

Perbandingan Efektivitas Dan Keamanan Terhadap Kejadian Patent Ductus Arteriosus Pada Bayi Prematur

Diana Wijaya

Departemen Farmakologi, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Kristen Krida Wacana, Jakarta, Indonesia.

Abstrak

Patent Ductus Arteriosus (PDA) adalah duktus arteriosus yang tidak menutup secara spontan setelah lahir karena kegagalan penutupan secara fisiologis dari duktus janin. Tatalaksana farmakologis awal pada PDA adalah ibuprofen. Adapun obat lain yang dapat diberikan seperti Paracetamol yang memiliki peran yang sama seperti Ibuprofen dengan menghambat sintesis prostaglandin. Beberapa hasil penelitian membandingkan efek klinis dan efek samping dari kedua obat tersebut didapatkan hasil yang berbeda yang menunjukkan Paracetamol tidak dapat digunakan pada semua bayi prematur. Tinjauan pustaka dilakukan untuk mengetahui perbandingan Paracetamol dan Ibuprofen pada bayi prematur yang terdiagnosis patent ductus arteriosus. Dari analisis 15 jurnal menunjukkan perbandingan efektivitas Paracetamol dan Ibuprofen pada bayi prematur memiliki efektivitas yang sama dan tidak ditemukan perbedaan yang signifikan. Efektivitas Ibuprofen jauh lebih baik pada bayi prematur dengan bayi berat lahir sangat rendah (BBLSR) dan bayi berat lahir amat sangat rendah (BBLASR) dibandingkan Paracetamol. Adapun efek samping yang sering ditimbulkan oleh Ibuprofen seperti perdarahan gastrointestinal, trombositopenia, peningkatan kadar BUN, peningkatan kadar kreatinin serum, peningkatan kejadian AKI, hiperbilirubinemia, dan oliguria. Sedangkan, efek samping lain seperti BPD, IVH, NEC, ROP, sepsis, kadar SGOT dan SGPT serta kematian tidak ditemukan perbedaan signifikan secara statistik pada kedua obat.

Kata kunci: bayi prematur , Ibuprofen, Paracetamol, *patent ductus arteriosus*

Comparison of the Effects and Safety of Paracetamol and Ibuprofen on Patent Ductus Arteriosus Events in Premature Infants

Abstract

Patent ductus arteriosus (PDA) is a ductus arteriosus that cannot be closed spontaneously after birth due to failure of physiological closure of the fetal ductus. The initial pharmacological treatment for PDA is ibuprofen. The other drugs that can be given, such as paracetamol which has the same role as ibuprofen by inhibiting the synthesis of prostaglandins. Several studies have compared the effectiveness and side effects of the two drugs and obtained different results have shown that paracetamol cannot be used in all premature infants. This literature review was conducted to determine the comparison of paracetamol and ibuprofen in premature infants diagnosed with patent ductus arteriosus. From the analysis of 15 journals, the comparison of the effectiveness of paracetamol and ibuprofen in premature infants has the same effectiveness and there is no statistically significant difference. But the effectiveness of ibuprofen is much better in premature infants with very low birth weight (VLBW) and extremely low birth weight (ELBW) infants than paracetamol. The adverse effects that are often caused by ibuprofen are gastrointestinal bleeding, thrombocytopenia, increased BUN levels, increased serum creatinine levels, increased incidence of AKI, hyperbilirubinemia, and oliguria. Meanwhile, other side effects such as BPD, IVH, NEC, ROP, sepsis, SGOT and SGPT levels and death were not found to be statistically significant differences in the two drugs.

Keywords: Ibuprofen, Paracetamol, *patent ductus arteriosus*, premature infants

*Corresponding Author : Diana Wijaya

Corresponding Email : diana.wijaya@ukrida.ac.id

Submission date : October 21th, 2022

Revision date : February 27th, 2023

Accepted date : April 5th, 2023

Published date : April 20th, 2024

Copyright (c) 2024 Diana Wijaya



This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License.

How to cite

Wijaya D. Comparison of the Effects and Safety of Paracetamol and Ibuprofen on Patent Ductus Arteriosus Events in Premature Infants. *JMedScientiae* 2024;3(1): 77-82. Available from: <https://ejournal.ukrida.ac.id/index.php/ms/article/view/2648> DOI : <https://doi.org/10.36452/JMedScientiae.v3i1.2648>

Pendahuluan

Patent Ductus Arteriosus (PDA) ialah penutupan *ductus arteriosus* yang tidak terjadi secara spontan setelah lahir karena kegagalan penutupan fisiologis normal dari duktus janin. *Ductus arteriosus* merupakan saluran sirkulasi darah yang berfungsi untuk mengedarkan darah dari arteri pulmonalis ke *aorta descendens* dan plasenta guna mensuplai oksigen ke janin.¹ Kejadian PDA umumnya 5% sampai 10% dari semua penyakit jantung bawaan, dan kejadian bayi cukup bulan (BCB) relatif kecil pada 1 dari 2000 kelahiran.³ PDA umumnya terjadi pada bayi prematur yang disebabkan oleh tingginya kadar prostaglandin E₂ (PGE₂) dikarenakan belum sempurna dalam pembentukan duktus, fungsi paru belum normal, dan penurunan sensitifitas otot duktus pada perubahan tekanan parsial oksigen dan kalsium.^{1,2}

Indometasin dan ibuprofen merupakan tatalaksana paling awal dan berhasil tercatat efektif dalam penutupan PDA pada 70% kasus. Kedua obat ini bekerja menghambat substrat asam arakidonat. Namun pemakaian pada kedua obat ini diketahui banyak disertai berbagai efek samping pada neonatus yaitu hiperbilirubinemia, gangguan ginjal, perforasi saluran cerna, dan gangguan agregasi platelet.^{2,4} Paracetamol dikenal sebagai obat antipiretik dan analgesik yang memiliki efektivitas yang baik pada penutupan PDA untuk bayi prematur dengan menghambat aktivitas sintesis prostaglandin melalui segmen peroksidase dan efek samping yang ditimbulkan lebih kecil daripada ibuprofen dan indometasin yang dapat dibuktikan pada penelitian Dang *et al.*, menunjukkan menunjukkan tingkat penutupan DA (81,2%) dengan Paracetamol dan Ibuprofen (78,8%) ($p = 0.693$).⁵

Menurut pandangan dari Lu *et al.*, menyatakan bahwa efektivitas Paracetamol kurang efektif dibandingkan Ibuprofen pada kasus PDA. Pada

penelitian, perbandingan antara 3 grup dengan hasil menunjukkan PDA menutup pada grup I (Ibuprofen dosis standar) terdapat (63,8%), grup II (Ibuprofen dosis tinggi) terdapat (71,7%), grup III (Paracetamol) terdapat (37,9%) ($p < 0,001$). Perbandingan Paracetamol dan Ibuprofen pada bayi prematur dengan berat badan sangat rendah dan berat badan sangat rendah sekali didapatkan bahwa efektivitas Ibuprofen lebih efektif dibandingkan Paracetamol.⁶

Metodologi

Metode yang digunakan oleh penulis dalam tinjauan pustaka ini dilakukan berdasarkan pencarian dari *database* berikut: *Google Scholar*, *PubMed*, *Cochrane*, *Plos One* dan beberapa referensi dalam tinjauan yang ada digunakan sebagai artikel tambahan. Kata kunci yang digunakan untuk pencarian *database* antara lain: Paracetamol dan Ibuprofen pada PDA dan bayi prematur atau *in preterm infants/neonates* dan terdapat 125 jurnal dalam Bahasa Indonesia dan Inggris. Kemudian, jurnal-jurnal tersebut di *screening* kembali disesuaikan kriteria inklusi dan kriteria eksklusi. Kriteria inklusi dalam *literature review* adalah bayi prematur yang terkonfirmasi PDA, bayi prematur dengan PDA yang mendapat terapi Paracetamol dan Ibuprofen, artikel yang dipublikasikan 10 tahun terakhir, dan artikel yang diambil berupa data primer. Kriteria eksklusi adalah artikel duplikasi (tiruan), artikel penelitian dengan metode meta analisis atau *systematic review*, dan jurnal penelitian tidak dapat diakses secara penuh (*full text*).

Hasil dan Pembahasan

Didapatkan 15 jurnal penelitian yang dimasukkan dalam *literature review* yang telah dilakukan *screening* sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi serta diolah dalam bentuk tabel.

Tabel 1. Perbandingan Efektivitas dan Efek Samping Paracetamol dan Ibuprofen pada Kejadian PDA pada Bayi Prematur

Nama Peneliti	Efektivitas	Efek Samping
Dang <i>et al.</i> ⁵	Kelompok Paracetamol: 65 bayi (81,2%) Kelompok Ibuprofen: 63 bayi (78,8%) ($p = 0,693$)	<ul style="list-style-type: none"> Terjadi peningkatan perdarahan gastrointestinal dan hiperbilirubinemia (kadar total bilirubin serum lebih tinggi) pada Ibuprofen ($p < 0,05$). Tidak didapatkan perbedaan Paracetamol dan Ibuprofen pada oliguria, gagal ginjal, BPD, NEC, IVH, ROP, sepsis dan kematian ($p > 0,05$)
Oncel <i>et al.</i> ⁷	Kelompok Paracetamol: 29 bayi (72,5%) Kelompok Ibuprofen: 31 bayi (77,5%) ($p = 0,6$)	Terjadi peningkatan kadar kreatinin serum, AKI pada kelompok Ibuprofen ($p < 0,05$)
Sari <i>et al.</i> ²	Kelompok Paracetamol: 33 bayi (91,6%) Kelompok Ibuprofen: 29 bayi (72,5%) ($p = 0,3$).	<ul style="list-style-type: none"> Terjadi trombositopenia dan perdarahan gastrointestinal pada kelompok Ibuprofen (tidak ada nilai p value). Pada Paracetamol tidak ditemukan efek samping
Yang <i>et al.</i> ⁸	Kelompok Paracetamol: 31 bayi (70,5%) Kelompok Ibuprofen: 33 bayi (76,7%) ($p = 0,506$)	<ul style="list-style-type: none"> Terjadi peningkatan oliguria pada Ibuprofen ($p < 0,005$) Tidak didapatkan perbedaan antara Paracetamol dan Ibuprofen pada IVH, NEC, BPD ($p > 0,05$)
Bagheri <i>et al.</i> ⁹	Kelompok Paracetamol: 55 bayi (82,1%) Kelompok Ibuprofen: 47 bayi (75,8%) ($p = 0,38$)	Tidak didapatkan perbedaan signifikan secara statistik antara Paracetamol dan Ibuprofen pada perdarahan gastrointestinal, NEC, IVH, disfungsi hati atau ginjal, ROP, hiperbilirubinemia) ($p > 0,005$)
El-Mashad <i>et al.</i> ¹⁰	Kelompok Paracetamol 80% Kelompok Ibuprofen 77% Kelompok Indomethacin 81% ($p = 0,868$)	<ul style="list-style-type: none"> Terjadi peningkatan BUN, kadar kreatinin serum, kadar bilirubin, perdarahan gastrointestinal, dan trombositopenia pada kelompok Ibuprofen ($p < 0,05$) Tidak ada perbedaan secara signifikan pada semua kelompok obat pada kadar SGOT dan SGPT serta kadar hemoglobin. ($p > 0,05$)
Al-Lawama <i>et al.</i> ¹¹	Kelompok Paracetamol: 69% Kelompok Ibuprofen: 78% ($p > 0,05$)	<ul style="list-style-type: none"> Tidak ada perbedaan secara signifikan antara Paracetamol dan Ibuprofen BPD, ROP, IVH, sepsis, kematian ($p > 0,05$) Tidak ditemukan perbedaan efek samping yang merugikan pada kelompok Paracetamol dan Ibuprofen
El-Farrash <i>et al.</i> ¹²	Kelompok Paracetamol: 28 bayi (93,3) Kelompok Ibuprofen: 24 bayi (80%) ($p = 0,591$)	Tidak ada efek samping yang merugikan yang ditimbulkan pada Paracetamol dan Ibuprofen seperti trombositopenia, disfungsi hati atau ginjal, NEC, IVH, perdarahan gastrointestinal.
Balanchander <i>et al.</i> ¹³	Kelompok Paracetamol: 74,5% Kelompok Ibuprofen: 76,4% ($p = 1$)	<ul style="list-style-type: none"> Terdapat peningkatan kejadian AKI pada kelompok Ibuprofen ($p < 0,05$) Tidak ada perbedaan yang signifikan antara Paracetamol dan Ibuprofen seperti perdarahan, trombositopenia, NEC, IVH, ROP, dan kematian ($p > 0,05$)
Ghaderian <i>et al.</i> ¹⁴	Kelompok Paracetamol: 70% Kelompok Ibuprofen: 65% ($p = 0,74$)	<ul style="list-style-type: none"> Terdapat 1 bayi perdarahan gastrointestinal pada kelompok Ibuprofen Tidak timbul efek samping yang timbul dengan kelompok Paracetamol Tidak ditemukan efek samping yang timbul dengan kelompok Paracetamol dan Ibuprofen, namun terdapat 1 bayi yang hanya mengalami perdarahan gastrointestinal pada kelompok Ibuprofen
Ghaderian <i>et al.</i> ¹⁵	Kelompok Paracetamol: 16 bayi (80%) Kelompok Ibuprofen: 17 bayi (85%) , ($p = 0,68$)	Tidak ada peningkatan BUN, kadar kreatinin serum, enzim hepar pada awal hingga akhir penggunaan obat
Karabulut <i>et al.</i> ¹⁶	Kelompok Paracetamol: 32 bayi (88,8%) Kelompok Ibuprofen: 43 bayi (84,3%), ($p > 0,005$)	Tidak ditemukan perbedaan secara statistik antara Paracetamol dan Ibuprofen seperti disfungsi hati atau ginjal, IVH, NEC, BPD, ROP, dan kematian ($p > 0,05$)
Lu <i>et al.</i> ⁶	Grup I (Ibuprofen dosis standar): 53 bayi (63,8%), grup II (Ibuprofen dosis tinggi): 61 bayi (71,7%), grup III (Paracetamol): 33 bayi (37,9%) ($p < 0,001$)	Terdapat peningkatan kadar bilirubin pada dosis Ibuprofen dengan dosis tinggi
Meena <i>et al.</i> ¹⁷	Kelompok Indometasin: 68,57% Kelompok Ibuprofen: 77,17% Kelompok Paracetamol: 71,42% ($p = 0,716$)	<ul style="list-style-type: none"> Terdapat peningkatan kadar BUN dan kadar kreatinin serum pada kelompok Ibuprofen ($p < 0,05$) Terdapat perdarahan gastrointestinal dan NEC pada kelompok Ibuprofen Tidak didapatkan perdarahan gastrointestinal dan NEC pada kelompok Paracetamol
Oboodi <i>et al.</i> ¹⁸	Kelompok Paracetamol: 58 bayi (86,5%) Kelompok Ibuprofen: 62 (91,1%) Kelompok kombinasi 19 bayi (100%) ($p = 0,41$)	<ul style="list-style-type: none"> Tidak didapatkan efek samping seperti BPD, NEC, perdarahan efek samping pada kelompok paracetamol dan ibuprofen Terdapat peningkatan trombositopenia pada kelompok kombinasi (paracetamol+ibuprofen)

Perbandingan Efektivitas Paracetamol dan Ibuprofen pada PDA

Terdapat 14 jurnal yang menunjukkan bahwa efektivitas Paracetamol dan Ibuprofen sama dan tidak ada perbedaan yang signifikan secara statistik. Hal ini dikarenakan Paracetamol dan Ibuprofen memiliki peran yang sama dengan menghambat sintesis prostaglandin dari asam arakidonat dengan memblokir segmen yang berbeda. Prostaglandin sintesis adalah enzim utama yang mengubah asam arakidonat menjadi prostaglandin, dan enzim ini memiliki dua aktivitas katalitik yaitu Cyclooxygenase (COX-1,2,3) dan peroxidase (POX). Ibuprofen menghambat COX-1 dan COX-2, dan Paracetamol menghambat enzim COX-3 dan peroxidase. Rata-rata penggunaan Paracetamol yang efektif pada usia gestasi ≤ 32 minggu sampai dengan ≤ 37 minggu dengan berat badan lahir ≤ 1500 .

Namun, didapatkan efektivitas paracetamol kurang baik dibandingkan dengan Ibuprofen pada penelitian dari Lu *et al.*, menunjukkan hasil yang penutupan DA lengkap pada Grup I (Ibuprofen dosis standar) terdapat (63,8%), Grup II (Ibuprofen dosis tinggi) terdapat (71,7%), Grup III (Paracetamol) terdapat (37,9%) ($p < 0,001$). Pada dosis grup I digunakan ibuprofen oral dengan dosis standar yaitu 10 mg/kg dilanjutkan dengan 5 mg/kg/hari selama 2 hari, grup II digunakan Ibuprofen oral dengan dosis tinggi yaitu 10 mg/kg/hari selama 3 hari dan grup III digunakan Paracetamol oral dengan dosis standar yaitu 15 mg/kg/6 jam selama 3 hari. Pada penelitian ini dilakukan dengan usia gestasi < 30 minggu dengan berat badan lahir ≤ 1500 g. Pada hasil penelitian yang didapatkan menunjukkan paracetamol kurang efektif dibandingkan dengan Ibuprofen untuk penutupan PDA pada neonatus, dan khususnya kurang efektif pada bayi BLSR atau BBLASR. Pada penelitian Lu *et al.*, juga menunjukkan duktus arteriosus menutup lebih cepat pada kelompok Ibuprofen dengan dosis tinggi daripada kelompok Ibuprofen dengan dosis standar ($p = 0,009$).⁶

Pada penelitian dari Lu *et al.*, mengatakan bahwa hal ini terjadi kemungkinan pada bagian PGE₂ yang lebih memainkan peran dalam penutupan DA, dan COX-2 berkontribusi pada $> 90\%$ pembentukan PGE₂. Sehingga Ibuprofen dianggap penghambat COX-2 yang lebih kuat dan lebih baik untuk neonatus dibandingkan penghambat COX non selektif seperti Paracetamol.⁶ Berdasarkan perbandingan efektivitas diatas untuk pemberian Paracetamol dapat diterapkan sebagai terapi farmakologis pada bayi prematur yang terkonfirmasi PDA. Namun, sebaiknya disesuaikan dengan usia gestasi dan berat badan bayi serta dilakukan pemeriksaan penunjang terlebih dahulu untuk memastikan kadar keamanan dari pemberian

obat terhadap pasien dan agar pemberian obat tersebut dapat diberikan sesuai kebutuhan dan indikasi pasien.

Perbandingan Efek Samping Paracetamol dan Ibuprofen

Dari 15 jurnal yang digunakan, didapatkan bahwa efek samping dengan penggunaan Ibuprofen lebih sering terjadi dibandingkan paracetamol pada bayi prematur. 5 jurnal penelitian menunjukkan adanya peningkatan kejadian perdarahan gastrointestinal dan 2 jurnal penelitian terjadinya peningkatan trombositopenia pada kelompok ibuprofen.^{2,5,10,14,17} Hal ini dapat disebabkan oleh efek vasokonstriksi dari Ibuprofen yang menurunkan aliran darah mesenterika yang menyebabkan iskemia pada usus dan Ibuprofen mempengaruhi agregasi platelet sehingga meningkatkan risiko perdarahan.^{5,20,21}

Terdapat 4 jurnal penelitian menunjukkan peningkatan kadar kreatinin serum, BUN, serta kejadian AKI secara signifikan lebih tinggi pada neonatus yang menerima Ibuprofen.^{7,10,13,17} Terdapat 2 jurnal penelitian menunjukkan adanya peningkatan risiko hiperbilirubinemia dimana terjadi kadar total serum yang tinggi ($p < 0,05$).^{5,6} Hal ini terjadi karena Ibuprofen 99% terikat dengan protein, sehingga pada konsentrasi yang lebih tinggi dapat menjadi pengganti bilirubin yang kompetitif untuk berikatan dengan albumin, sehingga bilirubin yang berkaitan dengan albumin berkurang dan berpotensi meningkatkan bilirubin.^{5,22,23} Hasil penelitian yang lain menunjukkan adanya peningkatan oliguria pada bayi prematur yang menerima Ibuprofen dibandingkan dengan yang menerima Paracetamol.⁹

Efek samping seperti BPD, IVH, NEC, ROP, sepsis, dan kematian tidak didapatkan perbedaan yang bermakna secara statistik pada kelompok Paracetamol serta kelompok Ibuprofen.^{5,8-11,13,16} Pada hasil penelitian yang lain tidak dijumpai perubahan yang signifikan pada kadar serum SGOT dan SGPT pada kelompok Paracetamol dan Ibuprofen, serta dari 15 jurnal penelitian tidak ditemukan adanya kejadian hepatotoksitas pada bayi prematur yang menggunakan Paracetamol.^{2,13,24}

Mengenai hepatotoksitas Paracetamol neonatus pada penelitian Sari *et al.*, dan El-Mashad *et al.*, tidak ditemukan perubahan yang signifikan pada kadar serum SGPT dan SGOT pada semua kelompok obat ($p > 0,05$).^{2,10,25} Neonatus cenderung lebih sedikit terkena hepatotoksitas yang dikarenakan metabolisme Paracetamol yang berubah seiring bertambahnya usia. Pada bayi prematur glukoronidasi hati relatif belum matang saat lahir, sehingga konjugat sulfat mendominasi pada bayi prematur dan bayi baru lahir. Pada orang dewasa, sebagian besar Paracetamol terkonjugasi dengan asam glukoronat, dan pada tingkat yang lebih rendah dengan sulfat.^{14,26,27} Hasil

dari data penelitian menunjukkan bahwa Ibuprofen lebih sering menimbulkan efek samping yang signifikan secara statistik dibandingkan Paracetamol.²⁸⁻³⁰

Simpulan

Perbandingan efektivitas Paracetamol dan Ibuprofen terhadap kejadian *patent ductus arteriosus* pada bayi prematur memiliki efektivitas yang sama dan tidak ada perbedaan yang berarti secara statistik. Namun, efektivitas Ibuprofen lebih baik pada bayi prematur dengan bayi berat lahir sangat rendah (BBLSR) dan bayi berat lahir amat sangat rendah (BBLASR) dibandingkan Paracetamol. Perbandingan efek samping Paracetamol dan Ibuprofen pada bayi prematur dengan PDA didapatkan efek samping yang ditimbulkan oleh Ibuprofen lebih banyak seperti perdarahan gastrointestinal, trombositopenia, peningkatan kadar BUN, peningkatan kadar kreatinin serum, peningkatan kejadian AKI, hiperbilirubinemia, dan oliguria. Untuk efek samping lain seperti BPD, IVH, NEC, ROP, sepsis, kadar SGOT dan SGPT serta kematian tidak ditemukan perbedaan yang signifikan secara statistik pada kelompok Paracetamol dan kelompok Ibuprofen.

Daftar Pustaka

- Soegijanto S. Kumpulan makalah penyakit tropis dan infeksi di Indonesia, jilid 3. Surabaya: Airlangga University Press; 2016. P.53-75
- Sari O, Nova R, Bermawi H, Bahar E, Anak BK, Sari O, *et al.* Perbandingan efektifitas dan keamanan parasetamol intravena dan ibuprofen oral pada penutupan duktus arteriosus persisten pada bayi kurang bulan. *Sari Pediatri*. 2015;17(4):279–84.
- Dimiati H, Fasli R. Peranan acetaminophen (parasetamol) dalam penutupan ductus arteriosus. *Indonesian Journal of Cardiology*. 2018;29:128-38.
- Gunawan H, Kaban RK. Terapi farmakologis ductus arteriosus paten pada bayi prematur: indometasin atau ibuprofen. *Sari Pediatri* 2010;11(6):402-6.
- Dang D, Wang D, Zhang C, Zhou Q, *et al.* Comparison of oral paracetamol versus ibuprofen in premature infants with patent ductus arteriosus: a randomized controlled trial. *PLOS ONE*. 2013;11(8):1-4.
- 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. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(31):1-6.
- Oncel MY, Yurttutan S, Erdeve O, Uras N, *et al.* Oral paracetamol versus oral ibuprofen in the management of patent ductus arteriosus in preterm infants: a randomized controlled trial. *J Pediatr*. 2014;164:510-14.
- 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. *Experimental and Therapeutic Medicine* 2016;12:2531-36.
- Bagheri MM, Niknafs P, Sabsevari F, Torabi MH, *et al.* Comparison of oral acetaminophen versus ibuprofen in premature infants with patent ductus arteriosus. *Iran J Pediatr*. 2016;26(4): 1-4.
- El-Mashad AER, El-Mahdy H, Amrousy DE, 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.
- 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):1-7.
- El-Farrash RA, El Shimy MSE, 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 Fetal Neonatal Med*. 2019;32(21):3647-54.
- Balachander B, Mondal N, Bhat V, Adhisivam B, *et al.* Comparison of efficacy of oral paracetamol versus ibuprofen for PDA closure in preterms – a prospective randomized clinical trial. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2020;33(9):1-6.
- Ghaderian M, Barekatin 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;24:1-5.
- Ghaderian M, Armanian AM, Sabri MR, Montaseri M. Low-dose intravenous acetaminophen versus oral ibuprofen for the closure of patent ductus arteriosus in premature neonates. *J Res Med Sci*. 2019;24:1-6.
- Karabulut B, Paytoncu S. Efficacy and safety of oral paracetamol vs. oral ibuprofen in the treatment of symptomatic patent ductus arteriosus in premature infants. *Paediatr Drugs*. 2019;21(2):113-21.
- Meena V, Meena DS, Rathore PS, Chaudhary S, Soni JP. 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. *Annals of Pediatric Cardiology*. 2020;20(20):1-5.
18. Oboodi R, Najib KS, Amoozgar H, Pourarian S, *et al*. Positive tendency toward synchronous use of acetaminophen and ibuprofen in treating patients with patent ductus arteriosus. *Turk Kardiyol Dern Ars*. 2020;48(6):605-611.
 19. Bagheri MM, Niknafs P, Sabsevari F, Torabi MH, *et al*. Comparison of oral acetaminophen versus ibuprofen in premature infants with patent ductus arteriosus. *Iran J Pediatr*. 2016;26(4): 1-4.
 20. El-Mashad AER, El-Mahdy H, Amrousy DE, 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.
 21. 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):1-7.
 22. Balachander B, Mondal N, Bhat V, Adhisivam B, *et al*. Comparison of efficacy of oral paracetamol versus ibuprofen for PDA closure in preterms – a prospective randomized clinical trial. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2020;33(9):1-6.
 23. Ghaderian M, Barekatin 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;24:1-5.
 24. Ghaderian M, Armanian AM, Sabri MR, Montaseri M. Low-dose intravenous acetaminophen versus oral ibuprofen for the closure of patent ductus arteriosus in premature neonates. *J Res Med Sci*. 2019;24:1-6.
 25. Meena V, Meena DS, Rathore PS, Chaudhary S, Soni JP. 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. *Annals of Pediatric Cardiology*. 2020;20(20):1-5.
 26. Dipiro JT, Talbert RL, Yee GC, Matzke GR, Wells BG, Posey LM. *Pharmacotherapy A pathophysiological approach seventh edition*. United States: The McGraw-Hill Companies, Inc; 2009.
 27. British Medical Association. *British National Formulary 47*. Germany: Royal Pharmaceutical Society of Great Britain; 2004.
 28. Potter WZ, Hollister LE. In: Katzung BG, ed. *Basic & clinical pharmacology*. 9th ed. Diterjemahkan oleh Arozal W, Gan S. *Farmakologi dan terapi*. Edisi V. Jakarta: Departemen Farmakologi dan Terapeutik FKUI; 2007. Hal.161-178.
 29. Komite Farmasi dan Terapi. *Obat antipiretik. Formularium Rumah Sakit Umum Pusat Nasional Dr. Cipto Mangunkusumo*. 2015.
 30. Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo. *Clinical pathway. Panduan pelayanan medis Departemen Anak*. Jakarta: RS RSCM; 2015.