

APAKAH RITME SIRKADIAN BERPENGARUH TERHADAP ANTIBIOTIKA : STUDI LITERATUR

Does The Circadian Rhythm Effect On Antibiotics: Literature Study

Ilham alifiar^{1*}, Nur Rahayuningsih¹, Lalu Muhammad Irham², Chita Widia³

¹Program Studi Profesi Apoteker, Fakultas Farmasi Universitas BTH Kota Tasikmalaya

²Fakultas Farmasi, Universitas Ahmad Dahlan, Yogyakarta

³Prodi Keperawatan, Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas BTH Kota Tasikmalaya

*Email corresponding author : ilhamalifiar@universitas-bth.ac.id

Abstract

Antibiotics are one of the most widely used drugs in the world, therefore research on the use of antibiotics has been carried out, including research on the use of antibiotics associated with circadian rhythms for 24 hours. This literature study aims to explore research related to the effects of circadian rhythms on antibiotic drug levels. We conducted a search on two electronic databases, namely PubMed and Cochrane Library to search for articles related to the influence of circadian rhythms on antibiotics. This study does not limit the year, but the focus of this study is research conducted on humans and is a clinical study or randomized controlled clinical study. From the search, 28 articles were obtained from PubMed and 19 articles from the Cochrane Library. Of the total articles, six articles fall into the criteria of this study. One article is a test on levofloxacin, one article is a test on cefprozil, one article is a test on flomoxef, one article is a test on ciprofloxacin, and two articles are tests on tobramycin. From this study, it was found that the human body's circadian rhythm has an effect on antibiotics, either affecting the pharmacokinetic profile of the drug, or affecting the potential therapeutic effect of the antibiotic itself.

Keywords: *antibiotics, chronopharmacology, circadian rhythm*

Abstrak

Antibiotika merupakan salah satu obat yang paling banyak digunakan di dunia, oleh karena itu penelitian penggunaan antibiotika sudah banyak dilakukan, termasuk penelitian penggunaan antibiotika dikaitkan dengan ritme sirkadian selama 24 jam.

Studi literatur ini bertujuan untuk menelusuri penelitian terkait efek dari ritme sirkadian terhadap kadar obat antibiotika. Kami melakukan penelusuran pada dua database elektronik, yaitu PubMed dan Cochrane Library untuk mencari artikel terkait dengan pengaruh ritme sirkadian pada antibiotika. Studi ini tidak melakukan pembatasan tahun, namun fokus studi ini adalah penelitian yang dilakukan pada manusia dan merupakan studi klinis atau studi klinis acak terkontrol.

Dari penelusuran didapatkan sebanyak 28 artikel dari PubMed dan 19 artikel dari Cochrane Library. Dari keseluruhan artikel tersebut, enam artikel masuk kedalam kriteria penelitian ini. Satu artikel merupakan uji kronofarmakologi pada levofloxacin, satu artikel merupakan uji pada cefprozil, satu artikel merupakan uji pada flomoxef,

satu artikel merupakan uji pada ciprofloxacin, dan dua artikel merupakan uji pada tobramycin. Dari studi ini didapatkan hasil bahwa ritme sirkadian tubuh manusia mempunyai efek pada antibiotika, baik mempengaruhi profil farmakokinetika obat, maupun mempengaruhi potensi efek terapi dari antibiotika itu sendiri.

Kata kunci : antibiotika, kronofarmakologi, ritme sirkadian

PENDAHULUAN

Kronofarmakologi merupakan salah satu cabang ilmu farmakologi yang belum banyak dipelajari. Bidang ilmu ini mengaitkan antara pemberian obat dengan ritme sirkadian tubuh manusia selama 24 jam. Proses yang terjadi dalam 24 jam ini terutama proses metabolisme dan eksresi^{1,2,3}. Dalam perjalanannya, ilmu ini terkait juga dengan profil farmakokinetika dari suatu obat setelah pemberian pada waktu tertentu yang dipengaruhi oleh ritme sirkadian ini, sehingga muncul ilmu baru yaitu kronofarmakokinetika.

Beberapa pola ritme sirkadian tubuh manusia yang mempunyai efek terhadap kondisi tertentu pada tubuh sudah ditemukan, diantaranya puncak tekanan darah mulai meningkat pada pagi hari sedangkan penurunan tekanan darah dimulai pada sekitar jam 7 malam sampai titik terendah sekitar jam 2-3 pagi^{4,5}. Kemudian peningkatan asam lambung mulai meningkat pada sore hari sekitar jam 6-7 malam, hal ini juga yang menyebabkan gejala ulkus peptic banyak terjadi pada malam hari^{6,7}.

Beberapa golongan obat sudah diteliti profil dari kronofarmakologi dan kronofarmakokinetikanya sehingga dapat ditentukan kapan waktu paling tepat obat yang bersangkutan untuk dikonsumsi. Salah satu golongan yang banyak diteliti adalah obat golongan statin.^{8,9,10,11,12}

Namun penelitian pada obat golongan lain datanya masih sangat terbatas, termasuk pada antibiotika. Tercatat hanya beberapa golongan obat antibiotika yang sudah dicoba diteliti kronofarmakologi dan kronofarmakokinetikanya. Sistematis literatur ini mencoba menguraikan antibiotika apa saja yang sudah diteliti beserta metode dan hasilnya.

METODE

STRATEGI PENCARIAN

Dua Pustaka elektronik terkemuka dijadikan rujukan dalam studi ini, yaitu PubMed dan Cochrane Library. Studi dilakukan pada bulan Mei-Juni 2021 untuk mencari studi terkait dengan penelitian kronofarmakologi pada antibiotika. Kata kunci yang digunakan adalah Antibiotic OR Antibiotics AND Chronopharmacology OR Chronopharmacokinetics OR Chronotherapy OR Biological Clocks OR Circadian Rhythm. Penelitian ini hanya memasukan studi yang dilakukan pada manusia.

SELEKSI HASIL PENCARIAN

Data yang didapatkan kemudian dikumpulkan untuk dilakukan skrining duplikasi dan skrining abstrak. Penilaian pada tahap ini adalah memasukan kedalam studi sistematis literatur ini artikel yang mempunyai judul terkait antibiotika dan kronofarmakologi. Artikel yang tidak terkait dengan kedua kriteria diatas kemudian dikeluarkan, termasuk

penelitian kronofarmakologi antibiotika namun dilakukan tidak pada manusia. Terakhir, skrining dilakukan secara fulltext untuk mencari apakah terdapat artikel yang merupakan poster atau prosiding pada suatu seminar atau konferensi.

HASIL

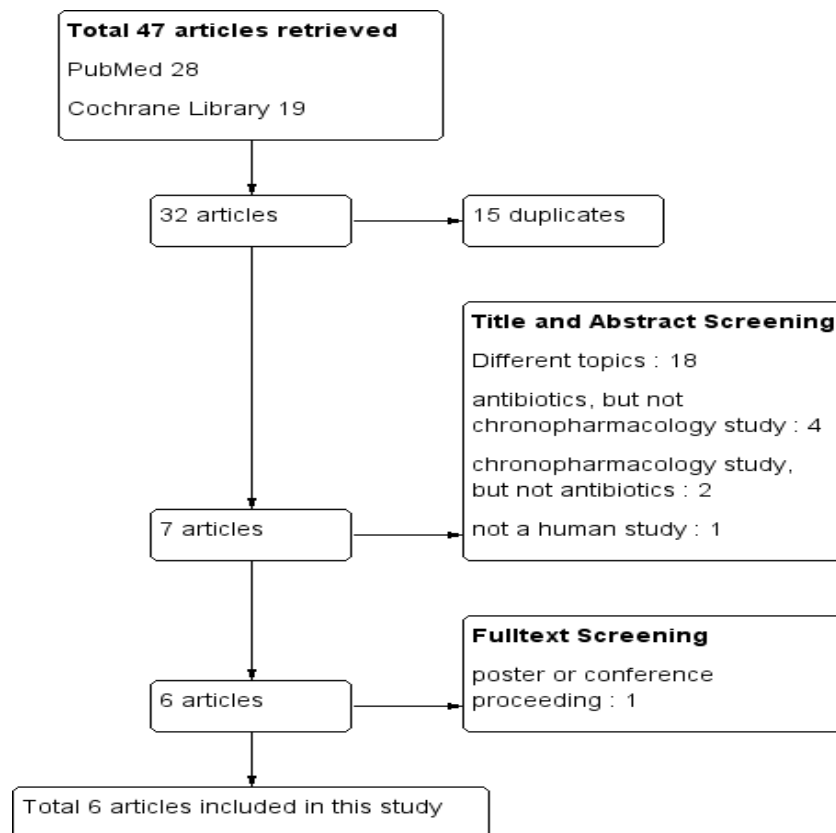
HASIL PENCARIAN LITERATUR

Pencarian pada dua Pustaka elektronik ini menghasilkan total 47 artikel yang terdiri dari 28 artikel yang berasal dari PubMed dan 19 artikel berasal dari Cochrane Library. Pada tahap skrining duplikasi didapatkan sebanyak 15 artikel yang sama. Kemudian pada tahap skrining judul dan abstrak, sebanyak 25 artikel dikeluarkan karena beberapa alasan. Pertama, terdapat 18 artikel yang tidak terkait dengan studi kronofarmakologi pada antibiotika seperti studi inflamasi pada Wanita hamil, studi penggunaan omeprazole pada pasien hipersiditas, dan studi penggunaan buah cranberries pada pasien dengan gangguan hiperasiditas. Kedua, terdapat empat artikel penelitian yang menggunakan antibiotika, namun bukan penelitian kronofarmakologi, seperti studi mengenai profil prolonged QT akibat penggunaan moxifloxacin, kemudian studi kualitatif metoxiquinolone menggunakan HPLC. Ketiga, terdapat dua penelitian kronofarmakologi, namun tidak menggunakan antiibotika yaitu penelitian mengenai mycophenolic acid pada pasien dengan transplantasi

ginjal dan studi mengenai eradikasi H. Pylori berdasarkan aktivitas asam lambung. Keempat, terdapat satu penelitian yang merupakan penelitian kronofarmakologi antibiotika namun dilakukan pada anjing, sehingga dikeluarkan dari artikel yang eligible karena studi tidak dilakukan pada manusia. Setelah tahap ini, terdapat tujuh artikel yang lolos skrining. Pada tahap akhir skrining, terdapat satu penelitian yang merupakan poster/prosiding pada suatu konferensi yaitu studi mengenai perbandingan efek nefrotoksik tobramisin pada penggunaan pagi dibandingkan dengan penggunaan malam hari. Setelah artikel tersebut dikeluarkan dari studi, terdapat enam artikel yang eligible pada studi sistematik literatur ini. Overview dari studi ini disajikan pada gambar 1.

RINGKASAN ARTIKEL ELIGIBLE

Terdapat enam artikel yang eligible dalam penelusuran Pustaka ini. Dari enam artikel tersebut, 2 artikel merupakan studi terkait kronofarmakologi pada tobramisin^{13,14}, satu studi terkait kronofarmakologi pada ciprofloxacin¹⁵, satu studi terkait kronofarmakologi pada cefprozil¹⁶, satu studi terkait kronofarmakologi pada levofloxacin¹⁷, dan satu studi terkait kronofarmakologi pada flomoxef¹⁸. Karakteristik artikel yang eligible secara umum disajikan pada tabel I, sedangkan karakteristik dari artikel secara spesifik disajikan pada tabel II.



Gambar 1. Proses Seleksi Referensi

Studi pertama dan kedua yaitu penelitian terkait kronofarmakologi tobramisin pada pasien fibrosis sistik yang dirawat di Rumah Sakit. Tobramycin merupakan antibiotika spektrum luas golongan aminoglikosida yang efektif pada infeksi sistemik dan infeksi okular¹⁹. Perlakuan pada kedua penelitian ini yaitu membandingkan parameter-parameter yang ditentukan pada pemberian tobramycin pagi hari jam 08.00 dan pada pemberian tobramycin malam hari jam 20.00. Waktu pemberian obat pada kedua penelitian sama.

Terdapat perbedaan profil demografi pada kedua penelitian ini. Pada studi pertama, penelitian dilakukan pada pasien anak dengan rentang usia rata-

rata 12 sampai 14 tahun, sedangkan pada penelitian kedua penelitian dilakukan pada pasien dewasa dengan rentang usia rata-rata 30 tahun. Terdapat persamaan parameter yang diteliti pada kedua penelitian ini, yaitu profil farmakokinetika seperti klirens kreatinin (ClCr), volume distribusi (Vd), dan area under curve (AUC). Namun terdapat juga parameter yang berbeda dari kedua penelitian ini, seperti pada penelitian pertama terdapat pemeriksaan parameter melatonin, sedangkan pada penelitian kedua tidak terdapat pemeriksaan kadar melatonin, namun terdapat pemeriksaan kadar nitrogen urea pada darah (BUN) yang tidak dilakukan pada penelitian pertama.

Hasil dari kedua penelitian ini bisa dikatakan sama. Pada penelitian pertama menyatakan bahwa tidak ada perbedaan bermakna klirens dari tobramisin antara pemberian pagi atau malam hari, hal ini juga didapatkan pada penelitian kedua dimana pada penelitian ini didapatkan bahwa antara pemberian pagi dan malam tidak terdapat perbedaan klirens dari tobramisin. Selain klirens dari tobramisin, profil farmakokinetika seperti volume distribusi dan area under curve dari pemberian pagi dan malam tidak mengalami perbedaan bermakna baik pada penelitian pertama maupun penelitian kedua.

Namun terdapat temuan yang didapatkan dari perbedaan pemberian tobramisin pagi Vs malam ini. Pada penelitian pertama, parameter Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1) mengalami peningkatan signifikan pada pemberian malam hari bila dibandingkan dengan pemberian pagi hari. Hal yang sama terjadi pada penelitian kedua dimana pada pemberian malam hari terdapat peningkatan kadar BUN secara signifikan bila dibandingkan dengan pemberian pada pagi hari.

Pada penelitian ketiga, studi kronofarmakologi dilakukan pada *Table I. Articles General Characteristics*

No.	Study	Year	Title	Antibiotics	Country
1.	Prayle, A. P <i>et al</i>	2016	The pharmacokinetics and toxicity of morning vs. evening tobramycin dosing for pulmonary exacerbations of cystic fibrosis: A randomised comparison	Tobramycin	UK
2.	van Maarseveen, E. M <i>et al</i>	2020	Does Circadian Rhythm Affect the Pharmacokinetics of Once-Daily Tobramycin in Adults With Cystic Fibrosis?	Tobramycin	The Netherlands

antibiotika ciprofloxacin. Ciprofloxacin merupakan antibiotika spektrum luas golongan fluoro-quinolon yang efektif terhadap bakteri gram positif maupun bakteri gram negative²⁰. Penelitian ini membandingkan pemberian ciprofloxacin pada pagi hari jam 10.00 dan pada pemberian malam hari jam 22.00. parameter yang diteliti pada penelitian ini yaitu konsentrasi rata-rata obat, klirens dari obat, dan volume urine dari ciprofloxacin. Penelitian dilakukan pada subyek yang sehat, tidak dilakuakn pada pasien di Rumah Sakit. Dosis ciprofloxacin diberikan 250 mg pada semua sampel uji secara oral.

Pada penelitian ini, tidak terdapat perbedaan yang bermakna antara pemberian obat pada waktu pagi hari dan malam hari, kecuali pada parameter eksresi obat, dimana pada pemberian pagi hari ER_{max} atau eksresi maksimal rata-rata sebanyak $34,53 \pm 15,62$, sedangkan pada pemberian malam hari rata-rata sebanyak $17,64 \pm 15,96$. Perbedaan signifikan ini kemungkinan diakibatkan oleh perbedaan klirens antara siang-sore (10.00-21.59) dengan klirens malam-pagi (22.00-09.59).

3.	Rao, V. V <i>et al</i>	1997	Circadian variation in urinary excretion of ciprofloxacin after a single-dose oral administration at 1000 and 2200 hours in human subjects	Ciprofloxacin	India
4.	Xia Li <i>et al</i>	2013	Chronokinetic study of cefprozil in postprandial and fasting volunteers	Cefprozil	China
5.	Kervezee, L <i>et al</i>	2016	Identifying 24 h variation in the pharmacokinetics of levofloxacin: a population pharmacokinetic approach	Levofloxacin	The Netherlands
6.	Hishikawa, S <i>et al</i>	2001	Diurnal variation in the biliary excretion of flomoxef in patients with percutaneous transhepatic biliary drainage	Flomoxef	Japan

Pada penelitian keempat, studi kronofarmakologi dilakukan pada cefprozil. Cefprozil merupakan antibiotika cefalosporin yang banyak digunakan pada kasus infeksi saluran pernafasan pada anak²¹. Penelitian dilakukan pada subyek yang sehat. Subyek uji pada penelitian ini diberikan cefprozil pada pagi hari jam 08.00 dan malam pada jam 20.00. Selain diberi cefprozil, subyek uji juga dibagi menjadi 2 kelompok untuk masing-masing waktu pemberian, yaitu kelompok post-prandial atau setelah makan dan kelompok post-fasting atau kelompok setelah berpuasa.

Parameter yang diteliti pada penelitian ini diantaranya adalah waktu paruh ($t_{1/2}$), konsentrasi maksimal (C_{max}),

waktu yang diperlukan untuk mencapai konsentrasi maksimal (T_{max}), serta area under curve.

Pada penelitian ini, parameter-parameter yang diteliti tidak mengalami perbedaan yang signifikan baik pada pemberian pagi hari ataupun malam hari, kecuali pada parameter waktu paruh ($T_{1/2}$). Waktu paruh pada pemberian malam hari mengalami perpanjangan bila dibandingkan dengan pemberian pagi hari, namun hal ini hanya terjadi pada subyek uji yang termasuk kelompok post-prandial. Pada subyek uji yang termasuk post-fasting, waktu paruh antara pemberian malam hari dengan pagi hari tidak mengalami perbedaan yang signifikan.

Table II. Articles Specifics Characteristics

No.	antibiotics	Sampels	Interventions	Total Subject	Study parameters	Findings	References
1.	Tobramycin	Children with fibrosis cystic	Tobramycin morning at 08.00 Vs tobramycin evening at 20.00	18	Pharmacokinetic profiles, melatonin concentration, kidney biomarkers	Peningkatan kadar signifikan dari kidney biomarkers, yaitu KIM-1 pada pemberian malam hari bila dibandingkan dengan pemberian pagi hari	13
2.	Tobramycin	Subject with fibrosis cystic	Tobramycin morning at 08.00 Vs tobramycin evening at 20.00	25	Pharmacokinetic profiles, GFR, BUN	Peningkatan kadar BUN secara signifikan pada pemberian malam hari bila dibandingkan dengan pemberian pagi hari	14
3.	Ciprofloxacin	Healthy Subject	Ciprofloxacin morning at 10.00 Vs ciprofloxacin evening at 22.00	12	Pharmacokinetic profiles	Terjadi penurunan signifikan dari eksresi ciprofloxacin pada pemberian malam hari bila dibandingkan pada pemberian pagi hari	15
4.	Cefprozil	Healthy Subject	Cefprozil morning at 08.00 (post prandial + post fasting) Vs cefprozil evening at 20.00 (post prandial + post fasting)	20	Pharmacokinetic profiles	Pada uji post-prandial, terdapat perbedaan signifikan pada waktu paruh eliminasi pada pemberian malam hari bila dibandingkan pada pagi hari	16
5.	Levofloxacin	Healthy Subject	Levofloxacin at 02.00; 06.00; 10.00; 14.00; 18.00; 22.00	12	Pharmacokinetic profiles	Kadar levofloxacin mencapai konsentrasi tertinggi pada pemberian jam 08.00 pagi bila dibandingkan dengan pemberian waktu yang lain	17
6.	Flomoxef	Patient with transhepatic cholangiography	Flomoxef morning at 09.00 Vs flomoxef evening at 21.00	8	Pharmacokinetic profiles	Kadar flomoxef secara signifikan mencapai konsentrasi tertinggi pada pemberian malam hari bila dibandingkan dengan pemberian pagi hari	18

Pada penelitian kelima²², studi kronofarmakologi dilakukan pada levofloxacin. Seperti ciprofloxacin, levofloxacin merupakan suatu antibiotika spektrum luas golongan fluoro-quinolon yang digunakan pada berbagai kondisi infeksi. Studi ini dilakukan pada 12 orang subyek sehat

yang diberikan antibiotika levofloxacin dengan serial waktu dari jam 02.00 sampai jam 22.00 dengan jeda tiap 4 jam.

Parameter yang diteliti dalam studi ini adalah profil farmakokinetika seperti laju absorbs obat, kadar puncak

(C_{max}), waktu yang diperlukan untuk mencapai kadar puncak (T_{max}), area under curve, serta klirens dari obat.

Pada studi ini, tidak ditemukan perbedaan signifikan dari profil farmakokinetika tiap waktu pemberian obat. Absorpsi obat selama 24 jam konstan, kemudian C_{max} dan T_{max} tidak mengalami perbedaan signifikan, kecuali terlihat pada data bahwa kadar obat mencapai konsentrasi tertinggi pada jam 8 pagi. Kesimpulannya lexfloxacin dapat diberikan kapan saja, tidak terlalu dipengaruhi oleh ritme sirkadian selama 24 jam.

Pada studi keenam, studi kronofarmakologi dilakukan pada flomoxef, suatu antibiotika oksacefalosforin yang efektif terhadap bakteri gram positif dan bakteri anaerob gram negatif²³.

Subyek pada penelitian ini menggunakan pasien dengan penyakit percutaneous transhepatic biliary drainage sebanyak delapan orang pasien. Antibiotika flomoxef diberikan pada jam 09.00 dan jam 21.00 malam, kemudian cairan drainase dari bilier dikumpulkan setelah 6 jam pemberian dosis. Tujuan dari studi ini adalah untuk mengetahui variasi diurnal dari ekskresi bilier dari antibiotika flomoxef.

Parameter yang diteliti dalam studi ini ada profil farmakokinetika seperti konsentrasi maksimal dari ekskresi bilier flomoxef. Pada studi didapatkan bahwa ekskresi bilier flomoxef pada malam hari lebih tinggi bila dibandingkan dengan ekskresi bilier flomoxef pada pagi hari. Total flomoxef yang diekskresikan pada malam hari pun lebih tinggi bila dibandingkan dengan total ekskresi flomoxef pada

pagi hari, namun tidak terdapat perbedaan yang signifikan diantara kedua waktu pemberian.

PEMBAHASAN

Tujuan dari sistematik literatur ini untuk mengetahui apakah ritme sirkadian tubuh manusia selama 24 jam berpengaruh terhadap antibiotik atau tidak. Dari penelusuran didapatkan enam artikel yang eligible dan dimasukkan kedalam penelitian ini.

Pada artikel pertama dan kedua, diperlihatkan hasil studi bahwa potensi efek samping nefrotoksik dari tobramycin meningkat pada pemberian malam hari. Parameter Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1) meningkat kadarnya pada pemberian malam hari di artikel pertama. Hal ini diperkuat juga oleh peningkatan kadar Blood Urea Nitrogen (BUN) pada artikel kedua.

KIM-1 merupakan suatu glikoprotein transmembrane yang meningkat kadarnya jika terdapat agen nefrotoksik yang masuk. Peningkatan kadar KIM-1 mengindikasikan kerusakan pada tubulus proksimal. Selain itu proses regenerasi dari tubulus ikut rusak²⁴. Selain itu, peningkatan kadar dari BUN mengindikasikan gangguan dalam ekskresi ginjal²⁵.

Studi mengenai perbedaan ekskresi ini belum diketahui secara pasti, namun dari penelitian yang sudah dilakukan didapatkan bahwa terdapat perbedaan dari proses absorpsi sampai proses ekskresi selama 24 jam. Beberapa faktor yang mungkin mempengaruhi perbedaan ekskresi selama 24 ini diantaranya variasi diurnal-nokturnal dari pH, protein transporter, dan

transport sodium²⁶. Perbedaan eksresi pada ginjal ini terutama dipengaruhi oleh gen Period-1²⁷.

Pada studi ketiga, didapatkan hasil eksresi pada pagi hari lebih tinggi bila dibandingkan dengan eksresi pada malam hari. Hal ini juga menjelaskan bahwa eksresi ginjal lebih tinggi pada pagi hari bila dibandingkan dengan malam hari. Penelitian ini juga menjelaskan hasil dua penelitian mengenai tobramycin, dimana pada dua penelitian sebelumnya, akibat eksresi malam hari yang lebih kecil disbanding pagi hari bisa mengakibatkan tingginya kadar dari tobramycin dalam darah dan menyebabkan nefrotoksik pada ginjal. Studi keempat juga semakin memperkuat eksresi malam hari lebih kecil bila dibandingkan pada pagi hari.. hal ini terlihat dari data waktu paruh pemberian malam hari diperpanjang bila dibandingkan waktu paruh pada pemberian pagi hari. Salah satu faktor yang mempengaruhi perpanjangan waktu paruh adalah jumlah eksresi yang lebih sedikit.

Jawaban dari pertanyaan kenapa eksresi pada malam hari lebih kecil bila dibandingkan dengan eksresi pada pagi hari mungkin bisa dijawab pada sebuah studi yang dilakukan oleh Pizarro (2013) yang mengumpulkan data-data terkait dengan ekspresi gen selama 24 jam. Pada studi tersebut diketahui bahwa gen period-1 yang bertanggungjawab terhadap eksresi ginjal mempunyai ekspresi gen meningkat pada saat pagi hari dan ekspresi gen yang menurun pada malam hari²⁸. Peningkatan ekspresi gen period-1 ini sejalan dengan

peningkatan jumlah eksresi yang dilakukan oleh ginjal.

Artikel ke lima pun menunjukkan hasil yang sama, dimana kadar obat pada pagi hari jam 0800 mencapai kadar paling tinggi. Hal ini dipengaruhi proses eksresi yang menurun pada malam sebelumnya. Sedangkan kadar obat pada siang hari tidak setinggi kadar obat pada pagi hari karena setelah mencapai kadar tertinggi, maka eksresi ginjal mulai meningkat sesuai dengan peningkatan ekspresi gen period-1 yang mulai meningkat sekitar jam 7-8 pagi.

Namun pada studi ke enam, didapatkan hasil berbeda bila dibandingkan dengan lima studi sebelumnya, dimana pada studi ke enam ini eksresi dari flomoxef paling tinggi justru pada malam hari bila dibandingkan dengan eksresi pada pagi hari.

Untuk menjawab hal in diperlukan penelitian lebih lanjut untuk mengetahui faktor-faktor apa saja yang berpengaruh sehingga hasil yang didapatkan berbeda dengan hasil penelitian lainnya.

KESIMPULAN

Ritme sirkadian tubuh manusia selama 24 jam mempengaruhi antibiotika.

DAFTAR PUSTAKA

1. Bass J. T. (2017). The circadian clock system's influence in health and disease. *Genome medicine*, 9(1), 94. <https://doi.org/10.1186/s13073-017-0485-2>
2. Komarzynski, S., Bolborea, M., Huang, Q., Finkenstädt, B., &

- Lévi, F. (2019). Predictability of individual circadian phase during daily routine for medical applications of circadian clocks. *JCI insight*, 4(18), e130423. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.130423>
3. Young, M. E., Reddy, A. B., & Pollock, D. M. (2018). Introduction to special issue: Circadian regulation of metabolism, redox signaling and function in health and disease. *Free radical biology & medicine*, 119, 1–2. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2018.03.046>
 4. Poirier, L., Lefebvre, J., & Lacourciere, Y. (1999). Chronotherapeutics: are there meaningful differences among antihypertensive drugs?. *Current hypertension reports*, 1(4), 320–327. <https://doi.org/10.1007/s11906-999-0040-7>
 5. Millar-Craig, M. W., Bishop, C. N., & Raftery, E. B. (1978). Circadian variation of blood-pressure. *Lancet (London, England)*, 1(8068), 795–797. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(78\)92998-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(78)92998-7)
 6. Saitoh, T., Watanabe, Y., Kubo, Y., Shinagawa, M., Otsuka, K., Ohkawa, S. I., & Watanabe, T. (2001). Intra-gastric acidity and circadian rhythm. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie*, 55 Suppl 1, 138s–141s. [https://doi.org/10.1016/s0753-3322\(01\)90019-8](https://doi.org/10.1016/s0753-3322(01)90019-8)
 7. Fukuchi, T., Ashida, K., Yamashita, H., Kiyota, N., Tsukamoto, R., Takahashi, H., Ito, D., & Nagamatsu, R. (2005). Influence of cure of *Helicobacter pylori* infection on gastric acidity and gastroesophageal reflux: study by 24-h pH monitoring in patients with gastric or duodenal ulcer. *Journal of gastroenterology*, 40(4), 350–360. <https://doi.org/10.1007/s00535-004-1552-1>
 8. Li, W. K., Li, H., Lu, Y. F., Li, Y. Y., Fu, Z. D., & Liu, J. (2017). Atorvastatin alters the expression of genes related to bile acid metabolism and circadian clock in livers of mice. *PeerJ*, 5, e3348. <https://doi.org/10.7717/peerj.3348>
 9. Izquierdo-Palomares, J. M., Fernandez-Tabera, J. M., Plana, M. N., Añino Alba, A., Gómez Álvarez, P., Fernandez-Esteban, I., Saiz, L. C., Martin-Carrillo, P., & Pinar López, Ó. (2016). Chronotherapy versus conventional statins therapy for the treatment of hyperlipidaemia. *The Cochrane database of systematic reviews*, 11(11), CD009462. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009462.pub2>
 10. Kaur, G., Phillips, C. L., Wong, K., McLachlan, A. J., & Saini, B. (2016). Timing of Administration: For Commonly-Prescribed Medicines in Australia. *Pharmaceutics*, 8(2), 13. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics8020013>
 11. Awad, K., Serban, M. C., Penson, P., Mikhailidis, D. P., Toth, P. P., Jones, S. R., Rizzo, M., Howard, G., Lip, G., Banach, M., & Lipid and Blood

- Pressure Meta-analysis Collaboration (LBPMC) Group (2017). Effects of morning vs evening statin administration on lipid profile: A systematic review and meta-analysis. *Journal of clinical lipidology*, 11(4), 972–985.e9.
<https://doi.org/10.1016/j.jacl.2017.06.001>
12. 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. *JFL : Jurnal Farmasi Lampung*, 9(2), 78-83.
<https://doi.org/10.37090/jfl.v9i2.335>
13. Prayle, A. P., Jain, K., Touw, D. J., Koch, B. C., Knox, A. J., Watson, A., & Smyth, A. R. (2016). The pharmacokinetics and toxicity of morning vs. evening tobramycin dosing for pulmonary exacerbations of cystic fibrosis: A randomised comparison. *Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society*, 15(4), 510–517.
<https://doi.org/10.1016/j.jcf.2015.07.012>
14. van Maarseveen, E. M., van der Meer, R., Neef, C., Heijerman, H., & Touw, D. J. (2020). Does Circadian Rhythm Affect the Pharmacokinetics of Once-Daily Tobramycin in Adults With Cystic Fibrosis?. *Therapeutic drug monitoring*, 42(4), 595–599.
<https://doi.org/10.1097/FTD.0000000000000743>
15. Rao, V. V., Rambhau, D., Rao, B. R., & Srinivasu, P. (1997). Circadian variation in urinary excretion of ciprofloxacin after a single-dose oral administration at 1000 and 2200 hours in human subjects. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 41(8), 1802–1804.
<https://doi.org/10.1128/AAC.41.8.1802>
16. Xia Li, Zhao Wang, Wei-ping Liu, Yan-gang Wang, Bing Li & Zhou Fei (2013) Chronokinetic study of cefprozil in postprandial and fasting volunteers, *Biological Rhythm Research*, 44:1, 95-102, DOI: [10.1080/09291016.2011.652862](https://doi.org/10.1080/09291016.2011.652862)
17. Kervezee, L., Stevens, J., Birkhoff, W., Kamerling, I. M., de Boer, T., Dröge, M., Meijer, J. H., & Burggraaf, J. (2016). Identifying 24 h variation in the pharmacokinetics of levofloxacin: a population pharmacokinetic approach. *British journal of clinical pharmacology*, 81(2), 256–268.
<https://doi.org/10.1111/bcp.12783>
18. Hishikawa, S., Kobayashi, E., Sugimoto, K., Miyata, M., & Fujimura, A. (2001). Diurnal variation in the biliary excretion of flomoxef in patients with percutaneous transhepatic biliary drainage. *British journal of clinical pharmacology*, 52(1), 65–68.
<https://doi.org/10.1046/j.0306-5251.2001.01418.x>

19. National Center for Biotechnology Information (2021). PubChem Compound Summary for CID 36294, Tobramycin. Retrieved June 6, 2021 from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Tobramycin>.
20. National Center for Biotechnology Information (2021). PubChem Compound Summary for CID 2764, Ciprofloxacin. Retrieved June 6, 2021 from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Ciprofloxacin>.
21. Nicolau, D. P., Onyeji, C. O., Zhong, M., Tessier, P. R., Banevicius, M. A., & Nightingale, C. H. (2000). Pharmacodynamic assessment of cefprozil against *Streptococcus pneumoniae*: implications for breakpoint determinations. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 44(5), 1291–1295. <https://doi.org/10.1128/AAC.44.5.1291-1295.2000>
22. National Center for Biotechnology Information (2021). PubChem Compound Summary for CID 149096, Levofloxacin. Retrieved June 6, 2021 from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Levofloxacin>.
23. Shah, P.M., Knothe, H. The in vitro activity of flomoxef compared to four other cephalosporins and imipenem. *Infection* 19, S279–S283 (1991). <https://doi.org/10.1007/BF01645540>
24. Kim, S. Y., & Moon, A. (2012). Drug-induced nephrotoxicity and its biomarkers. *Biomolecules & therapeutics*, 20(3), 268–272. <https://doi.org/10.4062/biomolther.2012.20.3.268>
25. Hosten AO. BUN and Creatinine. In: Walker HK, Hall WD, Hurst JW, editors. *Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations*. 3rd edition. Boston: Butterworths; 1990. Chapter 193. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK305/>
26. Musiek, E. S., & Fitzgerald, G. A. (2013). Molecular clocks in pharmacology. *Handbook of experimental pharmacology*, 217(217), 243–260. https://doi.org/10.1007/978-3-642-25950-0_10
27. Gumz, M. L., Stow, L. R., Lynch, I. J., Greenlee, M. M., Rudin, A., Cain, B. D., Weaver, D. R., & Wingo, C. S. (2009). The circadian clock protein Period 1 regulates expression of the renal epithelial sodium channel in mice. *The Journal of clinical investigation*, 119(8), 2423–2434. <https://doi.org/10.1172/JCI36908>
28. Pizarro, A., Hayer, K., Lahens, N. F., & Hogenesch, J. B. (2013). CircaDB: a database of mammalian circadian gene expression profiles. *Nucleic acids research*, 41(Database issue), D1009–D1013. <https://doi.org/10.1093/nar/gks1161>