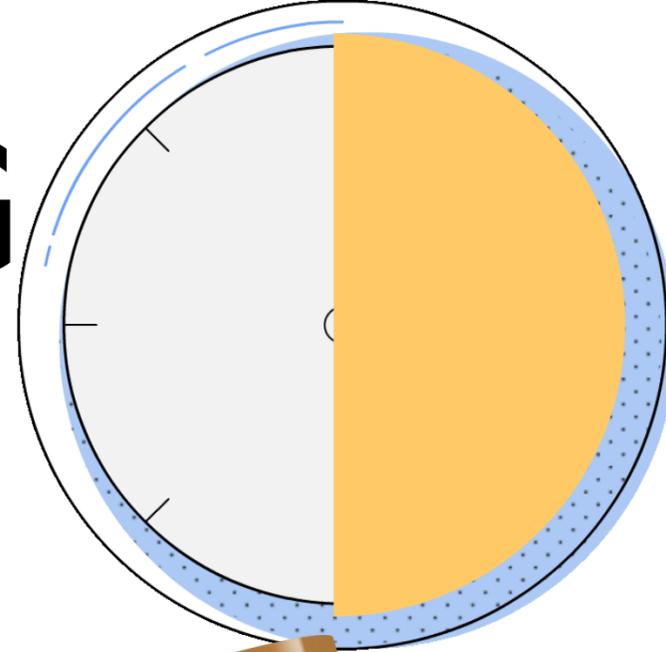
CIRCA= CIRCLE = AROUND= di dalam

DIAN= DIES = hari

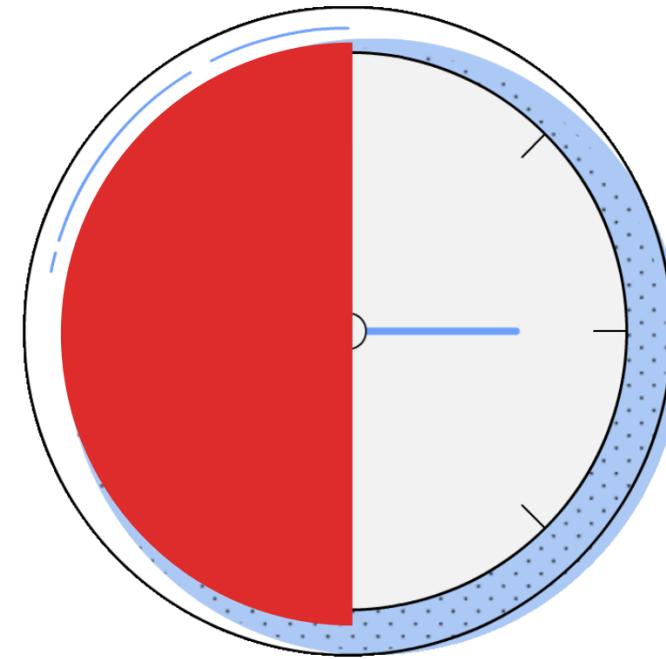
Dalam sehari, around the day.



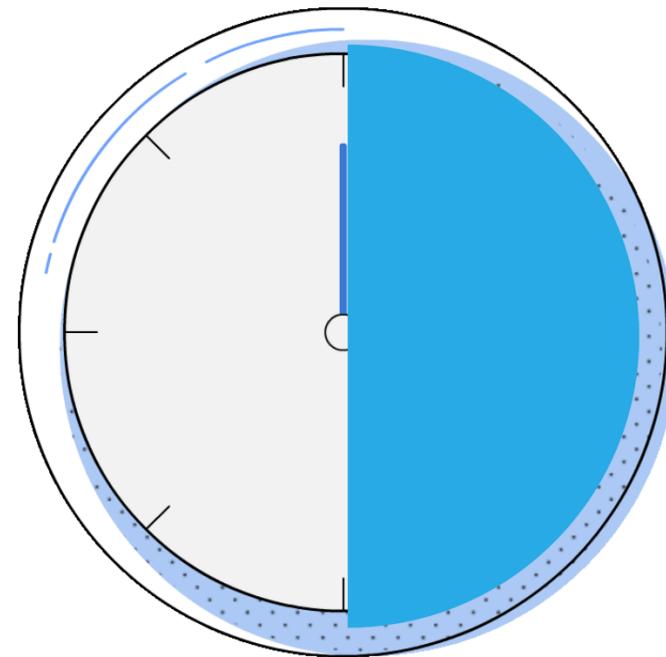
**SIANG**



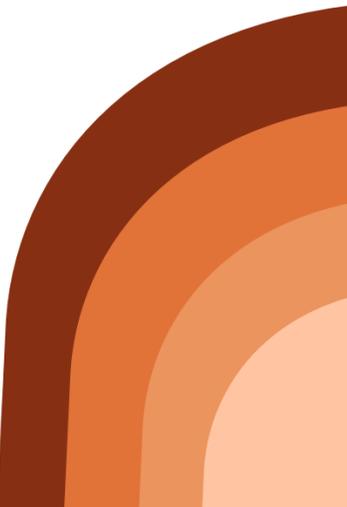
**PAGI**



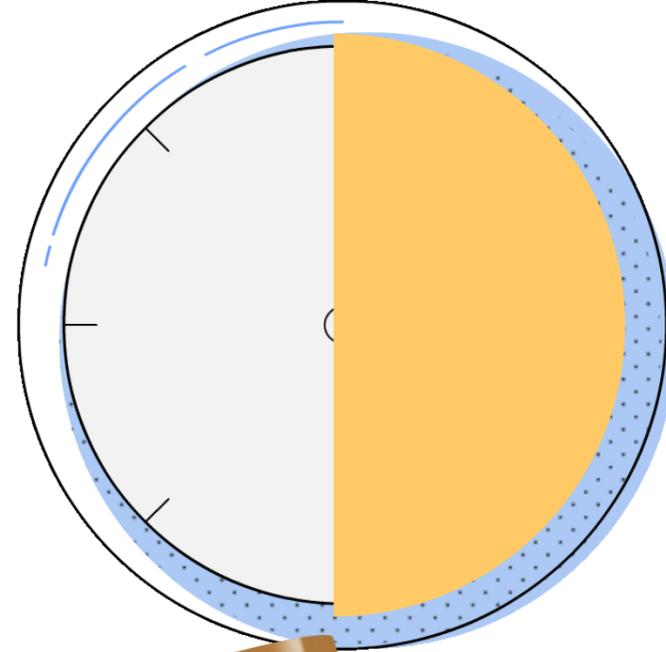
**SENJA**



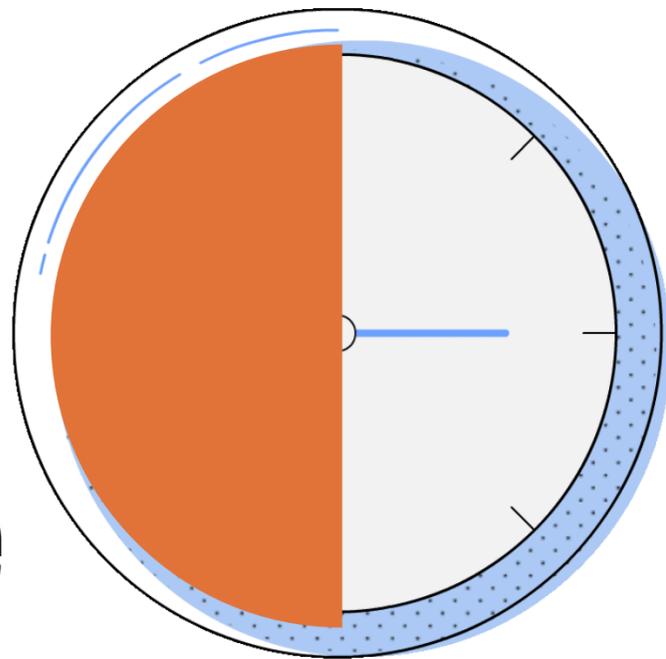
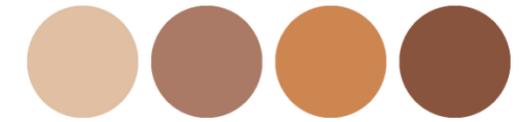
**MALAM**



**Sekresi Insulin  
Diuresis  
Suhu tubuh**



**Siang**

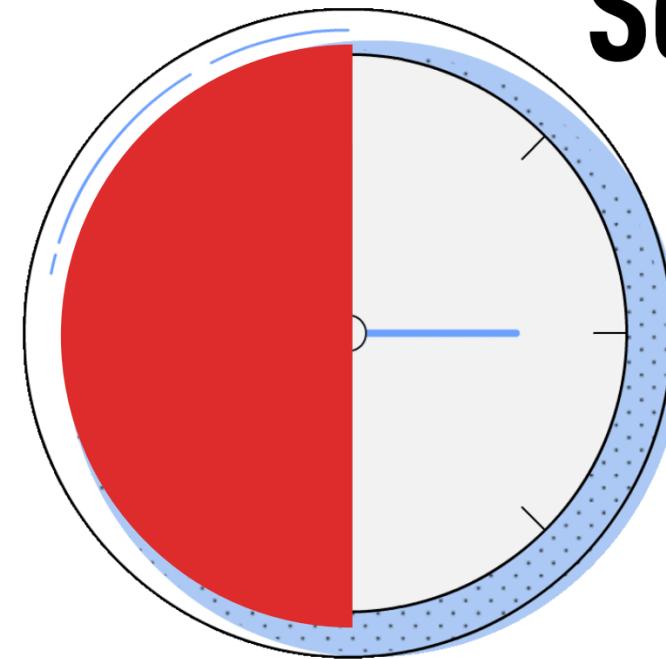


**Pagi**

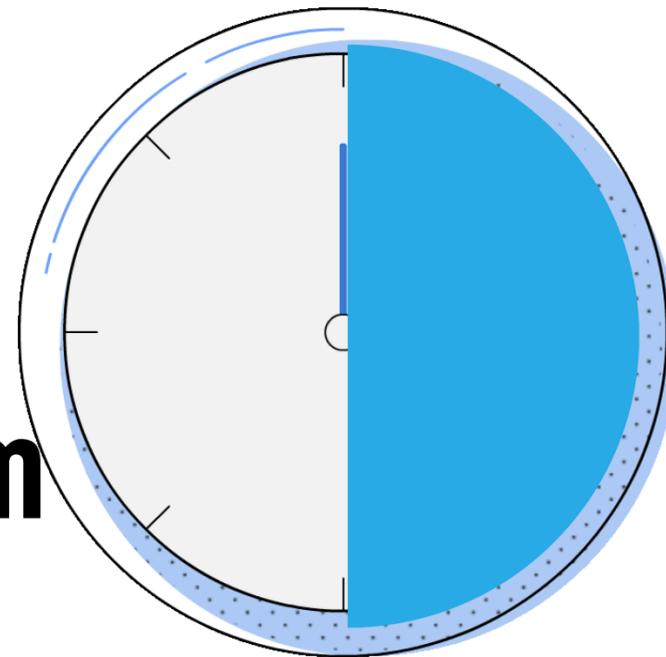
**Hormon: kortisol, testosteron,  
katekolamin (Noreferin, Dopamin)  
RAAS  
Platelet  
Kekentalan darah  
Denyut jantung  
Tekanan darah**



**Senja**

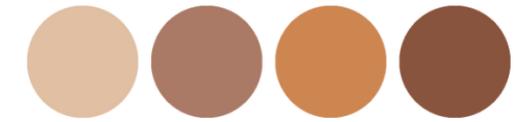


**Asam Lambung  
Asam urat  
Kolesterol**



**Malam**

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



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

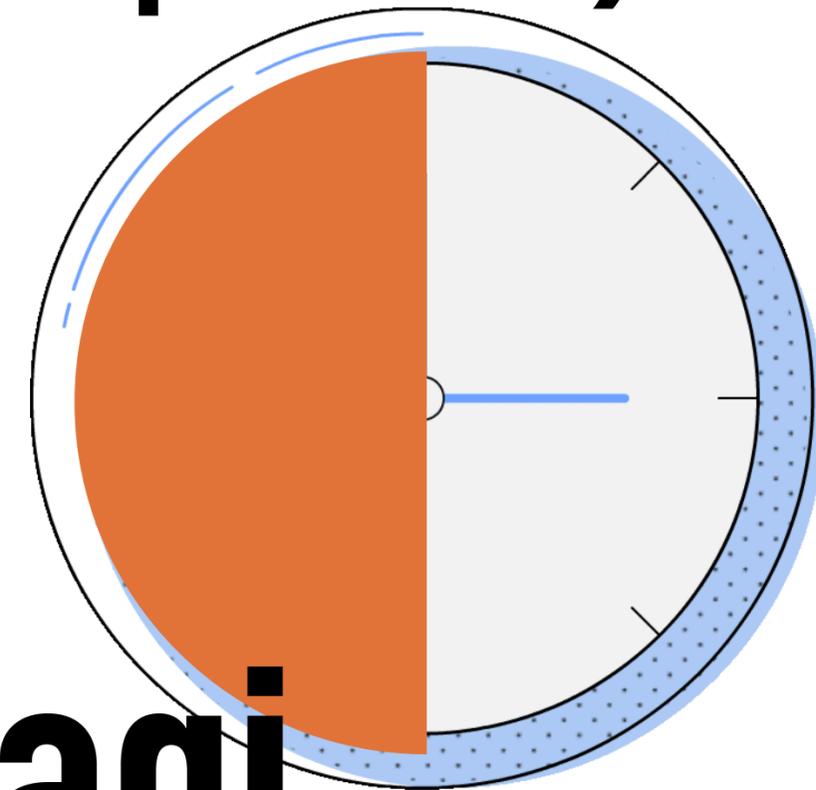
**RAAS**

**Platelet**

**Kekentalan darah**

**Denyut jantung**

**Tekanan darah**

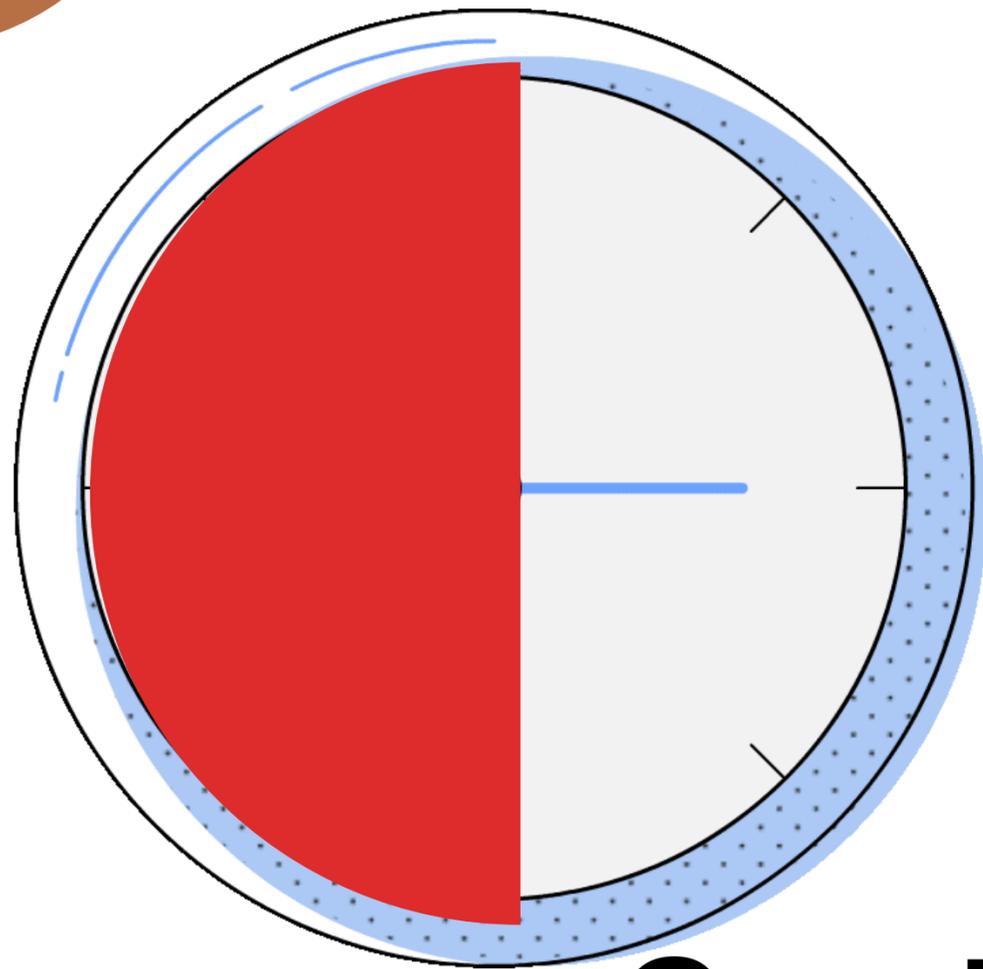


**Pagi**



**Sekresi Insulin  
Diuresis  
Suhu tubuh**



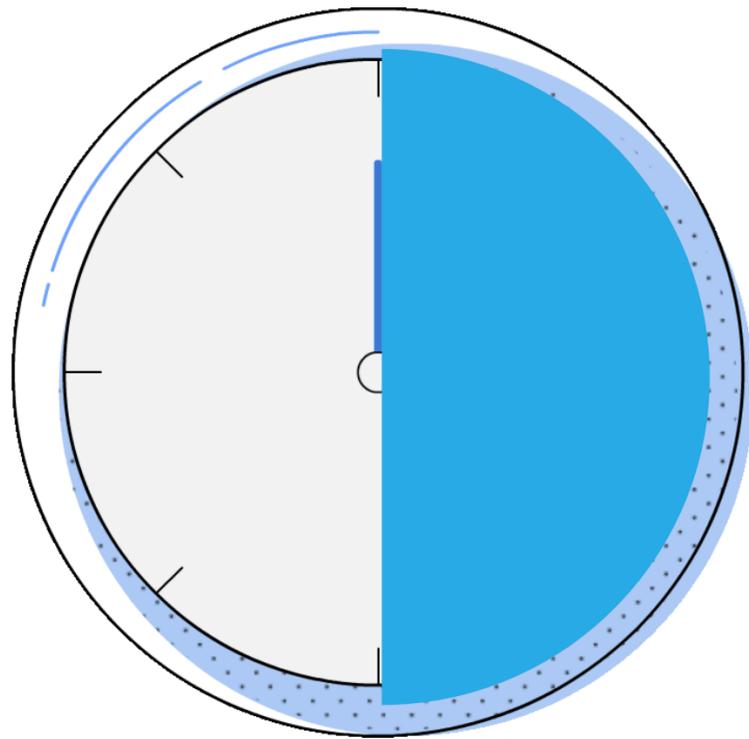
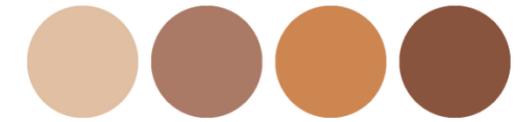


**Asam Lambung**  
**Asam urat**  
**Kolesterol**



**Senja**



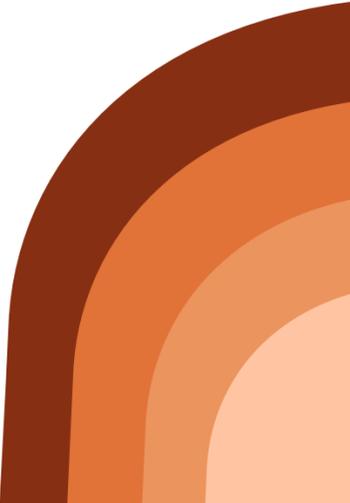


**Malam**

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

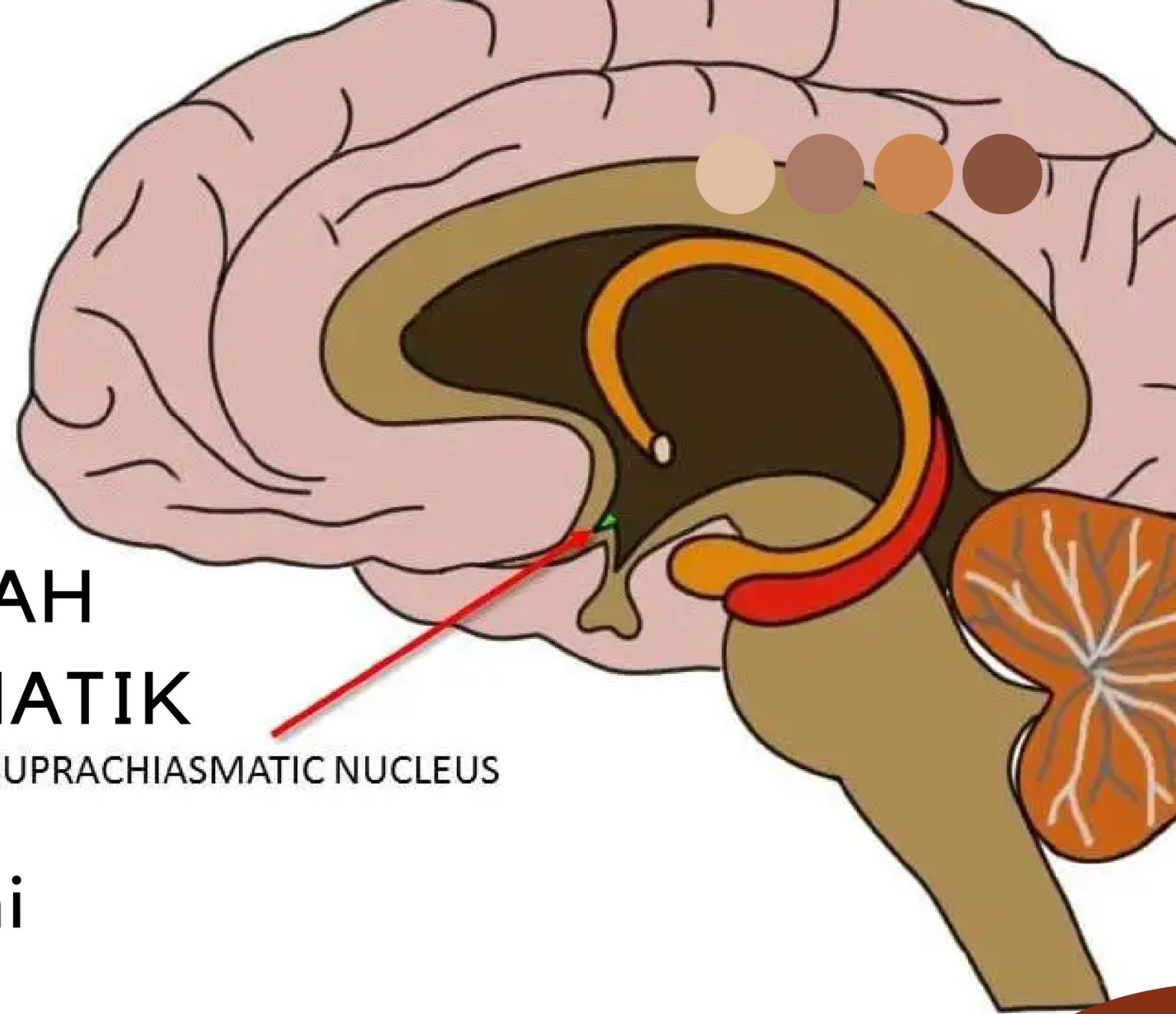


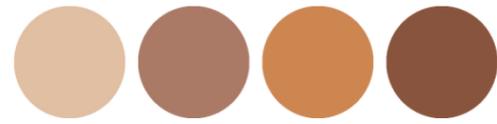
Perilaku, kadar hormon, tidur, suhu tubuh, dan metabolisme diatur oleh **JAM BIOLOGIS**. Jam biologis ini diatur oleh **SEBUAH** inti saraf bernama **SUPRACIASMATIK (SCN)**, berada di bagian depan **HIPOTALAMUS**. Aktivitas SCN ini dikendalikan oleh cahaya.



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

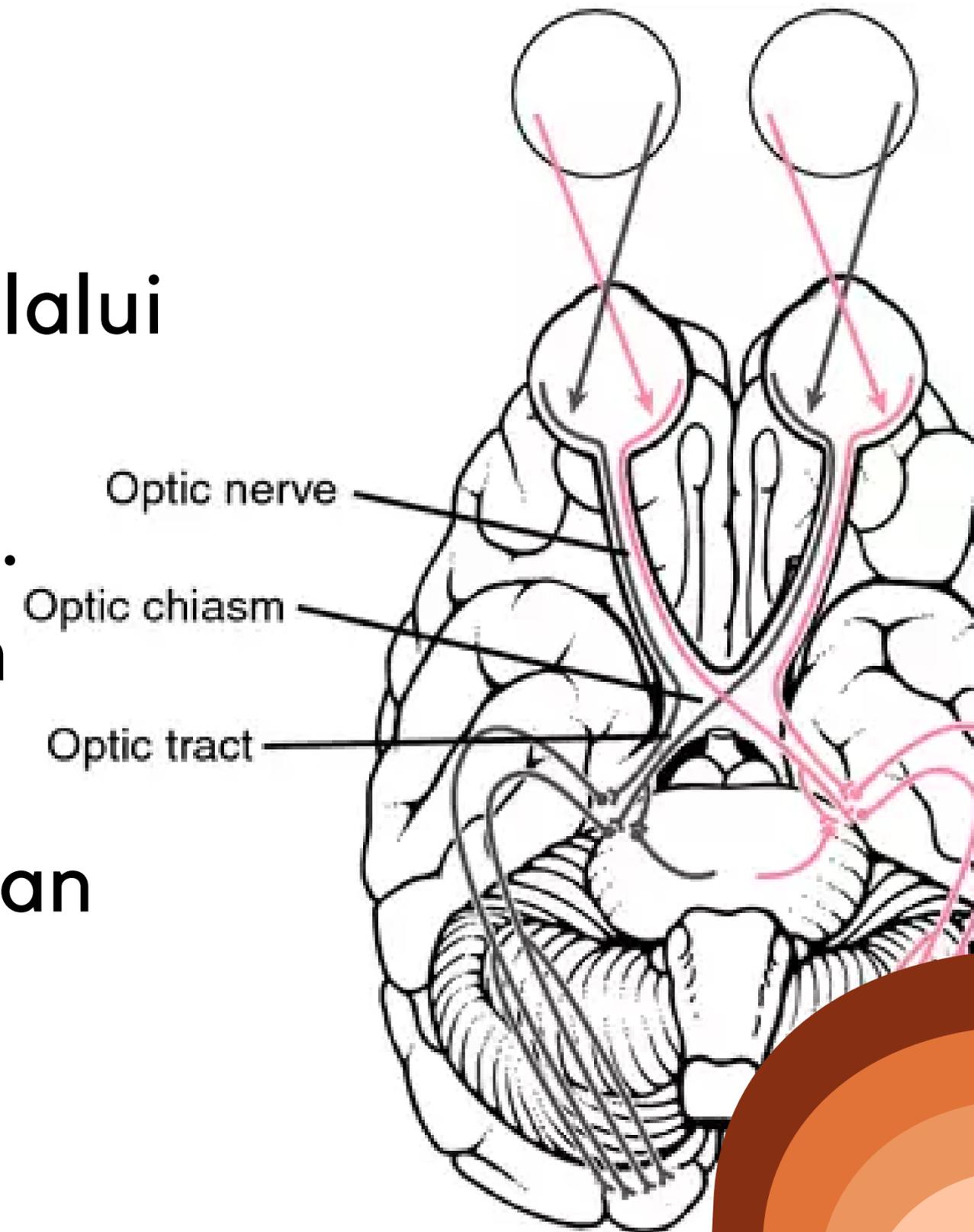
SUPRACHIASMATIC NUCLEUS





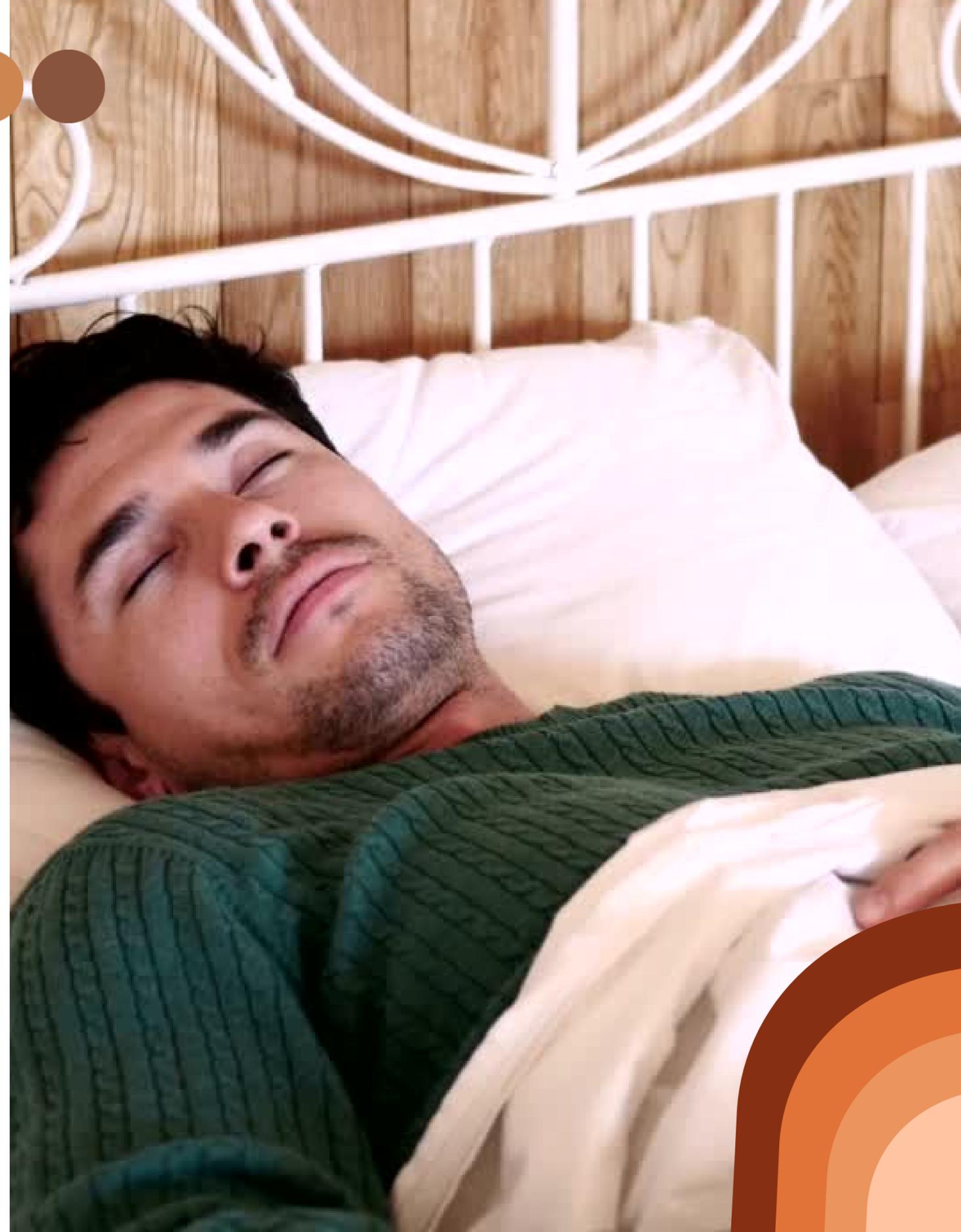
SCN akan mengirim rangsangan melalui retina mata. Cahaya itu akan menghambat produksi MELATONIN.

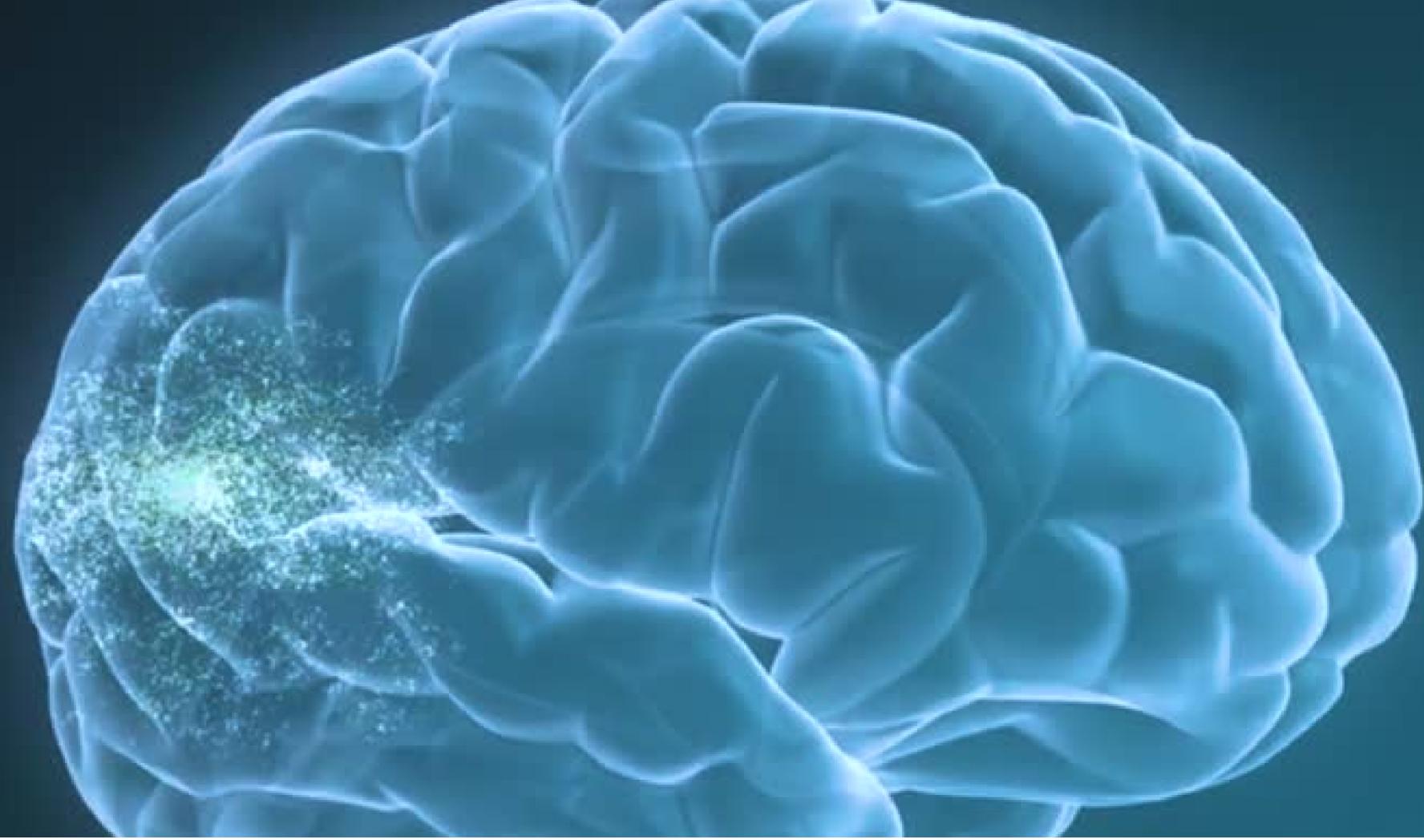
Aktivasi ini akan mengaktifkan gen bernama CLOCK (CIRCADIAN Locomotor Output Cycles Kaput), dan BMAL1.



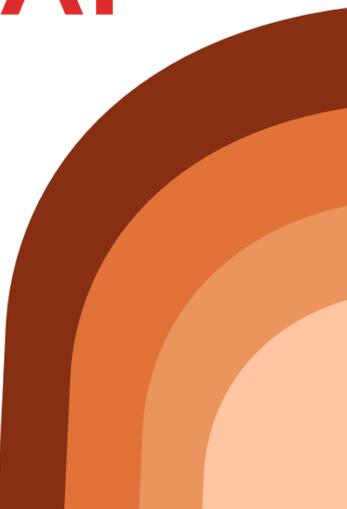


Protein ini akan masuk ke dalam NUKLEUS dan mengaktifkan protein bernama PER dan CRY. Mereka yang akan membuat terjaga.

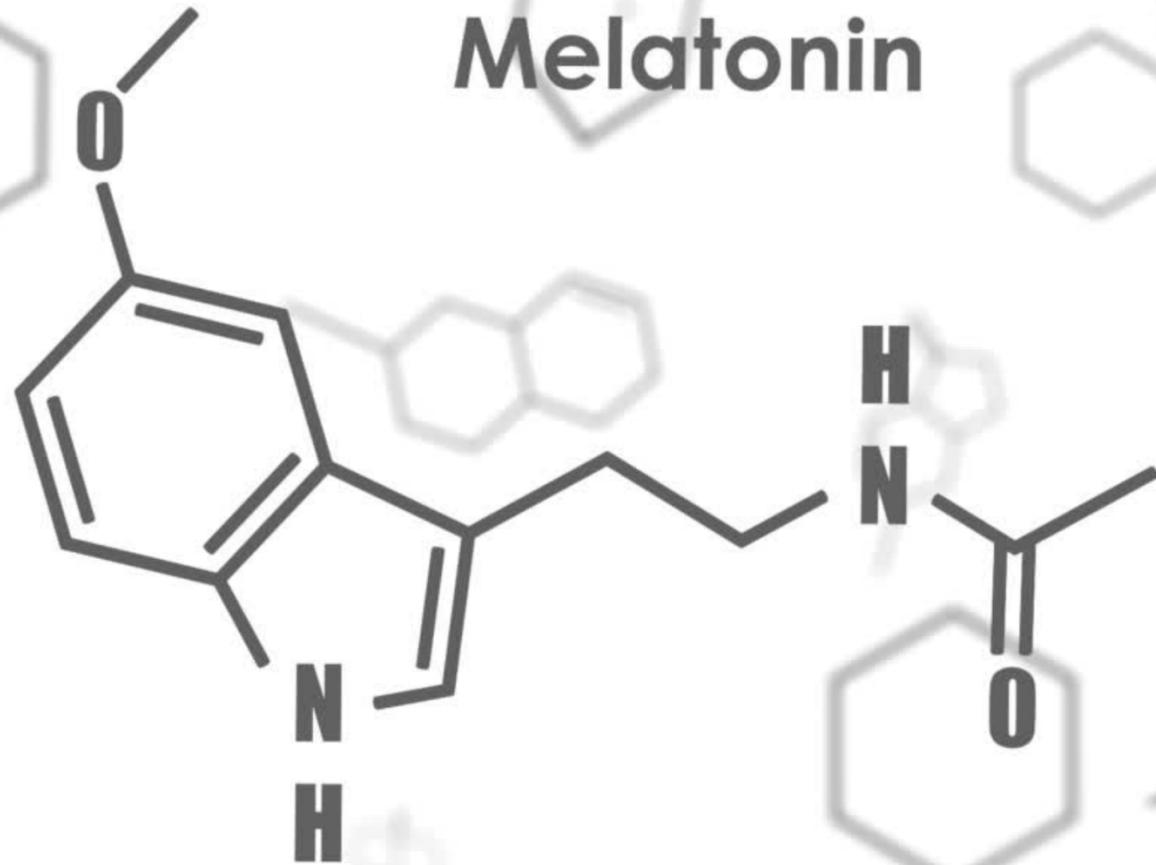




Dua protein ini merka akan mengaktifkan sistem **SARAF SIMPATIK.**

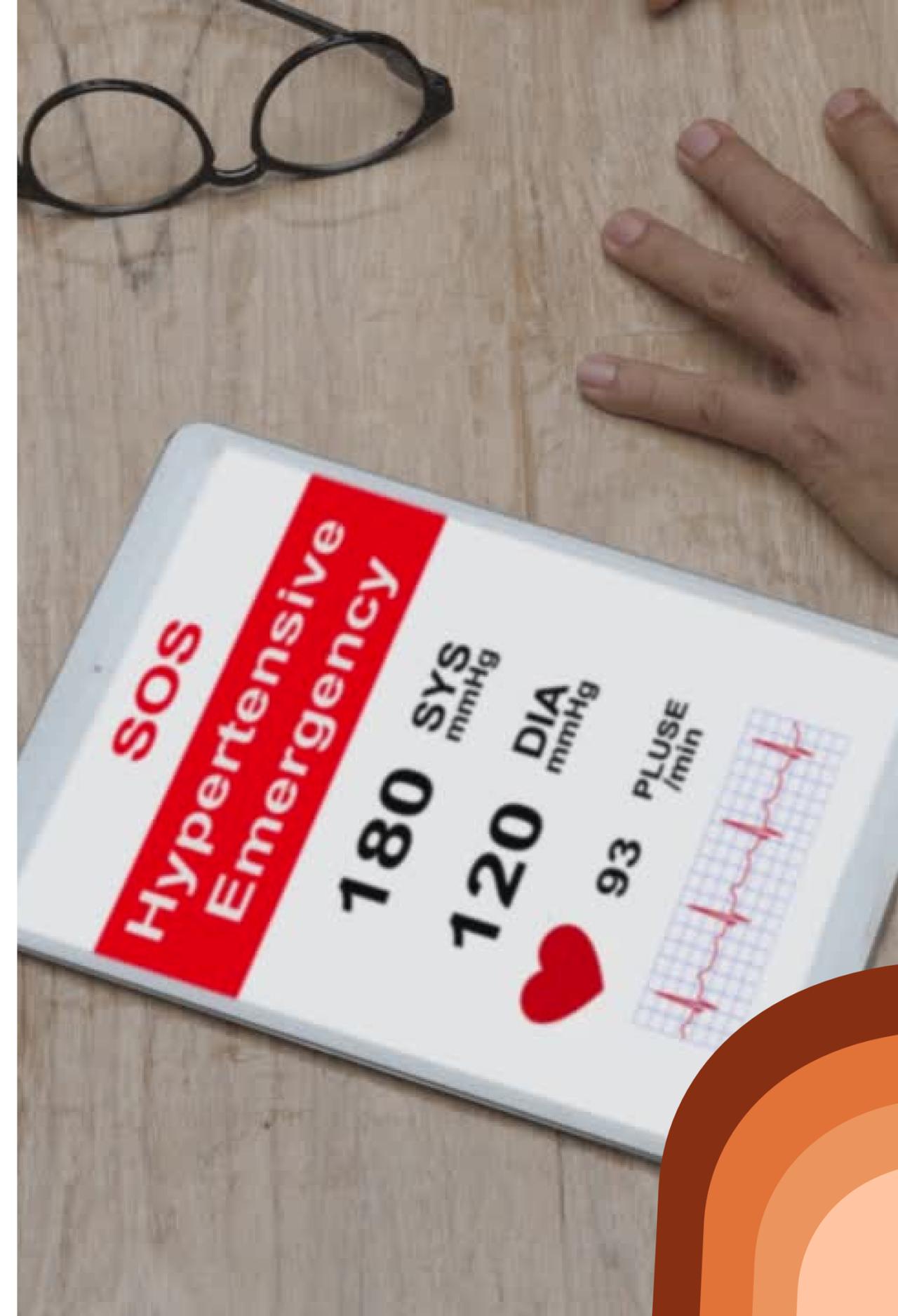


Melatonin



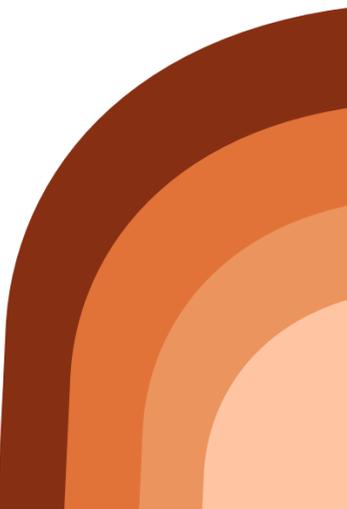
Mendekati senja, kedua protein ini berkurang, dan sebagai gantinya melatonin kembali dihasilkan.

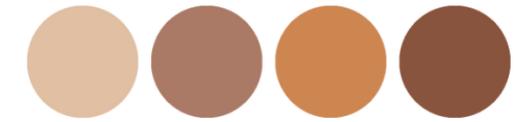
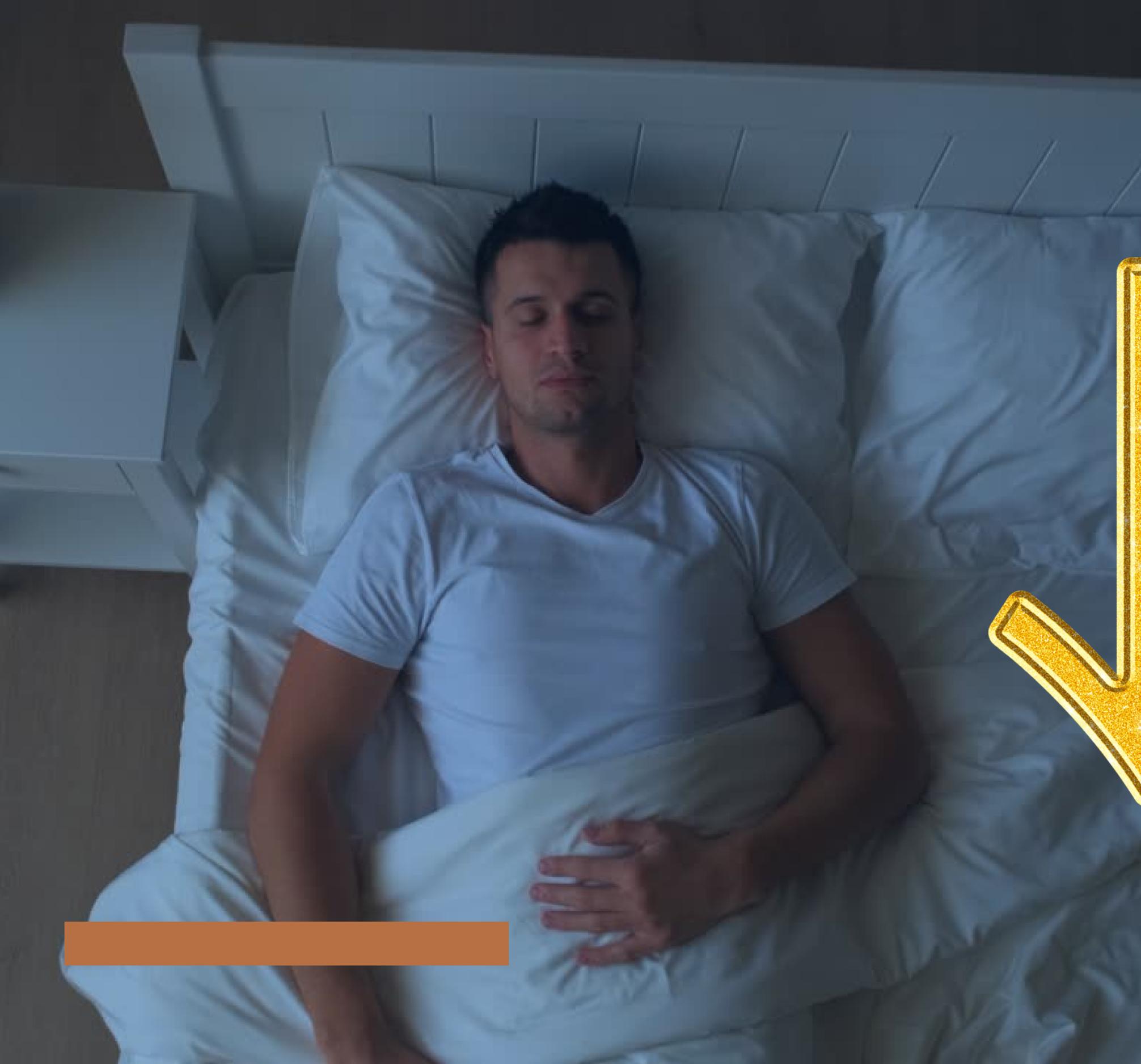
Variasi tekanan darah merupakan terbaikk pengaruh RITME SIRKADIAN.



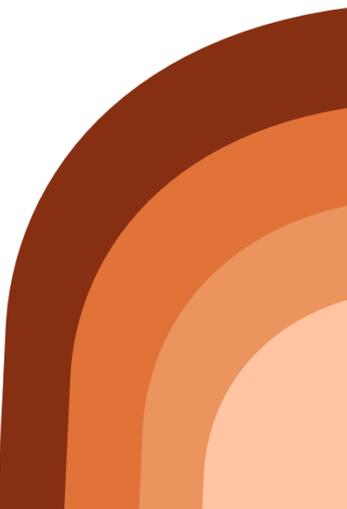


Tekanan darah dan laju jantung individu normal dan individu HIPERTENSIF primer menurun di malam hari, dan meningkat di pagi hari yang seiring pula dengan aktivitas.





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**

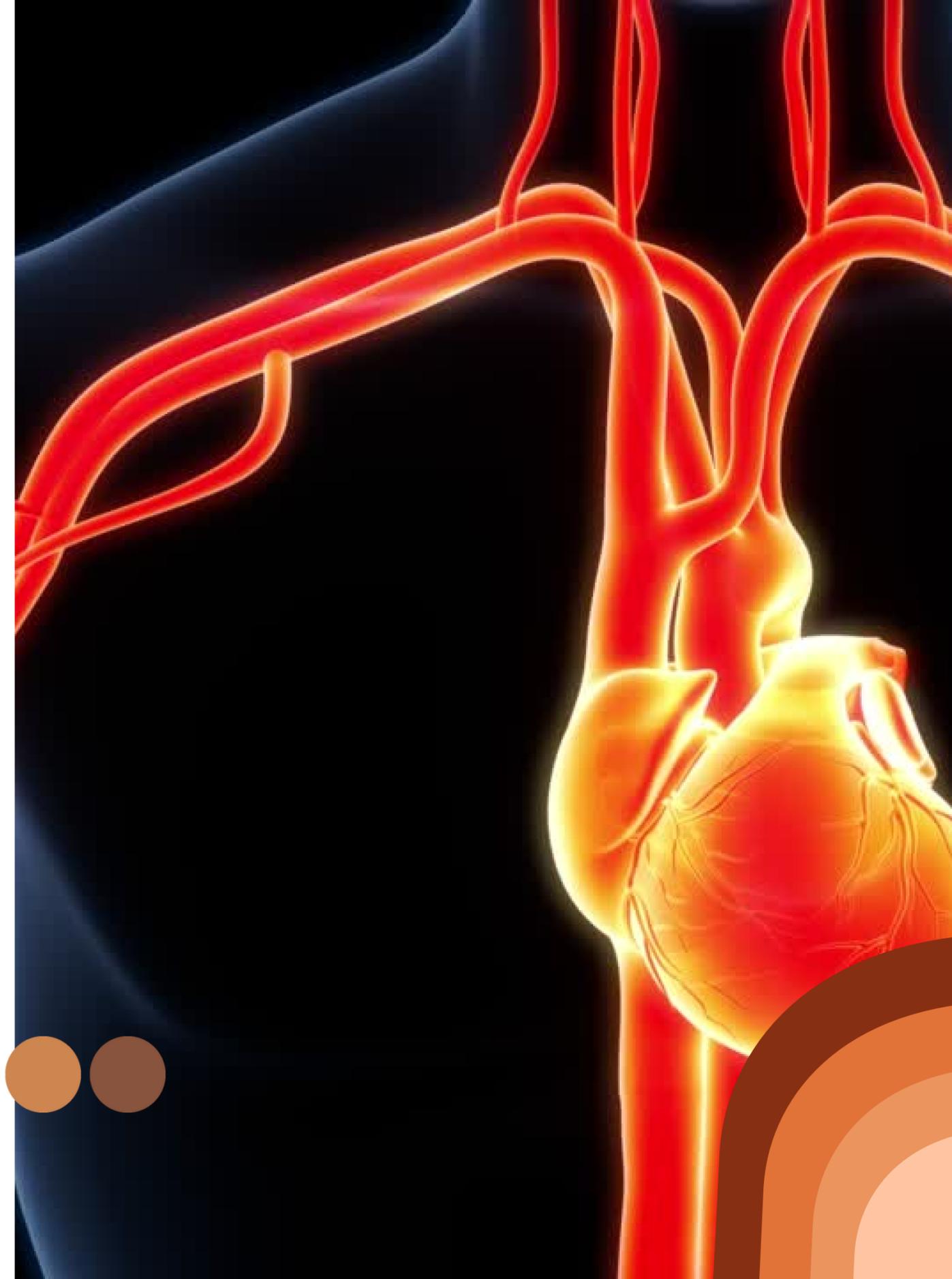
**Angiotensin 1**

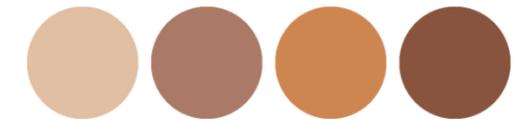
**ACE**

**Angiotensin 2**

**Di Ginjal**

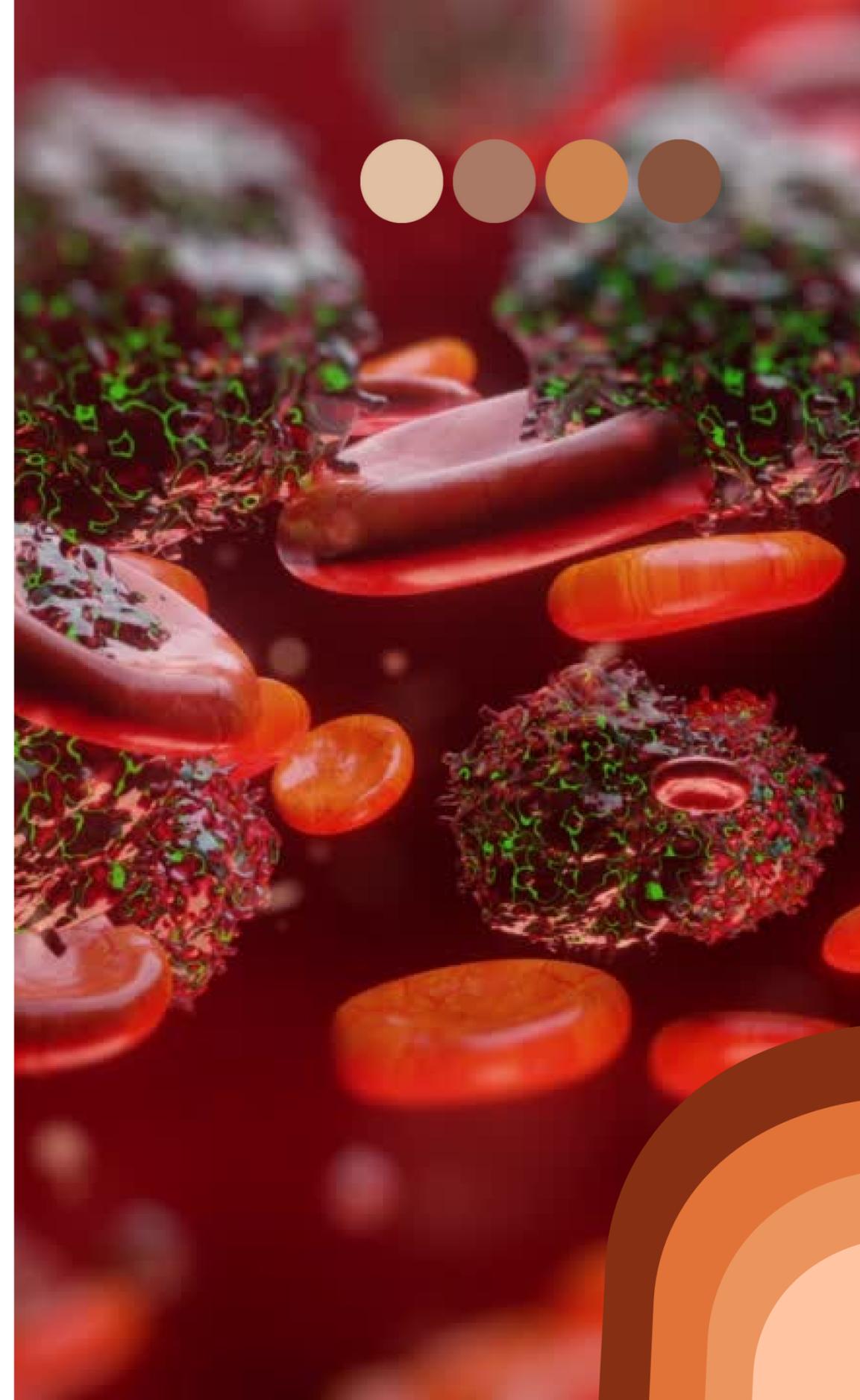
**Aldosteron**

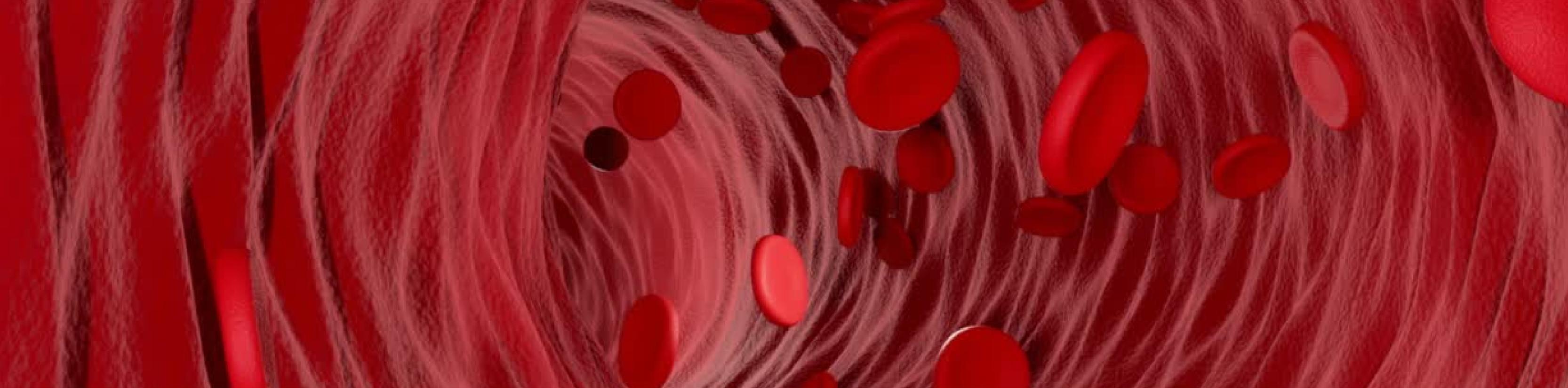




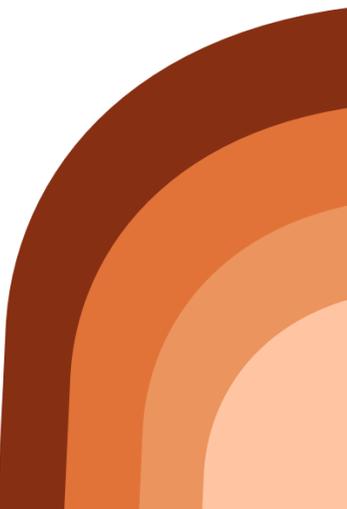
Tekanan darah akan mencapai puncaknya menjelang siang hari (zuhur), dan menurun setelah pukul 8 malam - jam 2 pagi.

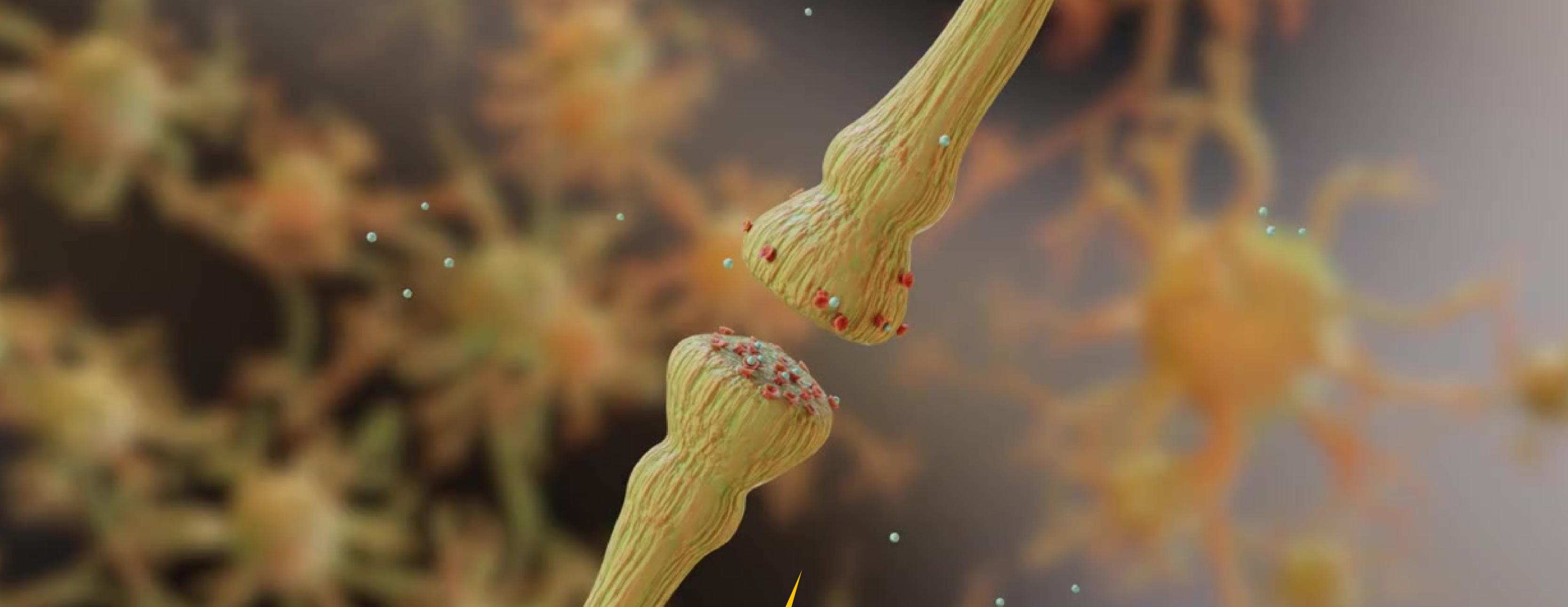
Aktivitas fibrinolitik juga berkurang di pagi hari; itulah kenapa pada waktu itu **TROMBUS** cenderung terbentuk dan meningkatkan angka kejadian **STROKE** dan serangan jantung.





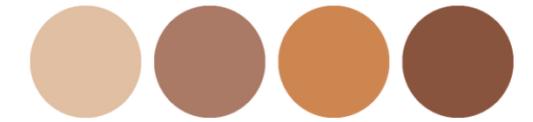
3-4 jam setelah bangun kadar **NITRIK OKSIDA** meningkat (gas yang melapangkan pembuluh darah menurun). Inilah yang menyeimbangkan kenaikan tekanan darah tadi.



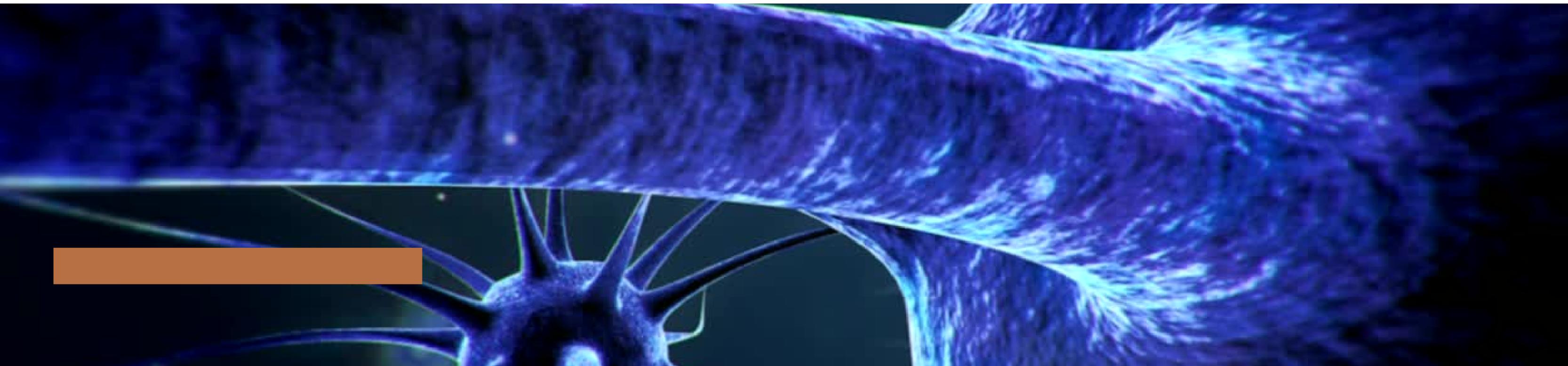


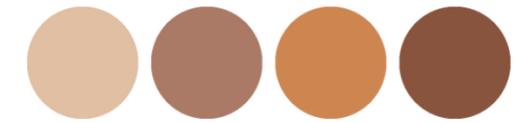
efinefrin **vs** asetilkolin



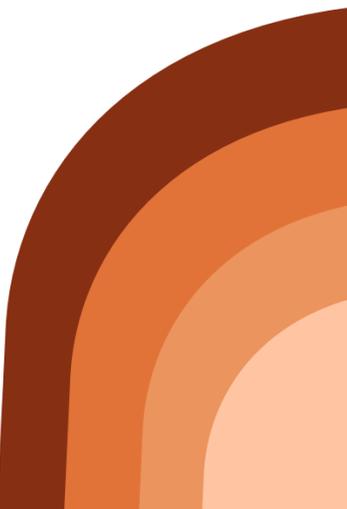


**SEBALIKNYA, pada malam hari akan  
DIAKTIFKAN SARAF parasimpatis:  
dikeluarkan SENYAWA LAWAN ADRENAIN:  
ASETIL KOLIN.**





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

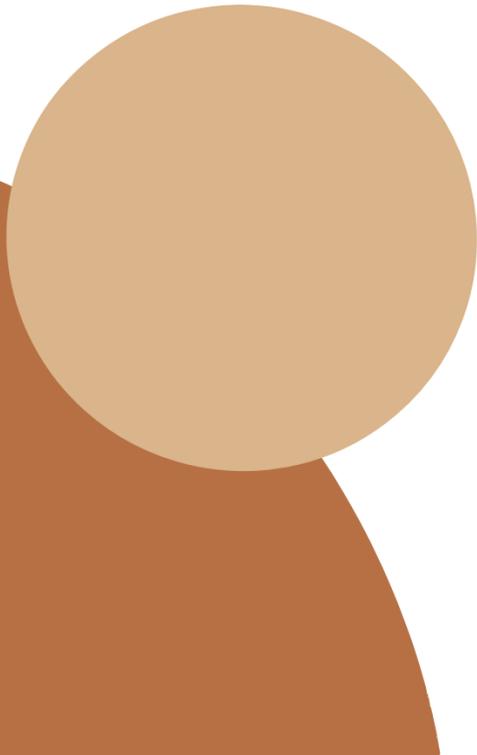
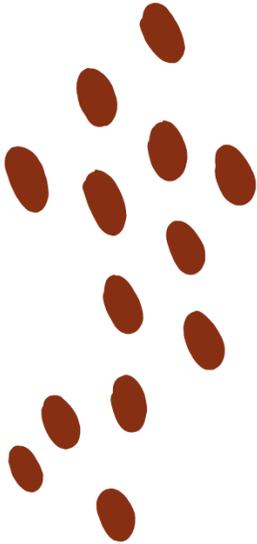
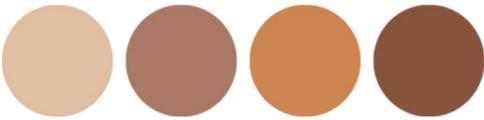




# HIPERTENSI

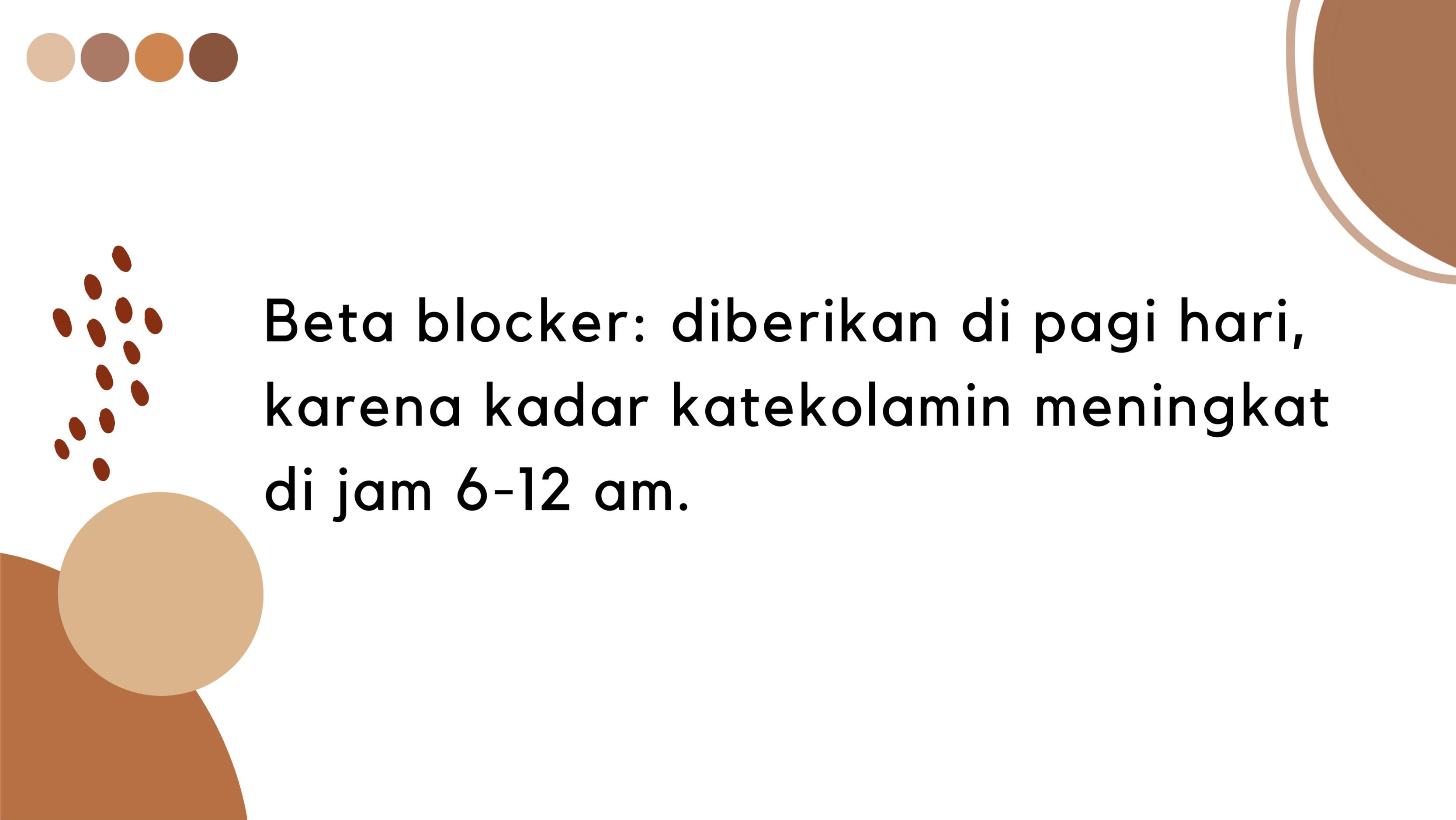
**DIPPERS:** individu yang tekanan darahnya menurun pada malam hari (55 tahun).

**Non dippers:** tekanan darah tidak menurun pada malam hari.

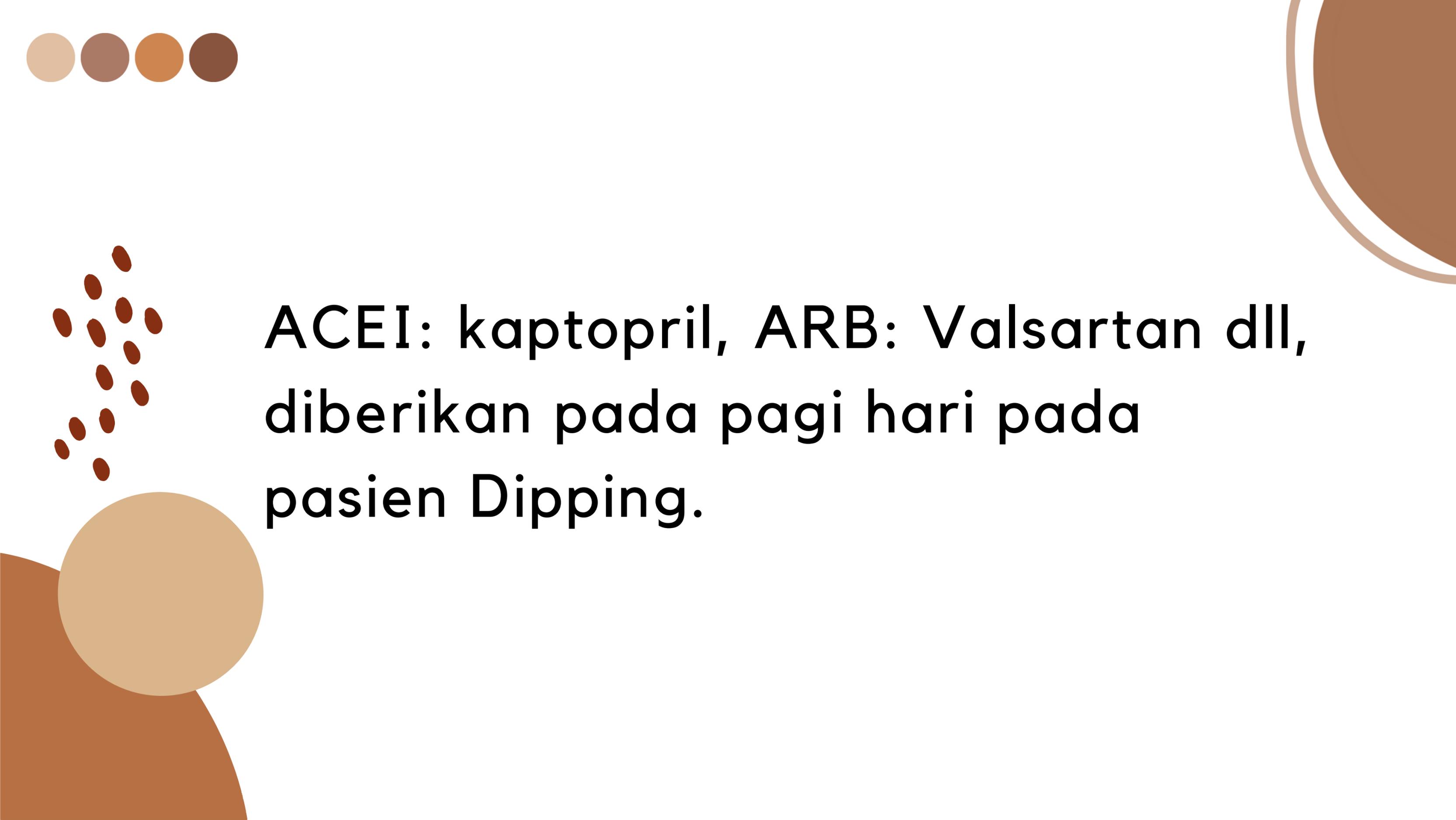


Hipertensi DIPPING, MINUM  
dimalam hari, sedangkan

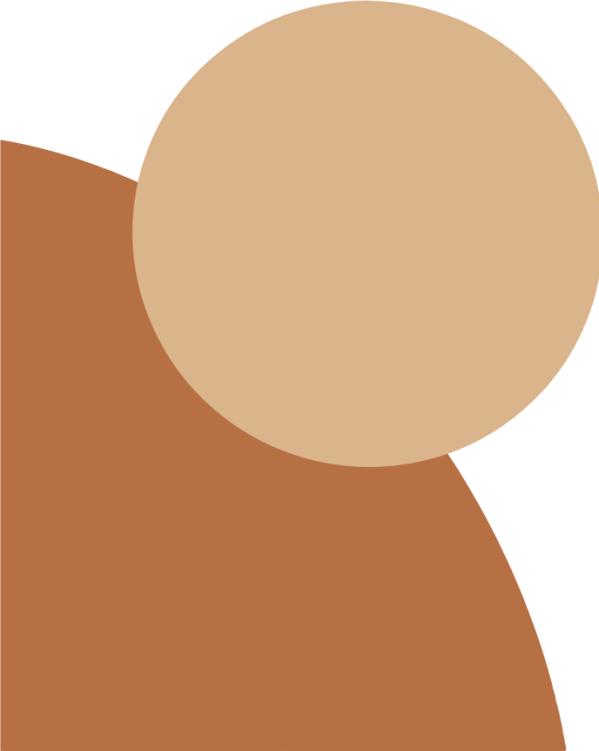
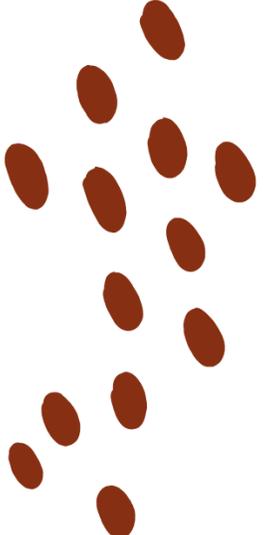
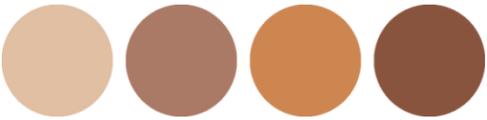
NON DIPPING, 2/3 dosisnya di  
Pagi hari, dan 1/3nya di malam hari.



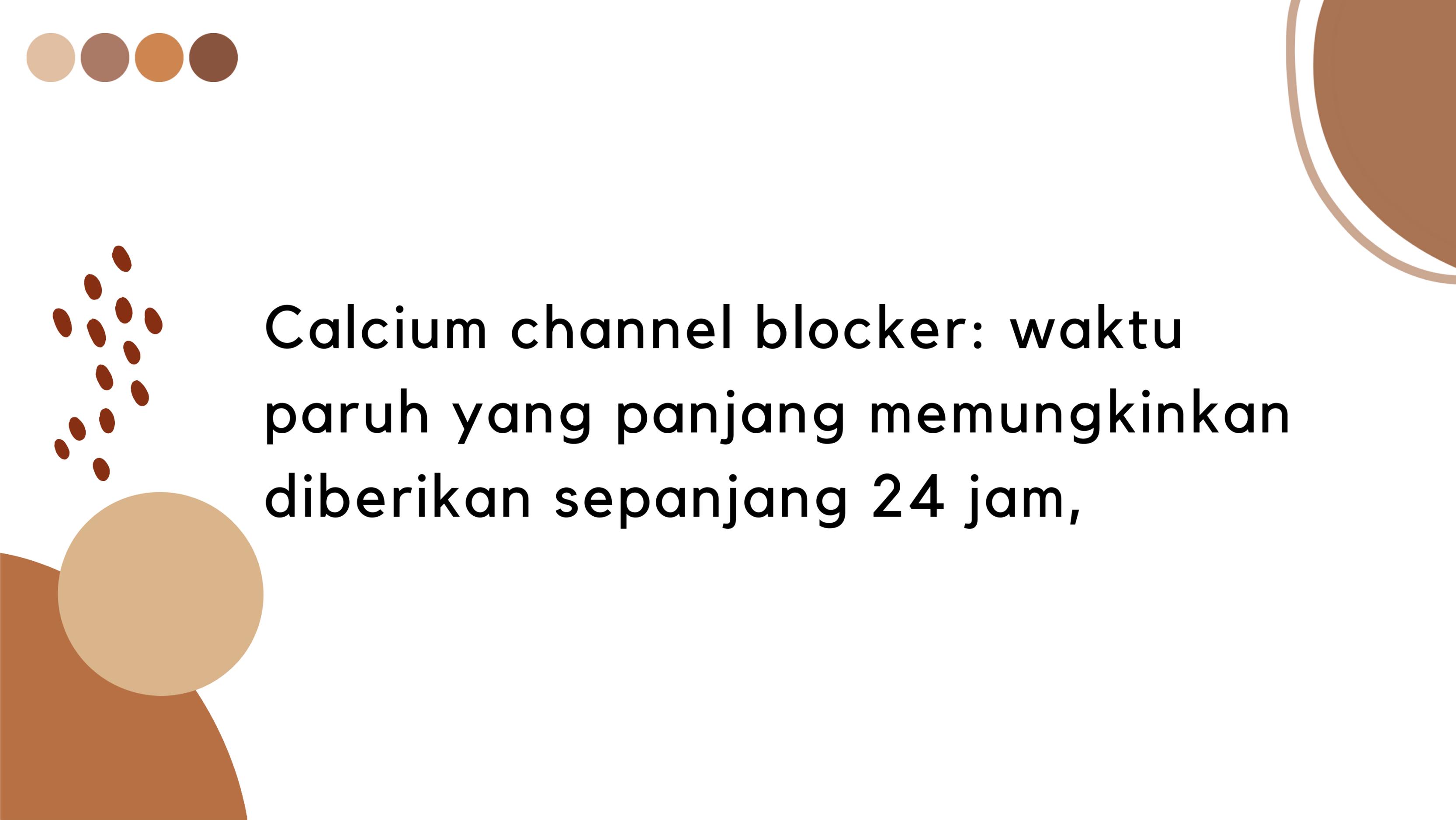
**Beta blocker: diberikan di pagi hari,  
karena kadar katekolamin meningkat  
di jam 6-12 am.**



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.**

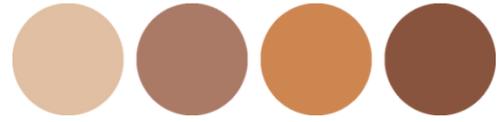


Calcium channel blocker: waktu paruh yang panjang memungkinkan diberikan sepanjang 24 jam,



# HIPERTENSI

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



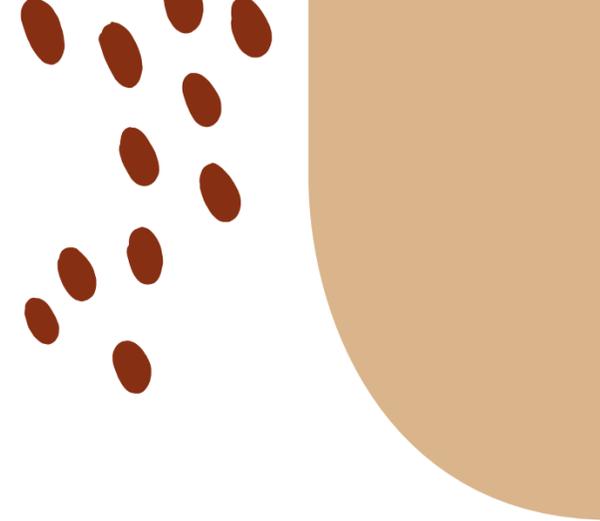
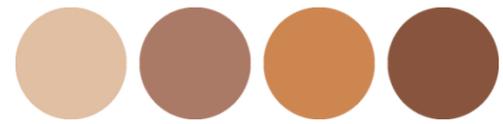
# REKOMENDASI

Kronofarmakologi:

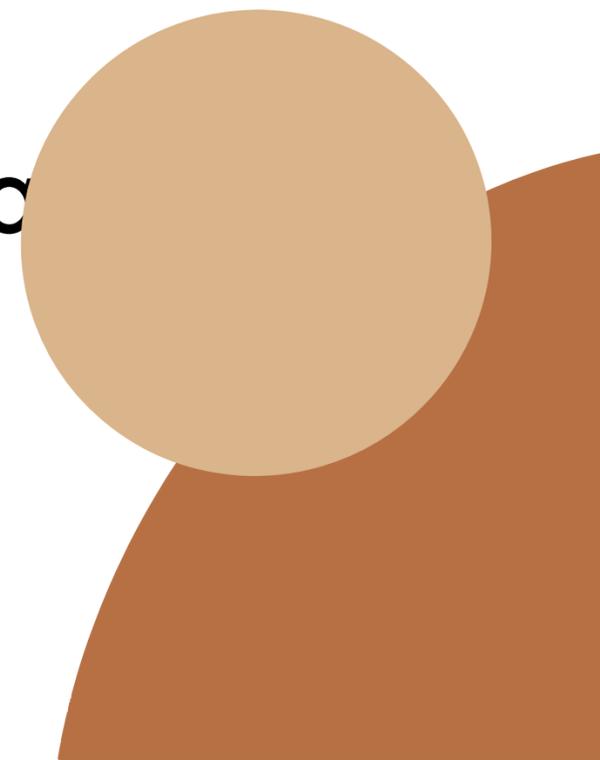
Gunakan **STATIN** di malam hari menjelang tidur. Namun...

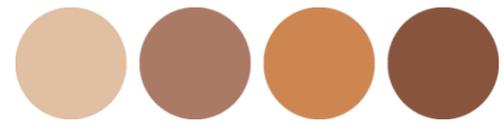


STATIN

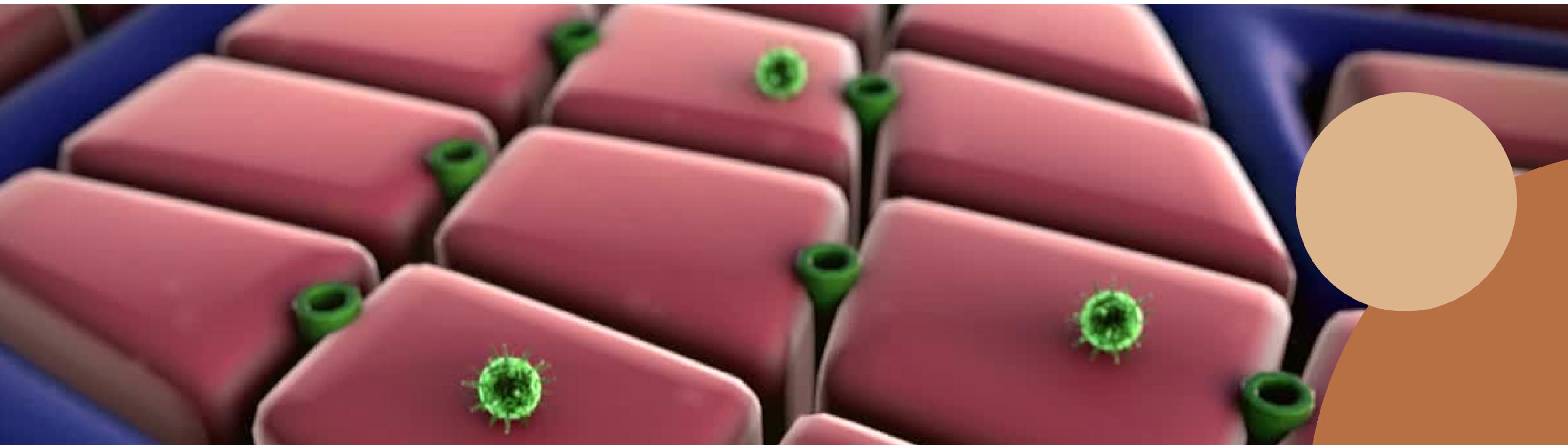


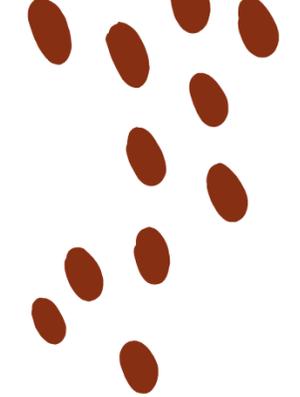
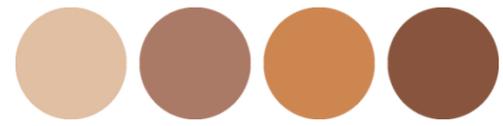
Ini tidak berlaku untuk semua obat STATIN.  
SIMVASTATIN ialah PRODRUG, sehingga memerlukan waktu untuk membuatnya aktif.  
Waktu paruhnya hanyalah 3 jam, sehingga di tengah malam, kadarnya menurun separuhnya



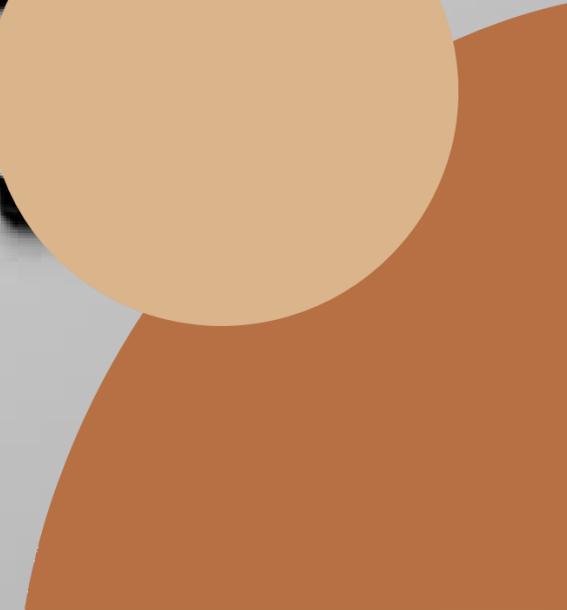
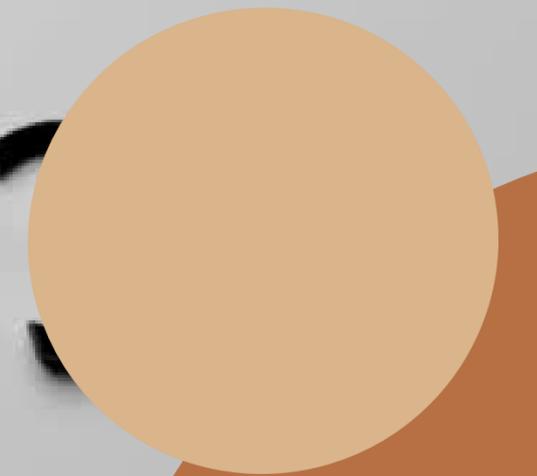


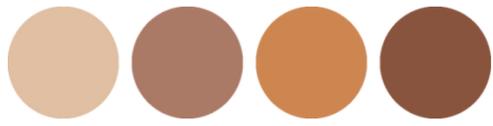
Ini tidak berlaku untuk semua obat STATIN.  
SIMVASTATIN ialah PRODRUG, sehingga memerlukan waktu untuk membuatnya aktif.





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

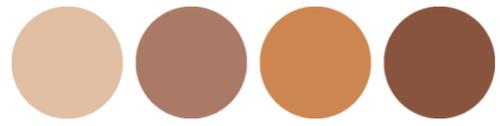




# ASMA

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





Rekomendasi:

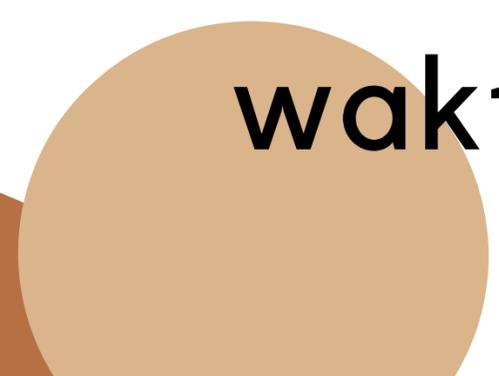
**BERIKAN OBAT ASMA di pagi hari.**





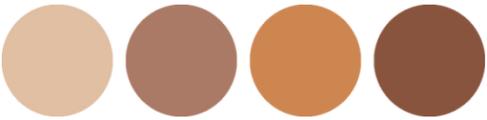
# TUKAK LAMBUNG

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

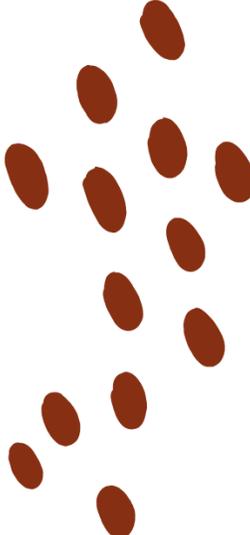


ANTAGONIS RESEPTOR HISTAMIN2,  
Ranitidin, Cimetidin, Famotidin, diberikan  
saat malam hari: sebelum tidur (min. 2 jam  
sesudah makan malam).

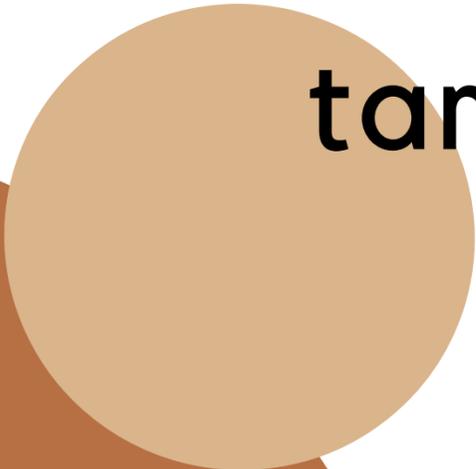


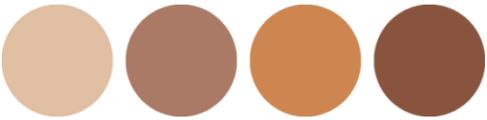


# NYERI



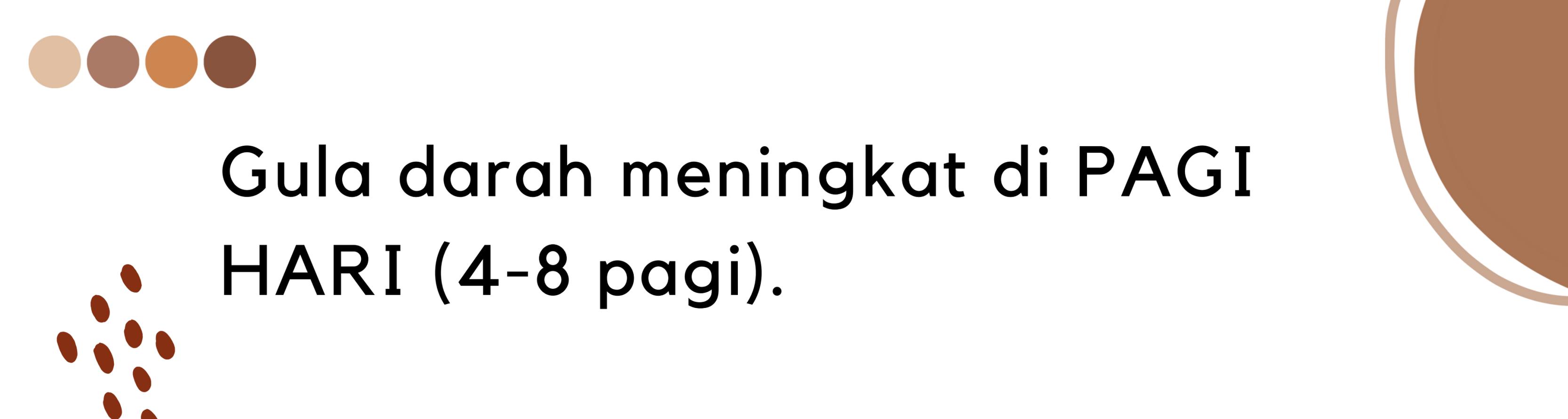
SENSASI nyeri terasa bermakna dari jam 3-8 pagi. Minum antinyeri sesudah makan **SESUDAH MAKAN MALAM**, jika diperlukan tambah dosisnya.





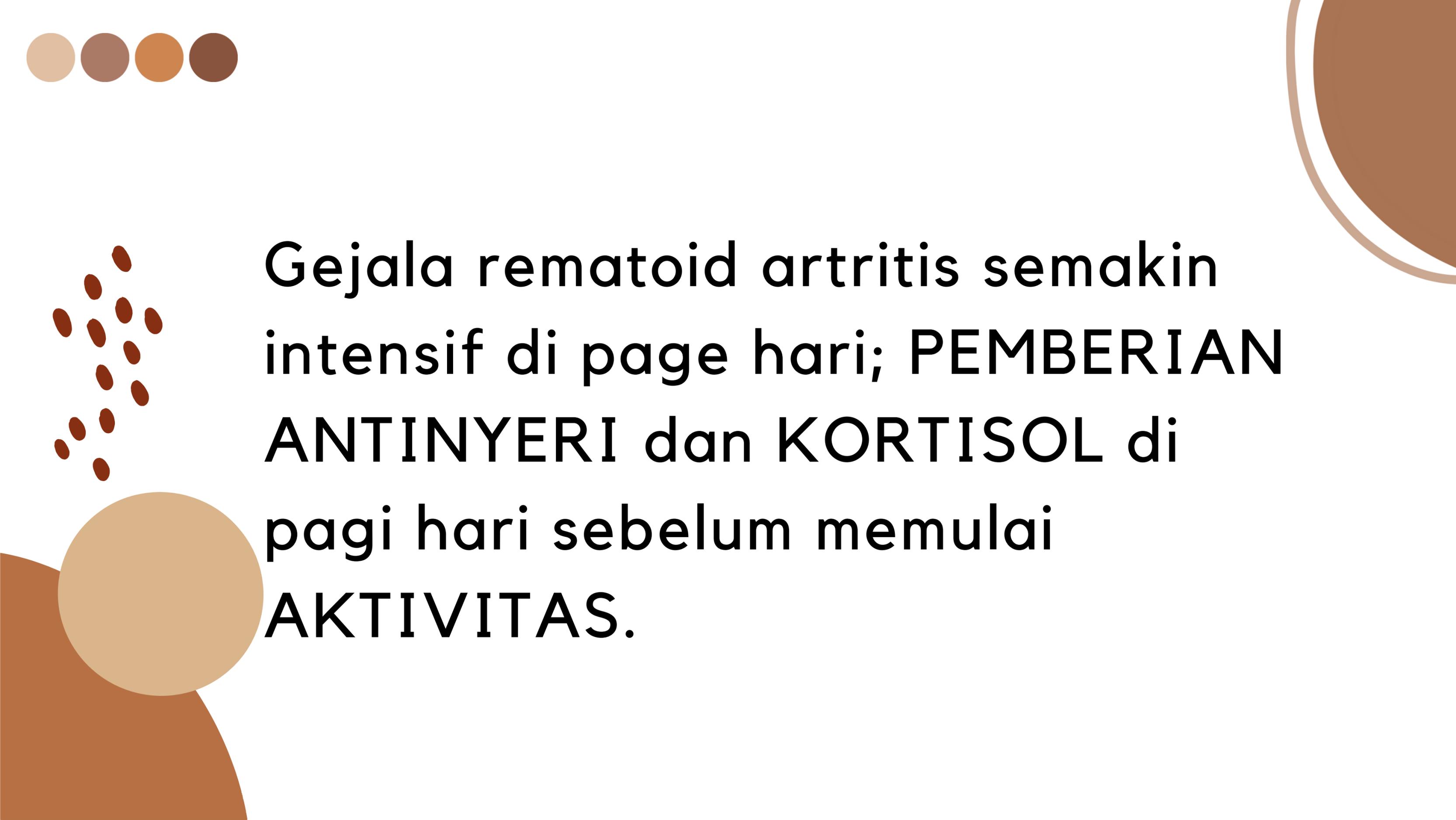
# DIABETES

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.**