STUDI KRONOFARMAKOLOGI ANTIPLATELET PADA PASIEN KARDIOVASKULAR: MINI REVIEW

[1]*Ilham Alifiar, [2]*Dyah Aryani Perwitasari, [3]Lisda Amalia, [4]Indra Gunawan Affandi

[1]Fakultas Ilmu-ilmu Kesehatan, Universitas Esa Unggul, Jakarta
[2]Fakultas Farmasi, Universitas Ahmad Dahlan, Yogyakarta
[3]Departemen Neurologi, Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran/RSUP dr. Hasan Sadikin, Bandung
[4]SMF Neurologi RS. KH. Zainal Musthafa Kabupaten tasikmalaya
***Corresponding author: ilham.alifiar@esaunggul.ac.id**
***Corresponding author: dyah.perwitasari@pharm.uad.ac.id**

ABSTRAK

Kronofarmakolgi adalah modifikasi waktu pemberian obat berdasarkan ritme tubuh selama 24 jam. Pendekatan kronofaramkologi dalam terapi masih belum banyak diteliti dan diterapkan secara luas. Naratif review ini bertujuan untuk mencari penelitian terkait dengan modifikasi waktu pemberian obat antiplatelet pada pasien kardiovaskular. Pada mini review ini, penulis menggunakan sumber pustaka google scholar. Katakunci yang digunakan adalah *antiplatelet chronopharmacology*. Kriteria inklusi pada mini review ini adalah penelitian pada manusia, berbahasa Inggris dan Indonesia. Kriteria ekslusi dalam mini review ini adalah artikel review, penelitian pada hewan uji, berbahasa diluar Bahasa Inggris dan Indonesia. Dari penelusuran yang dilakukan, didapatkan 100 artikel. Kemudian dilakukan filter terhadap artikel-artikel tersebut, hasilnya terdapat dua artikel sesuai kriteria inklusi. Artikel pertama menjelaskan tentang studi perbandingan waktu pemberian aspirin terhadap *outcome* tekanan darah pasien. Pada artikel pertama dihasilkan kesimpulan bahwa pemberian aspirin pada malam hari menurunkan tekanan darah lebih optimal dibandingkan dengan pemberian aspirin pada siang hari. Artikel kedua menjelaskan terkait pemberian aspirin terkait dengan *outcome* potensi agregrasi platelet. Pada penelitian ini didapatkan hasil pemberian aspirin malam hari dapat menurunkan resiko agregasi platelet lebih optimal dibandingkan pemberian pada siang hari. Dari review yang dilakukan, dapat ditarik kesimpulan bahwa waktu pemberian aspirin berpengaruh terhadap *outcome* pada pasien.

Kata Kunci : Agregasi Platelet, Aspirin, Kronofarmakologi, Tekanan Darah

PENDAHULUAN

Dalam sehari, tubuh manusia mengalami berbagai perubahan fungsi fisiologis. Perubahan fungsi fisiologis ini diantaranya terjadinya perbedaan suhu, tekanan darah, perubahan naik turunnya hormon tertentu, enzim, dan lainnya (Vitaterna et al., 2001). Ilmu yang mempelajari ritme sirkadian tubuh manusia disebut kronobiologi. Dalam lingkup kronobiologi, waktu selama 24 jam dibagi menjadi dua bagian, yaitu Zeitgeber time (ZT) Light atau ZT terang yang dimulai jam 06.00 pagi sampai 18.00 sore dan Zeitgeber

Time (ZT) dark atau ZT gelap yang dimulai jam 18.00 sore sampai jam 06.00 pagi (Morris et al., 2012).

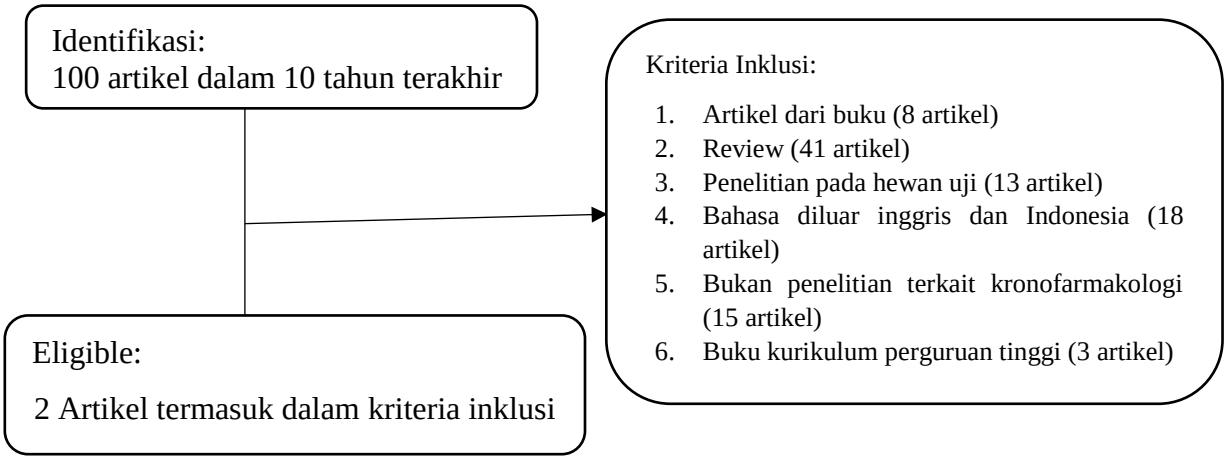
Aplikasi atau penerapan ilmu kronobiologi dengan farmakologi disebut dengan kronofarmakologi. Secara umum, kronofarmakologi ini didefinisikan sebagai ilmu yang mempelajari modifikasi waktu pemberian obat berdasarkan ritme sirkadian tubuh manusia selama 24 jam (Bass, 2017). Aplikasi kronofarmakologi di klinik belum dapat diidentifikasi sepenuhnya, namun beberapa penelitian menunjukan bahwa aplikasi kronofarmakologi ini dapat secara luas diterapkan. Beberapa penelitian kronofarmakologi diantaranya waktu pemberian simvastatin pada malam hari (Sari Asih et al., 2020), (Wallace et al., 2003). Kemudian pemberian obat ramipril pada pasien hipertensi (Nisa et al., 2022). Pemberian aspirin dengan pendekatan kronofarmakologi sebagai salah satu terapi pada beberapa gangguan kardiovaskular belum banyak dilakukan dan dipublikasikan.

Berangkat darisana, peneliti mencoba untuk mencari Pustaka terkait dengan penelitian klinis pada sampel uji manusia yang melakukan modifikasi waktu pemberian obat antiplatelet. Diharapkan dengan adanya hasil ini dapat menjadi gambaran waktu yang tepat pada pemberian antiplatelet.

METODE PENELITIAN

Sumber Pustaka yang digunakan google scholar dengan batas waktu pencarian sepuluh tahun terakhir. Review ini merupakan penapisan awal untuk penelitian penggunaaan antiplatelet dengan pendekatan kronofarmakologi, dan artikel yang berbahasa Indonesia biasanya terindeks di google scholar. Artikel yang masuk kriteria inklusi adalah artikel hasil dari penelitian pada manusia, Bahasa inggris dan Bahasa indonesia. Sedangkan kriteria ekslusi adalah penelitian review, berbahasa diluar Bahasa inggris dan Bahasa Indonesia, dan uji yang dilakukan pada hewan uji. Dari hasil penelusuran didapatkan total 100 artikel. Kemudian dilakukan penapisan terhadap artikel dan didapatkan dua artikel yang sesuai dengan kriteria inklusi. Penelusuran

data dilakukan pada tanggal 9 Agustus 2026.



HASIL PENELITIAN

Hasil penelusuran artikel disajikan pada tabel I berikut:

Tabel I. Artikel Hasil Penelusuran

No.	Judul artikel	Author	Tahun	Desain waktu pemberian obat	Parameter	Profil Pasien	Hasil
1.	The impact of acetylsalicylic acid dosed at bedtime on circadian rhythms of blood pressure in the high-risk group of cardiovascular patients—a randomized, kontrolled trial	Krasinska, B. et al	2020	Grup ASA pagi, grup ASA malam, kontrol tanpa pemberian ASA	Tekanan darah	Pasien hipertensi	Terdapat perbedaan dalam penurunan tekanan darah antara Grup ASA malam versus Grup ASA pagi dan kelompok kontrol
2.	The effect of acetylsalicylic acid dosed at bedtime on the anti-aggregation effect in patients with	Krasinska, B. et al	2019	Grup ASA malam versus grup ASA pagi	Agregasi platelet	Psaien hipertensi	Terdapat perbedaan potensi agregasi antar grup ASA malam dengan

	coronary heart disease and arterial hypertension: A randomized, kontrolled trial	grup ASA pagi.

DISKUSI

Review ini bertujuan untuk mengetahui efek dari modifikasi waktu pemberian antiplatelet pada pasien. Dari penelusuran yang dilakukan, hanya didapatkan penelitian aspirin yang terkait dengan kronofarmakologi. Modifikasi waktu pemberian aspirin berdasarkan kepada zeitgeber time terang dengan zeitgeber time gelap. Hasil perlakuan pada kedua kelompok kemudian dibandingkan dan dilakukan pengujian pre-post menggunakan uji t-dependent. Artikel berfokus pada penggunaan antiplatelet berdasarkan pendekatn kronofarmakologi sehingga dimungkinkan dilakukan pada beberapa penyakit dan parameter yang berbeda.

Artikel pertama merupakan penelitian yang dilakukan oleh (Krasińska et al., 2021). Pada penelitian ini sampel pasien dibagi menjadi tiga kelompok yaitu kelompok pasien yang mendapatkan asam asetil salisilat (ASA) pada pagi hari sebanyak 58 pasien. Kemudian sampel pasien yeng mandapatkan ASA pada malam hari sebanyak 56 pasien, dan kelompok kontrol yaitu pasien yang tidak mendapatkan ASA sebanyak 61 pasien. Parameter yang diteliti pada penelitian ini adalah perbandingan tekanan darah pada tiga kelompok tersebut. Sampel merupakan pasien hipertensi. Pengujian dilakukan selama tiga bulan. Pemeriksaan parameter dilakukan pada bulan pertama dan bulan ketiga.

Dari penelitian yang dilakukan, didapatkan hasil perbedaan signifikan antara pemberian ASA pada malam hari dibandingkan dengan pemberian ASA pagi hari ($p = 0{,}001$) dan kelompok kontrol ($p=0{,}001$). Selain itu, pemeriksaan parameter tekanan darah pada bulan pertama dan bulan ketiga hanya terdapat perbedaan pada kelompok pemberian ASA malam hari ($p=0{,}0000039$), sedangkan dua kelompok lain tidak terdapat perbedaan siginifikan.

Artikel ke dua dilakukan oleh peneliti yang sama, yaitu (Krasińska et al., 2019). Pada artikel kedua ini sampel pasien dibagi menjadi tiga

kelompok, yaitu sampel pasien yang mendapat ASA pada pagi hari sebanyak 58 pasien dengan sampel pasien yang mendapatkan ASA pada malam hari sebanyak 56 pasien, dan kelompok kontrol Dimana pasien tidak mendapatkan ASA. Parameter yang diteliti pada artikel kedua potensi agregasi platelet pada pasien hipertensi. Penelitian dilakukan selama tiga bulan dengan visit pertama dilakukan pada bulan kesatu dan bulan ketiga, Dimana saat visit dilakukan pemeriksaan tes agregasi platelet menggunakan VerifyNOW.

Dari penelitian yang dilakukan, terdapat perbedaan yang signifikan antara waktu pemberian ASA malam hari dengan waktu pemberian ASA pagi dan kelompok kontrol. Skor *Aspirin Reaction Unit* (ARU) dari kelompok ASA malam sebesar 460.10 ±82.3 dibandingkan dengan ARU kelompok ASA pagi 487.62 ± 77.4 dan kelompok tanpa ASA dengan skor ARU lebih dari 600.

Dari kedua artikel didapatkan hasil yang sama, Dimana waktu pemberian ASA pada malam hari menghasilkan profil tekanan darah dan potensi agregasi platelet yang berbeda dengan waktu pemberian pagi hari dan kelompok kontrol. Hal ini kemungkinan dipengaruhi beberapa factor, diantaranya adalah profil farmakokinetika dari ASA, kemudian variasi pengeluaran hormon kortisol selama 24 jam.

Onset ASA peroral akan didapatkan dalam waktu sekitar 60 menit, kemudian waktu paruh ASA hany 20 menit, namun demikian, ASA akan berada didalam tubuh sampai 10 hari. Puncak kinerja dari ASA muncul sekitar 2 setelah dikonsumsi. Dari data ini kemungkinan aspirin menekan efek dari agregasi trombosit yang dikarakterisasi beberapa factor seperti adanya collagen, asam arakhidonat, dan thrombin meskipun belum sepenuhnya terbukti. Namun dari beberapa factor yang mengkarakterisasi terjadinya agregasi platelet, collagen terbukti lebih dominan muncul dimalam hari dibandingkan di pagi hari (Awtry & Loscalzo, 2000).

Kemudian adanya hormon kortisol yang mempunyai efek vasokontriksi (Yang & Zhang, 2005). Vaskonstriksi ini menyebabkan peningkatan tekanan darah pada pasien. Keluarnya hormon kortisol pada sepertiga malam terakhir berpotensi menyebabkan naiknya tekanan darah. Pemberian ASA pada

malam hari kemungkinan dapat mengcover terjadinya kenaikan tekanan darah ini. Kemungkinan melalui jalur penekanan keluarnya kortisol (Nye et al., 1997) atau seperti efek vasodilatasi arteri melalui penghambatan jalur siklooksigenase, baik pada dosis kecil mapupun pada dosis yang lebih tinggi (Costa et al., 2017).

KESIMPULAN

Waktu pemberian obat dapat mempengaruhi parameter dari pasien, terutama tekanan darah dan potensi agregasi platelet.

DAFTAR PUSTAKA

Awtry, E. H., & Loscalzo, J. (2000). Aspirin. *Circulation*, *101*(10), 1206–1218. https://doi.org/10.1161/01.CIR.101.10.1206

Bass, J. T. (2017). The circadian clock system's influence in health and disease. *Genome Medicine*, *9*(1), 1–5. https://doi.org/10.1186/s13073-017-0485-2

Costa, A. C., Reina-Couto, M., Albino-Teixeira, A., & Sousa, T. (2017). Aspirin and blood pressure: Effects when used alone or in combination with antihypertensive drugs. *Revista Portuguesa de Cardiologia*, *36*(7–8), 551–567. https://doi.org/10.1016/j.repc.2017.05.008

Krasińska, B., Paluszkiewicz, L., Miciak-Lawicka, E., Krasiński, M., Rzymski, P., Tykarski, A., & Krasiński, Z. (2019). The effect of acetylsalicylic acid dosed at bedtime on the anti-aggregation effect in patients with coronary heart disease and arterial hypertension: A randomized, controlled trial. *Cardiology Journal*, *26*(6), 727–735. https://doi.org/10.5603/CJ.a2018.0142

Krasińska, B., Paluszkiewicz, L., Miciak-Ławicka, E., Krasinski, M., Rzymski, P., Tykarski, A., & Krasiński, Z. (2021). The impact of acetylsalicylic acid dosed at bedtime on circadian rhythms of blood pressure in the high-risk group of cardiovascular patients—a randomized, controlled trial. *European Journal of Clinical Pharmacology*, *77*(1), 35–43. https://doi.org/10.1007/s00228-020-02997-8

Morris, C. J., Aeschbach, D., & Scheer, F. A. J. L. (2012). Circadian system, sleep and endocrinology. *Molecular and Cellular Endocrinology*, *349*(1), 91–104. https://doi.org/10.1016/j.mce.2011.09.003

Nisa, F. C., Alifiar, I., Hidayati, N. L., & Tenderly, V. F. (2022). Studi Kronofarmakologi Penggunaan Ramipril pada Pasien Hipertensi di RSUD Dr. Soekardjo Tasikmalaya. *Borneo Journal Of Pharmascientech*, *06*(02), 99–

103.

Nye, E. J., Hockings, G. I., Grice, J. E., Torpy, D. J., Walters, M. M., Crosbie, G. V., Wagenaar, M., Cooper, M., & Jackson, R. V. (1997). Aspirin inhibits vasopressin-induced hypothalamic-pituitary-adrenal activity in normal humans. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, *82*(3), 812–817. https://doi.org/10.1210/jc.82.3.812

Sari Asih, R., Alifiar, I., & Purwandy, Y. (2020). Pengaruh Kronofarmakologi Terhadap Kadar Kolesterol Total Dan Trigliserida Dalam Darah Pasien Pengguna Obat Golongan Statin Dan Fibrat Effects of Chronopharmacology on Total Cholesterol Levels and Triglycerides in Blood Users of Medication I N Statins and. *Jurnal Farmasi Lampung*, *9*(2), 78–84.

Vitaterna, M. H., Takahashi, J. S., & Turek, F. W. (2001). Overview Of Circadian Rhythms. *Alcohol Research And Health*, *25*(2), 85–93. https://doi.org/10.1057/9780230360051

Wallace, A., Chinn, D., & Rubin, G. (2003). Taking simvastatin in the morning compared with in the evening: Randomised controlled trial. *British Medical Journal*, *327*(7418), 788. https://doi.org/10.1136/bmj.327.7418.788

Yang, S., & Zhang, L. (2005). Glucocorticoids and Vascular Reactivity. *Current Vascular Pharmacology*, *2*(1), 1–12. https://doi.org/10.2174/1570161043476483