

The Role of Acetaminophen in Patent Ductus Arteriosus Closure

Herlina Dimiati, Riny Fasli

Divisi Kardiologi Anak,
Bagian Ilmu Kesehatan
Anak Fakultas Kedokteran
Unsyiah/ RSUD Dr. Zainoel
Abidin Banda Aceh

Correspondence:

Dr.dr. Herlina Dimiati,
SpA(K)
Divisi Kardiologi Anak,
Bagian Ilmu Kesehatan Anak
FK Unsyiah/
RSUD dr. Zainoel Abidin,
Banda Aceh.
E-mail: herlinadimiati@
yahoo.com

Abstract

Patent ductus arteriosus (PDA) is a congenital disorder characterized by a failure to close the ductus arteriosus (DA) immediately after birth. The impact of not closing the DA will occur hemodynamic disturbances, aggravating other problems that accompany premature babies so that it will increase morbidity and mortality. Acetaminophen is a relatively new drug used to close PDAs when compared with indomethacin or ibuprofen with the high success rates.

(Indonesian J Cardiol. 2018;39:128-138)

Keywords: Patent ductus arteriosus (PDA), hemodynamic problem, acetaminophen.

Peranan Acetaminophen (*Parasetamol*) dalam Penutupan Ductus Arteriosus

Herlina Dimiati, Riny Fasli

Abstrak

Patent ductus arteriosus (PDA) adalah kelainan kongenital yang ditandai adanya kegagalan penutupan duktus arteriosus (DA) segera setelah lahir. Dampak tidak menutupnya DA akan terjadi gangguan hemodinamik, memperberat masalah lain yang menyertai bayi prematur sehingga akan meningkatkan morbiditas dan mortalitas. Acetaminophen merupakan obat yang relatif baru digunakan untuk menutup PDA jika dibandingkan dengan indometasin ataupun ibuprofen dengan tingkat keberhasilan yang tinggi.

(Indonesian J Cardiol. 2018;39:128-138)

Kata kunci: Patent ductus arteriosus (PDA), gangguan hemodinamik, acetaminophen

Divisi Kardiologi Anak, Bagian Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Unsyiah/
RSUD Dr. Zainoel Abidin Banda Aceh

Korespondensi:

Dr.dr. Herlina Dimiati, SpA(K)
Divisi Kardiologi Anak, Bagian Ilmu Kesehatan Anak FK Unsyiah/
RSUD dr. Zainoel Abidin, Banda Aceh.
E-mail: herlinadimiati@yahoo.com

Pendahuluan

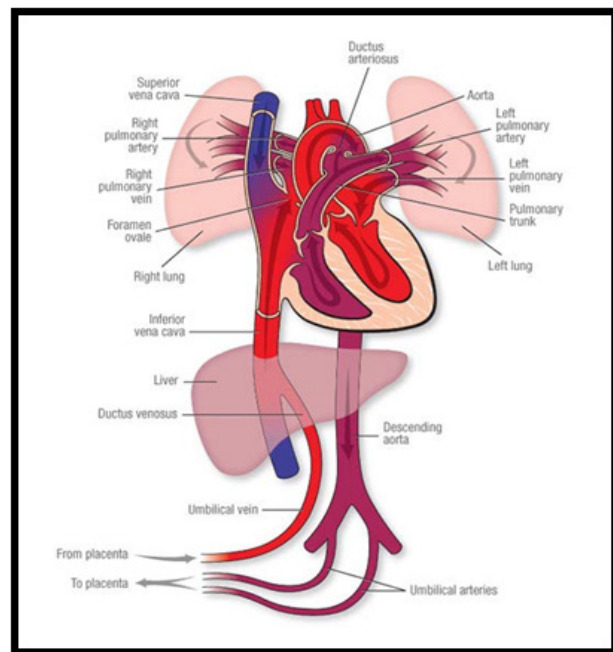
Patent ductus arteriosus (PDA) adalah kelainan kongenital yang ditandai adanya kegagalan penutupan duktus arteriosus (DA) segera setelah lahir. Pertama kali dijelaskan pada tahun 1757 tetapi saat itu belum menjadi perhatian sebagai malformasi jantung bawaan sampai pada pertengahan abad kesembilan belas. ⁽¹⁾ Kelainan ini sering dijumpai pada bayi kurang bulan dengan insiden Angka kejadian PDA secara umum adalah 5% - 10%

dari seluruh penyakit jantung bawaan, sedangkan insiden pada bayi cukup bulan (BCB) lebih kecil yaitu, 1 per 2000 kelahiran, Perbandingan perempuan dan laki-laki yaitu 2:1. Departemen Ilmu Kesehatan Anak/ Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo Jakarta, mencatat insiden PDA pada bayi kurang bulan (BKB) ada 32%, sedangkan di Rumah Sakit Mohammad Hoesin Palembang, dilaporkan 58,7% pada bayi dengan usia gestasi <37 minggu.⁽¹⁾

Menurut Benitz dan *Committee on Fetus and Newborn*, PDA yang menetap pada usia 4 hari setelah kelahiran terdapat sekitar 10% pada bayi dengan usia gestasi 30 - 37 minggu, 80% pada bayi dengan usia gestasi 25 - 28 minggu dan 90% pada bayi yang lahir prematur dengan usia gestasi 24 minggu. Secara fungsional DA menutup secara spontan hanya terjadi pada 34% BKB. Penutupan spontan DA tanpa sindrom gawat nafas pada BKB sebesar 10% pada hari ke-1, 60% hari ke-2, 85 % hari ke-3 dan 97% hari ke-4. Apabila penutupan spontan tidak terjadi pada hari ke-4 maka akan menjadi PDA.^(1,2) Terjadinya PDA merupakan masalah umum yang terjadi pada bayi prematur, karena otot polos pada dinding duktus bayi prematur kurang responsif terhadap tekanan O₂ (oksigen) yang tinggi dan menyebabkan tidak menutup setelah lahir. Dampak tidak menutupnya DA akan terjadi gangguan hemodinamik, memperberat masalah lain yang menyertai bayi prematur sehingga akan meningkatkan morbiditas dan mortalitas. Oleh karena itu, PDA perlu ditutup dengan segera terutama pada bayi prematur.⁽¹⁻⁴⁾ Ada beberapa cara untuk menutup DA, salah satunya ligasi PDA yang berhasil dilakukan pada anak berusia 7 tahun pada tahun 1938 oleh Dr. Gross, akhirnya berkembang teknik penutupan DA dengan kateter pertama kali pada tahun 1971.⁽¹⁻³⁾

Beberapa penelitian tentang penutupan PDA secara spontan telah dilakukan pada bayi baru lahir dengan usia gestasi dan berat lahir yang lebih rendah, atau pada bayi dengan *respiratory distress syndrome* (RDS). Banyak penelitian prospektif tentang penutupan spontan PDA, penutupan awal kelahiran didapatkan 35% pada bayi dengan berat lahir amat sangat rendah, 70% pada bayi dengan usia gestasi > 28 minggu.^(1,3,4) Salah satu cara penutupan PDA pada bayi kurang bulan adalah menggunakan obat yang bekerja sebagai inhibitor prostaglandin. Obat yang saat ini rutin digunakan adalah ibuprofen suatu penghambat *cyclooxygenase*

(COX). Penelitian di Massachusetts menunjukkan bahwa pemberian ibuprofen efektif dalam penutupan PDA pada bayi prematur. Walaupun terbukti efektif, penggunaan ibuprofen dapat menimbulkan efek samping, seperti gangguan fungsi ginjal, perdarahan gastrointestinal, dan enterokolitis nekrotikan⁽¹⁾ Akhirnya ini diperkenalkan sediaan lain yang tidak memiliki efek vasokonstriksi perifer dan dapat digunakan untuk menutup DA, yaitu *parasetamol* (acetaminophen), acetaminophen adalah suatu penghambat peroksidase yang bekerja mengurangi kosubstrat sehingga terjadi gangguan pembentukan prostaglandin dan memicu konstriksi otot DA. Penggunaan *parasetamol* (acetaminophen) untuk menutup PDA pertama sekali dilaporkan pada tahun 2011. Pemberian *parasetamol* efektif pada bayi prematur dengan PDA yang tidak respon atau kontraindikasi dengan ibuprofen^(1,2,4) Pada studi lainnya, acetaminophen telah berhasil meningkatkan tingkat penutupan PDA mirip dengan indometasin dan ibuprofen (50-80%) tanpa memiliki efek samping, penelitian tentang ini terus dipelajari secara luas, hanya saja sampai saat ini belum memiliki persetujuan resmi sebagai salah satu obat untuk terapi penutupan PDA oleh *Food and Drug Administration* (FDA).^(2,4,5)

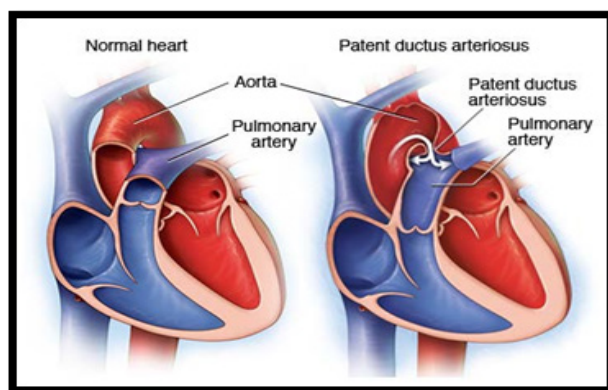


Gambar 1 . Diagram Sirkulasi Darah Pada Janin⁽⁸⁾

Patofisiologi

Sumber O₂ janin selama masa intra-uterin berasal dari plasenta, bukan dari paru-paru seperti pada bayi baru lahir. Paru-paru belum berfungsi sebagai alat pertukaran gas selama masa intra-uterin karena tidak dilewati oleh darah. Hal ini disebabkan karena tekanan di paru masih sangat tinggi pada masa uteri. Selain itu, bayi berada dalam air ketuban yang juga memenuhi saluran napas sampai ke saluran napas yang terkecil sehingga tidak memungkinkan untuk melakukan pertukaran gas. (3,5,6,7,8)

Darah yang mengandung O₂ tinggi dari plasenta akan mengalir melalui vena umbilikalis dan akan melintasi hati melalui duktus venosus. Dari duktus venosus darah akan masuk ke vena kava inferior untuk selanjutnya masuk ke atrium kanan. Sebagian besar (dua pertiga) darah dari atrium kanan akan menyeberang ke atrium kiri melalui foramen ovale untuk selanjutnya mengalir ke ventrikel kiri dan akhirnya dipompakan ke aorta untuk dibagi-bagikan ke seluruh tubuh. Sepertiga lagi darah dari atrium kanan akan mengalir ke ventrikel kanan lalu dipompakan ke arteri pulmonalis. (6-8)



Gambar 2. Patent Ductus Arteriosus (PDA)⁽⁸⁾

Dari arteri pulmonalis darah tidak mengalir ke paru, melainkan darah akan menyeberang ke aorta melalui duktus arteriosus untuk dipompakan ke seluruh tubuh. Paru – paru tidak dapat dialiri darah karena tekanannya yang sangat tinggi. Walaupun ada sedikit yang masuk ke paru, darah tidak akan mengalami pertukaran gas di paru dan akan kembali ke atrium kiri seperti semula. Selanjutnya darah yang sudah dipakai oleh tubuh akan dikembalikan ke plasenta melalui arteri umbilikalis untuk menjalani pertukaran gas di plasenta. Di dalam

kandungan, darah dengan O₂ tinggi dan darah dengan O₂ rendah bercampur di dalam jantung sehingga saturasi O₂ darah arteri rendah. (4,6-8)

Didalam kandungan terdapat beberapa keadaan yang mempertahankan agar duktus arteriosus tetap terbuka yaitu: (1) kadar prostaglandin (PG) yang tinggi dalam darah yang dibuat oleh plasenta, (2) katabolisme PG yang rendah akibat belum berfungsinya paru-paru dan (3) saturasi O₂ darah yang relatif rendah. Setelah bayi lahir otomatis kadar PG akan menurun akibat dikeluarkannya plasenta, katabolisme PG di paru meningkat dengan mulai berfungsinya paru serta O₂ darah meningkat. Ketiga hal inilah yang menyebabkan PDA menutup setelah bayi lahir. Jika ditemukan keadaan yang membuat oksigen darah tidak meningkat seperti pada bayi yang mengalami distress pernapasan, atau bayi prematur dengan kadar PG masih tinggi serta terdapat imaturitas duktus yang tidak memberikan respons dengan kenaikan O₂, maka terjadilah PDA yang angkanya meningkat terutama pada bayi prematur dibandingkan dengan BCB. (6-9)

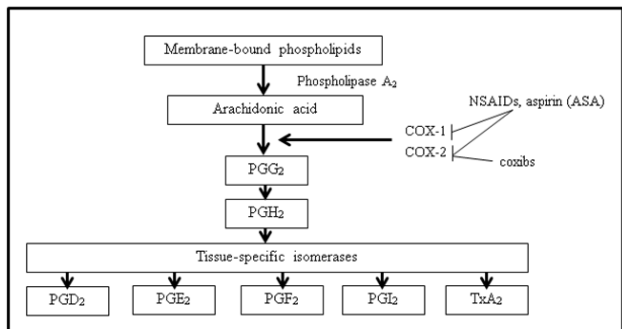
Acetaminophen Dalam Penutupan Duktus Arteriosus

Mekanisme Kerja

Acetaminophen merupakan obat yang relatif baru digunakan untuk menutup PDA jika dibandingkan dengan indometasin ataupun ibuprofen. Acetaminophen telah ditunjuk menjadi pengobatan alternatif untuk penutupan PDA karena profil keamanannya dan biayanya yang rendah. Dari beberapa penelitian menunjukkan bahwa acetaminophen juga menunjukkan efek inhibitor pada enzim COX sama seperti golongan indometasin dan ibuprofen. Efek acetaminophen ditimbulkan melalui inhibisi PG sintetase, aksi ini berada pada segmen enzim peroksidase. Oleh karena itu, penghambatan mediasi-*parasetamol* difasilitasi pada pengurangan konsentrasi peroksida lokal. (5,8-10)

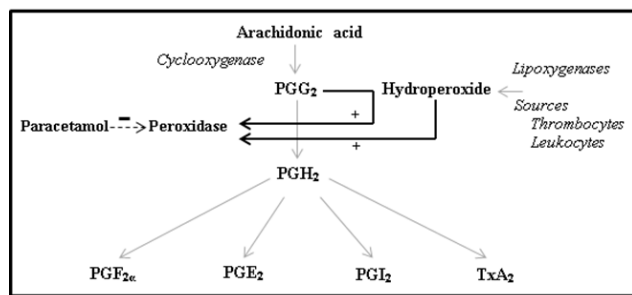
Penyempitan DA setelah lahir disebabkan oleh penurunan sintesis PG. Obat Non-steroid anti-inflammation drug (NSAID) seperti indometasin dan ibuprofen menutup PDA dengan menghalangi segmen cyclooxygenase pada sintesis PG, mencegah katalisasi awal pada sintesis PG dari asam arakidonat. Sedangkan Acetaminophen (Parasetamol) melakukan penutupan

duktus dengan memblok segmen peroksidase pada sintesis PG, yang juga menyebabkan penghambatan produksi PG. (4,8-10)



Gambar 3. Diagram Sintesis Prostaglandin (secara umum)⁽⁸⁾

Beberapa penelitian telah menyarankan bahwa penghambatan peroksidase lebih efektif daripada penghambatan cyclooxygenase dalam pengaturan hipoksia, yang menyebabkan *acetaminophen* (*Parasetamol*) lebih efektif daripada NSAID pada neonatus yang sedang sakit berat disertai PDA dengan hemodinamik yang signifikan. Karena bekerja pada segmen yang berbeda, acetaminophen tidak menghasilkan vasokonstriksi perifer yang dapat menyebabkan perdarahan atau perforasi gastrointestinal dan berkurangnya aliran darah ke ginjal yang diamati setelahnya penggunaan NSAID. Selain itu golongan obat ini tidak berpengaruh pada agregasi trombosit dan tidak terkait dengan hiperbilirubinemia. (4,8,10,11)



Gambar 4. Efek Paracetamol pada Sintesis Prostaglandin⁽⁸⁾

Namun beberapa laporan terakhir melaporkan bahwa acetaminophen bekerja agak lebih ke hulu dalam biosintesis PG yaitu menghambat enzim peroksidase yaitu enzim yang mengubah PGG2 menjadi PGH2. Keuntungan acetaminophen jika dibandingkan dengan golongan inhibitor COX yang lain adalah efek samping

lebih rendah dan lebih mudah didapat. Khusus di Indonesia saat ini sediaan acetaminophen intravena sudah ada di samping sediaan oral dalam bentuk tablet ataupun sirup. (6,8,10)

Meskipun acetaminophen (*parasetamol*) sebagai analgesik yang efektif dan aman untuk neonatus untuk waktu jangka pendek, efektivitas dan keamanannya untuk penutupan PDA belum sepenuhnya dapat dipastikan karena obat ini diberikan dalam dosis tinggi dan masih ada sejumlah penelitian yang sedang dilakukan hingga saat ini. (12)

Farmakokinetik Acetaminophen

Profil farmakokinetik acetaminophen pada BCB dengan usia kehamilan > 32 minggu, anak-anak, dan remaja adalah sama dengan orang dewasa. Acetaminophen (*Paracetamol*) dengan cepat diserap setelah pemberian secara oral, dengan C_{maks} sekitar $2 + 1,5$ mcg/mL pada bayi, distribusi $1,2 + 0,3$ L / kg, *Area under curve* (AUC) konsentrasi $38 + 8$ mcg h / mL, dan eliminasi waktu paruh $3,0 + 1,5$ jam. Acetaminophen (*Parasetamol*) dimetabolisme melalui berbagai jalur, termasuk glucuronide dan konjugasi sulfat dan oksidasi melalui cytochrome P450 2E1 (CYP2E1) membentuk metabolit toxic intermediate, N-acetyl-p-benzoquinone imine (NAPQI). Produk intermediate ini mengalami konjugasi lebih lanjut untuk membentuk metabolit tidak aktif yang kemudian dibersihkan di dalam urin. (4,10,13)

Rekomendasi Dosis Acetaminophen

Sebagian besar laporan kasus dan uji klinis yang telah dipublikasikan telah menggunakan dosis acetaminophen (*Parasetamol*) sebesar 15 mg/kg diberikan setiap 6 jam. Regimen alternatif sudah termasuk dosis *loading* 20 mg/kg/ IV diikuti oleh 7,5 mg / kg setiap 6 jam sebagai dosis *maintenance*. Lama waktu pengobatan biasanya ditentukan berdasarkan hasil evaluasi dengan ekokardiografi untuk memastikan penutupan ductus. Durasi pengobatan bervariasi di antara penelitian-penelitian yang telah diterbitkan, dengan rentang waktu antara 1-7 hari. Direkomendasikan juga bahwa enteral acetaminophen (*Parasetamol* oral) diberikan hanya ketika pasien memiliki toleransi diet yang baik secara enteral. Intravena acetaminophen (*Parasetamol*

Tabel 1. Dosis Acetaminophen untuk pre-term Neonatus dari berbagai sumber⁽¹⁴⁾

Sumber	Rute Pemberian	Dosis yang disarankan
Neofax: Manual of Drugs Used in Neonatal Care		
Oral	Loading dose	20 -2 25 mg/kg
	Maintenance dose	12 – 15 mg/kg/dosis
	Interval	Tiap 8 jam pada bayi matur dan bayi prematur ≥ 32 minggu. Tiap 12 jam pada bayi prematur ≤ 32 minggu.
Rectal	Loading dose	30 mg/kg
	Maintenance dose	12 – 18 mg/kg/dosis Tiap 8 jam pada bayi matur dan bayi prematur ≥ 32 minggu. Tiap 12 jam pada bayi prematur ≤ 32 minggu.
Intravena	Tidak ada pertimbangan	
BNFc (British National Formulary for Children)		
Oral	Loading dose	20 mg/kg
	Maintenance dose	10 – 15 mg/kg/dosis Tiap 6-8 jam pada ≥ 32 minggu, maksimal 60 mg/kg/hari Tiap 8-12 jam pada < 32 minggu, maksimal 30 mg/kg/hari
Rectal	Loading dose	30 mg/kg pada ≥ 32 minggu
	Maintenance dose	20 mg/kg pada < 32 minggu 20 mg/kg tiap 8 jam (maks. 60mg/kg/hari) pada ≥ 32 minggu 15 mg/kg tiap 12 jam (maks. 30mg/kg/hari) pada < 32 minggu
Intravena	Loading dose	Tidak disarankan
	Maintenance dose	7,5 mg/kg setiap 4-6 jam. Maks 30mg/kg/hari bila BB <10 kg dan terbatas untuk bayi matur.
Neonatal Formulary		
Oral	Loading dose	24 mg/kg
	Maintenance dose	12 mg/kg/dosis setiap 4 jam pada ≥ 32 minggu, tiap 8 jam pada < 32 minggu
Rectal	Loading dose	30 mg/kg
	Maintenance dose	24 mg/kg, tiap 8 jam Tidak disarankan untuk prematur
Intravena	Loading dose	20 mg/kg, tidak tergantung umur
	Maintenance dose	15 mg/kg, tiap 6 jam 12,5 mg/kg pada 31-32 minggu 10 mg/kg pada ≤ 32 minggu.
Dutch Formulary		
Oral	Loading dose	tidak didukung literatur klinik
	Maintenance dose	60 mg/kg/hari, >32 minggu 30 mg/kg/hari, 28-32 minggu
Rectal	Loading dose	30 mg/kg, < 32 minggu
	Maintenance dose	20 mg/kg, 28-32 minggu 20 mg/kg, tiap 8 jam 20 mg/kg, tiap 12 jam pada bayi prematur
Intravena	Loading dose	Off labels pada bayi prematur
	Maintenance dose	20 mg/kg, tidak tergantung umur 10 mg/kg, Maks 40 mg/kg/hari, 31-36 minggu 10 mg/kg, maks 20 mg/kg/hari, < 31 minggu

intravena) harus diberikan menggunakan *syringe pump* selama 15 menit^(4,5,7,8,10,11,13,14)

Kontraindikasi

Penggunaan acetaminophen dikontraindikasikan pada pasien yang dengan kasus hipersensitivitas terhadap

bahan aktif dari produk obat penenang, pada pasien dengan penyakit atau gangguan hati berat yang sudah lama. Semua produk harus diwaspadai penggunaannya untuk gagal hati akut dan sangat harus diperhatikan terhadap kebutuhan total dosis perhari, perlu dipastikan bahwa penggunaannya tetap berdasarkan dosis maksimum yang telah ditentukan.

Informasi peresepan untuk acetaminophen intravena juga mengandung peringatan dan perhatian terhadap risiko kesalahan obat. Peringatan dan perhatian itu perlu difokuskan pada risiko penentuan dosis, cara serta rute pemberian, terutama ketika obat-obat tersebut digunakan pada pasien dengan dosis berdasarkan berat badan yaitu pada pasien dengan berat badan dibawah 50 kg. Sebagai peringatan tambahan pada efek samping serta risiko yang jarang terjadi tetapi serius bila hal tersebut sampai terjadi, yaitu risiko infeksi kulit, termasuk *Stevens-Johnson Syndrome*, nekrolisis epidermal toksik, dan pustulosis akut generalisata.^(4,6,10,13,15)

Reaksi Yang Merugikan

Beberapa efek samping terhadap hati telah dilaporkan setelah pemberian acetaminophen intravena, yang menyebabkan peningkatan konsentrasi enzim hati sementara atau pada penelitian lain dilaporkan terjadi toksisitas hati akut serius. Hepatotoksitas pada neonatus tidak disebabkan secara langsung oleh *parasetamol* itu sendiri tetapi dapat disebabkan oleh NAPQI produksi metabolit hati oleh *cytochrome* P450 (CYP). Mekanisme pembentukan NAPQI, eliminasi sulfat, dan tingkat produksi glukuronida masih belum begitu dikenal oleh bayi matur.^(5,10,11,13,15,16)

Metabolisme acetaminophen pada hati terjadi melalui sulfat, glukuronidasi, dan oksidasi. Pengaturan dosis terapi acetaminophen, glukuronidasi, atau sulfat diaktifkan sebagai mekanisme pertama, menghasilkan metabolisme yang tidak toksik. Oksidasi hati acetaminophen oleh CYP1A2, 3A4, dan 2E1 menghasilkan metabolit reaktif tertinggi NAPQI yang terkonjugasi oleh glutathione menjadi metabolit ginjal yang aman. Sebagai gantinya, setelah dosis tinggi acetaminophen, sulphasi dan jalur saturasi glukuronidasi dan menghasilkan dosis tinggi dari konsumsi cadangan glutathion NAPQI menjadi toksik. Sudah diketahui bahwa pada orang dewasa, dosis toksik acetaminophen sekitar sepuluh kali lebih tinggi daripada konsentrasi terapi dan metabolisme acetaminophen berubah seiring dengan pertumbuhan.^(5,9,10,16,17)

Hepatotoksik diketahui sebagai risiko dari dosis tinggi pemberian acetaminophen atau digunakan pada pasien dengan penyakit dasar gangguan hati atau gangguan ginjal berat. Studi retrospektif awal penggunaan acetaminophen intravena untuk analgesik pada 189 neonatus tidak menemukan efek samping pada enzim transaminase hati. Beberapa penelitian tentang penggunaan acetaminophen untuk penutupan PDA juga ditemukan tidak berpengaruh pada transaminase hepatic.^(4,11,16,17)

Tabel 2. Kumpulan Kasus bayi dengan PDA yang diberikan Acetaminophen⁽¹⁰⁾

Tahun Kasus	Sampel	Usia Gestasi	Berat badan	Usia Post-natal (hari)	Dosis/ rute	PDA Closure	Informasi keamanan
Hammerman 2012	5	26-32	720-1210	3-35	60 mg/kg/oral	5 / 5	Tidak ada toksisitas yang diamati
Oncel 2013	8	27-34	630-2970	5-27	60 mg/kg/oral	7 / 8	Pre-terapi dan post-terapi, enzim hati normal pada semua pasien
Oncel 2013	10	24-30	590-990	2-15	60 mg/kg/iv	10 / 10	Pre-terapi dan post-terapi, enzim hati normal pada semua pasien
Yurttutan 2013	6	26-33	920-1600	3-7	60 mg/kg/oral	5 / 6	Pre-terapi dan post-terapi, enzim hati normal pada semua pasien
Ozdemir 2013	7	23-32	620-1615	20-47	60 mg/kg/oral	5 / 7	Tidak ada efek samping, tidak hepatotoksik, dan tidak ada kelainan hematologi dan analisis biokimia
Sinha 2013	10	27-33	800-1380	4 – 7	45 mg/kg/oral	10 / 10	Tidak ada efek samping paracetamol
Jasani 2013	6	28-31	1040-1235	2 – 8	60 mg/kg/oral	6 / 6	Pre-terapi dan post-terapi, enzim hati normal pada semua pasien
Kessel 2014	7	26-30	789-1322	Tidak dipakai	60 mg/kg/oral	7 / 7	Tidak ada efek samping paracetamol
Terrin 2014	8	24-28	551-897	38 – 94 jam	60 mg/kg/iv	6 / 8	Tidak ada efek samping paracetamol
Nadir 2014	7	24-27	656-951	2 – 22	60 mg/kg/oral	5 / 7	Tidak ada kelainan hematologi dan biokimia analisis.

Tabel 3. Beberapa Penelitian tentang keefektifan Acetaminophen dibandingkan Ibuprofen dalam Penutupan PDA⁽¹⁰⁾

Tahun Penelitian	Jumlah sampel	Usia Gestasi	Rerata usia postnatal	Dosis terapi	Hasil
Dang, 2013	160	≤ 34	≤ 14 hari	Acetaminophen 15mg/Kg setiap 6 jam selama 3 hari	Secara keseluruhan, penutupan PDA pada 65 pasien (81,2%) di kelompok paracetamol dan 63 pasien (78,8%) di kelompok ibuprofen (P = 0,693)
				Ibuprofen 10mg/Kg, dilanjutkan 5mg/Kg setelah 24 dan 48 jam	Tingkat perdarahan gastrointestinal dan hiperbilirubinemia secara signifikan lebih tinggi dalam kelompok ibuprofen dibandingkan dengan kelompok <i>parasetamol</i> (P<0,05). Tidak ditemukan efek samping mayor lainnya yang signifikan.
Oncel, 2014	90	≤ 30	48 – 96 jam	Acetaminophen 15mg/Kg setiap 6 jam selama 3 hari	Setelah tatalaksana pertama, PDA menutup pada 29 (72,5%) pasien pada kelompok <i>parasetamol</i> dan 31 (77,5%) pasien pada kelompok ibuprofen (P = 0,6). Hasil kumulatif setelah tatalaksana kedua pada kedua kelompok: hanya 1 pasien (2,5%) pada kelompok <i>parasetamol</i> dan 2 pasien (5%) dalam kelompok ibuprofen diperlukan ligasi bedah.
				Ibuprofen 10mg/Kg, dilanjutkan 5mg/Kg setelah 24 dan 48 jam	Bilirubin dan tingkat enzim hati sebelumnya dan setiap setelah setiap dilakukan terapi tidak berbeda secara signifikan antara kedua kelompok. Tidak ada pasien yang oliguria.

Selain dari itu sangat penting dilakukan evaluasi jangka panjang pada bayi-bayi yang menggunakan acetaminophen (*parasetamol*) baik untuk analgesik atau untuk penutupan PDA dengan tes perkembangan konvensional dan tes untuk mendiagnosis autisme dan ASD. Semua penelitian menyebutkan ada hubungan antara paparan acetaminophen (*parasetamol*) prenatal dan hasil perkembangan saraf berupa gangguan defisit hiperaktif (ADHD), gangguan spektrum autisme (ASD), atau IQ yang lebih rendah.⁽¹⁸⁾

Perbedaan Pemberian Acetaminophen Oral dan Intravena

Terdapat perbedaan antara pemberian acetaminophen oral dan intravena. Penggunaan secara oral menghasilkan suatu konsentrasi puncak satu jam atau lebih setelah konsumsi; konsentrasi acetaminophen dapat terus meningkat selama berjam – jam setelah dosis tinggi oral. Sebaliknya, pemberian intravena menghasilkan konsentrasi puncak dengan segera, tetapi setelahnya

konsentrasi menurun cepat. Semakin tinggi konsentrasi puncak setelah pemberian intravena menggambarkan toksisitas lebih besar. Penyerapan acetaminophen pada gastrointestinal terjadi terutama melalui sirkulasi splanchnik. Rute ini menghasilkan konsentrasi hati yang tinggi dari acetaminophen. Sejak acetaminophen dimetabolisme menjadi metabolit beracunnya NAPQI di hati, rute oral menyediakan obat yang paling banyak untuk produksi NAPQI.^(14–16)

Setelah infus intravena, konsentrasi serum tinggi, tetapi pemodelan farmakokinetik menunjukkan bahwa efek terhadap hepar lebih sedikit karena itu menghindari efek berlebihan dalam konsumsi obat ini. Secara teori, lebih banyak acetaminophen oral akan mengalami metabolisme NAPQI setelah dikonsumsi dibandingkan dengan pemberian jalur intravena. Berdasarkan pemodelan, infus intravena acetaminophen (*parasetamol*) diprediksi akan menghasilkan konsentrasi puncak di hati kurang dari 50% dibandingkan konsentrasi diproduksi oleh pemberian oral dengan dosis yang sama. Karena itu, sangat tidak mungkin bahwa dosis tinggi pemberian

acetaminophen (*parasetamol*) secara oral 10 kali lipat akan menghasilkan lebih banyak metabolit beracun. Justru hal ini mungkin menghasilkan lebih sedikit metabolit beracun dan lebih aman.^(4,14,16)

Indikasi dan Kefektifan Acetaminophen dibandingkan Ibuprofen dalam Penutupan Patent Ductus Arteriosus (PDA)

Tatalaksana PDA saat ini meliputi dua langkah: pertama tatalaksana farmakologi dengan NSAID, kedua, kasus yang mengalami kegagalan dengan terapi farmakologi yaitu ligasi bedah. Terapi medis standar yang telah digunakan untuk penutupan PDA yaitu indometasin atau ibuprofen. Keduanya berhasil mempromosikan penutupan DA dalam 70-80% kasus tetapi obat-obatan ini dapat menyebabkan efek samping berat terutama pada bayi prematur yang melibatkan gastrointestinal, fungsi ginjal, dan agregasi trombosit, sehingga memicu terjadinya perforasi gastrointestinal, gagal ginjal akut, dan gangguan perdarahan.^(10,11,17,19)

Oleh karena itu, meskipun ibuprofen tampaknya menjadi obat pilihan utama saat ini sebagai terapi farmakologi untuk penutupan PDA karena itu menunjukkan lebih sedikit efek samping dibandingkan dengan indometasin, tetapi obat tersebut tidak mewakili obat ideal karena sifat profil keamanannya sub-optimal^(4,10,11) dengan tingkat kegagalan mencapai 30%. Beberapa komplikasi yang mungkin terjadi yaitu peningkatan risiko hiperbilirubinemia pada bayi yang diobati ibuprofen karena transfer bilirubin dari albumin, meskipun ini efek belum dikonfirmasi secara pasti.^(10,17,19)

Keberhasilan penutupan PDA dengan acetaminophen baru-baru ini dilaporkan pada beberapa bayi prematur, tanpa disertai tanda-tanda toksisitas. Sebanyak 74 bayi prematur dengan PDA telah diobati dengan *parasetamol* (oral atau intravena) penutupan diperoleh 89% tanpa adanya efek samping (Tabel 1). Banyak aspek mengenai manfaat penggunaan acetaminophen (*parasetamol*) untuk penutupan duktus pada bayi prematur, seperti keefektifan pada bayi yang sangat prematur dan berat lahir rendah (BB), profil keselamatan, dosis optimal, waktu pemberian dosis pertama dan rute pemberian.⁽²⁰⁾ Dua penelitian yang dilakukan secara randomisasi pada satu pusat penelitian membandingkan efektifitas dan keamanan acetaminophen oral dengan ibuprofen penutupan PDA pada bayi prematur. Kedua studi ini menunjukkan

bahwa tingkat penutupan PDA pada acetaminophen mirip dengan ibuprofen yaitu: 81,2 dan 78,8%, serta 72,5 dan 77,5% pada masing-masing penelitian.^(10,15,17,21)

Dang et al. menemukan tingkat komplikasi perdarahan gastrointestinal dan hiperbilirubinemia yang lebih rendah pada acetaminophen dibandingkan kelompok ibuprofen, tetapi temuan ini tidak dikonfirmasi oleh Oncel dkk. (Tabel 2). Yang menariknya, dari dua seri kasus ini semuanya telah melaporkan efek yang sukses penggunaan acetaminophen intravena pada penutupan PDA pada 18 bayi prematur. Hal dapat diterima bahwa terapi ini mungkin sangat relevan karena rute intravena lebih cocok daripada rute enteral pada bayi prematur, penyerapan obat enteral sering tidak pasti dan sering menimbulkan intoleransi diet, sehingga pengobatan tidak optimal secara oral. Karena itu, acetaminophen intravena efektif dalam penutupan PDA dapat bermanfaat bagi banyak pasien baik bagi bayi prematur maupun bayi matur.^(15,21-23)

Efek menguntungkan dari acetaminophen dalam penutupan PDA dimediasi melalui kemampuan acetaminophen untuk menghambat sintesis prostaglandin *in vivo*. Obat NSAID bersaing dengan substrat asam arakidonat untuk situs aktif dari subunit COX dari PGH sintase, memblokir akses ke substrat, dengan demikian, mengurangi tingkat produksi PG. Oleh karena itu, potensi NSAID dipengaruhi oleh jumlah substrat endogen yang ada. Setelah asam arakidonat memperoleh akses ke situs aktif enzim, obat-obatan ini tidak akan ada efek penghambatan lebih lanjut. Acetaminophen juga menghambat aktivitas PGH/PGS sintase (PGHS), meskipun mekanisme yang tepat dari tindakannya masih kontroversial.^(10,21,23,24)

Telah disebutkan bahwa acetaminophen tidak mengakses situs aktif enzim, tetapi bekerja pada segmen enzim peroksidase (POX). Sedangkan COX tergantung pada konsentrasi asam arakidonat, POX dapat berfungsi pada tingkat asam arakidonat rendah. Di sisi lain, POX diaktifkan pada konsentrasi peroksida sepuluh kali lipat lebih rendah dari COX. Pada prinsipnya, perbedaan-perbedaan ini akan mengizinkan POX untuk beroperasi dalam kondisi dimana COX tidak diaktifkan. Pada kondisi di mana konsentrasi peroksida lokal rendah, *parasetamol* dapat memfasilitasi penghambatan PGHS. Sebagai hasilnya, acetaminophen mungkin diharapkan menjadi maksimal dan efektif dalam kondisi hipoksia, yang terkait dengan tingkat peroksida yang rendah.

Dengan kata lain, secara teori acetaminophen dapat memfasilitasi patensi DA.^(10,21,24,25)

Acetaminophen telah memberikan beberapa manfaat utama atas pilihan pengobatan saat ini dalam penutupan PDA. Dengan pertimbangan populasi neonatal, tampaknya penggunaan obat ini ditoleransi dengan baik ketika digunakan pada regimen dosis analgesik yang umumnya dikerjakan di Neonatal Intensive Care Unit (NICU). Sehingga, acetaminophen bisa menjadi terapi farmakologi pilihan untuk tatalaksana PDA dengan hemodinamik yang signifikan, terutama karena sifat profil efek samping yang lebih menguntungkan. Beberapa pusat penelitian yang telah melakukan penelitian penggunaan acetaminophen terdiri dari perawatan awal pada PDA signifikan hemodinamik selama 24–72 jam pertama kehidupan, semua hasil penelitian positif.^(10,19,23,25)

Kesimpulan

Diantara obat yang tersedia untuk tatalaksana penutupan PDA, acetaminophen menjadi alternatif yang menjanjikan dan sebagian besar disetujui oleh peneliti. Perlu lebih banyak penelitian untuk menetapkan dosis yang lebih aman serta efektifitas penggunaannya sebagai terapi lini pertama pengobatan penutupan PDA. Hal ini didukung dengan efek samping dan toksisitas yang ditimbulkan acetaminophen lebih ringan dibandingkan obat lainnya, serta efek yang merugikan akibat penggunaan *parasetamol* cenderung bersifat sementara.

Penelitian lain diperlukan untuk mengkonfirmasi profil keamanan terapi ini, menetapkan dosis efektif terendah, dan mengevaluasi hasil jangka panjang sebelum mempertimbangkan *parasetamol* sebagai pilihan pertama yang akan diakui oleh FDA.

Persetujuan untuk Publikasi

Semua pihak telah menyetujui publikasi penelitian ini.

Konflik Kepentingan

Tidak ada konflik kepentingan dalam pelaksanaan penelitian ini.

Ucapan Terima Kasih

Terima kasih kepada dr Riny Fasli yang telah mengumpulkan referensi untuk kesempurnaan tulisan ini.

Daftar Singkatan

AUC: Area under curve
 BCB: bayi cukup bulan
 BKB: bayi kurang bulan
 CYP: cytochrome P450
 CYP2E1: cytochrome P450 2E1
 Cmaks: Concentration maximum
 COX: cyclooxygenase
 CYP2E1: cytochrome P450 2E1
 DA: duktus arteriosus
 FDA: Food and Drug Administration
 NAPQI: N-acetyl-p-benzoquinone imine
 NICU: Neonatal Intensive Care Unit
 NSAID: non-steroidal anti-inflammatory drugs
 RDS: respiratory distress syndrome
 PDA: Patent ductus arteriosus
 PG: prostaglandin
 PGG2: prostaglandin G2
 PGHS: PGH/PGS sintase
 PGH2: prostaglandin H2
 POX: peroksidase
 O2: Oksigen

Persetujuan Etik

Tulisan ini bukan suatu penelitian, kami tidak meminta persetujuan dari Panitia Etik.

Persetujuan Publikasi

Penulis memahami semua isi tulisan dan setuju untuk dilakukan publikasi

Konflik Kepentingan

Tidak ada konflik kepentingan pada tulisan ini.

Pendanaan

Pendanaan untuk tulisan ini menggunakan dana pribadi

Daftar Pustaka

1. Sari O, Nova R, Bermawi H, Bahar E, Anak BK, Sari O, et al. Perbandingan Efektifitas dan Keamanan *Paracetamol* Intravena dan Ibuprofen Oral pada Penutupan Duktus Arteriosus Persisten pada Bayi Kurang Bulan. 2015;17(4):279–84.
2. Rastogi S. Controversies in the Management of Patent Ductus Arteriosus in Preterm Journal of Neonatal Biology Controversies in the Management of Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants. 2016;(January).
3. Kliegman, Robert M., Stanton, Bonita F., Joseph, W.St Geme III., Nina FS. Nelson Text Book of Pediatrics. 20 Edition. Richard E. Behrman, editor. Philadelphia: Elsevier; 2016. 2197, Chapter 426 p.
4. Buck ML. Update on the Use of Acetaminophen for Patent Ductus Arteriosus Closure. *Pediatr Pharmacother*. 2018;24(5).
5. Bardanzellu F, Neroni P, Dessì A, Fanos V. Paracetamol in Patent Ductus Arteriosus Treatment : Efficacious and Safe ? 2017;2017.
6. Juniar I. Current Evidence in Pediatric Practices. Jakarta: FK UI; 21014. 100-109 p.
7. Loomba R, Nijhawan K. Ibuprofen Versus Indomethacin for Medical Closure of the Patent Arterial Duct : A Pooled Analysis by Route of Administration. *Cureus*. 2015;7(6).
8. Hardy A, Pharm D. Acetaminophen Use in Patent Ductus Arteriosus (PDA). 2016;1–20.
9. Abdel-hady H, Nasef N, Shabaan AE, Nour I. Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants : Do We Have the Right Answers ? *Biomed Res Int*. 2013;2013.
10. Dani C, Poggi C, Mosca F, Schena F, Lista G, Ramenghi L, et al. Efficacy and safety of intravenous paracetamol in comparison to ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants : study protocol for a randomized control trial. *Trials* [Internet]. 2016;1–13. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s13063-016-1294-4>
11. Hammerman, Cathy.,Alona Bin-Nun, Einat Markovitch, Michael S. Schimmel, Michael Kaplan and DE. Ductal Closure With Paracetamol : A Surprising New Approach to Patent Ductus Arteriosus Treatment abstract. *Pediatrics*. 2011;128, Numbe.
12. Allegaert K, Anderson B, Simons S, Overmeire B Van. Paracetamol to induce ductus arteriosus closure : is it valid ? 2013;462–6.
13. Sinha R, Negi V, Dalal SS. Brief Report » An Interesting Observation of PDA Closure with Oral Paracetamol in Preterm Neonates. 2013;2(1):30–2.
14. Maria G, Allegaert K. Clinical Pharmacology of Paracetamol in Neonates : A Review. 2015;77:24–30.
15. Oncel, Mehmet Yekta, Sadik Yurtttutan, Nurdan Uras, Nahide Altug, Ramazan Ozdemir, Sadrattin Ekmen et al. in the management of patent ibuprofen-resistant or infants An alternative drug (paracetamol) in the management of patent ductus arteriosus in ibuprofen-resistant or contraindicated preterm infants. *BMJ*. 2012;2012–3.
16. Dart ARC, Barry H. Intravenous Acetaminophen in the United States : Iatrogenic Dosing Errors. 2012;129(2):349–53.
17. Ohlsson A, Walia R, Ss S. Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm or low birth weight (or both) infants (Review). 2015;(2).
18. Ohlsson A, Ps S. Paracetamol (acetaminophen) for patent ductus arteriosus in preterm or low birth weight infants (Review) SUMMARY OF FINDINGS FOR THE MAIN COMPARISON. 2018;(4).
19. Zecca E, Romagnoli C, Carolis MP De, Costa S, Marra R, Luca D De. Does Ibuprofen Increase Neonatal Hyperbilirubinemia ? 2009;
20. Terrin G, Conte F, Oncel MY, Scipione A, Mcnamara PJ, Simons S, et al. Paracetamol for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm neonates : a systematic review and meta-analysis. 2015;
21. Yurtttutan S, Oncel MY, Uras N, Altug N, Erdev O, Dilmen U. A different first-choice drug in the medical management of patent ductus arteriosus: oral paracetamol. 2013;7058(8):825–7.
22. Dang D, Wang D, Zhang C, Zhou W, Zhou Q, Wu H. Comparison of Oral Paracetamol versus Ibuprofen in Premature Infants with Patent Ductus Arteriosus : A Randomized Controlled Trial. 2013;8(11):1–5.
23. Terrin G, Conte F, Scipione A, Bacchio E, Conti MG, Ferro R, et al. OF PEDIATRICS Efficacy of paracetamol for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm neonates. *Ital J Pediatr* [Internet]. 2014;40(1):1–4. Available from: *Italian Journal of Pediatrics*
24. 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. 2016;26(4).
25. Nadir E, Kassem E, Foldi S, Hochberg A, Feldman M. Paracetamol treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants. 2014;(April):1–2. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/jp.2014.96>