

Efficacy of Paracetamol Compared to Ibuprofen on Closure of Patent Ductus Arteriosus in Premature Infants

Efikasi Parasetamol Dibandingkan dengan Ibuprofen pada Penutupan *Patent Ductus Arteriosus* pada Bayi Prematur

Alviolita P. Rondonuwu,¹ Johnny L. Rompis,² David S. Waworuntu²

¹Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi, Manado, Indonesia

²Bagian Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi - RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou, Manado, Indonesia

Email: 18011101112@student.unsrat.ac.id

Received: January 10, 2022; Accepted: April 18, 2022; Published on line: April 21, 2022

Abstract: Patent ductus arteriosus (PDA) is a congenital heart disease caused by failure of the ductus arteriosus to close immediately after birth. PDA can cause hemodynamic disturbances in premature infants as well as increased morbidity and mortality. Therefore, it needs to be closed immediately. Closing of the PDA can use ibuprofen as a cyclooxygenase (COX) inhibitor, however, there are potential side effects. Paracetamol can be used as an alternative that acts as a *peroxidase* (POX) inhibitor with few side effects. This study aimed to compare the efficacy of paracetamol and ibuprofen on PDA closure in premature infants. This was a literature review, using four databases, such as Pubmed, ClinicalKey, Cochrane and ScienceDirect. The keywords used were paracetamol AND ibuprofen AND patent ductus arteriosus AND preterm AND newborn. Selection with inclusion and exclusion criteria obtained 13 articles. Paracetamol was as effective as ibuprofen for PDA closure therapy in premature infants. Paracetamol was safer than ibuprofen due to ibuprofen's side effects. In conclusion, paracetamol is as effective as ibuprofen and is safer to be used in PDA closure therapy in premature babies.

Keywords: paracetamol; ibuprofen; patent ductus arteriosus; preterm; newborn

Abstrak: *Patent ductus arteriosus* (PDA) adalah penyakit jantung kongenital akibat gagalnya *ductus arteriosus* untuk menutup segera setelah lahir. PDA dapat menyebabkan gangguan hemodinamika pada bayi prematur, serta meningkatkan morbiditas dan mortalitas sehingga perlu segera ditutup. Penutupan PDA dapat menggunakan ibuprofen sebagai penghambat *cyclo oxygenase* (COX), namun terdapat efek samping potensial yang ditimbulkan. Parasetamol dapat digunakan sebagai alternatif yang bekerja menghambat *peroksidase* (POX) dengan sedikit efek samping. Penelitian ini bertujuan untuk membandingkan efikasi parasetamol dan ibuprofen untuk penutupan PDA pada bayi prematur. Penelitian ini berbentuk *literature review*, menggunakan empat *database* yaitu *Pubmed*, *ClinicalKey*, *Cochrane* dan *ScienceDirect*. Kata kunci yang digunakan yaitu *paracetamol AND ibuprofen AND patent ductus arteriosus AND preterm AND newborn*. Hasil seleksi dengan kriteria inklusi dan eksklusi mendapatkan 13 literatur. Hasil penelitian mendapatkan bahwa parasetamol sama efektif dengan ibuprofen untuk terapi penutupan PDA pada bayi prematur. Parasetamol lebih aman dibandingkan ibuprofen akibat efek samping yang ditimbulkan. Simpulan penelitian ini ialah parasetamol sama efektif dengan ibuprofen serta lebih aman untuk digunakan sebagai terapi penutupan PDA pada bayi prematur.

Kata kunci: parasetamol; ibuprofen; *patent ductus arteriosus*; prematur; bayi

PENDAHULUAN

Patent ductus arteriosus (PDA) didefinisikan sebagai kegagalan DA untuk menutup dalam waktu 72 jam setelah lahir. Insiden PDA yang dilaporkan pada bayi prematur berkisar antara 20% hingga 60%. Studi lain menjelaskan insiden kasus PDA yaitu 30-67%. Insiden kegagalan DA untuk menutup setelah lahir berbanding terbalik dengan usia kehamilan, dengan insiden mulai dari 10% hingga 20% pada bayi prematur >32 minggu hingga 60% pada usia gestasi <28 minggu.¹

Di Indonesia, insiden PDA pada bayi prematur ialah 14%. Kehadiran PDA lebih sering terjadi pada bayi *low birth weight* (LBW). Pada bayi prematur insiden PDA ialah 8 per 1000 kelahiran, sedangkan pada bayi cukup bulan yaitu 1 per 2000 kelahiran. Di RS Cipto Mangunkusumo, insiden PDA dilaporkan sebesar 32% sedangkan di RS Mohammad Hoesin Palembang insiden dilaporkan 58,7%.²

Patent ductus arteriosus persisten dapat menyebabkan masalah yang signifikan pada bayi prematur, seperti gangguan hemodinamika, serta peningkatan morbiditas dan mortalitas. *Shunt* kiri ke kanan yang disebabkan oleh PDA menghasilkan peningkatan aliran darah paru dan peningkatan insiden penyakit penyerta (komorbid) lebih lanjut seperti penyakit paru kronis, *necrotizing enterocolitis* (NEC), *intraventricular hemorrhage* (IVH), dan *retinopathy of prematurity* (ROP). Oleh karena itu, penutupan PDA sangat penting untuk mencegah terjadinya komplikasi tersebut dan untuk meningkatkan status kardiorespirasi serta tingkat kelangsungan hidup. Manajemen PDA telah menjadi masalah penting untuk meningkatkan kelangsungan hidup dan mengurangi morbiditas bayi prematur di Indonesia.³

Masalah utama dalam pengelolaan pasien PDA ialah pilihan pengobatan, baik dari segi waktu maupun jenis pengobatan. Prostaglandin (PG) memainkan peran utama dalam patensi PDA serta dalam mempertahankan patensi duktal pada manusia. Anti-prostaglandin berfungsi sebagai alternatif yang baik untuk penutupan PDA non-invasif. Jadi, inhibitor *cyclo-oxygenase* (COX) secara konvensional digunakan untuk menginduksi

penutupan PDA seperti ibuprofen yang merupakan inhibitor COX nonselektif. Ibuprofen, *non-steroid anti inflammatory drugs* (NSAID), menghambat COX-1 dan COX-2, yang merupakan enzim diperlukan untuk konversi asam arakidonat ke berbagai PG di antaranya prostaglandin E2 (PGE2). Ibuprofen tercatat berhasil dalam penutupan DA pada 70% kasus, namun terdapat keterbatasan dalam penggunaan obat NSAID. Efek samping yang penting diperhatikan yaitu terjadinya trombositopenia, hiperbilirubinemia, vasokonstriksi perifer, penurunan aliran darah organ dengan disfungsi ginjal, dan perdarahan gastrointestinal.^{3,4}

Parasetamol muncul sebagai alternatif untuk ibuprofen. Tidak seperti ibuprofen, parasetamol dianggap bertindak pada prostaglandin sintase di daerah enzim peroksidase (POX). Peran parasetamol sebagai pengobatan alternatif untuk penutupan PDA telah mendapat perhatian karena adanya efek samping potensial dari inhibitor COX.^{1,4}

Parasetamol juga menghambat aktivitas prostaglandin sintetase melalui kerja pada segmen peroksidase dari enzim yang menyebabkan pengurangan sintesis PG. Selain itu, parasetamol memiliki keuntungan terapeutik dibandingkan NSAID lainnya karena tidak memiliki efek vasokonstriksi perifer. Oleh karena itu, parasetamol dicoba sebagai lini pengobatan dalam penutupan PDA dengan efek samping yang diamati lebih sedikit dibandingkan dengan inhibitor COX lainnya, misalnya ibuprofen, pada banyak penelitian.⁵

Efikasi parasetamol dibandingkan ibuprofen untuk pengobatan PDA masih belum sepenuhnya ditentukan. Meskipun telah banyak penelitian sebelumnya yang membandingkan hal tersebut, sebagian besar penelitian memiliki hasil yang tidak bermakna, mungkin dikarenakan ukuran sampel yang terbatas. Oleh karena itu, berdasarkan latar belakang yang telah dipaparkan maka penulis tertarik untuk melakukan suatu *literature review* mengenai efikasi parasetamol dibandingkan dengan ibuprofen untuk penutupan PDA pada bayi prematur. Diharapkan tulisan ini dapat berkontribusi dalam pemilihan terapi farmakologis pada pasien bayi dengan PDA.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan suatu *literature review* yang dilakukan dengan cara identifikasi, evaluasi dan interpretasi terhadap semua hasil penelitian tertentu, topik tertentu atau fenomena yang menjadi perhatian. Data yang digunakan berupa data sekunder yaitu jurnal atau artikel ilmiah yang memiliki kualitas nasional maupun internasional sesuai dengan topik yang telah ditentukan. Pencarian data menggunakan empat *database* yaitu *Pubmed*, *ClinicalKey*, *Cochrane* dan *Science Direct* sesuai dengan kriteria yang telah ditentukan. Kata kunci yang digunakan dalam pencarian literatur ini ialah *paracetamol AND ibuprofen AND patent ductus arteriosus AND preterm AND newborn*.

Kriteria inklusi pada populasi ialah bayi prematur dengan PDA serta subjek penelitian yaitu bayi prematur usia gestasi <37 minggu, berat badan lahir bayi ≤ 2500 g, terdiagnosis PDA yang dilihat dari penemuan klinis dan ekokardiografi yang menerima terapi parasetamol atau ibuprofen. Kriteria eksklusi dalam populasi adalah bayi dengan *congenital heart disease* selain PDA, malformasi kongenital yang mayor, sepsis, asfiksia, *life threatening infection*, NEC, IVH *grade* >2, kontraindikasi medikasi (parasetamol atau ibuprofen) dan orang tua yang menolak *inform consent* bayinya. Intervensi pada penelitian yaitu parasetamol oral/iv dan *comparators* ibuprofen oral/iv. Hasil dari penelitian yaitu perbandingan efikasi parasetamol dan ibuprofen untuk penutupan PDA pada bayi prematur. Studi desain menggunakan *Randomized Controlled Trial (RCT)* dan *retrospective cohort study*. Jenis jurnal penelitian ialah *full text* dan original artikel penelitian, menggunakan jurnal Bahasa Inggris dan Indonesia dengan tahun publikasi 2015-2021.

HASIL PENELITIAN

Hasil penelitian mendapatkan sebanyak 498 jurnal yang sesuai dengan kata kunci tersebut. Setelah melalui tahap seleksi studi, didapatkan tiga belas literatur (n=13) yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Hasil seleksi literatur terdiri dari 11 penelitian *Randomized Controlled Trials (RCT)* dan dua penelitian *retrospective cohort study*.

Tabel 1 memperlihatkan hasil seleksi dan karakteristik studi *literature review*. Tabel 2 menjelaskan hasil penelitian yang di *review* pada ketigabelas literatur yaitu tingkat penutupan PDA primer (siklus pertama), penutupan pada siklus kedua (sekunder), persentase kumulatif dari penutupan PDA, tingkat *re-opening* duktus, penutupan kembali PDA secara bedah (*surgical*), serta jumlah dan persentase mortalitas. Tabel 3 menampilkan data mengenai keamanan obat berdasarkan efek samping yang ditimbulkan oleh obat parasetamol dan ibuprofen.

BAHASAN

Hasil penelitian menunjukkan bahwa tingkat penutupan PDA pada bayi prematur untuk pengobatan menggunakan parasetamol maupun ibuprofen tidak berbeda bermakna secara statistik. Hal ini terbukti dari penelitian menurut Bagheri et al,⁶ Yang et al,⁷ Al-Lawama et al,⁸ El-Mashad et al,⁵ Balachander et al,⁹ El-Farash et al,⁴ Ghaderian et al,¹⁰ Karabulut et al,¹⁰ Kumar et al,¹¹ Meena et al,³ dan Sari et al.² Simpulan beberapa literatur ini ialah parasetamol sama efektifnya dengan ibuprofen untuk terapi penutupan PDA pada bayi prematur. Demikian pula hasil pada tujuh literatur yang melaporkan tingkat *re-opening* duktus,^{2,4,9-11} terdapat lima literatur yang melaporkan penutupan kembali secara bedah/ligasi,^{4,5,12-11} serta empat literatur yang menunjukkan tingkat mortalitas secara statistik tidak berbeda bermakna.⁸⁻¹²

Desain studi dan usia gestasi pada penelitian Bagheri et al⁶ dan Yang et al⁷ memiliki kesamaan, yaitu bayi prematur dengan usia gestasi <37 minggu dan merupakan studi RCT. Namun dosis pemberian obat pada kedua penelitian ini berbeda. Penelitian Bagheri et al⁶ dengan jumlah sampel 129 bayi melaporkan bahwa tingkat penutupan setelah siklus pertama yaitu 82,1% dan total penutupan PDA setelah siklus kedua yaitu 91% pada kelompok parasetamol oral dibandingkan untuk kelompok ibuprofen oral yaitu 78,5% pada siklus pertama dan total 90,3% setelah siklus kedua. Tingkat penutupannya lebih tinggi pada kelompok parasetamol oral. Yang et al⁷ melaporkan bahwa tingkat penutupan dari parasetamol yaitu

70,5% pada kelompok parasetamol dan 76,6% pada kelompok ibuprofen oral. Lebih tinggi pada kelompok yang diberikan ibuprofen oral untuk penutupan PDA. Namun hasil pada kedua penelitian ini tidak berbeda bermakna secara statistik. Balanchader et al⁹ melaporkan bahwa tingkat penutupan PDA pada siklus pertama yaitu 71,5% pada kelompok parasetamol dan 76,5% pada kelompok ibuprofen. Tingkat penutupan total setelah siklus kedua pada kelompok parasetamol yaitu 92,2% dan 90,2% pada kelompok ibuprofen.^{6,7,9}

Penelitian Ghaderian et al¹⁰ dan Kumar et al¹¹ memiliki kesamaan dalam hal sampel (bayi prematur dengan usia gestasi <32 minggu) dan dosis terapi yang sama. Studi Ghaderian et al¹⁰ dengan jumlah 40 sampel menunjukkan bahwa tingkat penutupan PDA pada kelompok parasetamol oral yaitu 70% dan 65% pada kelompok ibuprofen oral. Hasil lebih tinggi untuk penutupan duktus pada kelompok parasetamol oral. Kumar et al¹¹ mendapatkan hasil yang sama mengenai tingkat penutupan PDA yaitu 89% pada kedua kelompok.

Beberapa penelitian menggunakan parasetamol untuk bayi prematur dengan PDA ketika ibuprofen tidak efektif atau dikontraindikasikan. Sejalan dengan pernyataan tersebut, hasil penelitian dari Karabulut et al¹² mengindikasikan bahwa parasetamol oral sama efektifnya dengan ibuprofen oral dalam terapi farmakologis untuk PDA. Karabulut et al juga menyatakan bahwa parasetamol oral dapat digunakan secara efektif dan keamanannya sebagai lini pertama terapi PDA. Tingkat penutupan PDA setelah siklus pertama yaitu 88,8% dan 84,3% pada kelompok parasetamol oral dan ibuprofen oral. Hal itu memperkuat pernyataan Karabulut et al¹² tentang efikasi parasetamol oral pada penutupan PDA, namun secara statistik tidak terdapat perbedaan bermakna. Sari et al² juga melaporkan bahwa tingkat penutupan pada kelompok parasetamol i.v. yaitu 91,6% dan kelompok ibuprofen oral yaitu 72,5%. Kelompok parasetamol lebih tinggi dibandingkan ibuprofen dalam hal tingkat penutupan.^{2,12}

Penelitian lain menyatakan hal yang

berbeda. Meena et al³ melaporkan bahwa tingkat penutupan PDA pada siklus pertama untuk kelompok parasetamol i.v. dan ibuprofen i.v. yaitu 42,85% dan 37,14%. Setelah siklus kedua, total penutupan duktus lebih tinggi pada kelompok ibuprofen i.v. yaitu 77,14% dan 71,42% pada parasetamol i.v. Penelitian RCT dari Al-Lawama et al⁸ melaporkan bahwa tingkat penutupan PDA 69% dan 79% dengan parasetamol dan ibuprofen pada 22 bayi prematur dengan usia gestasi ≤ 32 minggu. Tingkat penutupan tersebut lebih tinggi pada kelompok ibuprofen oral.^{3,8}

Penelitian Lu et al¹³ juga memiliki hasil yang selaras dengan pernyataan tersebut. Dalam penelitian kohort, Lu et al¹³ menyebutkan bahwa parasetamol mungkin menjadi alternatif medis yang buruk untuk manajemen PDA pada bayi *very low birth weight* (VLBW) dan *extremely low birth weight* (ELBW) karena meskipun parasetamol tidak toksik tetapi tidak efektif; oleh karena itu, tidak direkomendasikan. Dosis standar ibuprofen lebih aman diberikan pada bayi VLBW dengan efikasi yang baik. Ibuprofen dosis tinggi dikaitkan dengan perbaikan klinis yang lebih cepat dan tingkat penutupan PDA yang lebih tinggi namun memiliki risiko toksisitas pada bayi VLBW. Tingkat penutupan PDA pada siklus pertama pengobatan parasetamol oral dan ibuprofen oral yaitu 27,5% dan 45,7%. Total penutupan setelah siklus kedua pada kelompok parasetamol 37,9%, sedangkan ibuprofen dosis standar 63,8%, dan dosis tinggi 71,7%.¹³

Penelitian oleh Dani et al¹⁴ mendapatkan bahwa efikasi parasetamol i.v. dibandingkan dengan ibuprofen i.v. untuk terapi penutupan PDA pada bayi prematur kurang efektif dalam penutupannya dibanding ibuprofen. Perbedaan hasil ini mungkin disebabkan oleh rute pemberian yang berbeda. Ibuprofen oral juga telah ditemukan lebih efektif dalam penutupan PDA daripada ibuprofen i.v. Tingkat penutupan PDA dengan menggunakan parasetamol i.v. dan ibuprofen i.v. yaitu 52% dan 78%.¹⁴ Berbeda halnya dengan studi dari El-Mashad et al yang menunjukkan bahwa parasetamol i.v. sama efektifnya dengan ibuprofen IV dalam penutupan PDA.

Kedua penelitian ini menggunakan regimen atau dosis yang sama, usia bayi sama, hanya berbeda pada subjek bayi yang didaftarkan yaitu lebih banyak bayi yang lebih imatur daripada penelitian oleh Dani et al¹⁴. Tingkat penutupan kelompok parasetamol yaitu 80% sedangkan ibuprofen yaitu 77%.⁵

Tatalaksana farmakologis PDA bukannya tanpa risiko namun harus diseimbangkan antara manfaat pengobatan dengan risiko potensi efek samping. Oleh karena itu, diagnosis PDA harus objektif. Belum ada konsensus yang menentukan kapan waktu paling tepat untuk mengobati PDA pada bayi prematur. Kriteria yang dipilih menurut Garcia-Robles et al¹ berdasarkan yang sudah dipublikasikan yaitu diameter duktus >1,5–2,0 mm dan setidaknya salah satu dari berikut: aliran kontinu melalui DA, aliran diastolik *retrograde* di aorta desendens, rasio LA/AO >1,5, atau ukuran duktus/rasio diameter aorta desendens >0,5.¹

Di dalam rahim dengan tekanan parsial oksigen arteri rendah, prostaglandin (PG) dan nitrik oksida (NO) merupakan faktor utama yang mempertahankan pembukaan kateter arteri, dan PGE2 memainkan peran utama. *Cyclo-oxygenase* (COX) merupakan enzim pembatas kecepatan utama yang disintesis oleh prostaglandin, dan memiliki situs aktif COX dan peroksidase (POX). COX dapat mengkatalisis asam arakidonat untuk berubah menjadi prostaglandin melalui aktivitas COX-nya, dan kemudian mengkatalisis prostaglandin untuk berubah menjadi seri PGE aktif melalui aktivitas peroksidase. COX memiliki dua jenis isozim, COX-1 dan COX-2 serta COX-3. Ibuprofen dan parasetamol yang menghambat sintesis prostaglandin dari asam arakidonat menyebabkan vasokonstriksi sehingga digunakan untuk penutupan DA. Ibuprofen, sebagai inhibitor non-selektif COX-1 dan COX-2 yang menghambat dengan mem-blokir atau memodifikasi situs aktif COX. Parasetamol menghambat enzim COX-3 dan POX sehingga menghambat sintesis prostaglandin serta dapat mengembalikan COX oksidik aktif menjadi COX non-aktif dan kemudian menghambat aktivitas biologisnya. POX, enzim target parasetamol dapat diaktifkan

pada tingkat peroksida yang lebih rendah sedangkan COX (enzim target ibuprofen) diaktifkan pada tingkat peroksida yang lebih tinggi. Oleh karena itu, parasetamol lebih efektif dari ibuprofen dalam hipoksia.^{7,12}

Pemberian parasetamol oral dan i.v. memiliki perbedaan. Parasetamol oral setelah dikonsumsi menghasilkan konsentrasi puncak satu jam atau lebih, konsentrasinya dapat terus meningkat selama berjam-jam setelah dosis tinggi oral sedangkan pemberian secara i.v. menghasilkan konsentrasi puncak dengan segera, namun setelah itu konsentrasi menurun cepat. Semakin tinggi konsentrasi puncak setelah pemberian i.v. menggambarkan toksisitas lebih besar.¹⁵

Efek samping obat pada *literature review* ini menunjukkan bahwa parasetamol lebih aman dibandingkan ibuprofen. Bayi yang menerima parasetamol dikaitkan dengan rendahnya insiden terjadinya disfungsi ginjal dan perdarahan saluran cerna dibandingkan dengan ibuprofen. Hal ini terjadi karena potensi efek vasokonstriksi perifer dari ibuprofen sedangkan parasetamol tidak memiliki efek ini. Selain itu potensi efek agregasi antiplatelet pada ibuprofen dikaitkan dengan patogenesis dari perdarahan gastrointestinal. Pernyataan ini sejalan dengan penelitian Sari et al² yang melaporkan bahwa tidak ditemukan adanya efek samping pada kelompok terapi parasetamol. Sebaliknya, pada kelompok ibuprofen oral terdapat efek samping obat yaitu trombositopenia dan perdarahan saluran cerna. Hasil penelitian Huang et al¹⁶ menunjukkan bahwa perbandingan efikasi terhadap penutupan PDA dengan pemberian parasetamol lebih aman dibandingkan ibuprofen, terutama pada bayi yang berisiko mengalami disfungsi ginjal atau perdarahan saluran cerna.

SIMPULAN

Parasetamol sama efektif dengan ibuprofen untuk terapi penutupan PDA pada bayi prematur serta lebih aman karena efek samping berupa perdarahan saluran cerna, trombositopenia, dan disfungsi ginjal yang lebih rendah.

Konflik Kepentingan

Penulis menyatakan tidak terdapat kon-

flik kepentingan dalam studi ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. García-Robles A, Navarro AG, Martín MMS, Quiles MJP, Llorca AP, Poveda-Andres JL et al. Paracetamol vs. ibuprofen in preterm infants with hemodynamically significant patent ductus arteriosus: a non-inferiority randomized clinical trial protocol. *Front Pediatr*. 2020;8:1-10.
2. Sari O, Nova R, Bermawi H, Bahar E. Perbandingan efektifitas dan keamanan parasetamol intravena dan ibuprofen oral pada penutupan duktus arteriosus persisten pada bayi kurang bulan. *Sari Pediatr*. 2016;17(4):279.
3. Meena V, Meena D, Rathore P, Chaudhary S, Soni J. Comparison of the efficacy and safety of indomethacin, ibuprofen, and paracetamol in the closure of patent ductus arteriosus in preterm neonates - a randomized controlled trial. *Ann Pediatr Cardiol*. 2020;13(2):130-35.
4. El-Farrash RA, El Shimy MS, El-Sakka AS, Ahmed MG, Abdel-Moez DG. Efficacy and safety of oral paracetamol versus oral ibuprofen for closure of patent ductus arteriosus in preterm infants: a randomized controlled trial. *J Matern Neonatal Med*. 2019;32(21):3647-54.
5. El-Mashad AER, El-Mahdy H, El Amrousy D, Elgendy M. Comparative study of the efficacy and safety of paracetamol, ibuprofen, and indomethacin in closure of patent ductus arteriosus in preterm neonates. *Eur J Pediatr*. 2017;176(2):233-40.
6. Bagheri MM, Niknafs P, Sabsevari F, Torabi MH, Bijari BB, Noroozi E et al. Comparison of oral acetaminophen versus ibuprofen in premature infants with patent ductus arteriosus. *Iran J Pediatr*. 2016;26(4):3975.
7. Yang B, Gao X, Ren Y, Wang Y, Zhang Q. Oral paracetamol vs. oral ibuprofen in the treatment of symptomatic patent ductus arteriosus in premature infants: a randomized controlled trial. *Exp Ther Med*. 2016;12(4):2531-6.
8. Al-lawama M, Alammori I, Abdelghani T, Badran E. Oral paracetamol versus oral ibuprofen for treatment of patent ductus arteriosus. *J Int Med Res*. 2018;46(2):811-8.
9. Balachander B, Mondal N, Bhat V, Adhisivam B, Kumar M, Satheesh S et al. Comparison of efficacy of oral paracetamol versus ibuprofen for PDA closure in preterms—a prospective randomized clinical trial. *J Matern Neonatal Med*. 2020;33(9):1587-92.
10. Ghaderian M, Barekatalin B, Dardashty AB. Comparison of oral acetaminophen with oral ibuprofen on closure of symptomatic patent ductus arteriosus in preterm neonates. *J Res Med Sci*. 2019;24(1):96.
11. Kumar A, Gosavi RS, Sundaram V, Oleti TP, Krisjnan A, Kiran S et al. Oral paracetamol vs oral ibuprofen in patent ductus arteriosus: a randomized, controlled, noninferiority trial. *J Pediatr*. 2020;222:79-84.
12. Karabulut B, Paytoncu S. Efficacy and safety of oral paracetamol vs. oral ibuprofen in the treatment of symptomatic patent ductus arteriosus in premature infants. *Pediatr Drugs*. 2019;21(2):113-21.
13. Lu J, Li Q, Zhu L, Chen C, Li Z. Oral ibuprofen is superior to oral paracetamol for patent ductus arteriosus in very low and extremely low birth weight infants. *Med (United States)*. 2019;98:31.
14. Dani C, Lista G, Bianchi S, Mosca F, Schena F, Ramenghi L et al. Intravenous paracetamol in comparison with ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants: a randomized controlled trial. *Eur J Pediatr*. 2021;180(3):807-16.
15. Dimiati H, Fasli R. Peranan Acetaminophen (Parasetamol) Dalam Penutupan Duktus Arteriosus. *Indones J Cardiol*. 2019;39(3):128-38.
16. Huang X, Wang F, Wang K. Paracetamol versus ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm neonates: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Matern Neonatal Med*. 2018;31(16):2216-22.

Tabel 1. Hasil seleksi dan karakteristik studi literature review

| No | Peneliti | Desain Studi | Tempat Penelitian | Kriteria Inklusi | Dosis Terapi | Ukuran Sampel | Usia Gestasi (minggu) | Berat badan (gram) | Usia postnatal (hari) |
|----|--------------------------------------|--------------|-------------------|--|---|------------------|-----------------------------------|--|----------------------------------|
| 1. | Bagheri et al, 2016 ⁶ | RCT | Iran | Usia gestasi <37 minggu, usia postnatal ≤14 hari, diagnosis PDA dengan ekokardiografi (ukuran duktus >1,5 mm dan rasio atrium kiri ke aorta >1,2 mm) | Parasetamol oral 15 mg/kg tiap 6 jam selama 3 hari Ibuprofen oral 20 mg/kg, dilanjutkan 10 mg/kg setelah 24 dan 48 jam | 129 (67/62) | 31,53±2,31 vs 31,7±2,24 | 1646,26±59,14 vs 1642,62±58,46 kg | 2,85±1,28 vs 3,42±2,12 |
| 2. | Yang et al, 2016 ⁷ | RCT | China | Usia gestasi <37 minggu, masuk rumah sakit dalam 24 jam setelah lahir dan diagnosis PDA berdasarkan ekokardiografi dan manifestasi klinis | Parasetamol oral 15 mg/kg tiap 6 jam selama 3 hari Ibuprofen oral 10 mg/kg, dilanjutkan 5 mg/kg setelah 24 dan 48 jam | 87 (44/43) | 33,6±2,1 vs 33,4±2,1 | 2219±606 vs 2091±657 | 6,4±1,8 vs 5,8 ± 2,0 |
| 3. | Al-Lawama et al, 2017 ⁸ | RCT | Yordania | Semua bayi prematur dengan usia gestasi ≤32 minggu atau berat badan lahir ≤1500g, diagnosis PDA berdasarkan ekokardiogram | Parasetamol oral 10 mg/kg tiap 6 jam selama 3 hari Ibuprofen oral 10mg/kg/hari selama 3 hari | 22 (13/9) | 28 (23-32) vs 28 (25-35) | 1059 ± 386 vs 1192 ± 269 | NA |
| 4. | El-Mashad et al, 2017 ⁵ | RCT | Mesir | Bayi prematur dengan usia gestasi <28 minggu atau berat badan lahir 1500g dalam 2 minggu pertama, diagnosis PDA dengan ekokardiografi | Parasetamol i.v 15 mg/kg/6 jam IV selama 3 hari Ibuprofen i.v 10 mg/kg, dilanjutkan 5 mg/kg setelah 24 dan 48 jam | 300 (100/100) | 26±1,9 vs 25±2,1 | 1100 ± 0,13 vs 1000 ± 0,12 | 2,7 ± 4,4 vs 3,2 ± 4,2 |
| 5. | Balachander et al, 2018 ⁹ | RCT | India | Usia gestasi ≤37 minggu dan berat badan lahir ≤2500g, usia postnatal 1-28 hari, diagnosis PDA dengan ekokardiografi dan manifestasi klinis | Parasetamol oral 15 mg/kg tiap 6 jam selama 3 hari Ibuprofen oral 10 mg/kg, dilanjutkan 5 mg/kg setelah 24 dan 48 jam | 110 (55/55) | 31,58±2,9 vs 31,54±2,9 | 1534,8 ± 408,2 vs 1513,4 ± 414,9 | 3,3 ± 1,6 vs 3,3 ± 1,6 |
| 6. | El-Farrash et al, 2018 ⁴ | RCT | Mesir | Bayi prematur dengan usia gestasi ≤34 minggu, usia postnatal 2-7 hari, diagnosis PDA dengan ekokardiografi | Parasetamol oral 15 mg/kg tiap 6 jam selama 3 hari Ibuprofen oral 10 mg/kg, dilanjutkan 5 mg/kg setelah 24 dan 48 jam | 60 (30/30) | 30,5 ± 1,55 vs 31,73 ± 1,98 | 1,53 ± 0,5 vs 1,74 ± 0,47 | 6,05 ± 5,26 vs 7,85 ± 5,96 |
| 7. | Ghaderian et al, 2019 ¹⁰ | RCT | Iran | Bayi prematur dengan usia gestasi <32 minggu, berat badan lahir <1500g, usia postnatal <14 hari, diagnosis PDA berdasarkan ekokardiografi | Parasetamol oral 15 mg/kg tiap 6 jam selama 3 hari Ibuprofen oral 10 mg/kg, dilanjutkan 5 mg/kg setelah 24 dan 48 jam | 40 (20/20) | 30,35±2,13 vs 30,80±1,99 | 1125,78±200,06 vs 1230,53±182,1 | NA |

| No | Peneliti | Desain Studi | Tempat Penelitian | Kriteria Inklusi | Dosis Terapi | Ukuran Sampel | Usia Gestasi (minggu) | Berat badan (gram) | Usia postnatal (hari) |
|-----|-------------------------------------|-----------------------------|-------------------|---|---|-----------------------|--|---|---|
| 8. | Lu et al, 2019 ¹³ | <i>Retrospective Cohort</i> | China | Bayi prematur dengan usia gestasi <30 minggu, berat badan lahir <1500g, diagnosis PDA berdasarkan ekokardiografi dan pemeriksaan klinis | Parasetamol oral 15 mg/kg tiap 6 jam selama 3 hari Ibuprofen oral dosis standar 10 mg/kg, dilanjutkan 5mg/kg selama 2 hari Ibuprofen oral dosis tinggi 10mg/kg/hari selama 3 hari | 255 (87/83/ 85) | 28,1±3,6 vs 28,6±4,1 vs 28,6±3,9 | 1160±253 vs 1195±1283 vs 1206±235 | 5,0±1,2 vs 4,9±2,0 vs 5,2±1,0 |
| 9. | Karabulut et al, 2019 ¹² | <i>Retrospective Cohort</i> | Turki | Bayi prematur dengan usia gestasi ≤28 minggu, diagnosis PDA berdasarkan ekokardiografi dan manifestasi klinis | Parasetamol oral 15 mg/kg tiap 6 jam selama 3 hari Ibuprofen oral 10 mg/kg, dilanjutkan 5 mg/kg setelah 24 dan 48 jam | 87 (36/51) | 26,78±1,03 vs 26,37±1,34 | 917±226 vs 934±255 | 2,02±0,68 vs 1,87±0,44 |
| 10. | Dani et al, 2020 ¹⁴ | RCT | Italia | Usia gestasi 25-37 minggu, mendapat persetujuan orang tua, diagnosis PDA dengan ekokardiografi | Parasetamol i.v 15 mg/kg/6 jam selama 3 hari Ibuprofen i.v 10 mg/kg, dilanjutkan 5 mg/kg setelah 24 dan 48 jam | 101 (52/49) | 28,2+1,4 vs 28,4+2,0 | 1022+266 vs 1068±278 | 46±15 vs 46±16 jam |
| 11. | Kumar et al, 2020 ¹¹ | RCT | India | Bayi prematur dengan usia gestasi <32 minggu, diagnosis PDA berdasarkan ekokardiografi | Parasetamol oral 15 mg/kg tiap 6 jam selama 3 hari Ibuprofen oral 10 mg/kg, dilanjutkan 5 mg/kg setelah 24 dan 48 jam | 161 (81/80) | 28,7±1,6 vs 28,7±1,7 | 1167±249 vs 1129±268 | NA |
| 12. | Meena et al, 2020 ³ | RCT | India | Bayi prematur dengan usia gestasi <37 minggu, usia postnatal 28 hari, diagnosis PDA berdasarkan ekokardiografi dan pemeriksaan klinis | Parasetamol i.v 15 mg/kg tiap 6 jam selama 3 hari Ibuprofen oral 10 mg/kg, dilanjutkan 5 mg/kg selama 2 hari | 105 (35/35) | 32,14±2,01 vs 31,42±1,72 | 1,44±0,34 vs 1,34±0,22 kg | 9,02±3,43 vs 10,77±5,63 |
| 13 | Sari et al, 2015 ² | RCT | Indonesia | Bayi kurang bulan (usia gestasi <37 minggu) yang dirawat, usia postnatal ≥48 jam, diagnosis PDA dengan ekokardiografi | Parasetamol i.v 15 mg/kg/6 jam selama 3 hari Ibuprofen oral 10 mg/kg, dilanjutkan 5 mg/kg setelah 24 dan 48 jam | 76 (36/40) | 30,17±1,9 vs 30,98±2,4 | 1512,5±263,5 vs 1662,5±248,7 | 55,9±16,0 vs 63,5±15,9 jam |

RCT: randomized controlled trial; NA: not available/applicable

Tabel 2. Hasil panel penutupan PDA berdasarkan *literature review*

| No. | Peneliti | Jumlah Sampel | Penutupan PDA primer [n (%)] | Penutupan PDA sekunder [n (%)] | Total tingkat penutupan PDA [n (%)] | Tingkat <i>re-opening</i> [n (%)] | Penutupan dengan bedah [n (%)] | Mortalitas [n (%)] |
|-----|--------------------------------------|---------------|---|--|--|---|---|---|
| 1. | Bagheri et al, 2016 ⁶ | 129 | Parasetamol:55(82,1) Ibuprofen:45 (78,5) P = 0,381 | Parasetamol: 6 (50) Ibuprofen: 11 (73,3) P = 0,212 | Parasetamol: 61 (91) Ibuprofen: 56 (90,3) P = 0,885 | NA | NA | NA |
| 2. | Yang et al, 2016 ⁷ | 87 | Parasetamol:31 (70,5) Ibuprofen:33 (76,7) P = 0,506 | NA | NA | NA | NA | NA |
| 3. | Al-Lawama et al, 2017 ⁸ | 22 | Parasetamol:9 (69) Ibuprofen:7 (78) P = 0,656 | Parasetamol: 3 Ibuprofen: 1 | NA | NA | NA | Parasetamol:3(23) Ibuprofen:2 (22) P = 0,962 |
| 4. | El-Mashad et al, 2017 ⁵ | 300 | Parasetamol: 80 Ibuprofen: 77 P = 0,868 | Parasetamol: 8 Ibuprofen: 6 P = 0,781 | NA | NA | Parasetamol: 12 Ibuprofen: 17 P = 0,674 | NA |
| 5. | Balachander et al, 2018 ⁹ | 110 | Parasetamol:41(71,5) Ibuprofen:42 (76,4) RR (95% CI): 0,97 (0,78-1,2) P = 1 | Parasetamol:10(18,2) Ibuprofen:13 (23,6) RR (95% CI): 0,76 (0,36-1,6) P = 0,64 | Parasetamol:47/51(92,2) Ibuprofen:50/55 (90,2) RR (95% CI): 1,01 (0,9-1,13) P = 1 | Parasetamol: 4(8,5) Ibuprofen:4 (8) RR (95% CI): 1,01(0,29-3,5) P = 1 | NA | NA |
| 6. | El-Farrash et al, 2018 ⁴ | 60 | Parasetamol: 20/30 (66,7) Ibuprofen: 12/30 (40) P = 0,272 | Parasetamol: 80% Ibuprofen: 66,7% P = 0,929 | Parasetamol: 28/30 (93,3) Ibuprofen: 24/30 (80) P = 0,591 | Parasetamol:93,3% Ibuprofen:80% P = 0,591 | Parasetamol:0 Ibuprofen:2/30 (6,7) | NA |
| 7. | Ghaderian et al, 2019 ¹⁰ | 40 | Parasetamol:70% Ibuprofen:65% P= 0,74 | Parasetamol:83,3% Ibuprofen:71,4% P= 0,56 | NA | Parasetamol: 1 Ibuprofen: 1 | NA | NA |
| 8. | Lu et al, 2019 ¹³ | 255 | Parasetamol:24(27,5) Ibuprofen:38 (45,7) P <0,01 | NA | Parasetamol:33(37,9) Ibuprofen dosis standar 53 (63,8) Ibuprofen dosis tinggi: 61 (71,7) | NA | NA | NA |
| 9. | Karabulut et al, 2019 ¹² | 87 | Parasetamol:32(88,8) Ibuprofen:43 (84,3) P = 0,865 | Parasetamol:3 (8,3) Ibuprofen:6 (11,7) P = 0,134 | NA | Parasetamol:3 (8,3) Ibuprofen:3 (5,8) P = 0,257 | Parasetamol:1 (2,7) Ibuprofen:2 (3,9) P = 0,641 | Parasetamol:8(22,2) Ibuprofen:9(17,6) P = 0,249 |
| 10. | Dani et al, 2020 ¹⁴ | 101 | Parasetamol:27 (52) Ibuprofen:38 (78) P = 0,026 | Parasetamol:4 (40) Ibuprofen:2 (50) P = 0,452 | NA | Parasetamol:14 (36) Ibuprofen:8 (19) P = 0,078 | Parasetamol:0 Ibuprofen:1 (2) P = 0,338 | Parasetamol:3 (6) Ibuprofen:1 (2) P = 0,337 |

| No. | Peneliti | Jumlah Sampel | Penutupan PDA primer [n (%)] | Penutupan PDA sekunder [n (%)] | Total tingkat penutupan PDA [n (%)] | Tingkat re-opening [n (%)] | Penutupan dengan bedah [n (%)] | Mortalitas [n (%)] |
|-----|---------------------------------|---------------|--|--|---|--|---|--|
| 11. | Kumar et al, 2020 ¹¹ | 161 | Parasetamol:63/71(89) Ibuprofen:65/73 (89) RR/RD/MD (95%CI): 0,99 (0,89-1,12) P = 0,47 | Parasetamol:52/81(64) Ibuprofen:62/80 (78) RR/RD/MD (95%CI): 0,82 (0,68-1,01) P = 0,07 | NA | Parasetamol:5/57(8,8) Ibuprofen:4/66 (6,1) RR/RD/MD(95%CI): 1,45 (0,41-5,1) P = 0,58 | Parasetamol:2/81(2,5) Ibuprofen:4/80 (5) RR/RD/MD(95%CI): 0,49 (0,09-2,62) P = 0,44 | Parasetamol:27/81 (33%) Ibuprofen:21/80(26) RR (95% CI): 1,3 (0,8-2,1) P = 0,33 |
| 12. | Meena et al, 2020 ³ | 105 | Parasetamol:15(42,85) Ibuprofen:13 (37,14) P = 0,912 | Parasetamol:10(28,57) Ibuprofen:14 (40) P = 0,660 | Parasetamol:25 (71,42) Ibuprofen:27 (77,14) P = 0,716 | NA | NA | NA |
| 13 | Sari et al, 2015 ² | 76 | Parasetamol:33 (91,6) Ibuprofen:29 (72,5) P = 0,03 | NA | NA | Parasetamol:0 Ibuprofen:1/29 P = 0,001 | NA | NA |

NA: not available/applicable

Tabel 3. Perbandingan efek samping antara kelompok parasetamol dan ibuprofen

| No. | Peneliti | Desain studi | Insiden dan persentase efek samping | Simpulan penelitian |
|-----|--------------------------------------|-----------------------------|--|--|
| 1. | Yang et al, 2016 ⁷ | RCT | Parasetamol: oliguria: 1 (2,3%), <i>stool occult blood</i> positif: 2 (4,5%) Ibuprofen: oliguria: 6 (14%), <i>stool occult blood</i> positif: 4 (9,3%) | Insiden oliguria lebih sedikit di antara bayi PDA dari kelompok parasetamol daripada kelompok ibuprofen namun, perbedaan ini tidak bermakna secara statistik (P=0,108). Insiden tingkat <i>stool occult blood</i> positif didistribusikan sama pada kelompok ibuprofen dan parasetamol (P=0,651). Insiden oliguria juga lebih rendah pada kelompok parasetamol dibandingkan dengan kelompok ibuprofen (P=0,108). |
| 2. | El-Mashad et al, 2017 ⁵ | RCT | Parasetamol: perdarahan saluran cerna: 1 Ibuprofen: perdarahan saluran cerna: 7 | Parasetamol memiliki efek samping yang lebih sedikit terutama pada fungsi ginjal, jumlah trombosit, dan perdarahan saluran cerna. Nilai P termasuk bermakna karena <0,05 (P=0,007). |
| 3. | Balachander et al, 2018 ⁹ | RCT | Parasetamol: manifestasi perdarahan: 12 (21,8%), trombositopenia: 17 (30,9%), gagal ginjal akut (semua stadium): 5 (9,1%) Ibuprofen: manifestasi perdarahan: 11 (20%), trombositopenia: 16 (29,6%), gagal ginjal akut (semua stadium): 15 (27,3%) | Ibuprofen yang digunakan untuk penutupan PDA pada bayi prematur menimbulkan peningkatan risiko untuk gagal ginjal akut dibandingkan dengan parasetamol. Tidak ada perbedaan bermakna dalam mortalitas dan morbiditas kardio-respirasi antara kedua kelompok. Terjadinya gagal ginjal akut (semua stadium) secara bermakna lebih tinggi pada kelompok ibuprofen (P=0,024) dibandingkan dengan parasetamol. Efek samping lainnya tidak berbeda antara kedua kelompok. |
| 4. | Lu et al, 2019 ¹³ | <i>Retrospective Cohort</i> | Tidak ada insiden terjadinya perdarahan saluran cerna pada kedua kelompok. | Tidak ada efek samping gastrointestinal, ginjal, atau hematologik yang dilaporkan. Tidak ada pasien yang menunjukkan oliguria. Tidak terdapat perbedaan bermakna secara statistik dalam hasil yang merugikan yang diamati di antara kelompok parasetamol dan ibuprofen. |
| 5. | Dani et al, 2020 ¹⁴ | RCT | Parasetamol: perforasi saluran cerna: 1 (2%) Ibuprofen: Perdarahan saluran cerna: 0 | Terjadinya efek samping serupa pada kelompok parasetamol dan ibuprofen. Terjadinya gagal ginjal dan hati, dan perforasi gastrointestinal sangat rendah dan tidak berbeda antara kelompok parasetamol dan kelompok ibuprofen. |
| 6. | Kumar et al, 2020 ¹¹ | RCT | Parasetamol: oliguria: 10/81 (12%) Ibuprofen: oliguria: 16/80 (20%) | Tidak ada perbedaan yang diamati antara kelompok penelitian dalam efek samping yang terkait dengan obat percobaan. Insiden terjadinya oliguria lebih tinggi pada kelompok ibuprofen (P=0,2). |
| 7. | Meena et al, 2020 ³ | RCT | Parasetamol: perdarahan saluran cerna: 0, perdarahan paru: 1 (2,86) Ibuprofen: perdarahan saluran cerna: 1 (2,86), perdarahan paru: 0 | Efek samping pada kedua kelompok tidak signifikan secara statistik. Tidak ada perdarahan saluran cerna yang terjadi pada pasien setelah terapi parasetamol (P=0,600). Perdarahan paru terjadi pada bayi dengan kelompok parasetamol namun pada kelompok ibuprofen tidak ada perdarahan paru yang terjadi (P=0,357). |
| 8. | Sari et al, 2015 ² | RCT | Parasetamol: perdarahan saluran cerna: 0, trombositopenia: 0 Ibuprofen: perdarahan saluran cerna: 9 (25,7%); trombositopenia: 10 (28,5%) | Pada bayi yang diterapi menggunakan parasetamol intravena tidak dijumpai efek samping. Efek samping lebih banyak ditemukan pada penggunaan ibuprofen dibandingkan parasetamol. Nilai uji kali kuadrat antara efek samping obat dengan jenis terapi P<0,001. |

RCT: *randomized controlled trial*