

SISTEMATIK ARTIKEL: EFEKTIVITAS KOMBINASI ATAU TUNGGAL ACETAMINOPHEN VERSUS IBUPROFEN SEBAGAI ANTIPIRETIK PADA DEMAM ANAK

SYSTEMIC REVIEW: EFFECTIVENESS OF COMBINATION OR SINGLE ACETAMINOPHEN VERSUS IBUPROFEN AS AN ANTIPIRETIK IN CHILDREN'S FEVER

Nuriyatul Fhatonah^{1*}

¹Sekolah Tinggi Farmasi Muhammadiyah Tangerang

*Corresponding Author Email: nuriyatul_fhatonah@yahoo.co.id

DOI: <http://dx.doi.org/10.47653/farm.v6i2.137>

ABSTRAK

Profesional kesehatan sering merekomendasikan rejimen pengobatan demam untuk anak-anak yang menggabungkan parasetamol dan ibuprofen atau maupun pemberian tunggal. Namun, ada ketidakpastian tentang apakah rejimen ini lebih baik daripada penggunaan agen tunggal, dan juga tentang profil efek samping dari rejimen kombinasi. Untuk mengetahui efektivitas dari kombinasi parasetamol dan ibuprofen dibandingkan dengan monoterapi untuk mengobati demam pada anak. Pada bulan februari 2018, melakukan pencarian penelitian dengan kata kunci [acetaminophen] versus [ibuprofen] versus [paracetamol and ibuprofen] [pediatrics] [febril] pada tahun 2005-2016 dengan menggunakan PUBMED.gov. penelitian dengan menggunakan metode RCT (randomization controller trial) dengan tema perbandingan efektifitas penggunaan paracetamol dan ibuprofen secara tunggal maupun secara kombinasi pada pasien demam anak. Dari hasil analisis menggunakan forest plot didapatkan perbedaan signifikan dalam menurunkan resiko peningkatan suhu antara terapi kombinasi paracetamol dengan ibuprofen dibandingkan dengan paracetamol tunggal pada jam ke empat dan keenam (RR 0,79, 95%CI , 0,64 sampai 0,97), kombinasi paracetamol dengan ibuprofen dibandingkan dengan ibuprofen tunggal didapatkan RR 0,88, 95% CI, 0,69 sampai 1,12. Sedangkan paracetamol tunggal dibandingkan dengan ibuprofen tunggal didapatkan hasil RR 1,32, 95% CI 1,09 sampai 1,60. Terapi Paracetamol kombinasi dengan ibuprofen lebih efektif dibandingkan dengan paracetamol tunggal maupun ibuprofen tunggal dalam menurunkan demam pada anak.

Kata Kunci: Demam, antipiretik, Acetaminophen, Ibuprofen

ABSTRACT

Health professionals often recommend a fever treatment regimen for children who combine paracetamol and ibuprofen or single administration. However, there is uncertainty about whether this regimen is better than using a single agent, and also about the side effect profile of the combination regimen. To find out the effectiveness of the combination of paracetamol and ibuprofen compared with monotherapy to treat fever in children. In February 2018, conducted a research search with the keywords [acetaminophen] versus [ibuprofen] versus [paracetamol and ibuprofen] [pediatrics] [febril] in 2005-2016 using PUBMED.gov. research using the RCT (randomization controller trial) method with the theme of comparing the effectiveness of the use of paracetamol and ibuprofen singly or in combination in pediatric fever patients. From the results of the analysis using forest plots, there was a significant difference in reducing the risk of temperature increase between combination therapy of paracetamol with ibuprofen compared to single paracetamol at the fourth and sixth hours (RR 0.79, 95% CI, 0.64 to 0.97), combination paracetamol with ibuprofen compared with single ibuprofen was found to be RR 0.88, 95% CI, 0.69 to 1.12. Whereas a single paracetamol compared with a single ibuprofen showed a RR of 1.32, 95% CI 1.09 to 1.60. Paracetamol combination therapy with ibuprofen is more effective than single paracetamol or single ibuprofen in reducing fever in children.

Keywords: Fever, antipyretic, acetaminophen, ibuprofen

PENDAHULUAN

Demam pada anak adalah salah satu penyebab kekhawatiran orang tua. Banyak gejala klinis paling umum dan sering menjadi orang tua memberikan antipiretik bahkan

ketika ada demam minimal atau tidak sama sekali, karena mereka khawatir bahwa anak harus menjaga suhu "normal". Demam, bagaimanapun, bukan penyakit utama tetapi merupakan mekanisme fisiologis yang memiliki efek menguntungkan dalam memerangi infeksi. Tidak ada bukti bahwa demam itu sendiri memperburuk perjalanan suatu penyakit atau bahwa itu menyebabkan komplikasi neurologis jangka panjang. Dengan demikian, tujuan utama merawat anak yang demam harus meningkatkan kenyamanan keseluruhan anak daripada fokus pada normalisasi suhu tubuh (Sullivan, J. And Farrar, H., 2011). Ketakutan orang tua akan terjadinya kejang demam, kerusakan otak, atau bahkan kematian, yang disebabkan oleh demam menjadi salah satu yang paling umum penyebab tuntutan perawatan anak (dari 25 hingga 40% dari konsultasi), sering setelah anak telah diobati di rumah. Meskipun terapi antipiretik tidak tampak untuk mengurangi kemungkinan terjadinya kejang demam (Pereira, G., *et al.*, 2012).

Profesional kesehatan sering merekomendasikan rejimen pengobatan demam untuk anak-anak yang menggabungkan parasetamol dan ibuprofen atau alternatif mereka. Namun, ada ketidakpastian tentang apakah rejimen ini lebih baik daripada penggunaan agen tunggal, dan juga tentang profil efek samping dari rejimen kombinasi.

METODOLOGI PENELITIAN

Strategi Pencarian

Pencarian jurnal dilakukan pada bulan februari 2018 dengan pencarian jurnal yang menggunakan metode RCT (randomization controller trial) untuk penelitian dengan menggunakan sistem pencarian pubmed.gov dan <http://www.cochrane.org> dengan kata kunci (acetaminophen) OR (ibuprofen) OR (acetaminophen) AND (ibuprofen) OR (pediatrics) OR (febril) OR (Randomization controlled trial)

Kriteria Penelitian

Kriteria inklusi berupa anak (usia <18 tahun). Demam didefinisikan oleh studi individual penulis. Kriteria exclusi yaitu anak-anak dengan luka atau menjalani operasi pada saat demam.

Ekstraksi dan Penilaian Kualitas Artikel

Penelusuran yang telah didapat berupa jurnal, kemudian di kumpulkan dan diteliti oleh satu orang dengan cara memberikan penilaian sesuai dengan isi dari masing-masing penelitian berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi yang telah ditetapkan. Penilaian kualitas metodologinya dengan menggunakan skor Jadad. Jurnal yang mendapatkan nilai tertinggi untuk masing-masing jurnal RCT adalah 5. Nilai 3 adalah nilai minimal untuk suatu artikel RCT dianggap memiliki kualitas metodologi yang baik. Kemudian akan dilakukan ekstraksi data terhadap masing-masing studi untuk: nama peneliti pertama, tahun publikasi, jenis studi, jenis terapi, lama terapi, jumlah sampel total, jumlah sampel perlakuan, jumlah sampel kontrol, usia sampel, negara, lama pemantauan, kriteria diagnosis, ukuran luaran, pembutaan dan *loss to follow up*.

Analisis Data

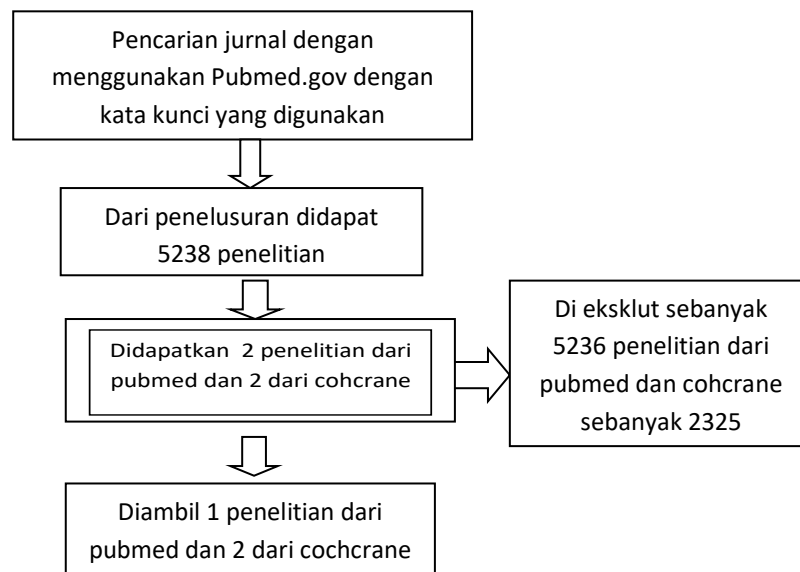
Analisis statistik menggunakan software SPSS versi 23. Efek terapi dinyatakan dengan Relative Risk (RR) dengan menggunakan uji REVMAN. Uji normalitas di dapatkan < 0,05 sehingga dilakukan uji non parametrik yaitu kruskal-walls. Batas interval kepercayaan (IK) 95% digunakan untuk menunjukkan rentang besar efek terapi.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Dari penelusuran dengan menggunakan sistem pencarian pubmed.gov dan <http://www.cochrane.org> dengan kata kunci (acetaminophen) OR (ibuprofen) OR (acetaminophen) AND (ibuprofen) OR (pediatrics) OR (febril) OR (Randomization controlled trial) didapatkan. Didapatkan penelusuran pubmed sebanyak 5236 dan

cochrane sebanyak 2325 kutipan dari elektronik database (Gambar 1). Setelah menyaring judul dan abstrak, yang diambil hanya 3 penelitian. Dilakukan diidentifikasi untuk pemeriksaan lebih lanjut. Jurnal penelitian yang dianalisis meliputi Luo., *et al.*, 2016., Alternating Acetaminophen and Ibuprofen versus Monotherapies in Improvements of Distress and Reducing Refractory Fever in Febrile Children: A Randomized Controlled Trial, *Pediatr Drugs.*,

Paul,lan M., *et al.*, 2010. Efficacy of Standard Doses of Ibuprofen Alone, Alternating, and Combined With Acetaminophen for the Treatment of Febrile Children, *Clinical Therapeutics/Volume 32, Number 14, Elsevier HS Journals.* Dan Jayawardena, shyamalie., *et al.*, 2016., Antipyretic Efficacy and Safety of Ibuprofen Versus Acetaminophen Suspension in Febrile Children: Results of 2 Randomized, Double-Blind, Single-Dose Studies, *Clinical Pediatric.*



Gambar 1. Diagram penelusuran

Tabel 1. Penilaian kualitas artikel RCT menurut skor Jadad

No	Kriteria	Luo,shuanghong.,et al, 2017	Paul,lan M., et al., 2010	Jayawardena, Shyamalie., et al., 2016
1	Apakah dilakukan randomisasi?	1	1	1
2	Apakah metode randomisasi disebutkan dengan jelas?	1	1	1
3	Apakah penelitian buta ganda?	0	0	1
4	Apakah metode pembutaan disebutkan dengan jelas?	1	1	1
5	Apakah terdapat penjelasan tentang drop out?	0	0	0
	Total skor	3	3	4

Data karakteristik studi yang dilakukan metaanalisis artikel yang dimasukkan dalam metaanalisis dinilai kualitas metodologinya dengan menggunakan skor Jadad. Hasil penilaian kualitas artikel dengan menggunakan

skor Jadad dapat dilihat pada tabel 1. Didapatkan hasil bahwa jurnal ini mendapatkan nilai 3 dan 4, dimana nilai 3 merupakan nilai minimal untuk suatu penelitian

metode RCT dianggap memiliki kualitas metodologi yang baik.

Demografi sample pada penelitian dilakukan uji normalitas dan homogenitasnya. Demografi sample meliputi umur anak, jenis

kelamin perempuan dan juga jenis kelamin laki-laki. Demografi yang lainnya pada setiap literatur meliputi ras hitam, putih dan lainnya (paol 2010; luo 2017; Jayawardena, Shyamalie., *et al.*, 2016).

Tabel 2. Karakteristik penelitian-penelitian

Karakteristik studi	Luo,shuanghong., <i>et al.</i> , 2017	Paul,lan M., <i>et al.</i> , 2010	Jayawardena, Shyamalie., <i>et al.</i> , 2016
Jenis studi	RCT	RCT	RCT
Jenis terapi	Fever	Fever	Fever
Jumlah sampel	474	120	319
Perlakuan	Kombinasi acetaminophen dengan ibuprofen	Kombinasi ibuprofen dengan acetaminophen	Ibuprofen
Kontrol	Acetaminophen monotherapy dan ibuprofen monotherapy	Acetaminophen monotherapy dan ibuprofen monotherapy	Acetaminophen monotherapy
Waktu pengukuran	0, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, dan 24 jam	4,5,6 jam	2, 4 , 6, 8 jam
Tempat	China	Amerika	Amerika
Kriteria diagnosis	Suhu >38,5 C Riwayat demam <3 hari Anak umur 6 bulan-5 tahun	Suhu >38 Anak umur 6 bulan- 84 bulan	Suhu >38 Anak umur 6 bulan-11 tahun
Pembutaan	Tidak	Ya	Ya
Lama pengamatan	1 hari	1 hari	1 hari
Lost to follow up	<20%	-	-

Tabel 3. Uji tes normalitas demografi

	Tests of Normality					
	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
umuranak	,394	6	,004	,687	6	,005
meanperempuan	,304	6	,087	,762	6	,026
meanlaki	,279	6	,160	,911	6	,444

a. Lilliefors Significance Correction

Pada uji normalitas ketidaknormalan terdapat pada umur sehingga dilakukan pengujian non parametrik yaitu *kruskal wallis*. Dari pengujian *kruskal wallis* didapatkan hasil yang signifikan.

Perbandingan antara kombinasi paracetamol dengan ibuprofen versus paracetamol

Dua penelitian yang dilakukan dengan membandingkan pemberian kombinasi antara paracetamol dengan ibuprofen dibandingkan pemberian paracetamol tunggal (paul 2010 dan luo 2017). Mean temperatur setelah pemberian terapi jam keempat pada penelitian luo 2017 dan juga paul 2010 (MD 0,62 CI 95% 0,46 sampai 0,82, 178 peserta pada kedua percobaan). Sedangkan pada jam keenam,

kedua percobaan didapatkan MD 1.08 CI 95% 0,80 sampai 1,47 (178 peserta) pada kedua percobaan. Terdapat perbedaan yang signifikan dalam proporsi pasien dengan suhu tubuh yang masih mengalami peningkatan pada jam ke empat dipenelitian lao (2017) (RR

0,43 , 95% CI 0,26-0,71, 158 peserta, satu percobaan) setelah pemberian antipiretik dibandingkan jam keempat penelitian paul 2017 (RR 1,00, 95% CI 0,91-1,10, 20 peserta, satu percobaan).

Tabel 4. Uji kruskal wallis

Test Statistics ^{a,b}			
	Umur anak	Mean perempuan	Mean laki
Chi-Square	1,244	1,145	,429
Df	2	1	1
Asymp. Sig.	,537	,285	,513

a. Kruskal Wallis Test
b. Grouping Variable: umur

Namun, tidak terdapat perbedaan yang signifikan dalam proporsi pasien pada jam keenam lao 2017 (RR 1,13 , 95% CI 0,60-2,13, 158 peserta) setelah pemberian antipiretik dibandingkan jam ke enam paul 2017 (RR 1,05, 95% CI 0,92-1,20, 20 peserta,).

Perbandingan antara kombinasi paracetamol dengan ibuprofen versus ibuprofen

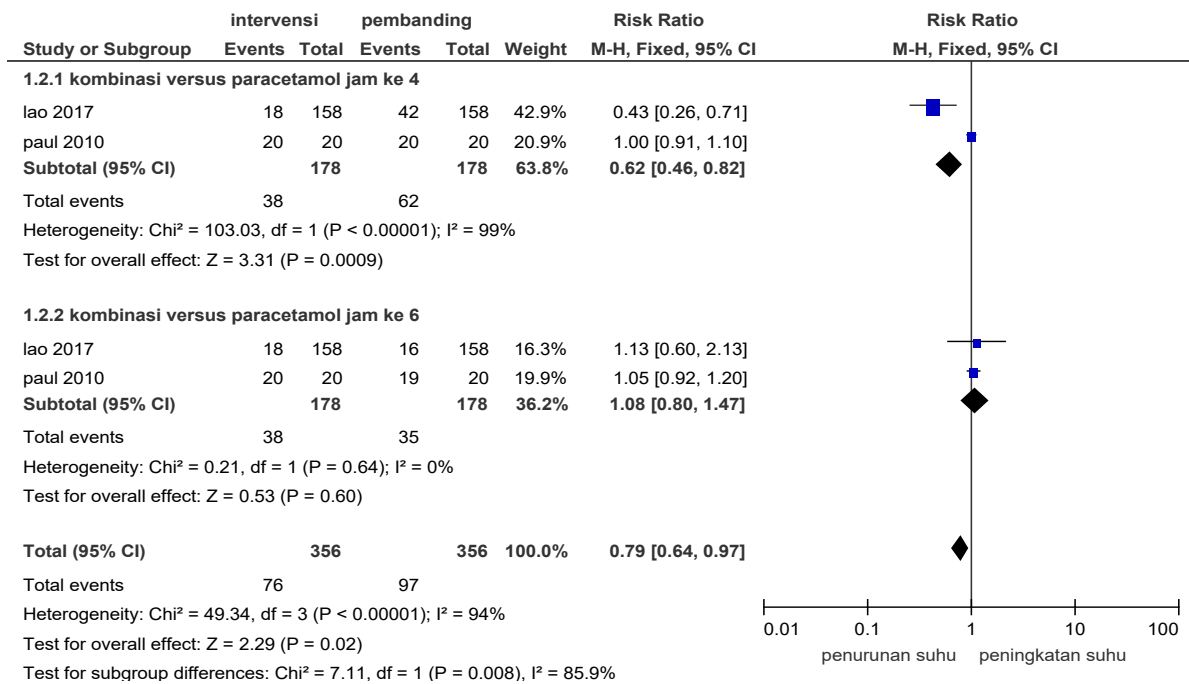
Pada penelitian paul 2010 dan lao 2017 dilakukan studi terapi kombinasi dibandingkan dengan ibuprofen tunggal. Mean temperatur setelah mendapatkan terapi pada jam keempat dengan membandingkan kombinasi dan ibuprofen didapatkan hasil (Gambar 3) MD 0,79 CI 95% 0,57 sampai 1,09 (177 pasien) pada kedua percobaan. Sedangkan pada jam keenam pada kedua percobaan didapatkan MD 1.00 CI 95% 0,69 sampai 1,43 (177 pasien) pada kedua percobaan. Sehingga terdapat perbedaan yang signifikan dalam proporsi pasien yang masih mengalami peningkatan suhu tubuh jam keempat pada penelitian lao 2017 (RR 0,53 , 95% CI 0,31-0,89, 157 peserta, satu percobaan) setelah pemberian antipiretik dibandingkan dengan jam ke empat pada penelitian paul 2017 (RR 1,41, 95% CI 1,05-1,90 , 20 peserta, satu percobaan).

Terdapat juga perbedaan yang signifikan dalam proporsi pasien jam ke enam pada penelitian lao 2017 (Gambar 3) (RR 0,64 , 95% CI 0,37-1,11, 157 peserta) setelah pemberian antipiretik dibandingkan jam keenam pada penelitian paul 2017 (RR 1,95, 95% CI 0,69-1,43, 20 peserta,).

Perbandingan antara paracetamol versus ibuprofen sebagai antipiretik

Pada penelitian yang dilakukan dengan membandingkan pemberian paracetamol tunggal versus ibuprofen tunggal (jayawardena, shyamalie 2016, lao 2016, dan paul 2010). Mean temperatur setelah mendapatkan terapi jam keempat pada penelitian jurnal jayawardena, shyamalie 2016, lao 2017 dan juga paul 2010 (Gambar 4) didapatkan hasil MD 1,44 CI 95% 1,09 sampai 1,91 , (674 pasien) pada ketiga percobaan. Sedangkan jam keenam diketiga percobaan didapatkan hasil MD 1,22 CI 95% 0,94 sampai 1,59 (674 pasien) pada kedua percobaan.

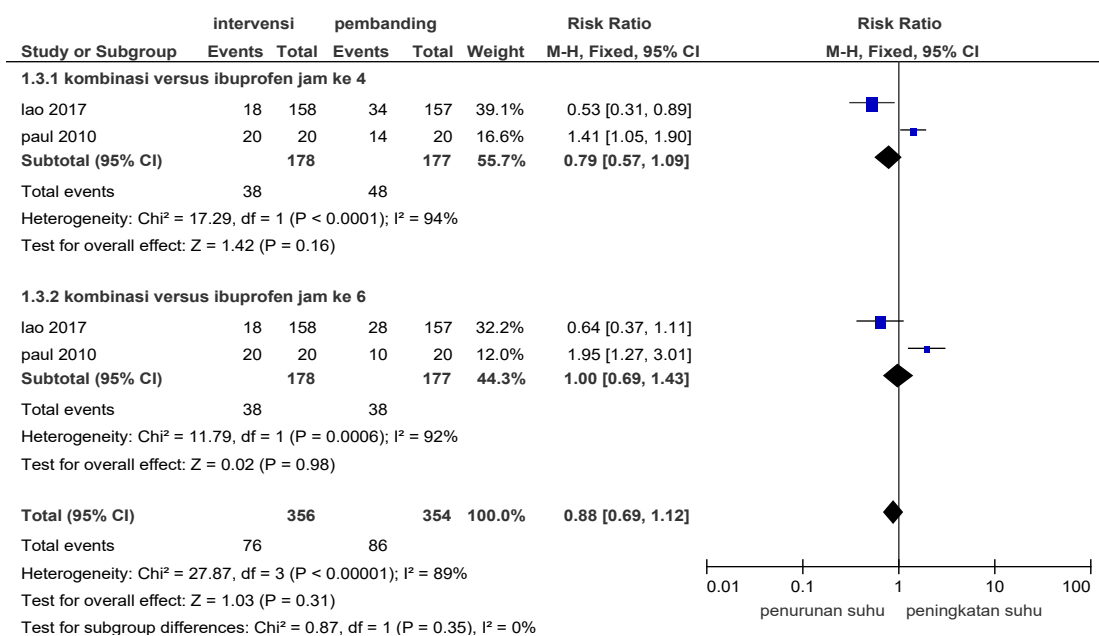
Tidak terdapat perbedaan signifikan dalam proporsi pasien yang masih mengalami peningkatan suhu tubuh pada jam keempat dipenelitian jayawardena, shyamalie 2016 (RR 3,40 95% CI 1,13 sampai 10,19, peserta 319, dua percobaan) dibandingkan penelitian lao 2017 (RR 1,23 , 95% CI 0,83-1,82, 315 peserta, satu percobaan) setelah pemberian antipiretik serta dibandingkan pada penelitian paul 2017 (RR 1,41, 95% CI 1,09-1,91, 40 peserta, dua percobaan).



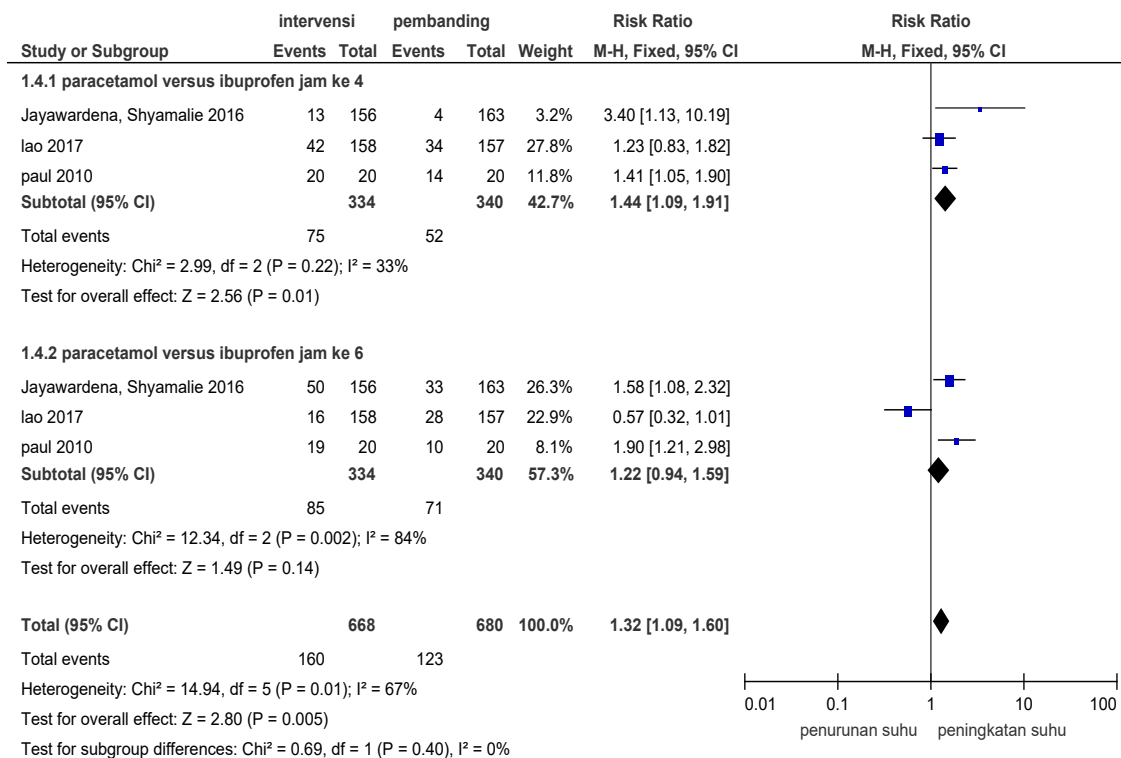
Gambar 2. Perbandingan kombinasi versus Paracetamol

Namun, terdapat perbedaan yang signifikan dalam proporsi pasien pada jam ke enam dimana jayawardena, shyamalie 2016 (RR 1,58 , 95% CI 1,08-2,32, 319 peserta) dan paul 2010 mendapatkan (Gambar 4) RR 1,90, 95% CI, 1,21 sampai 2,98, 40 peserta) setelah pemberian antipiretik dibandingkan jam ke enam pada penelitian lao 2017 (RR 0,57, 95%

CI 0,32-1,01, 315 peserta.). Total dari perbandingan paracetamol dibandingkan dengan ibuprofen didapatkan RR 1,32, 95% CI , 1,09 sampai 1,60 (668 pasien), jadi kemungkinan resiko penurunan demam pada pasien yang diberikan paracetamol dan juga ibuprofen sama.



Gambar 3. Perbandingan kombinasi versus ibuprofen



Gambar 4. Paracetamol versus ibuprofen

Hasil dari analisis 3 literatur yang telah dibahas diatas terdapat sampel yang terbagi dalam 3 kelompok yaitu kombinasi antara paracetamol dengan ibuprofen, paracetamol tunggal dan ibuprofen tunggal. Kemudian dianalisis dengan menggunakan forest plot menunjukkan perbedaan yang signifikan dimana dapat menurunkan suhu demam pada anak dengan membandingkan antara jam ke empat dengan jam keenam. Dari hasil analisis menggunakan forest plot didapatkan perbedaan signifikan dalam menurunkan resiko peningkatan suhu antara terapi kombinasi paracetamol dengan ibuprofen dibandingkan dengan paracetamol tunggal pada jam ke empat dan keenam (RR 0,79, 95%CI, 0,64 sampai 0,97), kombinasi paracetamol dengan ibuprofen dibandingkan dengan ibuprofen tunggal didapatkan RR 0,88, 95% CI, 0,69 sampai 1,12. Sedangkan paracetamol tunggal dibandingkan dengan ibuprofen tunggal didapatkan hasil RR 1,32, 95% CI 1,09 sampai 1,60.

KESIMPULAN

Terapi Paracetamol kombinasi dengan ibuprofen lebih efektif dibandingkan dengan paracetamol tunggal maupun ibuprofen

tunggal dalam menurunkan demam pada anak.

DAFTAR PUSTAKA

- Pereira, G., *et al.* 2012. Alternating antipyretics in the treatment of fever in children: a systematic review of randomized clinical trials. *Jornal de Pediatria*.
- Jayawardena, shyamalie., *et al.* . 2016. Antipyretic Efficacy and Safety of Ibuprofen Versus Acetaminophen Suspension in Febrile Children: Results of 2 Randomized, Double-Blind, Single-Dose Studies. *Clinical Pediatric*.
- Kramer LC, Richards PA, Thompson AM, Harper DP, Fairchok MP. 2008. Alternating Antipyretics: Antipyretic Efficacy Of Acetaminophen Versus Acetaminophen Alternated With Ibuprofen In Children. *Clinical Pediatrics*.
- Luo., *et al.* 2016. Alternating Acetaminophen and Ibuprofen versus Monotherapies in Improvements of Distress and Reducing Refractory Fever in Febrile Children: A Randomized Controlled Trial. *Pediatr Drugs*.
- Paul IM, Sturgis SA, Yang C, Engle L, Watts H, Berlin CM Jr. 2010. Efficacy Of Standard Doses Of Ibuprofen Alone,

Alternating, And Combined With Acetaminophen For The Treatment Of Febrile Children. *Clinical Therapeutic*.

Sarrell EM, Wielunsky E, Cohen HA. 2006. Antipyretic treatment in young children with fever: acetaminophen, ibuprofen, or both alternating in a randomized, double-

blind study. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicin*.

Sullivan, J. And Farrar, H. 2011. Clinical Report—Fever and Antipyretic Use in Children. *Guidance for the Clinician in Rendering Pediatric Care*.