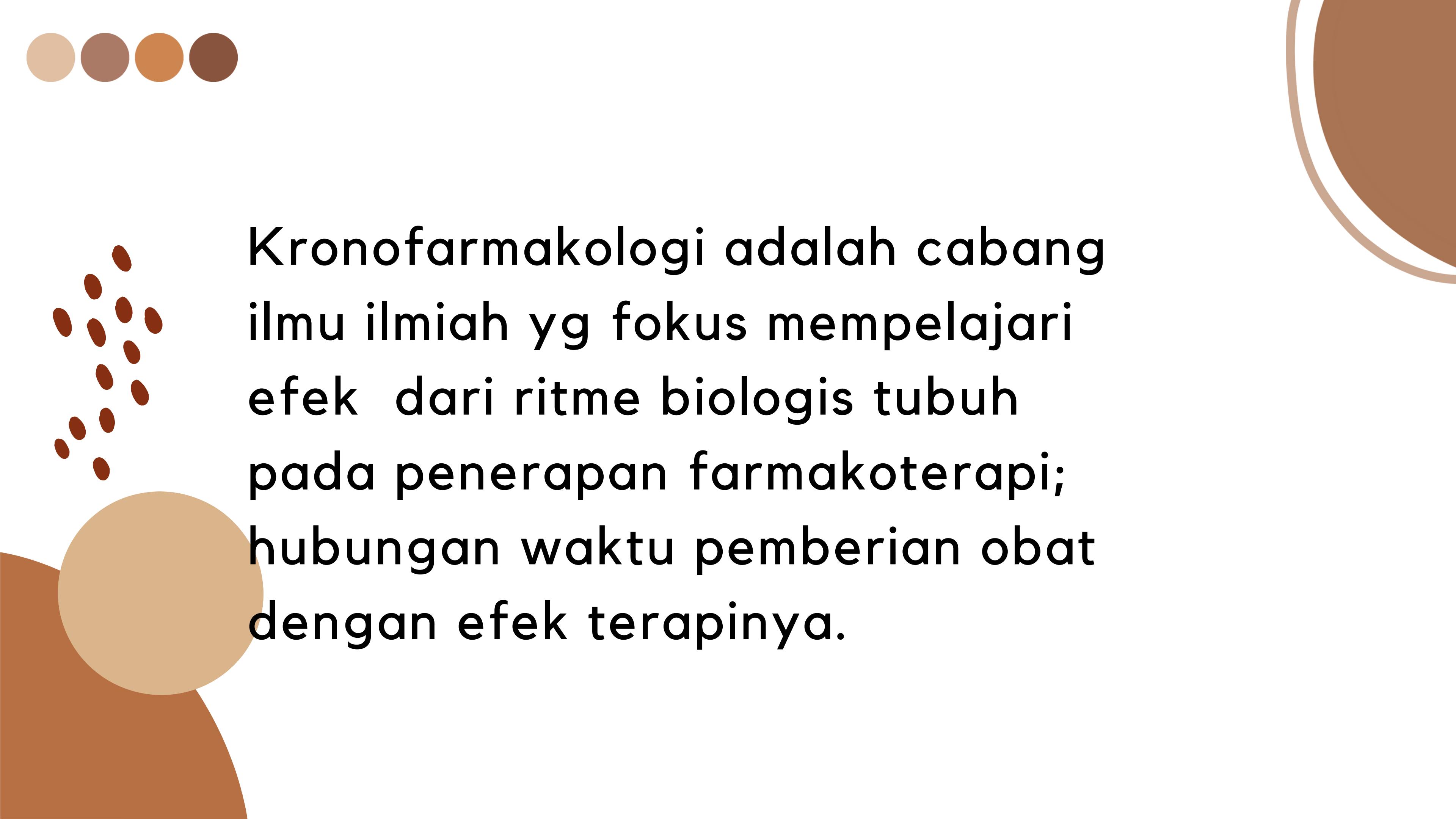


Pemahaman Konsep Kronofarmakologi untuk meningkatkn efek terapi

APOTEKER RAHMATO
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:

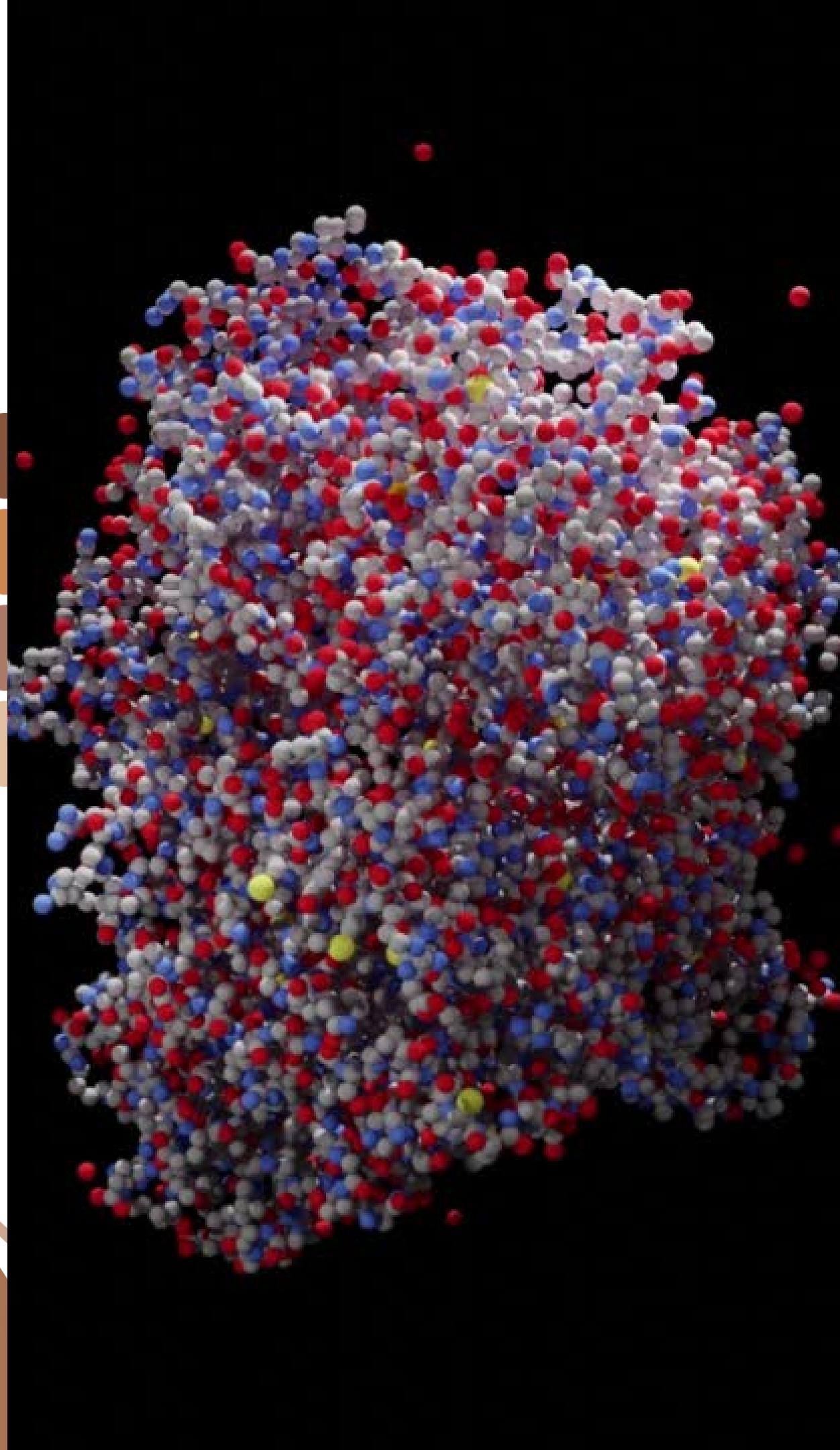
- **JENIS KELAMIN**, Penyakit penyerta,
- Kondisi istimewa, **KEHAMILAN**, **MENYUSUI**
- dan **KELOMPOK** usia yang ekstrim: **BAYI**, **ANAK** atau **LANSIA**,
- Poli farmasi





Kenapa demikian?

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



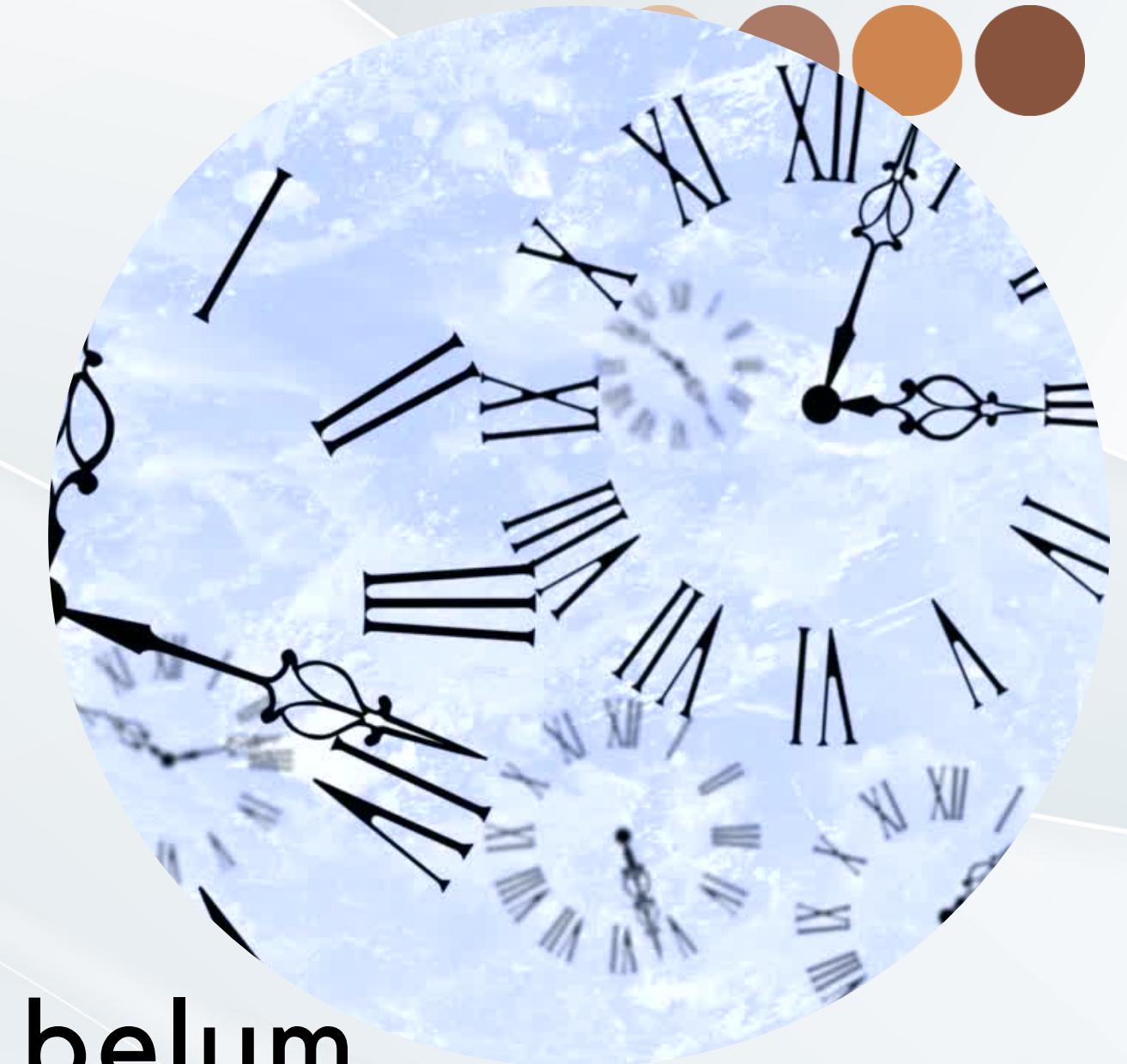
**Hamper 98% obat
bekerja pada PROTEIN
ENDOGEN.**

Protein Endogen

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

But, do you know?

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

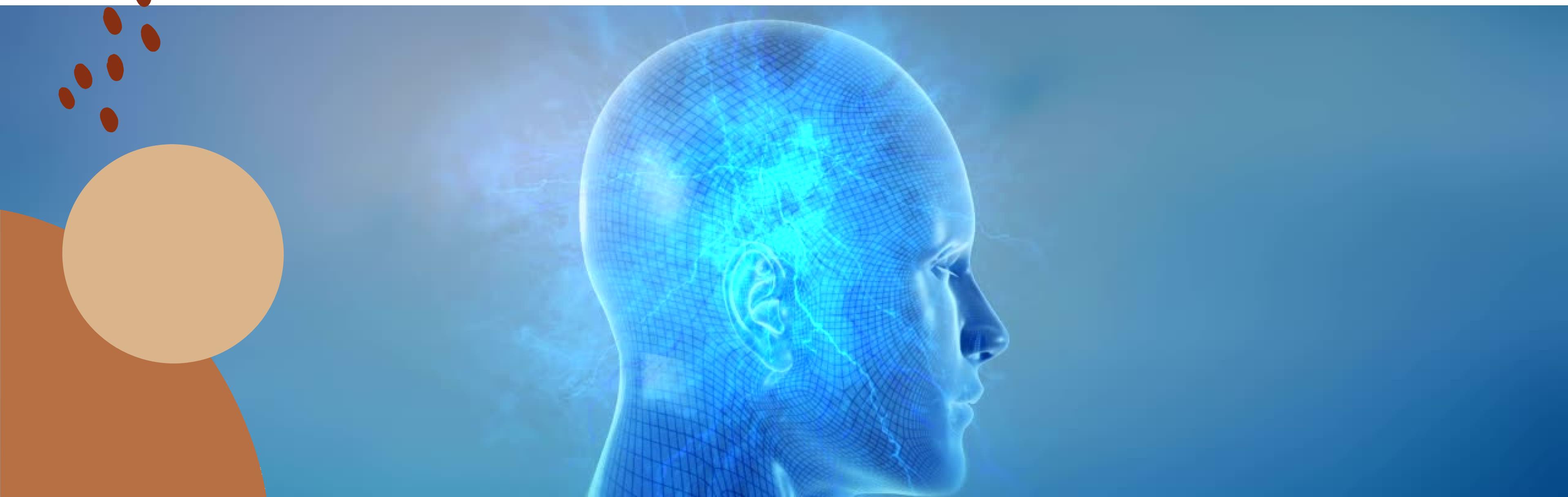




What is it?

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...

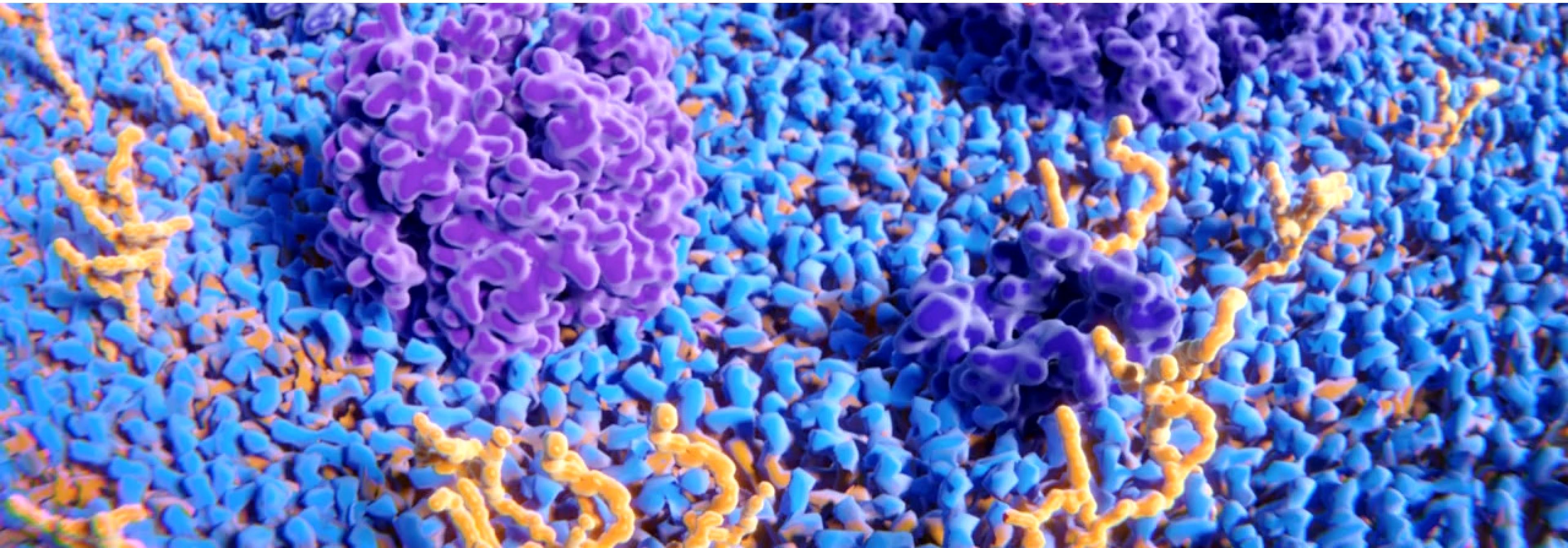
Stimulus eksogen dan endogen akan dihantarkan ke otak, dan direspon dengan mengeluarkan neurotransmitter.



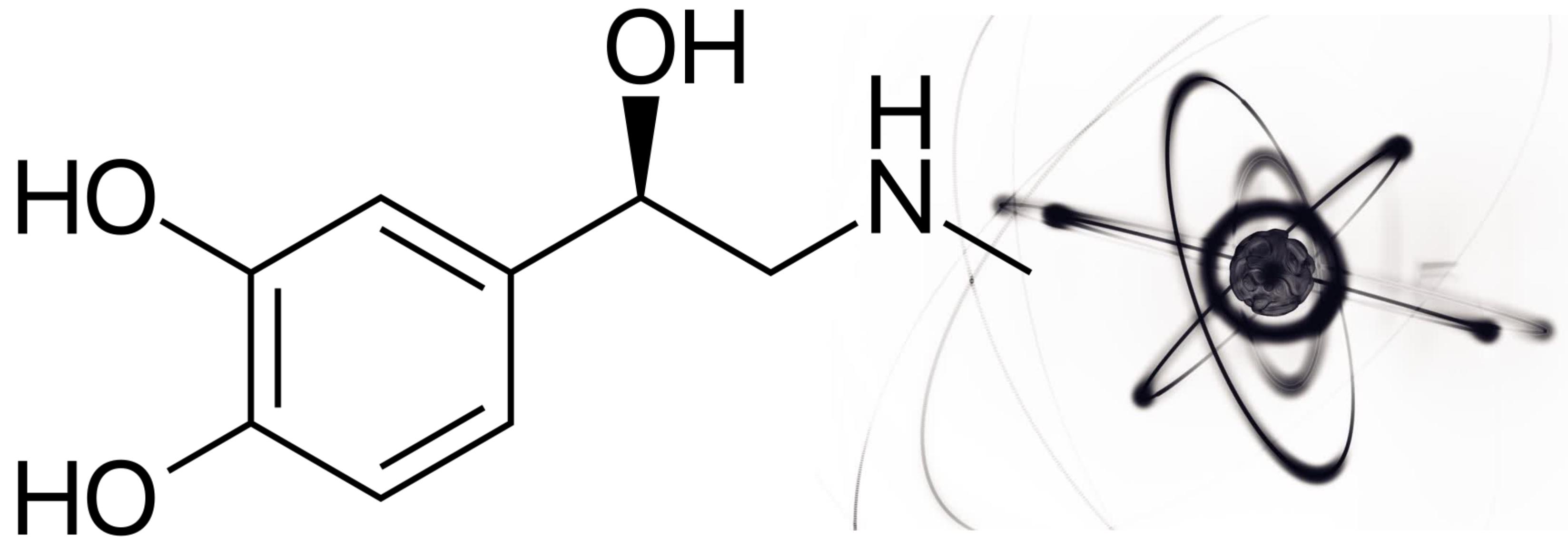


Neurotransmitter akan dihantarkan ke berbagai organ yang bertanggung jawab memberikan respon.





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



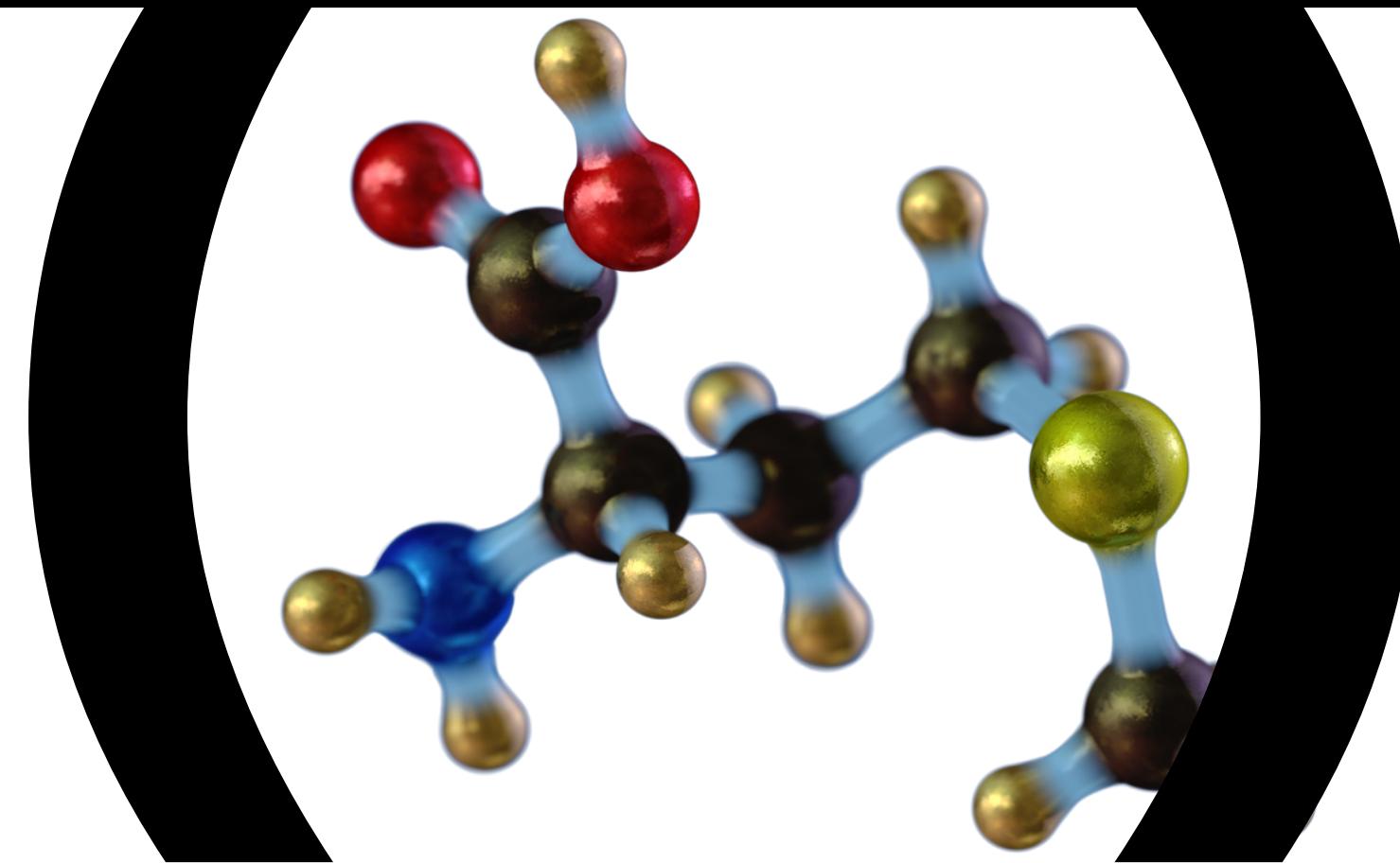
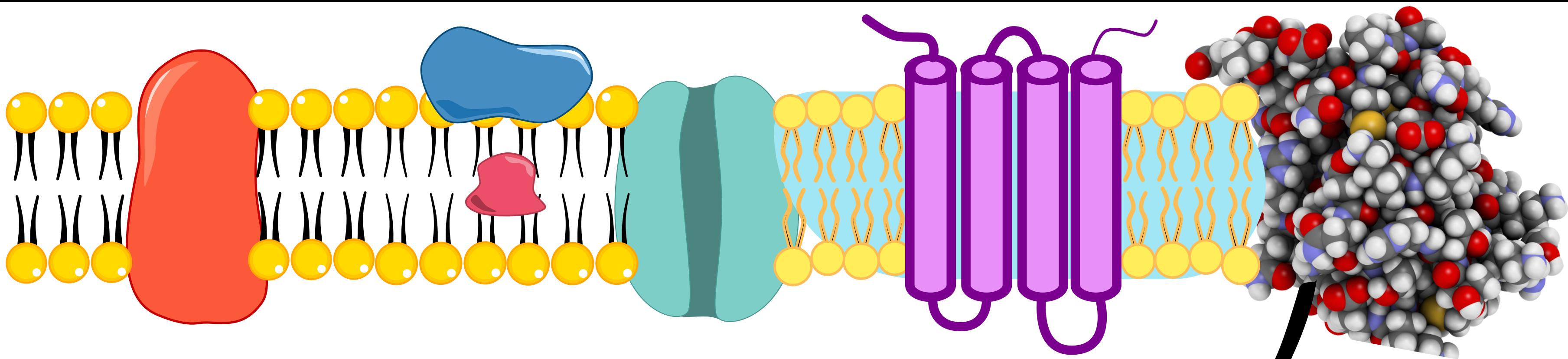
N
Nitrogen
14.006

C
Carbon
12.009

O
Oxygen
15.999

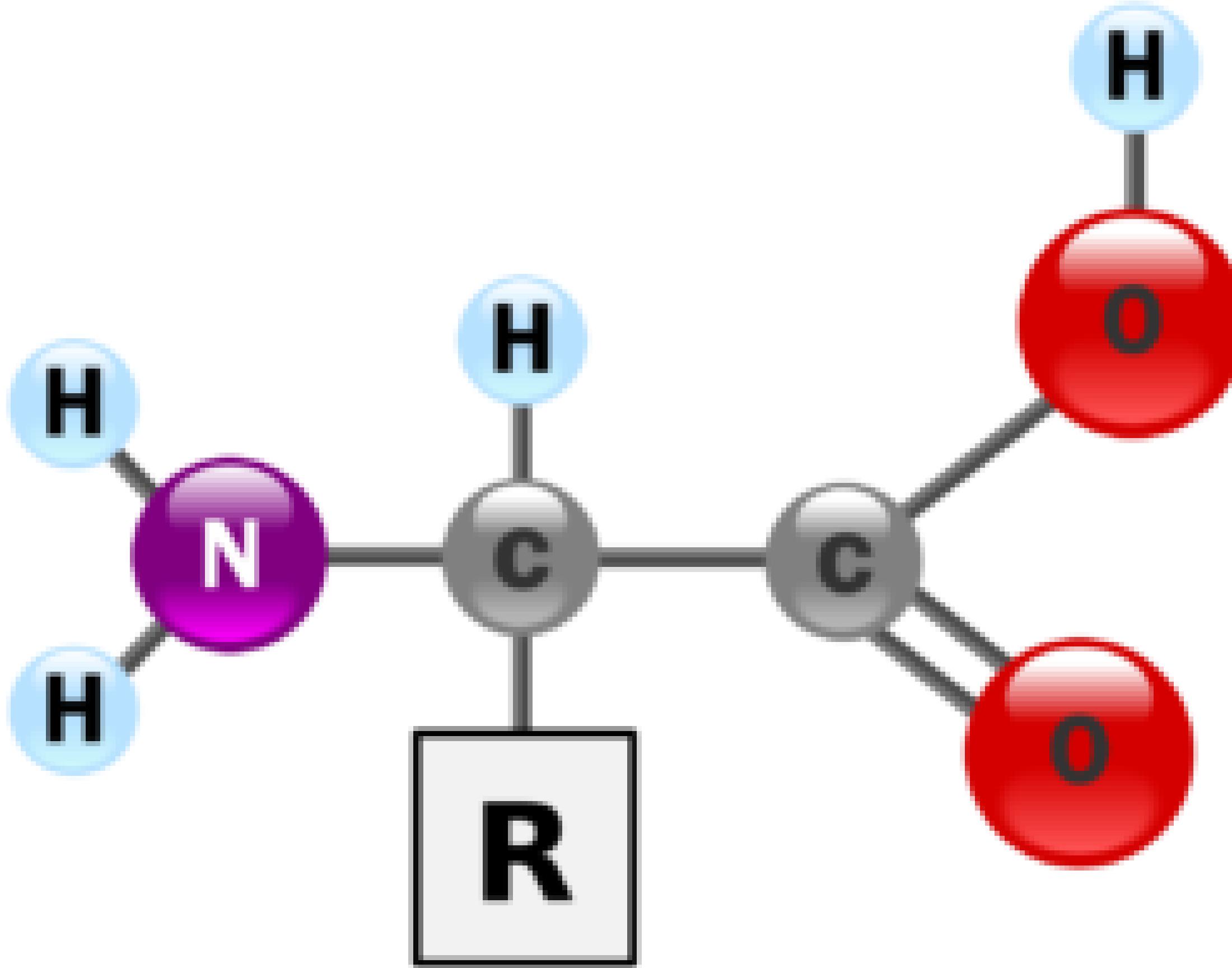
H
Hydrogen
1.0078

S
Sulfur
32.059



n

Protein dan peptida
merupakan gabungan
dari sejumlah asam
amino

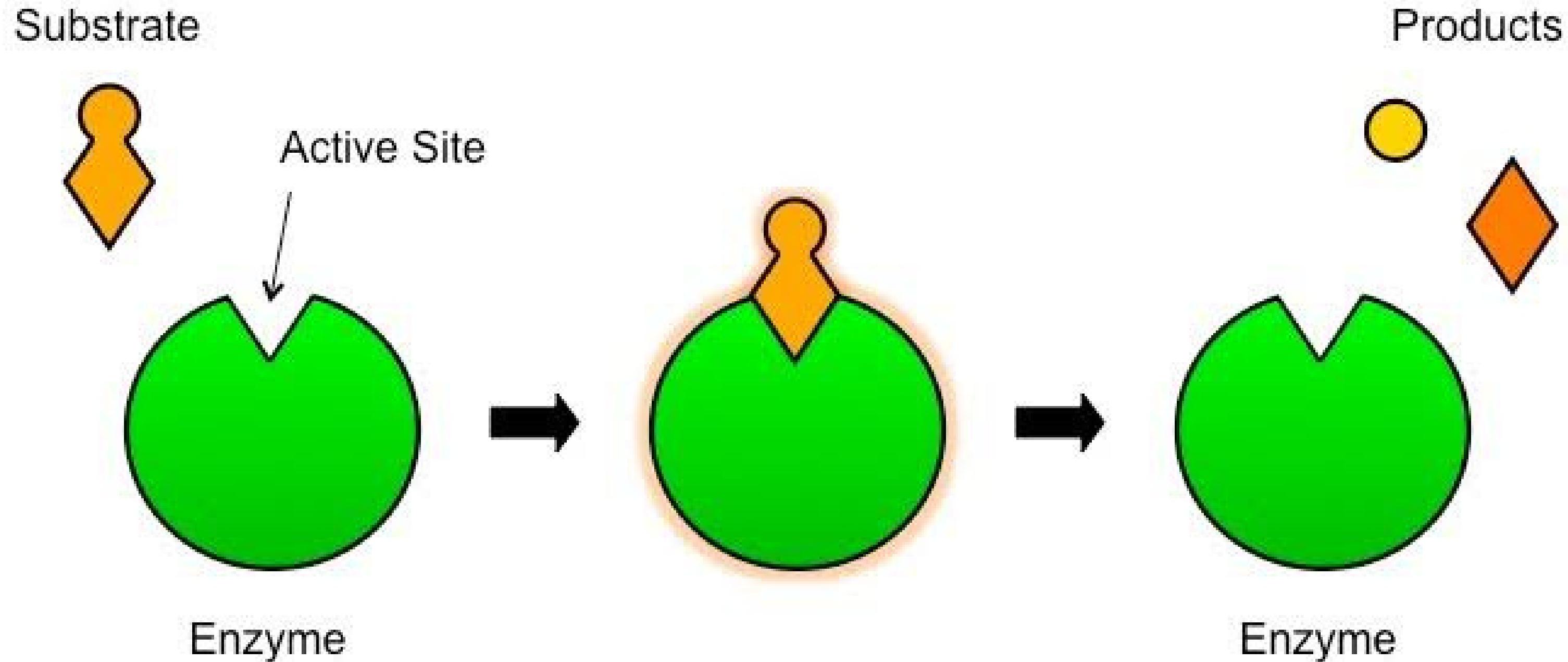


1
H
Hydrogen
1.0078

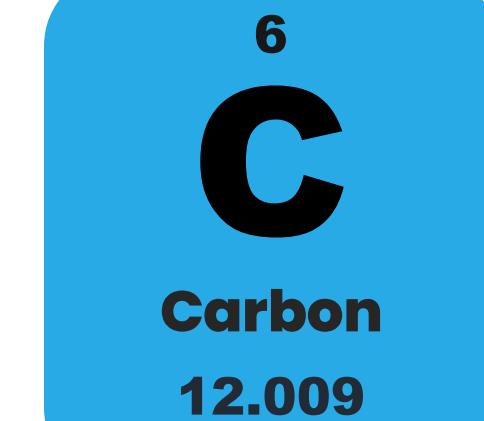
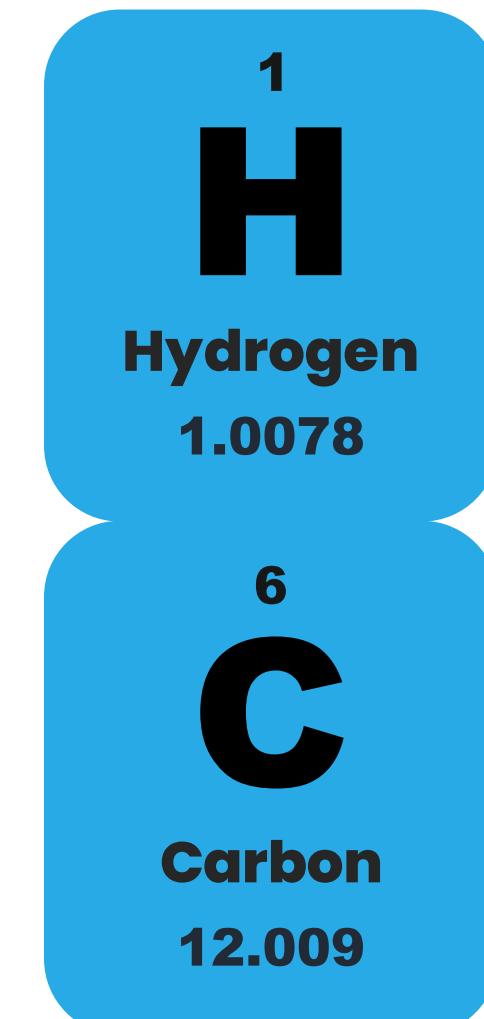
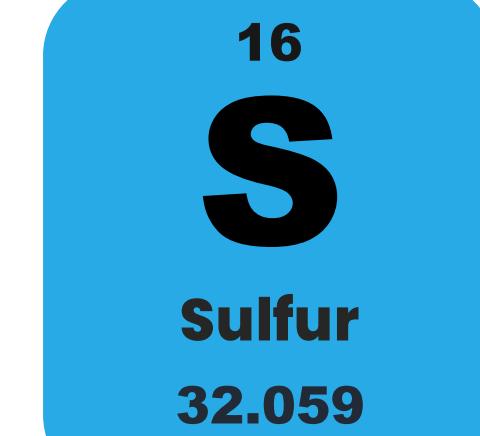
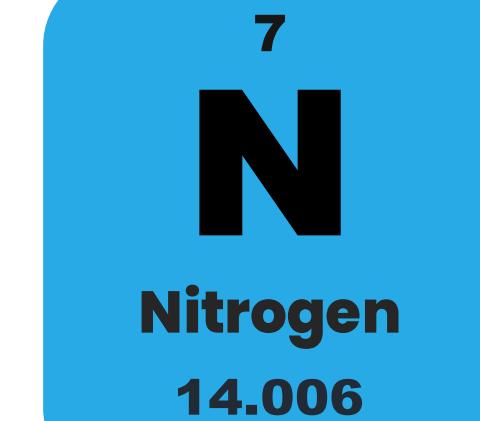
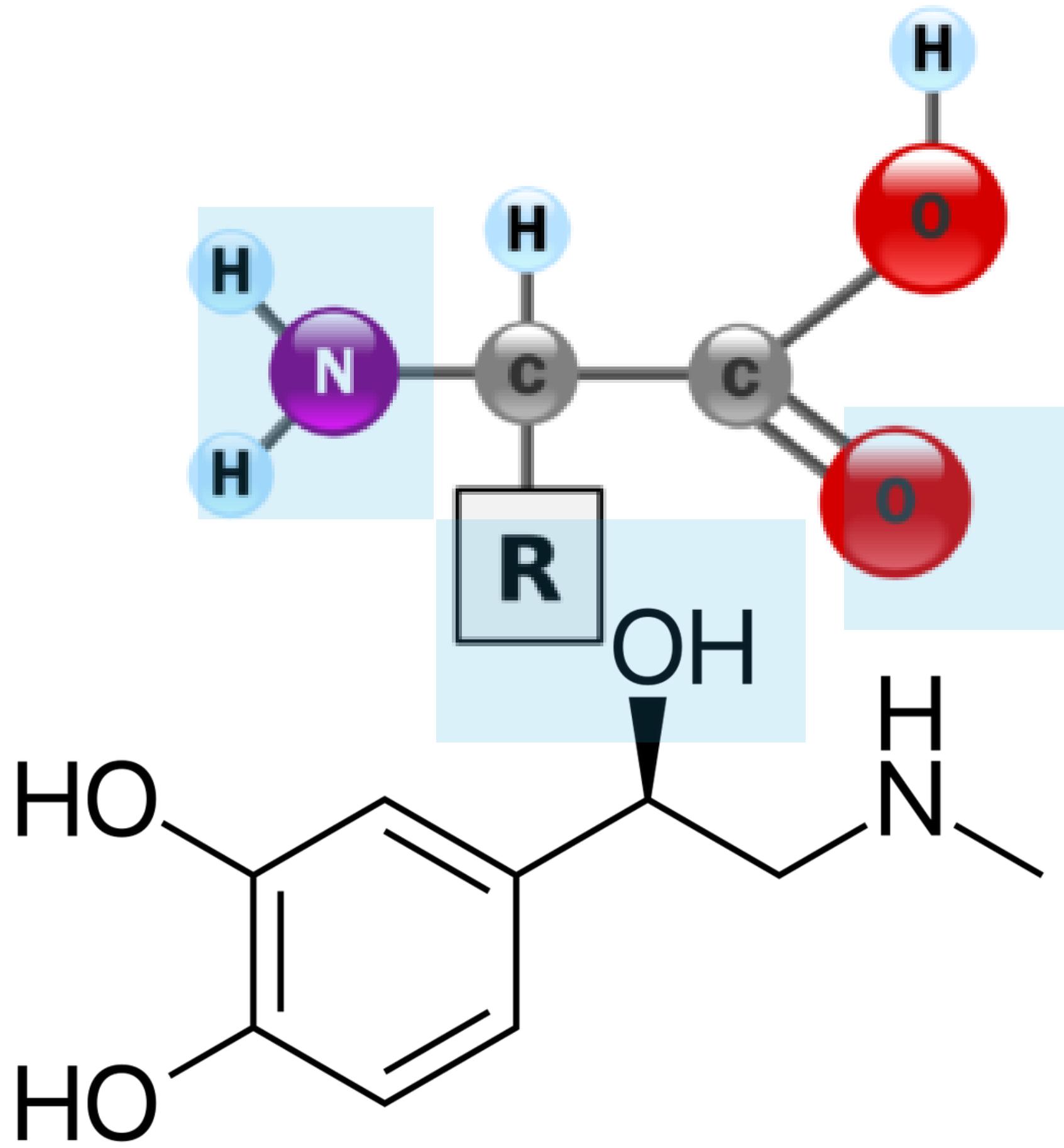
8
O
Oxygen
15.999

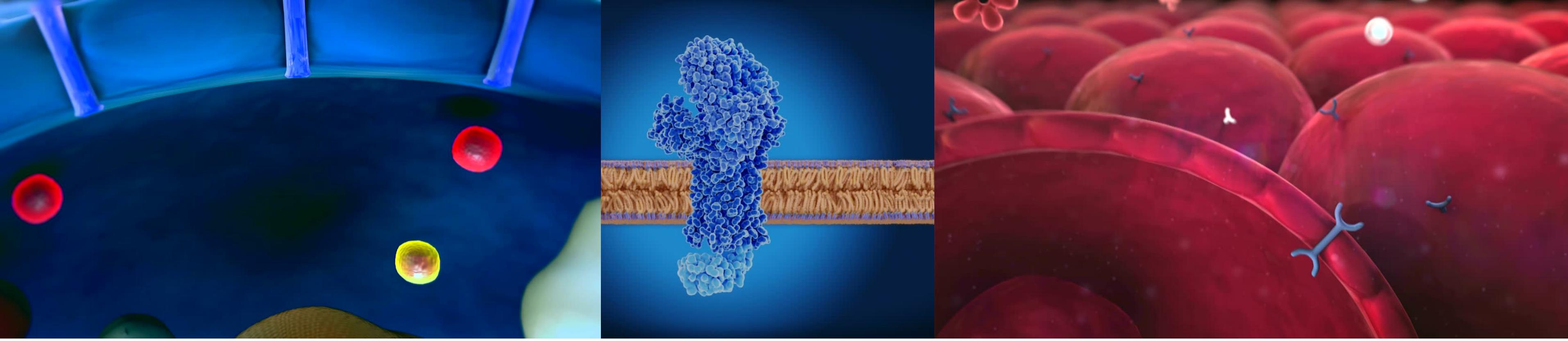
6
C
Carbon
12.009

7
N
Nitrogen
14.006

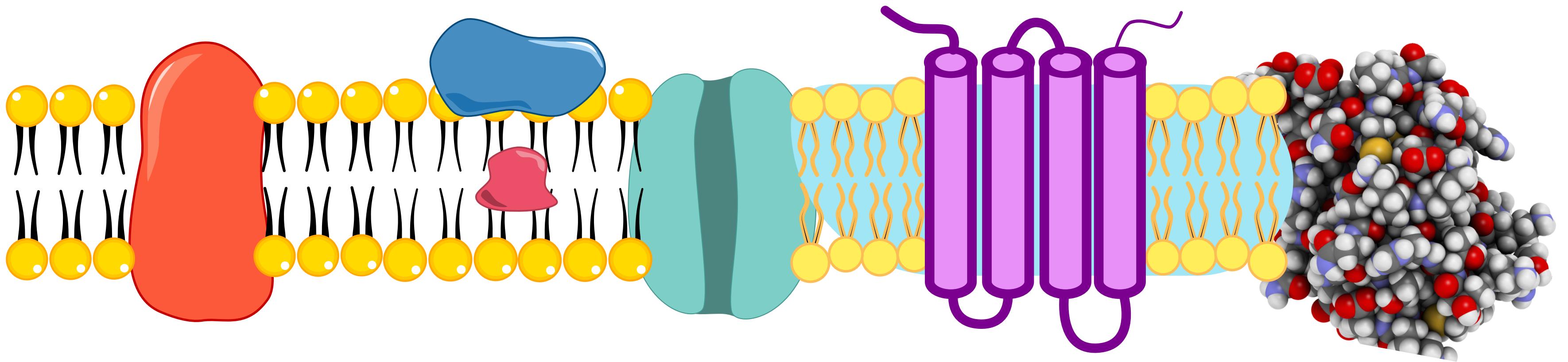


Enzim adalah protein dan ligand adalah senyawa kimia dengan gugus dan sifat tertentu..

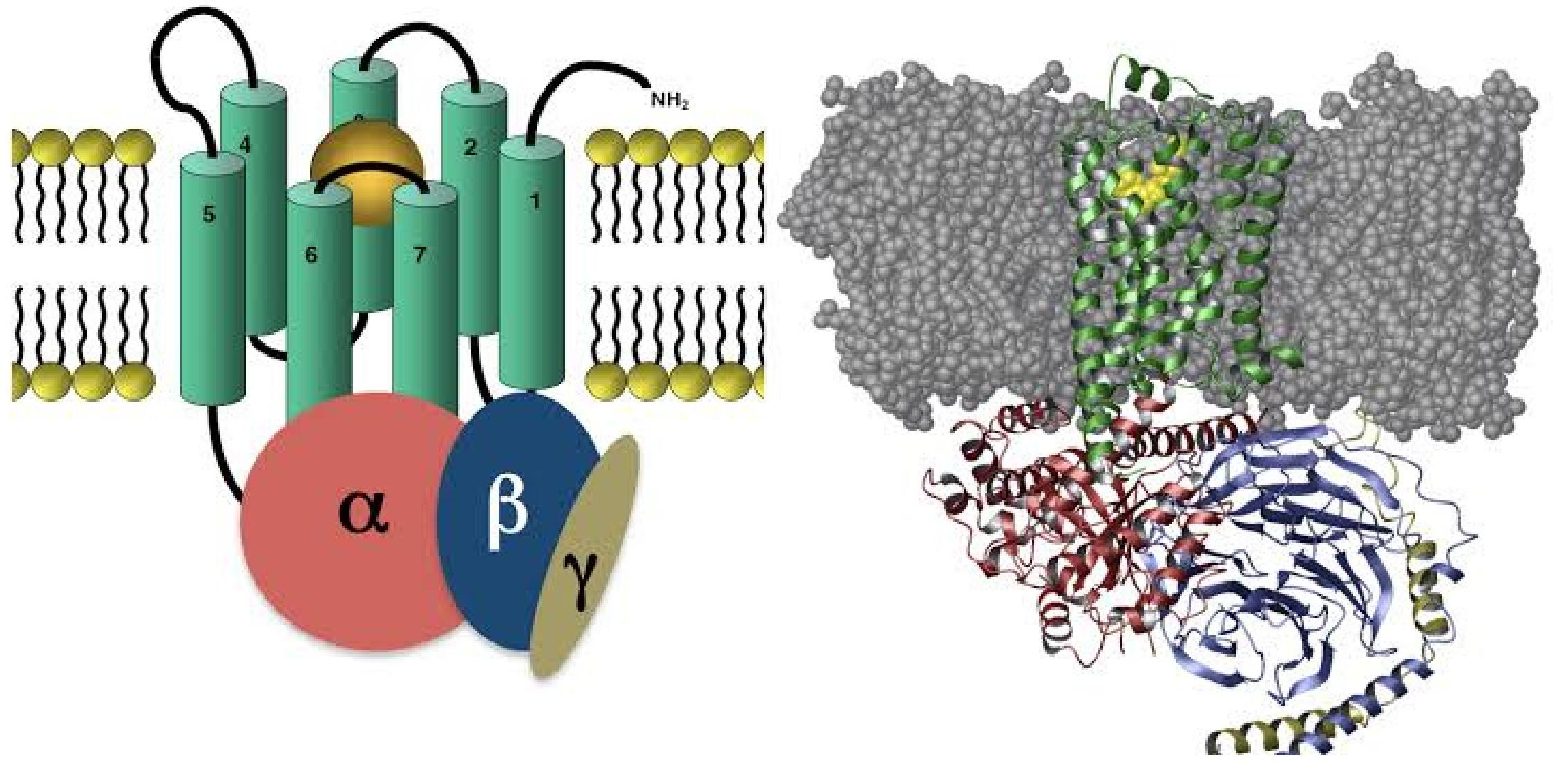


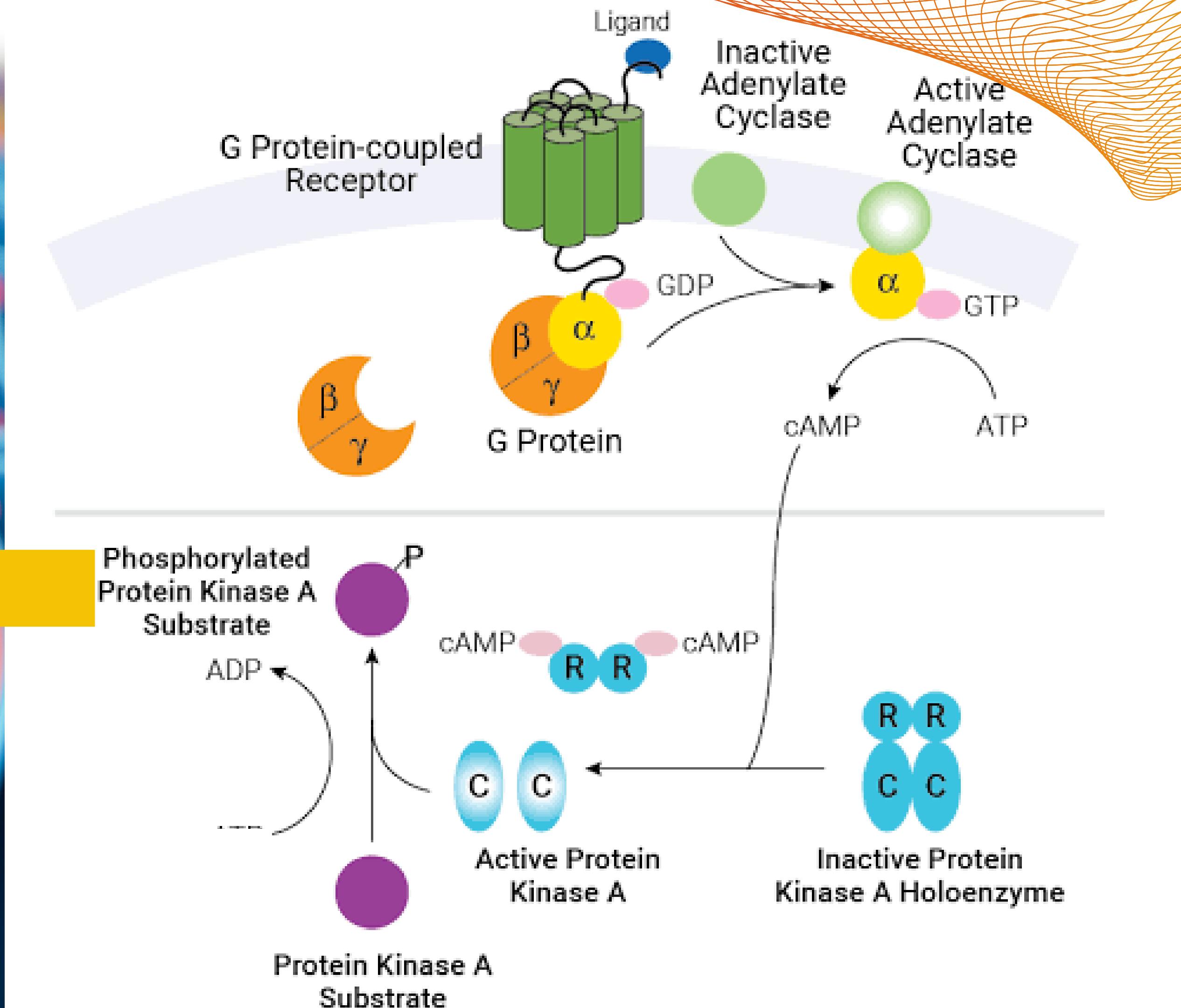
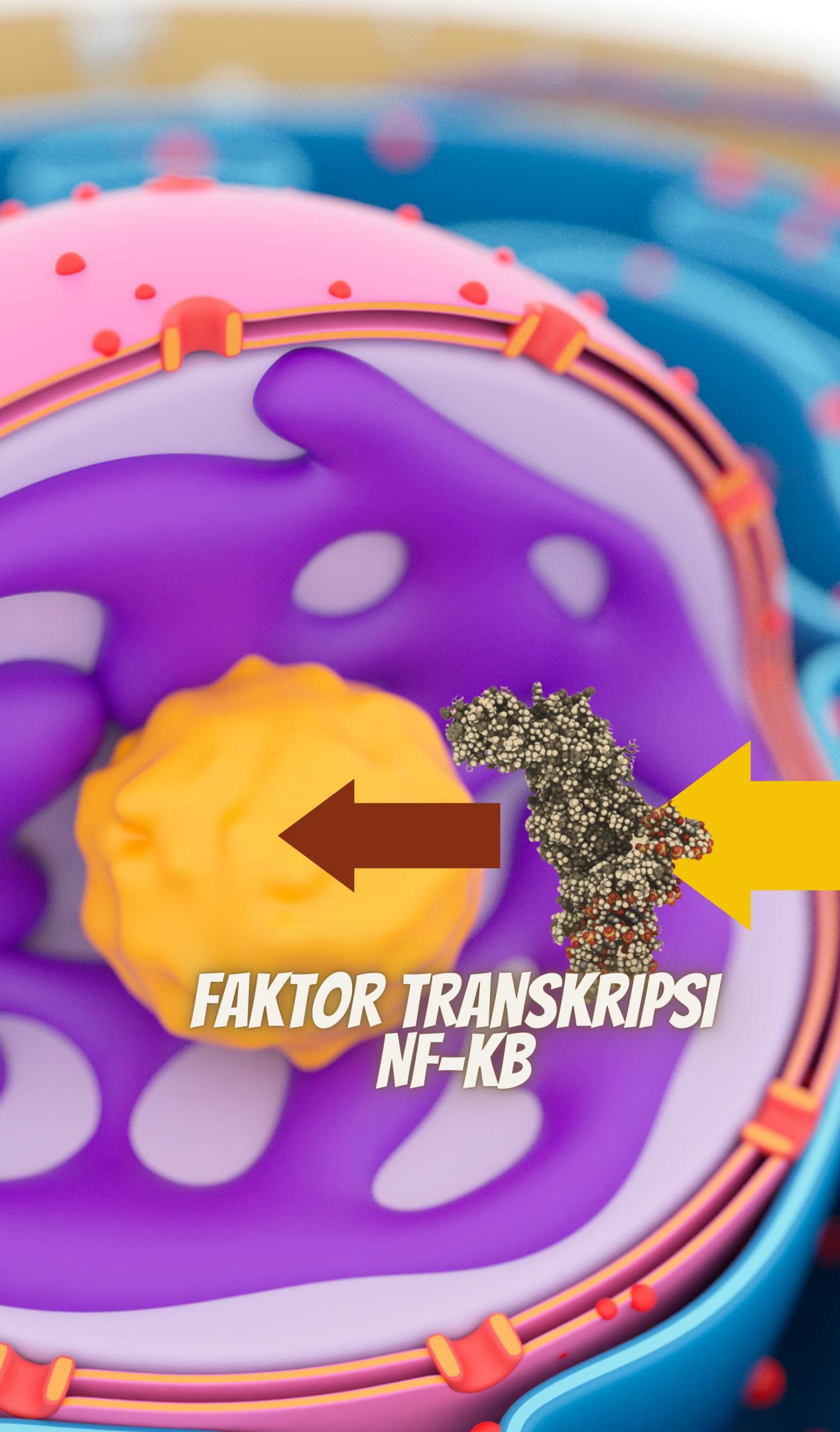


Begitu neurotransmitter berikatan dengan resptornya, maka akan terjadi perpindahan elektron; terjadi perubahan dan pergeseran anergi ke atom di sebelahnya, mengakibatkan terjadi perubahan konformasi ruang.



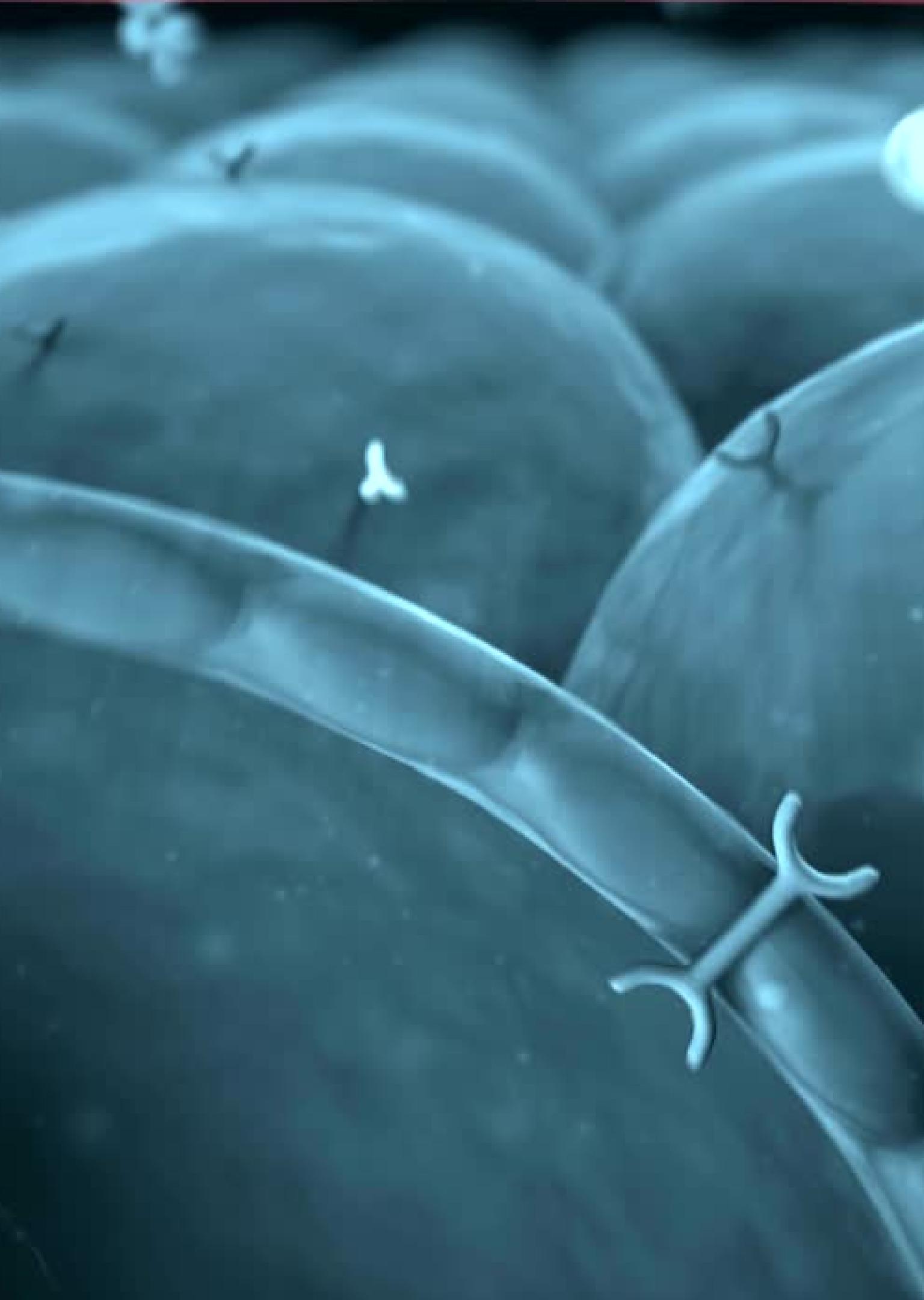
Reseptor dapat berupa reseptor permukaan, sitoplasma, nukleus, kanal ion; dan paling umum ialah GPCR. (G-Protein coupled receptor).

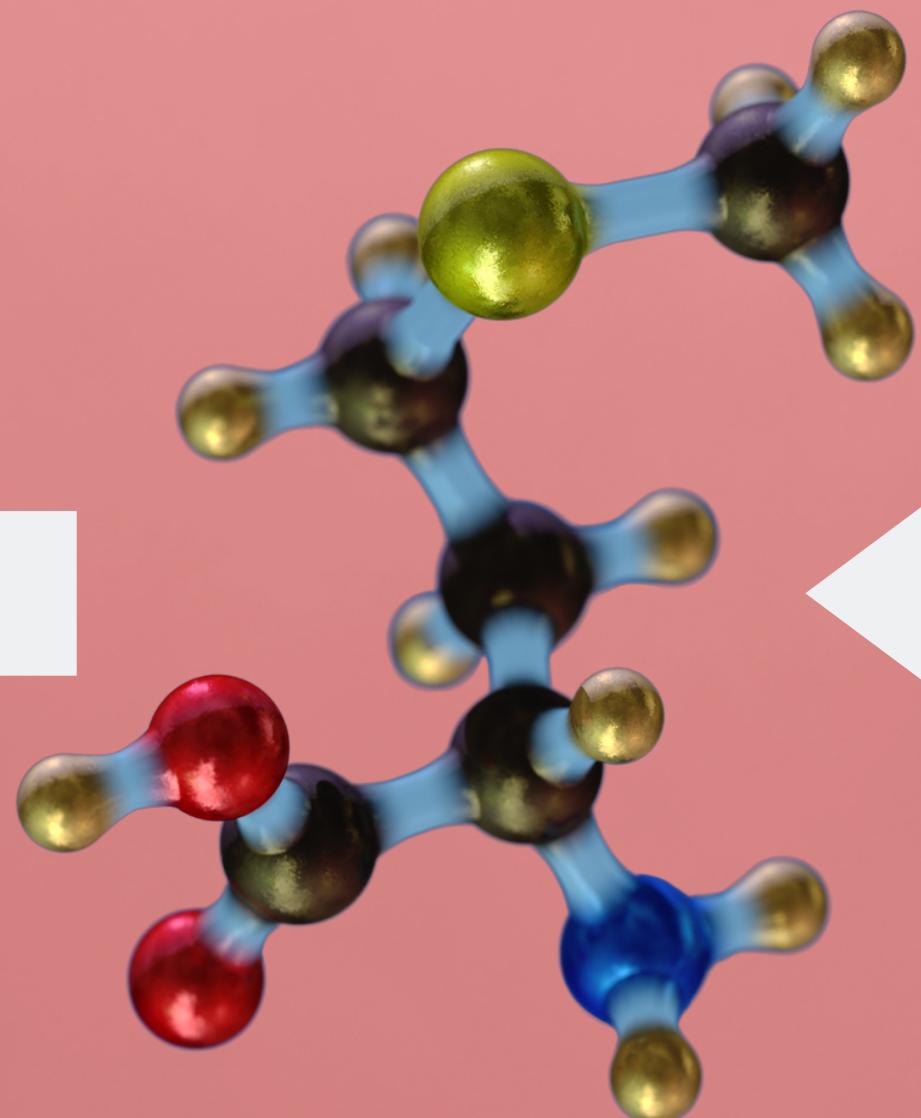
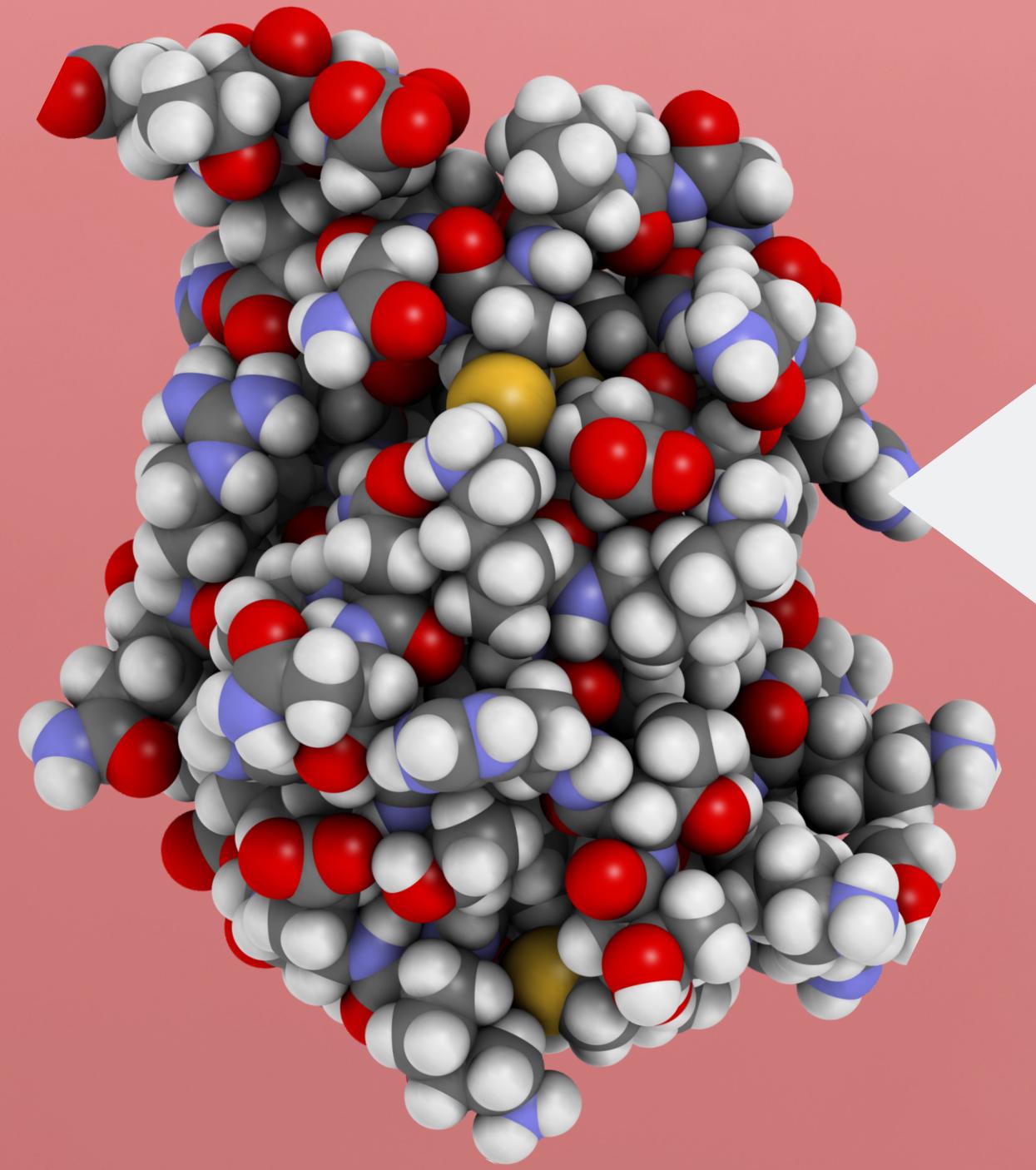




RESPON SELULER

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.

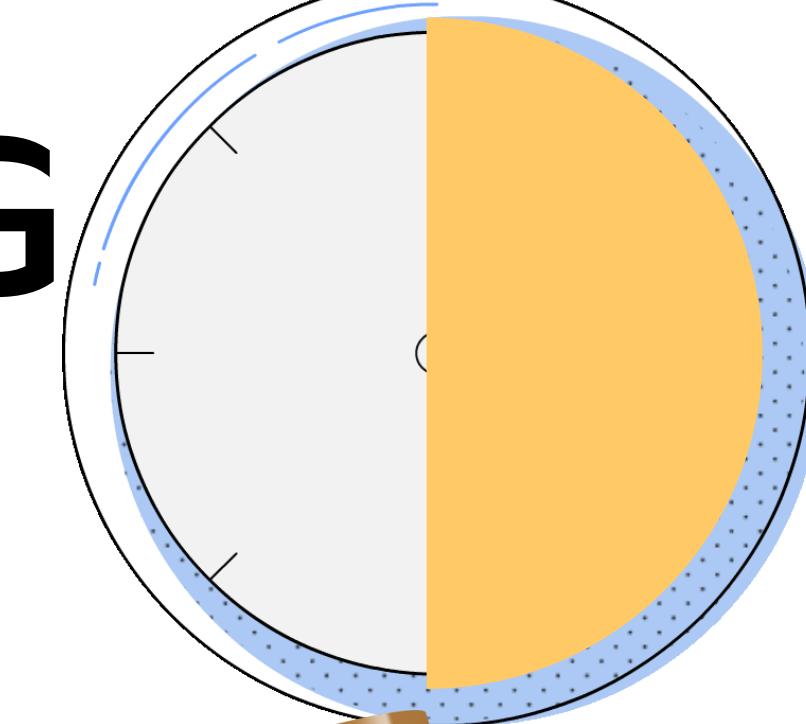
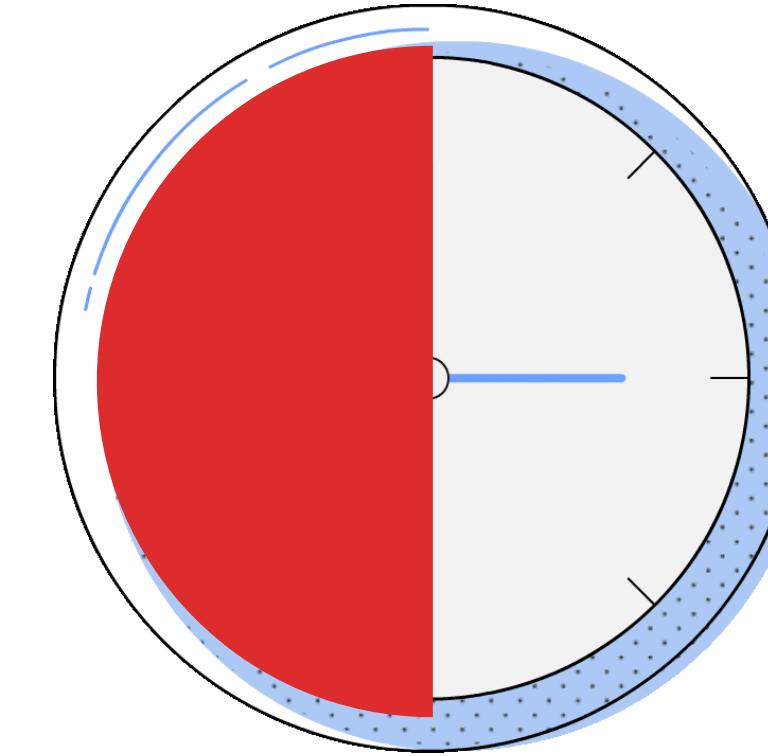
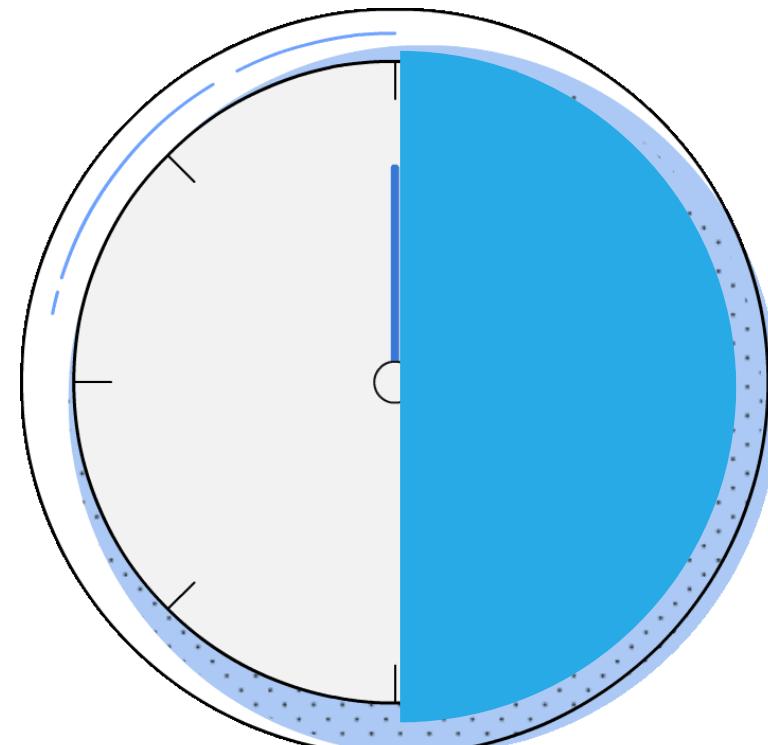
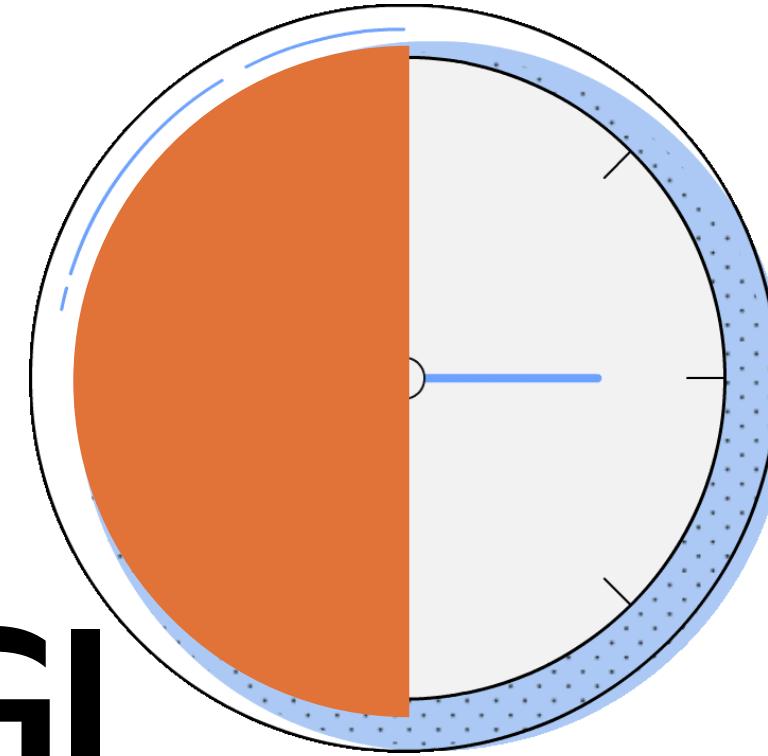


PAGI

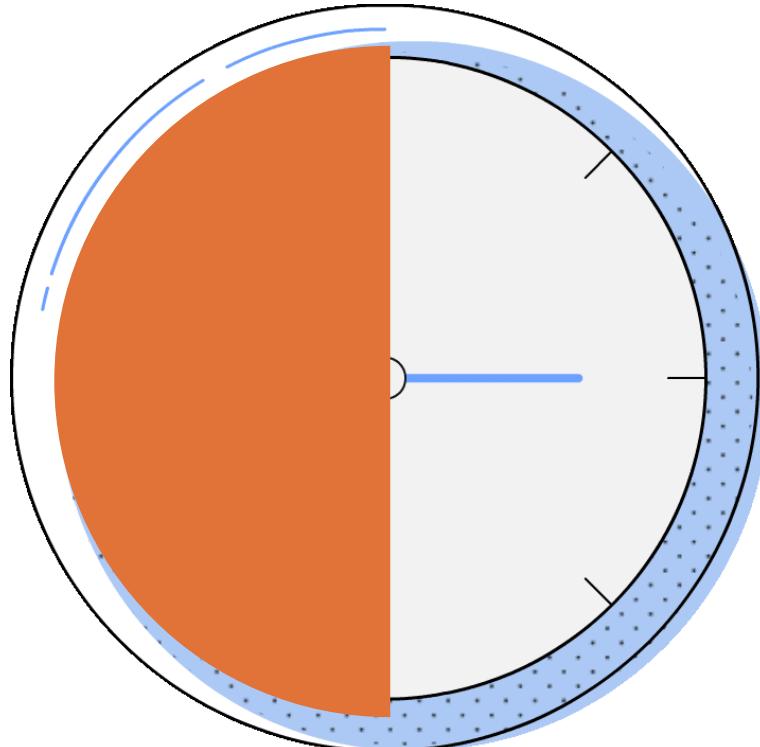
SIANG

MALAM

SENJA



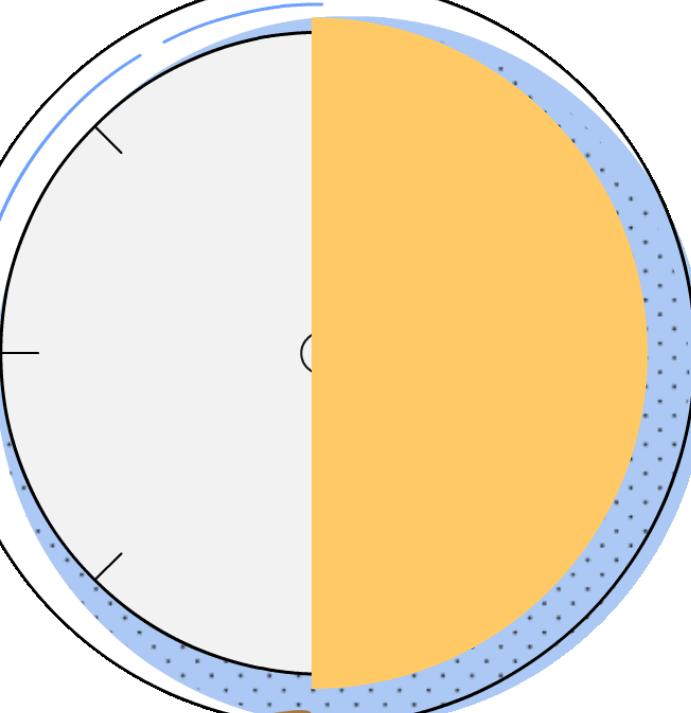
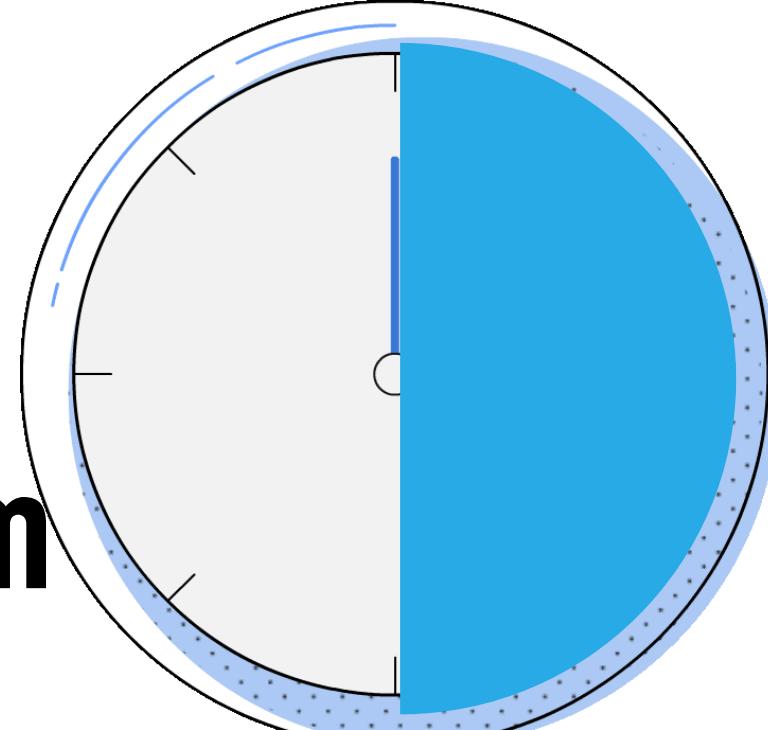
**Sekresi Insulin
Diuresis
Suhu tumbuh**



Page

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

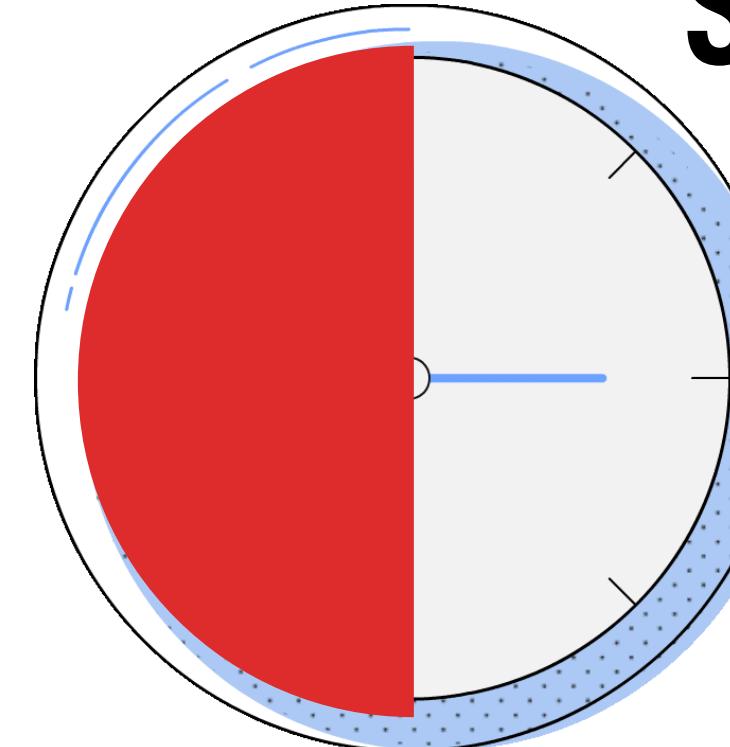
Malam



Siang

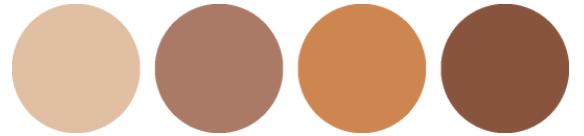


Senja



**Asam Lambung
Asam urat
Kolesterol**

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



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

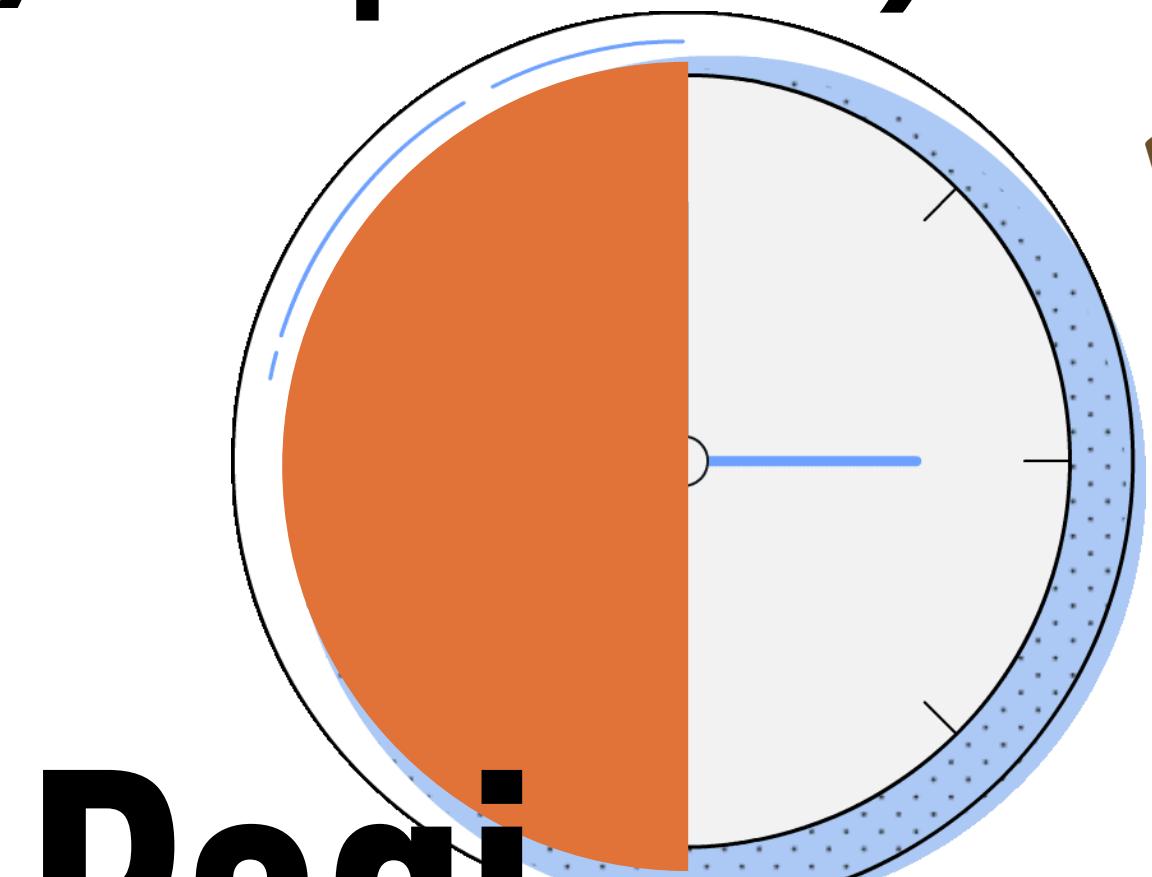
RAAS

Platelet

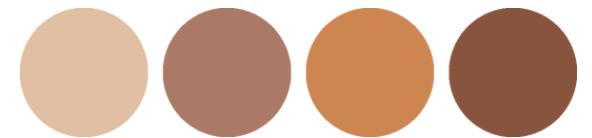
Kekentalan darah

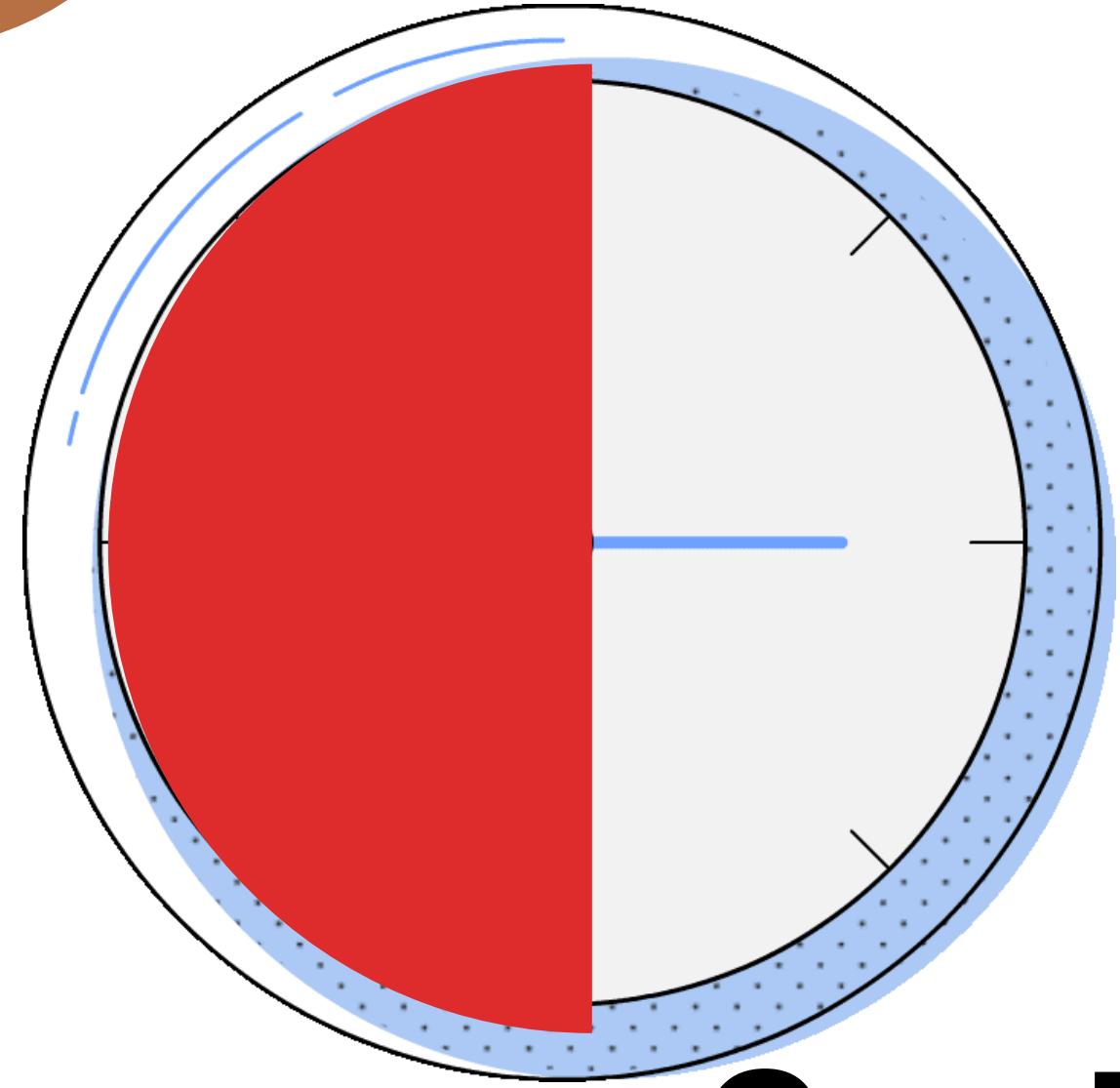
Denyut jantung

Tekanan darah



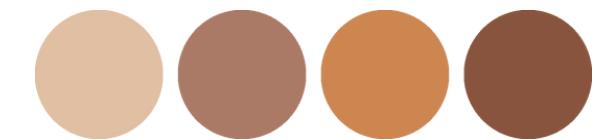
**Sekresi Insulin
Diuresis
Suhu tumbuh**

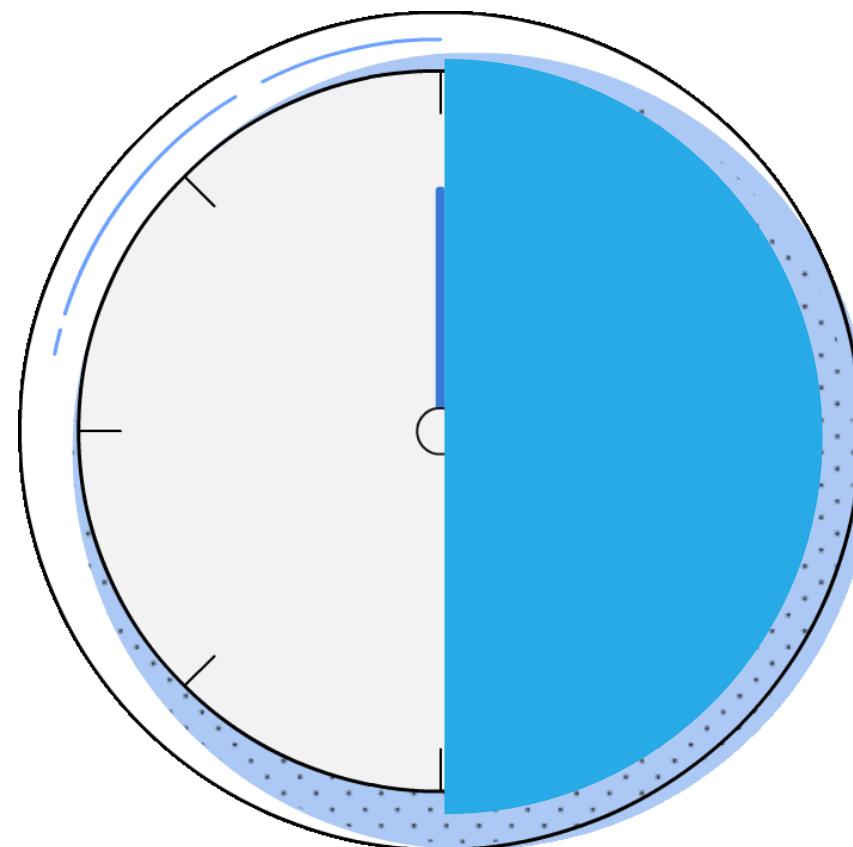
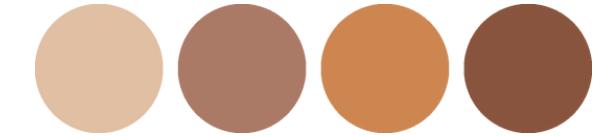




Senja

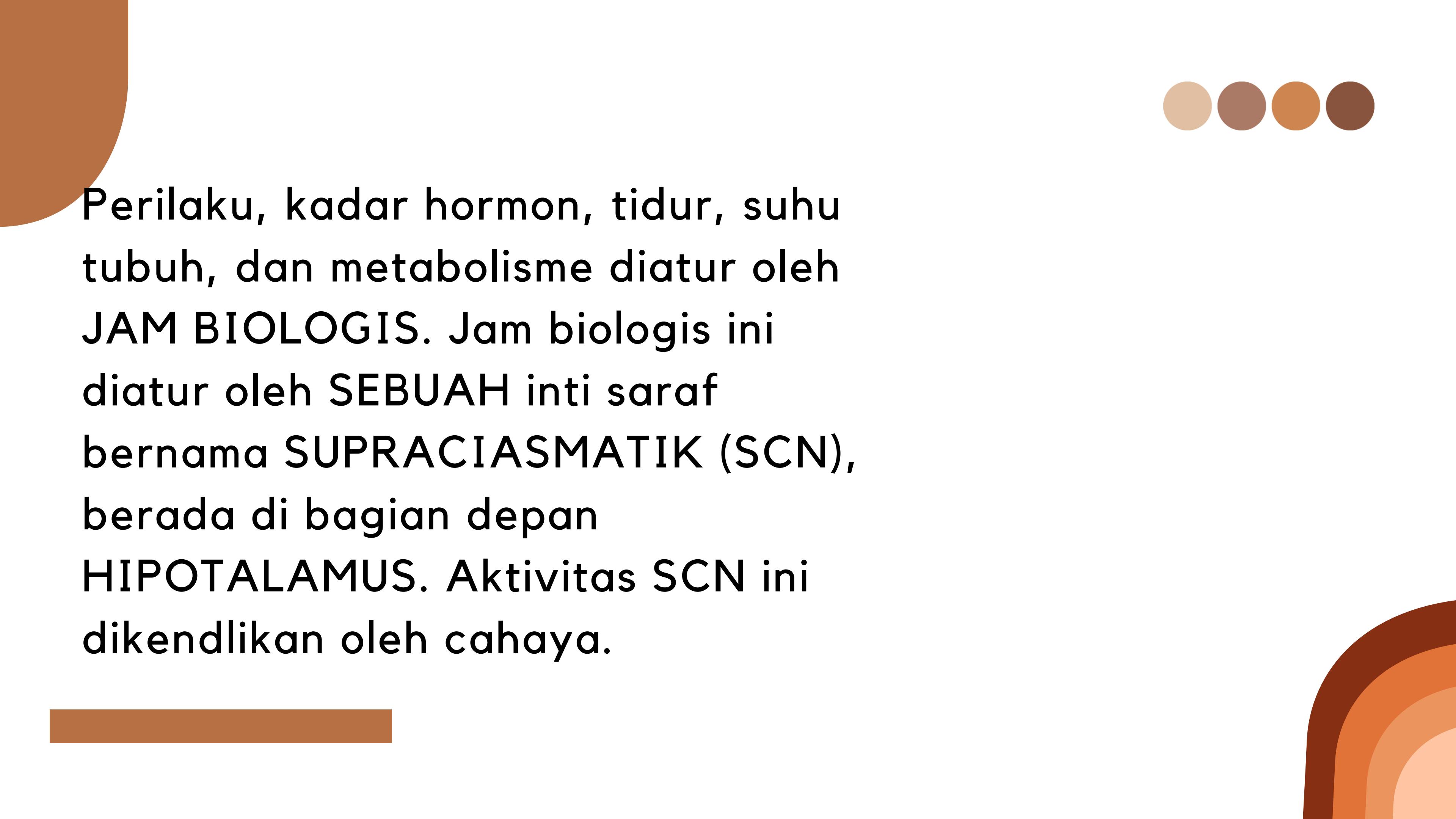
**Asam Lambung
Asam urat
Kolesterol**





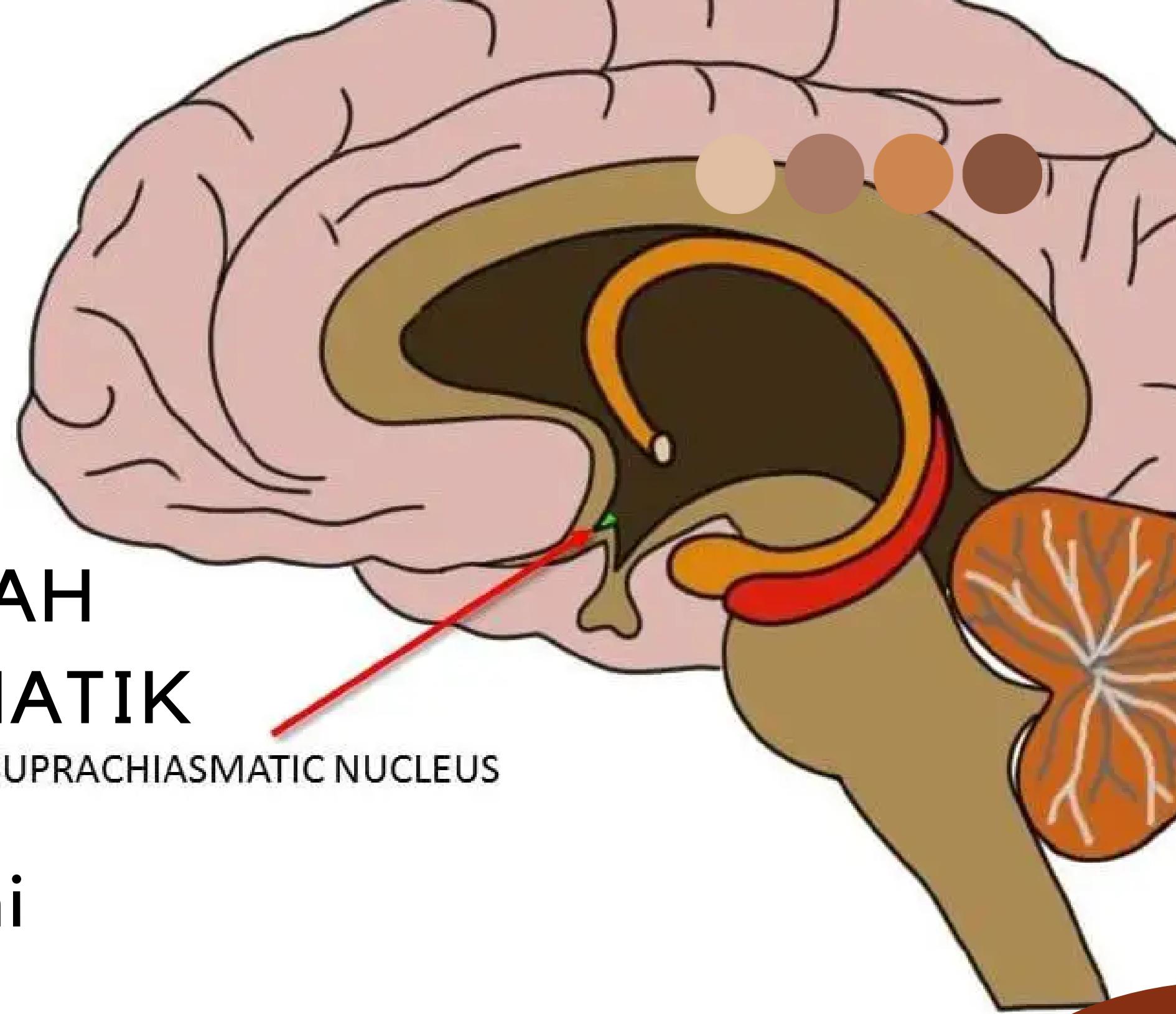
Malam

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

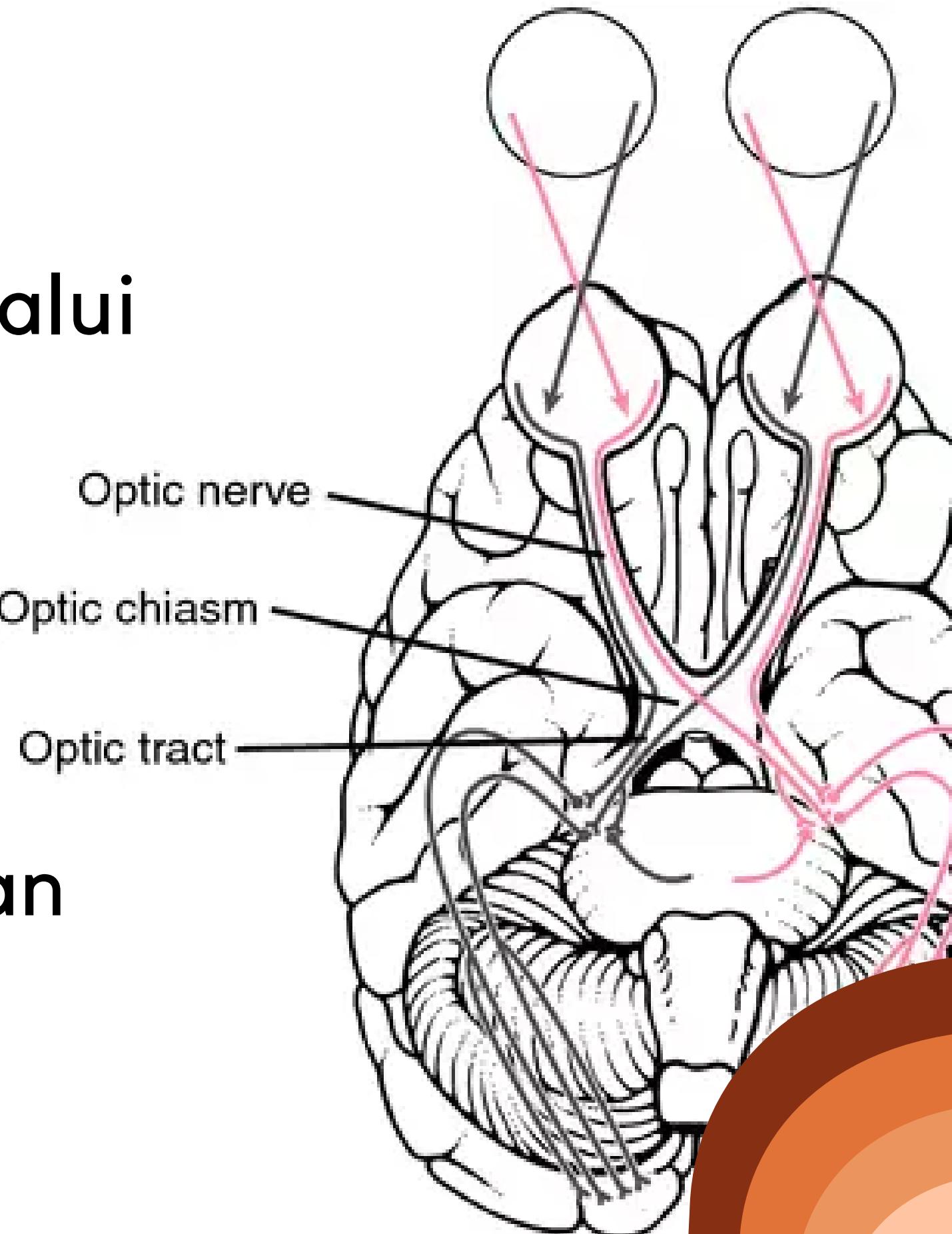


Perilaku, kadar hormon, tidur, suhu tubuh, dan metabolisme diatur oleh **JAM BIOLOGIS**. Jam biologis ini diatur oleh **SEBUAH** inti saraf bernama **SUPRACIASMATIK (SCN)**, berada di bagian depan **HIPOTALAMUS**. Aktivitas SCN ini dikendlikan oleh cahaya.

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

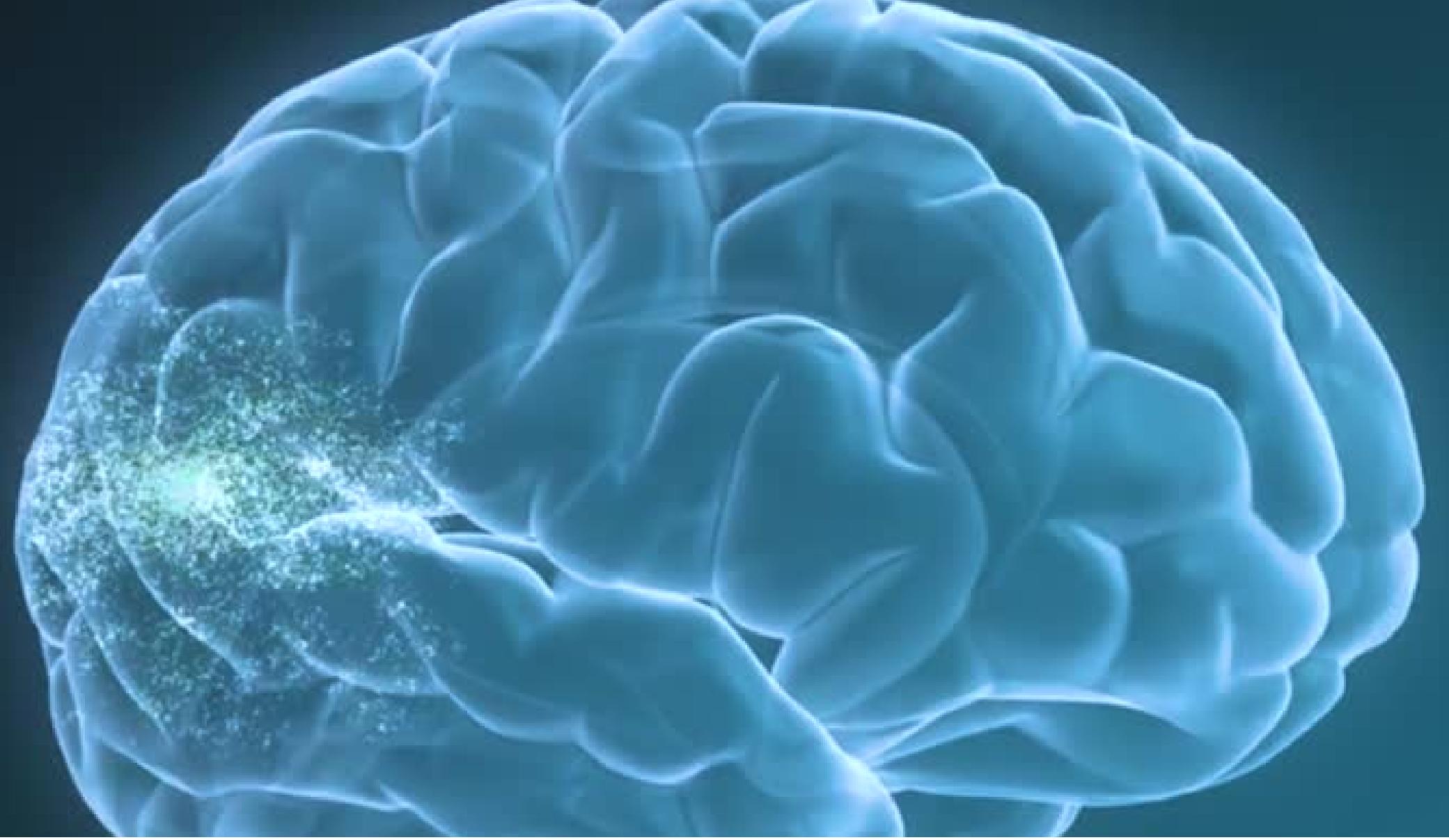


SCN akan mengirim rangsangan melalui retina mata. Cahaya itu akan menghambat produksi MELATONIN. Aktivasi ini akan mengaktifkan gen bernama CLOCK (CIRCADIAN Lokomotor Output Cycles Kaput), dan BMAL1.

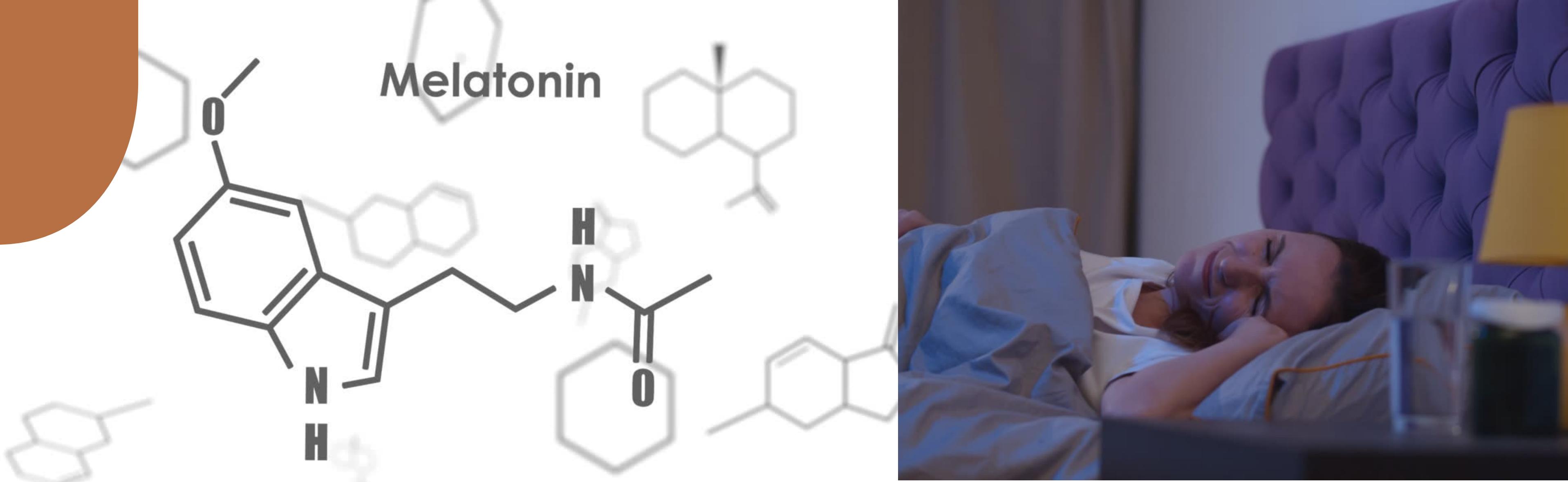


Protein ini akan masuk ke dalam NUKLEUS dan mengaktifkan protein bernama PER dan CRY. Mereka yang akan membuat terjaga.





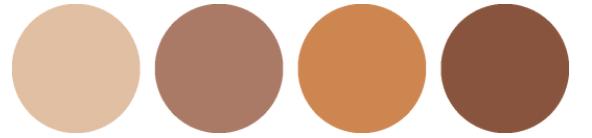
Dua protein ini merka akan mengaktifkan sistem **SARAF SIMPATIK.**



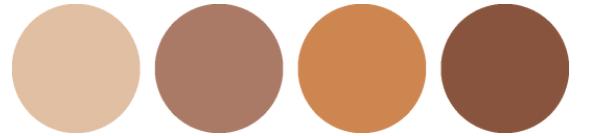
Mendekati senja, kedua protein ini berkurang, dan sebagai gantinya melatonin kembali dihasilkan.

Variasi tekanan darah
merupakan terbaik 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
ADRENAL/EFINEFRIN

Renin

Di
Paru2

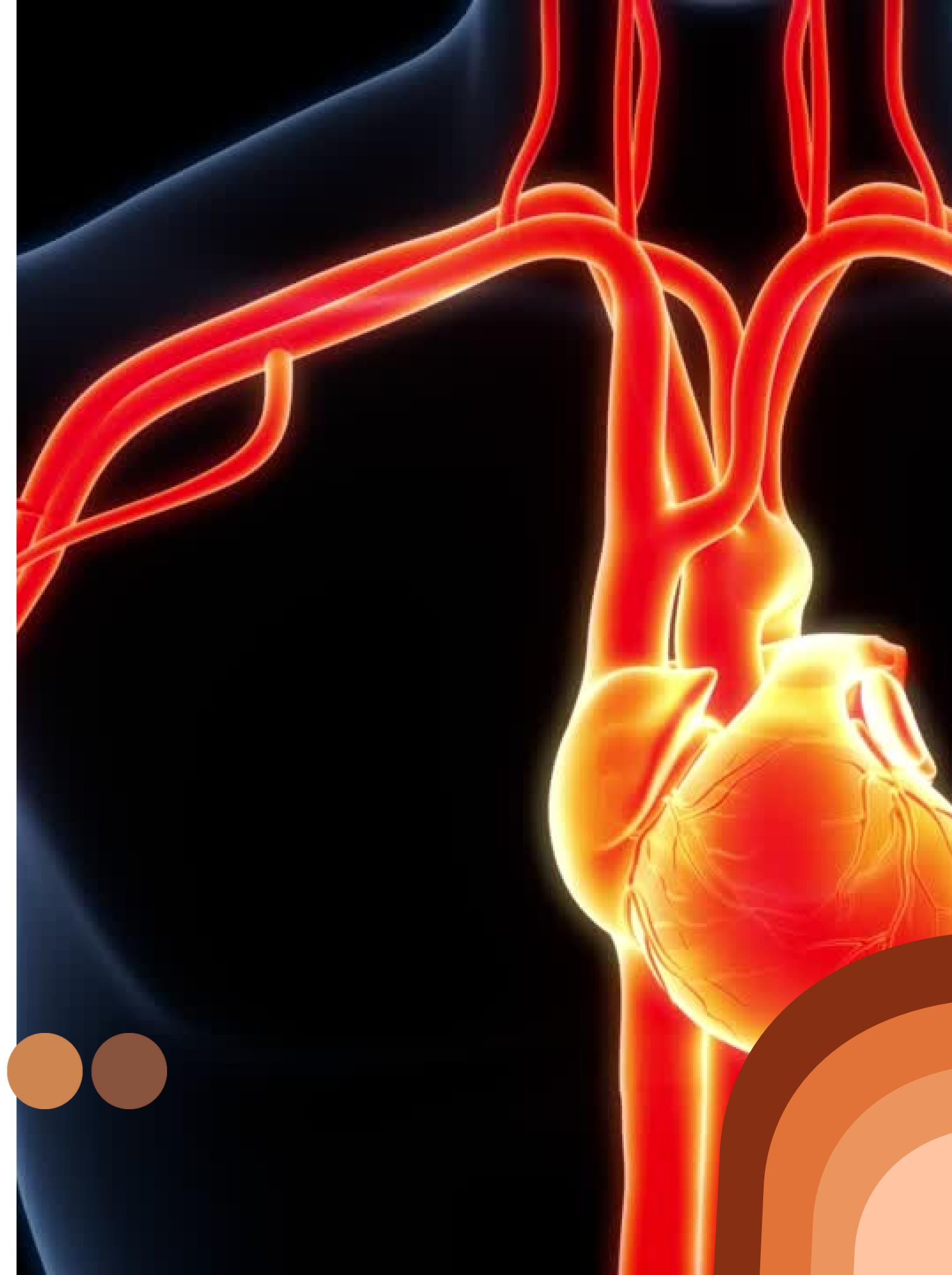
Angiotensin 1

ACE

Angiotensin 2

Di
Ginjal

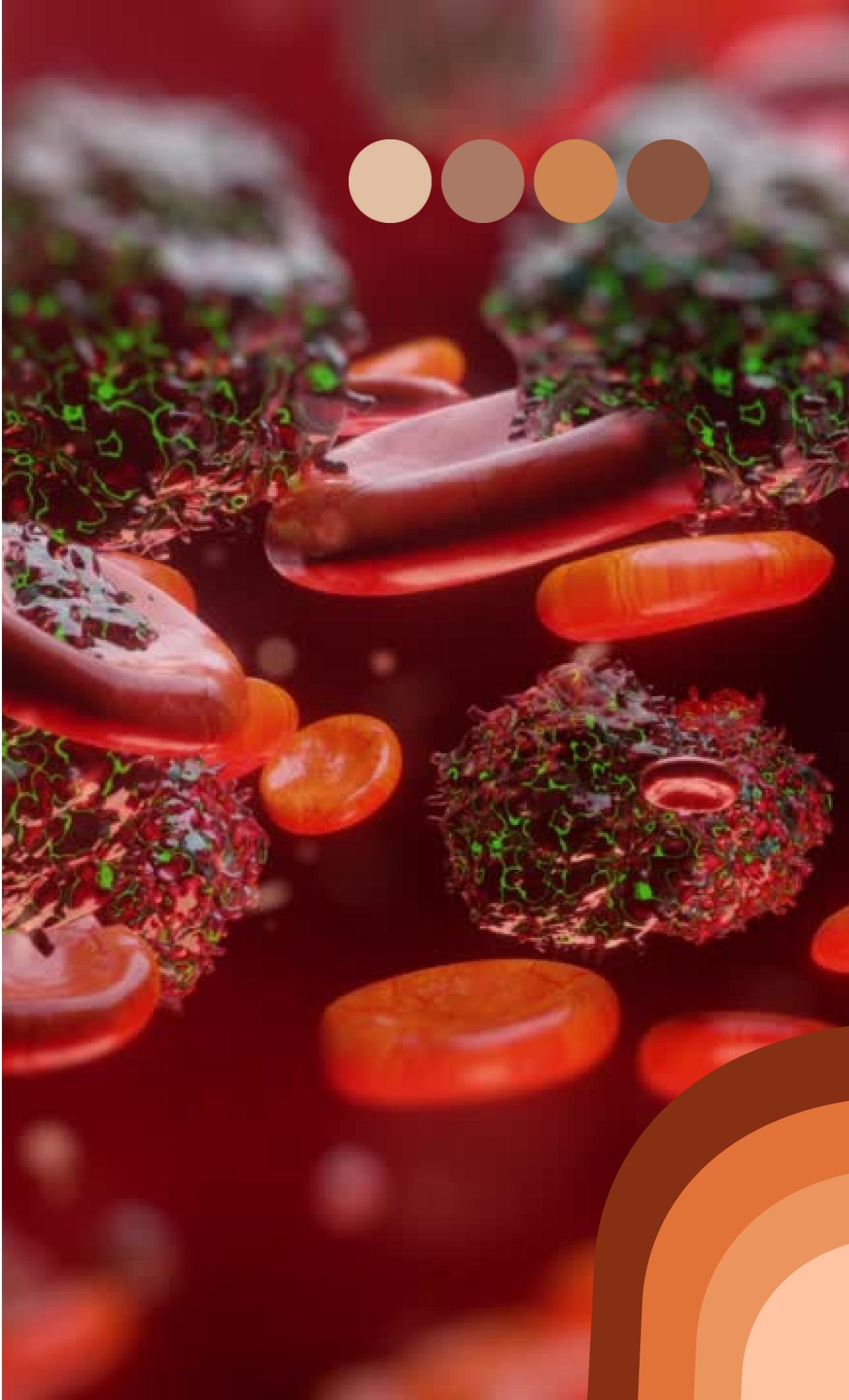
Aldosteron

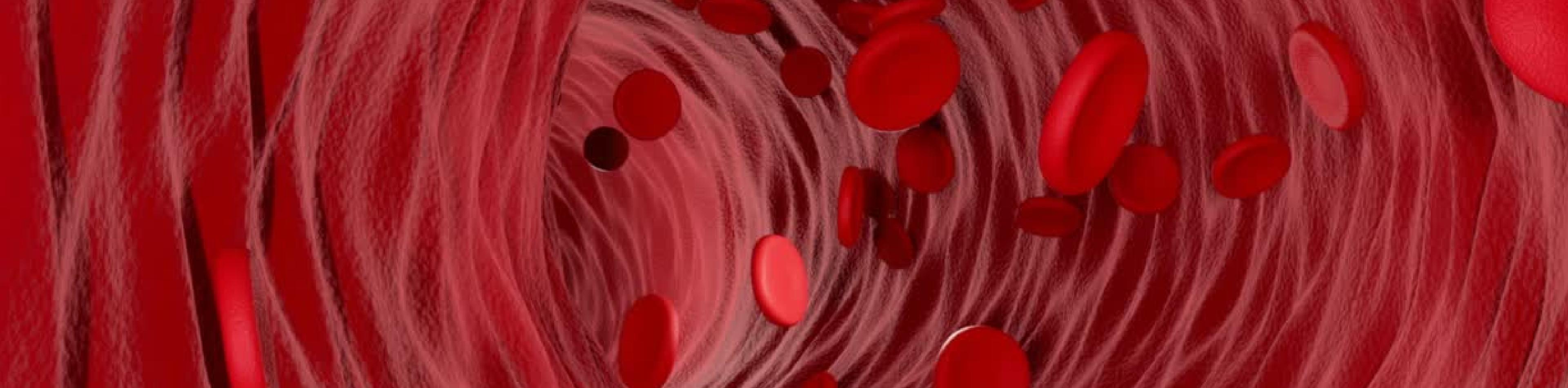




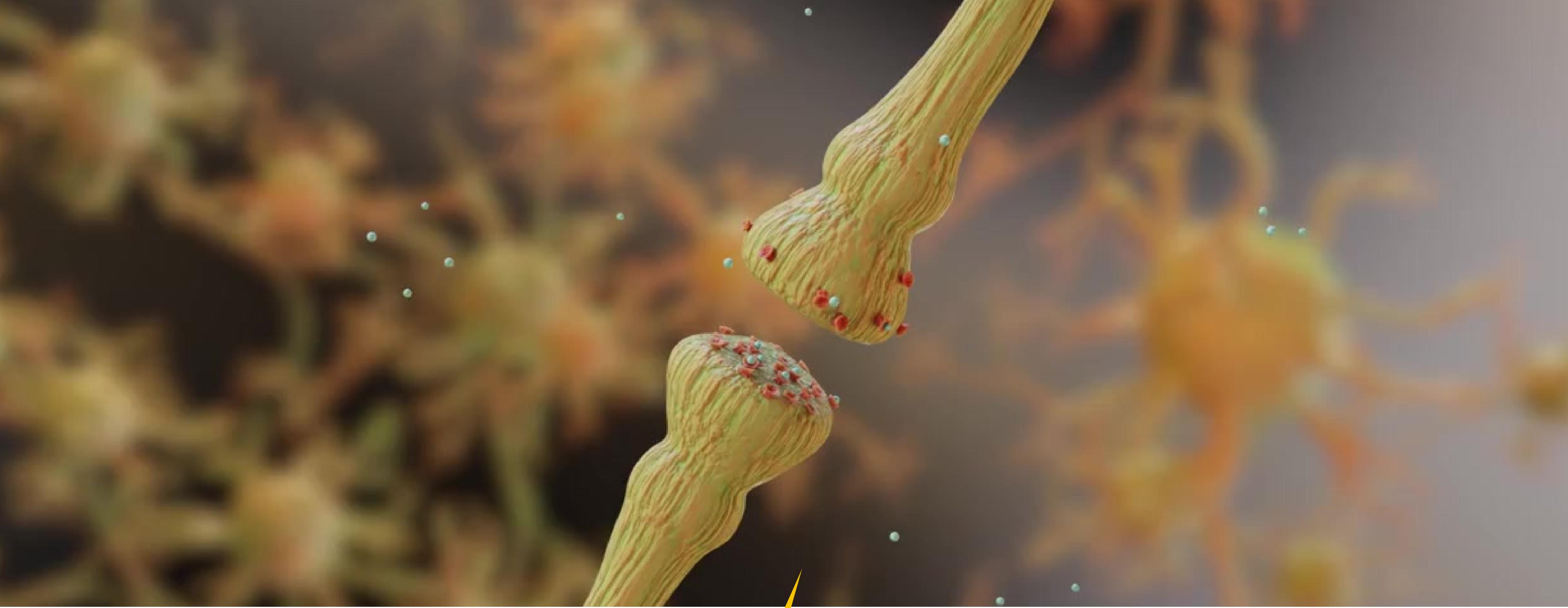
Tekanan darah akan mencapai puncaknya menjelang siang hari (zuhur), dan menurun setelah pukkel 8 malam - jam 2 pagi.

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





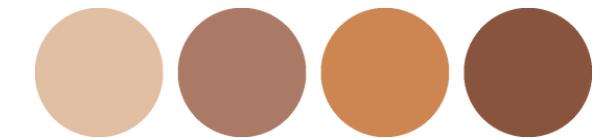
3-4 jam setelah bangun kadaR **NITRIK OKSIDA** meningkat (gas yang melapangkan pembuluh darah menurun). Inilah yang menyeimbangkan kenaikan tekanan tekanan darah tadi.



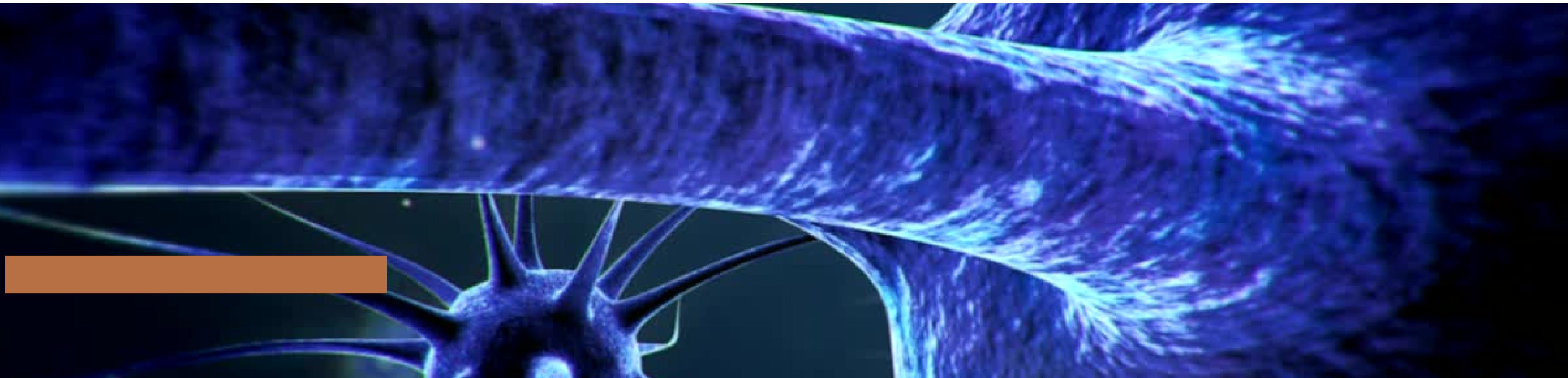
efinefrin

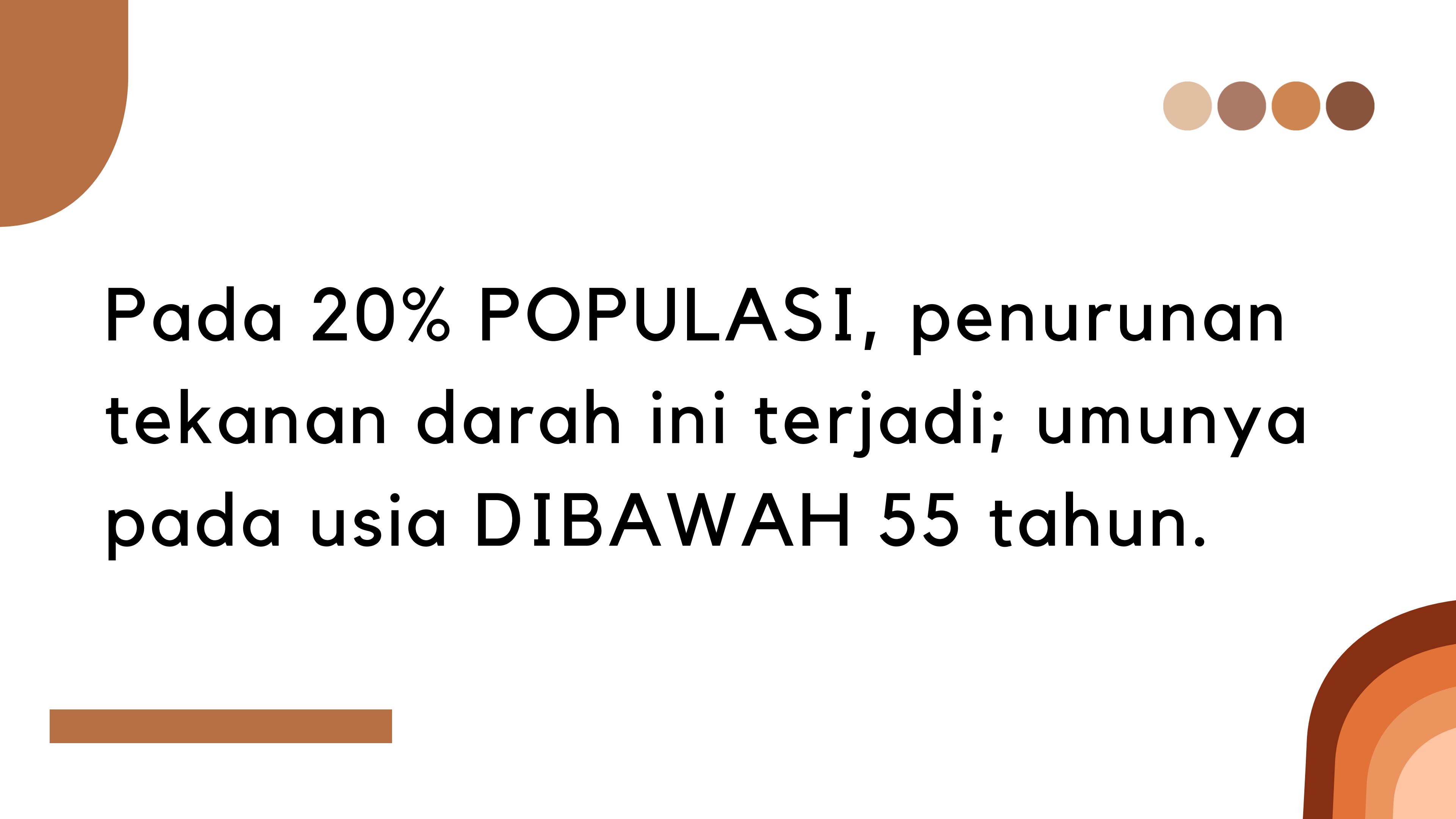


vs asetilkolin



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



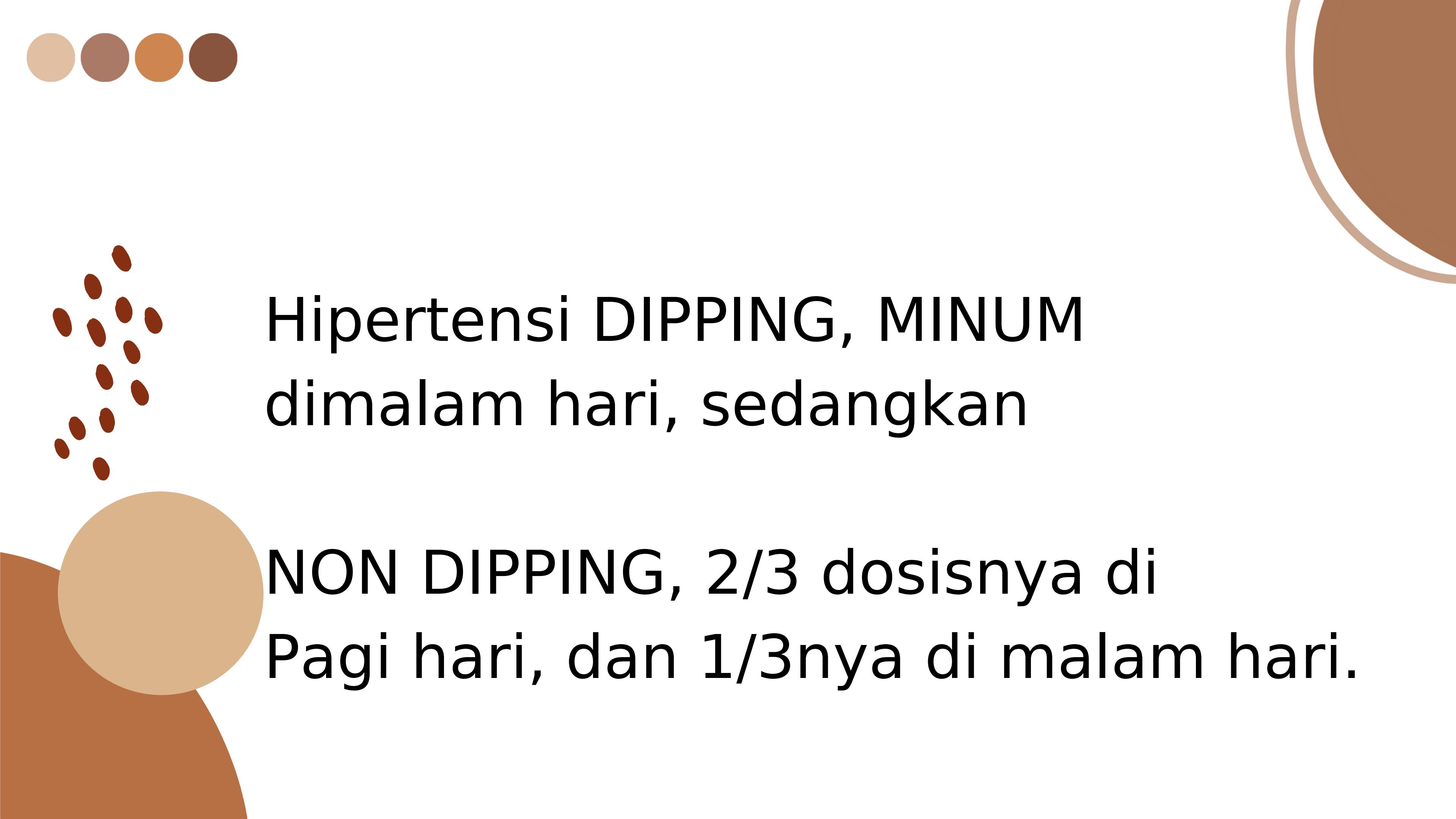


Pada 20% POPULASI, penurunan
tekanan darah ini terjadi; umunya
pada usia DIBAWAH 55 tahun.

HIPERTENSI

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

Non dippers: tekanan darah tidak menurun pada malam hari.

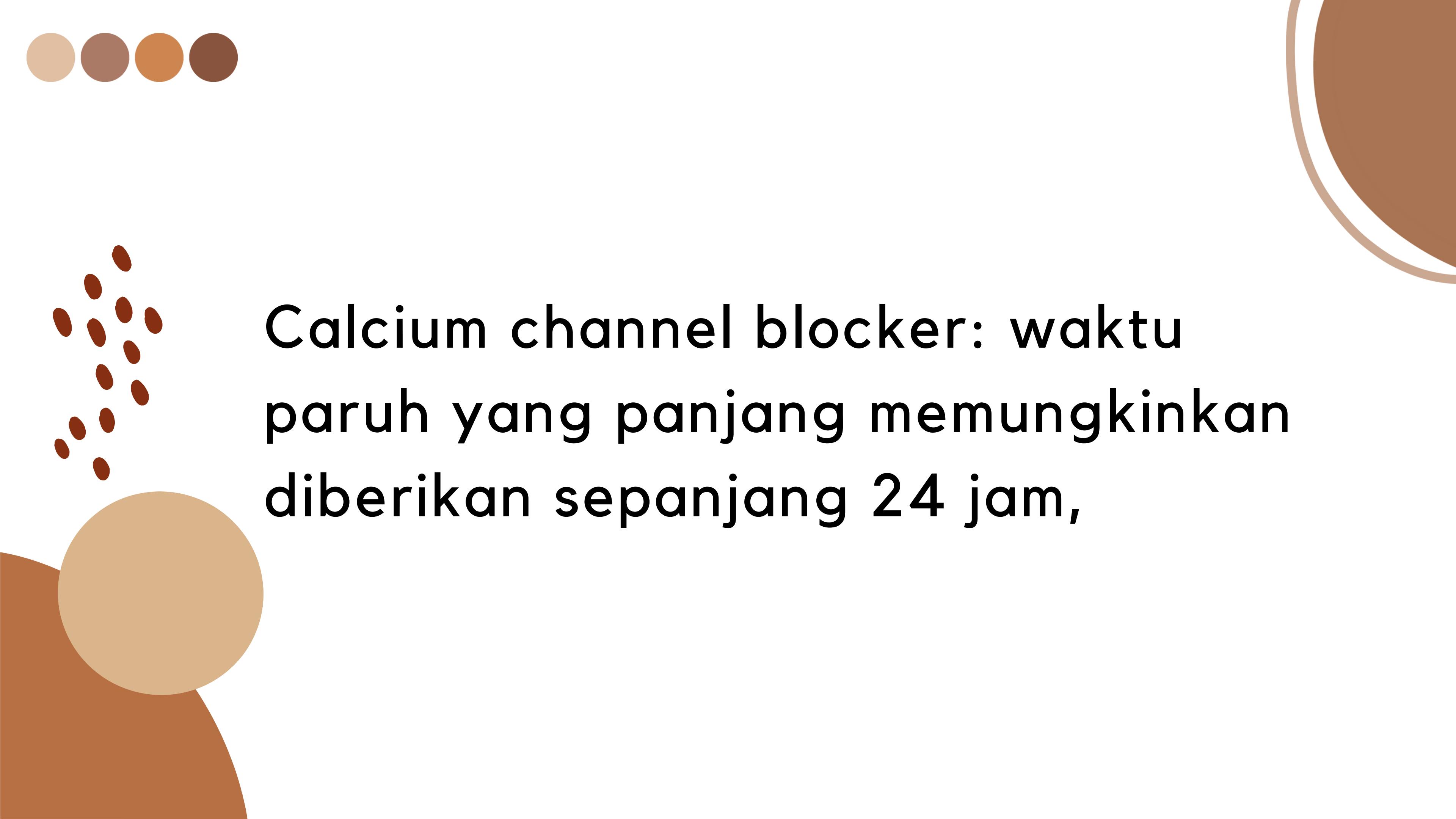


**Hipertensi DIPPING, MINUM
dimalam hari, sedangkan
NON DIPPING, 2/3 dosisnya di
Pagi hari, dan 1/3nya di malam hari.**

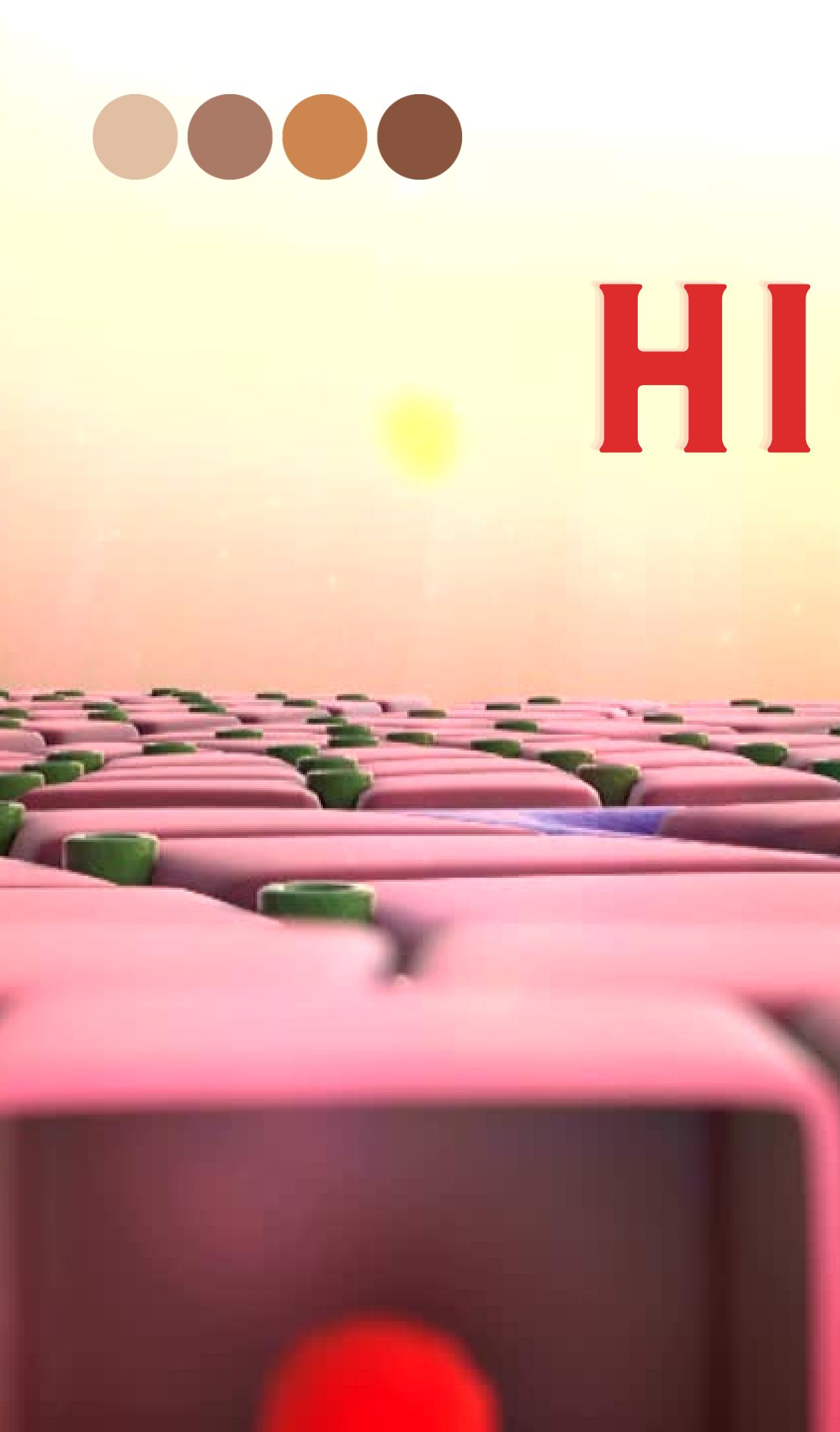
Beta blocker: diberikan di pagi hari,
karena kadar katekolamin meningkat
di jam 6-12 am.

**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.**



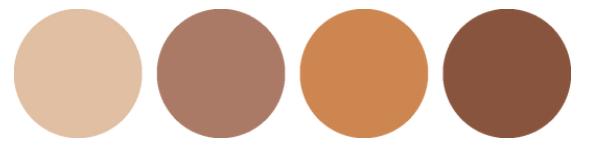
**Calcium channel blocker: waktu
paruh yang panjang memungkinkan
diberikan sepanjang 24 jam,**



HIPERTENSI

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



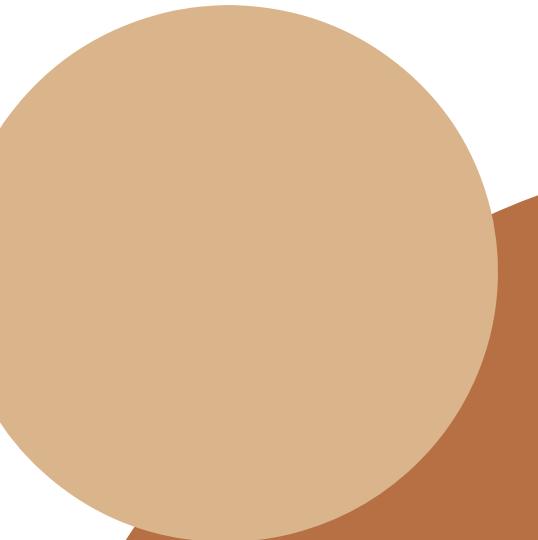


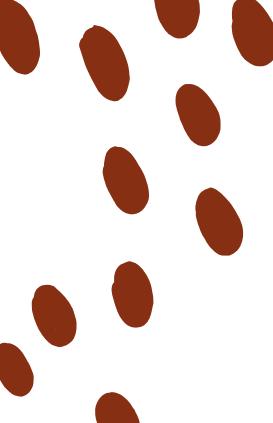
REKOMENDASI
Kronofarmakologi:
Gunakan STATIN di malam hari
menjelang tidur. Namun...





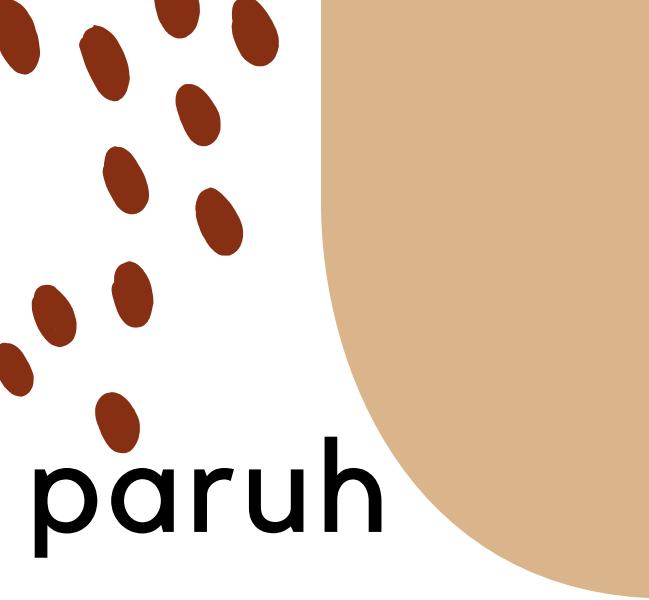
Ini tidak berlaku untuk semua obat STATIN.
SIMVASTATIN ialah PRODRUG, sehingga
memerlukan waktu untuk membuatnya aktif.
Waktu paruhnya hanyalah 3 jam, sehingga di
tengah malam, kadarnya menurun separuhnya



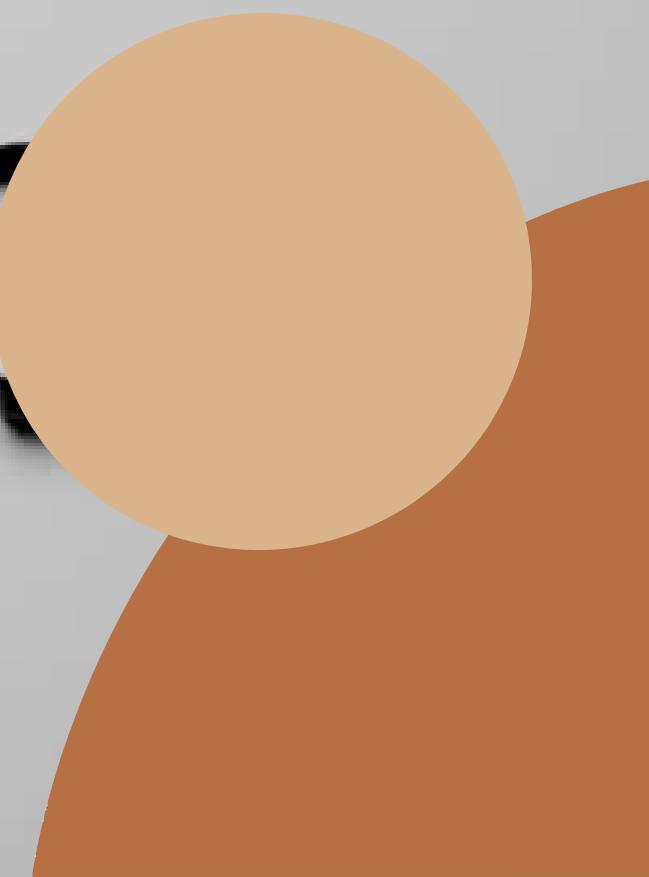


Ini tidak berlaku untuk semua obat STATIN.
SIMVASTATIN ialah PRODRUG, sehingga
memerlukan waktu untuk membuatnya aktif.





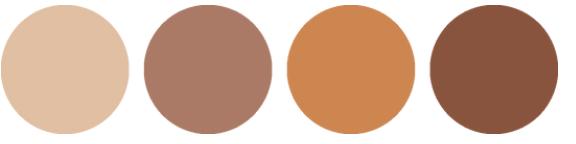
Atorvastatin merupakan obat nyata dan waktu paruh ia dan metabolitnya mencapai 30 jam. So, ia dapat diminum pada jam berapa saja setiap harinya.



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).**

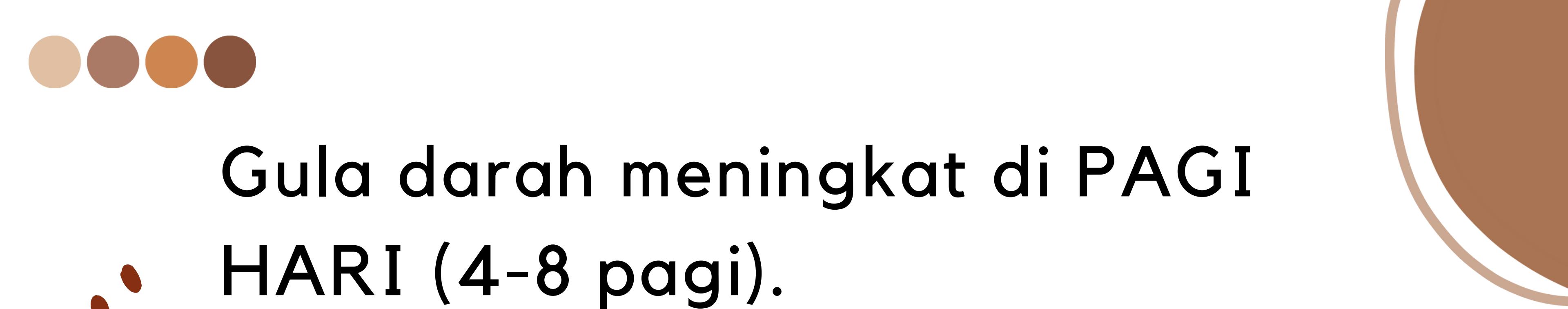


NYERI

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

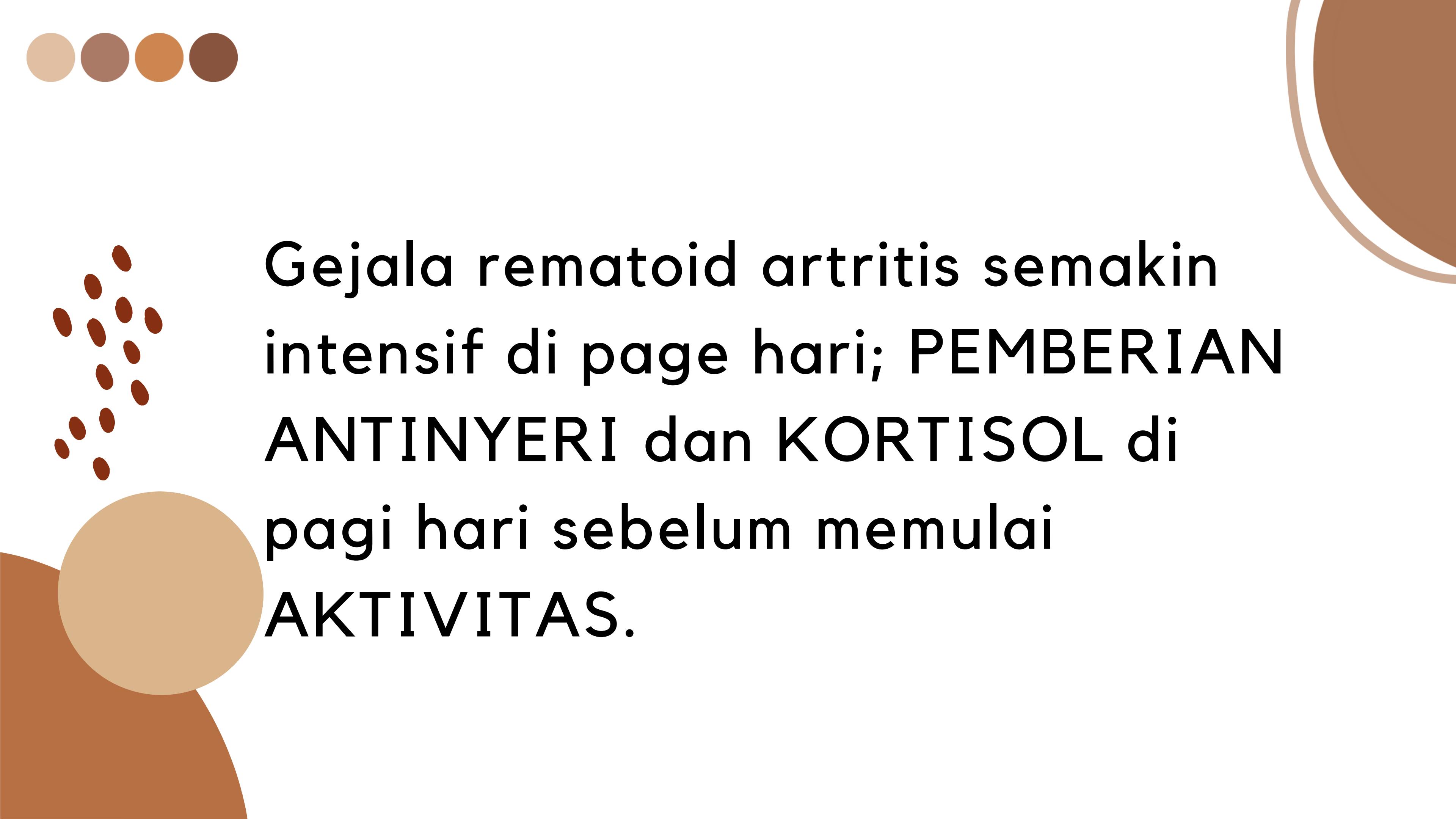
DIABETES

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.