

Interaksi siprofloksasin dengan jus jeruk

Pinka Taher, author

Deskripsi Lengkap: <https://lib.ui.ac.id/detail?id=73267&lokasi=lokal>

Abstrak

Ruang lingkup dan Cara penelitian :

Jus jeruk jika diminum bersama obat-obat tertentu dapat menurunkan bioavailabilitas obat-obat tersebut secara drastis karena jus jeruk merupakan penghambat paten organic anion transporter polypeptide (OATP), yakni uptake/influx transporter yang terdapat di brush border sel usus, dan obat-obat tersebut merupakan substrat dari OATP. Siprofloksasin merupakan substrat dan penghambat P-glycoprotein (P-gp), yakni efflux transporter yang juga terdapat di brush border sel usus. Terdapat tumpang tindih yang cukup ekstensif antara substrat dan penghambat OATP dan P-gp.

Siprofloksasin seringkali digunakan untuk mengobati berbagai jenis infeksi, dan pasien yang menderita infeksi seringkali juga minum jus jeruk. Penelitian ini dilaksanakan untuk mengetahui pengaruh pemberian jus jeruk Siam bersama siprofloksasin pada farmakokinetik siprofloksasin.

Penelitian ini merupakan studi menyilang dua kali pada 12 sukarelawan sehat. Siprofloksasin dosis tunggal diminum bersama air dan bersama jus jeruk dengan urutan acak selang 2 minggu. Sampel darah diambil pada jam-jam tertentu sampai dengan 12 jam, dan kadar siprofloksasin dalam serum diukur secara mikrobiologis. Parameter bioavailabilitas yang dinilai adalah AUC_{0-12jam} (area di bawah kurva kadar siprofloksasin terhadap waktu dari jam 0-12), C_{max} (kadar puncak siprofloksasin dalam darah) dan t_{max} (waktu untuk mencapai C_{max}). Ke-3 parameter tersebut dibandingkan antara siprofloksasin yang diminum dengan air dan yang diminum dengan jus jeruk.

Hasil dan kesimpulan :

Bioavailabilitas (AUC_{0-12jam}) tablet Ciproxine yang mengandung 500 mg siprofloksasin yang diminum bersama 200 ml jus jeruk siam berkisar antara 26.6% sampai 149.4% dengan rata-rata 75.4% dibandingkan dengan yang diminum bersama air; penurunan ini bermakna secara statistik (p=0.019).

Berdasarkan kriteria bioekivalensi, jus jeruk siam dinyatakan tidak mempengaruhi bioavailabilitas siprofloksasin jika bioavailabilitas siprofloksasin dengan jus jeruk berkisar antara 80-125% bioavailabilitasnya dengan air. Di antara 12 subyek penelitian ini, hanya pada 2 orang subyek jus jeruk siam tidak mempengaruhi bioavailabilitas siprofloksasin. Jus jeruk siam menurunkan bioavailabilitas siprofloksasin pada 8 subyek, dan meningkatkan bioavailabilitas siprofloksasin pada 2 subyek. Kadar maksimal siprofloksasin dalam serum (C_{max}) dari tablet siprofloksasin yang diminum bersama 200 ml jus jeruk siam berkisar antara 26.7% sampai 147.3% dengan rata-rata 81.3% dibandingkan dengan C_{max} dari tablet siprofloksasin yang diminum bersama air, dan penurunan ini tidak bermakna secara statistik.

Waktu untuk mencapai kadar maksimal siprofloksasin dalam serum (t_{max}) dari tablet siprofloksasin yang

diminum bersama 200 ml jus jeruk siam sedikit memendek dibandingkan dengan tmax dari tablet siprofloksasin yang diminum bersama air (rata-rata 1.08 dan 1.13 jam), tetapi tidak bermakna secara statistik. Waktu paruh eliminasi ($t_{1/2}$) tablet siprofloksasin yang diminum bersama 200 ml jus jeruk siam sedikit memanjang dibandingkan dengan $t_{1/2}$ dari tablet siprofloksasin yang diminum bersama air (rata-rata 2.99 dan 2.93 jam), tetapi tidak bermakna secara statistik. Pada 7 subyek terjadi penurunan kecepatan absorpsi. Penurunan AUC dan Cmax siprofloksasin bersama jus jeruk siam dapat terjadi akibat hambatan OATP. Hal ini secara tidak langsung menunjukkan bahwa siprofloksasin adalah substrat dari OATP dan bahwa transporter ini dihambat oleh jus jeruk siam. Subyek yang mengalami penurunan AUC dan Cmax tampaknya mempunyai transporter OATP yang dominan.

Peningkatan AUC dan Cmax siprofloksasin bersama jus jeruk siam dapat terjadi akibat hambatan P-gp dan/atau CYP1A2 dan sulfotransferase. Tetapi hambatan ini tampaknya bukan hambatan CYP1A2 maupun sulfotransferase, karena jeruk siam tidak mengandung flavonoid naringin dan naringenin yang menghambat aktivitas metabolik CYP1A2 sedangkan hambatan sulfotransferase tidak diketahui. Subyek yang mengalami peningkatan AUC dan Cmax mungkin mempunyai transporter P-gp yang dominan. Pada beberapa subyek dengan bioavailabilitas yang tidak berubah mungkin disebabkan oleh ekspresi transporter OATP dan P-gp yang seimbang. Dari hasil penelitian ini disimpulkan bahwa jus jeruk siam menurunkan bioavailabilitas siprofloksasin secara bermakna, baik secara statistik maupun berdasarkan kriteria bioekivalensi. Di samping itu terdapat variabilitas yang tinggi antar subyek, sehingga dianjurkan agar tidak minum antibiotik ini bersama jus jeruk siam karena pengaruhnya cukup besar dan pada setiap subyek tidak dapat diprediksi.

<hr>

Field and methodology :

Orange juice can drastically decrease bioavailability of some medications that are taken together with the juice because orange juice is a potent inhibitor of organic-anion transporting polypeptides (OATP), the uptake/influx transporter expressed on the enterocyte brush border, and the medications are substrates of OATP.

Ciprofloxacin is a substrate and inhibitor of P-glycoprotein, the efflux transporter which is also expressed on the enterocyte brush border. There is an extensive overlap between substrate and inhibitor of OATP and P-gp. Ciprofloxacin is used in the treatment of various infections, and patients suffer from these infections often drink orange juice for extra vitamin C and roborants.

The present study was carried out to find out the effects of a local orange juice on the pharmacokinetics of ciprofloxacin. A randomized, open-label, 2-way crossover study was performed with an interval of 2 weeks. Twelve healthy volunteers received 500 mg ciprofloxacin with either water or local orange juice. Blood samples were drawn at certain hours until 12 hours. Serum concentrations of ciprofloxacin were measured by simple microbiologic method.

Results and conclusions :

Bioavailability (AUC₀₋₁₂ hours) of Ciproxine tablet containing 500 mg ciprofloxacin which was taken with 200 ml of local orange juice ranged from 26.6% to 149.4% with an average of 75.4% compared to that which was taken with 200 ml of water; this decrease was statistically significant ($p=0.019$).

Based on the bioequivalence criteria, orange juice does not affect ciprofloxacin bioavailability if its bioavailability with orange juice ranges from 80-125% of its bioavailability with water. Among 12 subjects, only in 2 subjects orange juice did not affect ciprofloxacin bioavailability. Orange juice decreased ciprofloxacin bioavailability in 8 subjects and increased ciprofloxacin bioavailability in 2 subjects. Peak concentration (C_{max}) of ciprofloxacin with orange juice ranged from 26.7% to 147.3% with an average of 81.3% compared to that with water, but this decrease was not statistically significant.

Ciprofloxacin t_{1/2} with orange juice was slightly shortened compared to that with water (averages of 1.08 and 1.13 hours), but not statistically significant. Ciprofloxacin t_{ip} with orange juice was slightly prolonged compared to that with water (averages of 2.99 and 2.93 hours), but not statistically significant. In 7 subjects there were decreases in the absorption rate. Direct decreases in AUC and C_{max} can occur if the substance is a substrate of OATP and this transporter is inhibited. This study showed indirectly that ciprofloxacin is a substrate of OATP and that OATP is inhibited by the local orange juice. Subjects with decreased AUC and C_{max} seem to have predominant OATP transporter. Inhibition of P-gp causes increases in AUC and C_{max}.

Subjects with increased AUC and C_{max} may have predominant P-gp transporters and/or CYP1A2 and sulfotransferase. However, inhibition of CYP1A2 and sulfotransferase is unlikely, because orange juice does not contain naringin and naringenin which inhibit CYP1A2, while inhibition of sulfotransferase is not known. Subjects with unchanged AUCs may have balanced OATP and P-gp. From the results of the present study, it was concluded that orange juice caused a significant decrease in ciprofloxacin oral bioavailability, both statistically and based on bioequivalence criteria, with a quite large interindividual variability. Therefore, it was recommended that ciprofloxacin should not be administered with orange juice because the effect is quite significant and in each subject the effect is unpredictable.