

## Laporan kasus berbasis bukti

# Efektivitas Kombinasi Parasetamol dan Ibuprofen sebagai Antipiretik pada Anak

Dimple G. Nagrani, Ari Prayitno

Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RS Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

**Latar belakang.** Beberapa tenaga medis yang menyarankan terapi kombinasi parasetamol dan ibuprofen (secara bersamaan ataupun selang-seling) untuk mengatasi demam. Terapi tersebut dapat membingungkan orangtua dan berpotensi kelebihan dosis obat, sedangkan efektivitas terapi kombinasi dibandingkan monoterapi belum diketahui.

**Tujuan.** Mengevaluasi apakah pemberian terapi kombinasi antara parasetamol dan ibuprofen lebih efektif untuk mengatasi demam pada anak dibandingkan dengan terapi tunggal.

**Metode.** Penelusuran pustaka *database* elektronik yaitu Pubmed, Cochrane, dan Highwire.

**Hasil.** Satu meta-analisis menyatakan terapi kombinasi yang diberikan secara simultan dapat menurunkan suhu  $0,27^{\circ}\text{C}$  dan  $0,7^{\circ}\text{C}$  berturut-turut pada jam pertama dan keempat dibandingkan dengan terapi tunggal, namun tidak terdapat perbedaan pada kenyamanan pasien. Terapi selang-seling dapat menurunkan suhu  $0,6^{\circ}\text{C}$  pada jam pertama dibandingkan dengan terapi tunggal dan jumlah pasien yang memiliki suhu normal pada 3 jam pasca pemberian antipiretik selang-seling lebih banyak dibandingkan dengan terapi tunggal (RR 0,25). Satu uji klinis acak terkontrol menyatakan terapi kombinasi menurunkan suhu ( $2,19 \pm 0,83$ ) $^{\circ}\text{C}$  dibandingkan dengan terapi tunggal parasetamol ( $1,48 \pm 0,94$ ) $^{\circ}\text{C}$  ataupun ibuprofen ( $1,87 \pm 0,99$ ) $^{\circ}\text{C}$ ,  $p=0,013$ .

**Kesimpulan.** Terapi antipiretik yang diberikan secara kombinasi dapat menurunkan suhu  $<1^{\circ}\text{C}$  dan dapat memberikan bebas demam yang lebih lama dibandingkan dengan terapi tunggal. Meskipun demikian, tidak ada perbedaan pada tingkat kenyamanan pasien antara cara pemberian kedua regimen terapi tersebut. **Sari Pediatri** 2015;17(2):150-4.

**Kata kunci:** demam, antipiretik, tunggal, kombinasi, anak

## Evidence based case report

# The effectiveness of the Combination of Paracetamol and Ibuprofen as Antipyretics in Children

Dimple G. Nagrani, Ari Prayitno

**Background.** Healthcare professionals often suggest combination therapy of paracetamol and ibuprofen (given simultaneously or alternatingly) to reduce fever. This regimen may cause confusion to parents and may risk in overdose, whereas the effectivity combination therapy compared to monotherapy is still unclear.

**Objectives.** To evaluate whether a combination of paracetamol and ibuprofen is more effective than monotherapy in reducing fever in children

**Methods.** Literature search using electronic database: Pubmed, Cochrane and Highwire

**Results.** One metaanalysis study stated that combination therapy given simultaneously was able reduced temperature up to  $0.27^{\circ}\text{C}$  and  $0.7^{\circ}\text{C}$  on the first and the fourth hour respectively, however there is no difference in patient's comfort scale. Alternating therapy could reduced up to  $0.6^{\circ}\text{C}$  on the first hour comparatively to monotherapy and more number of patients who are have normothermia after 3 hours of therapy (RR 0.25). One randomized controlled trial states that combination therapy reduces temperature up to ( $2.19 \pm 0.83$ ) $^{\circ}\text{C}$  when compared to paracetamol alone ( $1.48 \pm 0.94$ ) $^{\circ}\text{C}$  or ibuprofen alone ( $1.87 \pm 0.99$ ) $^{\circ}\text{C}$ ,  $p=0.013$ .

**Conclusions.** Combination antipyretic therapy is able to reduce up to  $<1^{\circ}\text{C}$  and has a longer duration of normothermia compared to monotherapy. However, there is no difference in comfort scale of patient in both administration of the regimens.

**Sari Pediatri** 2015;17(2):150-4.

**Keywords:** fever, antipyretic, mono, combination, children

---

**Alamat korespondensi:** Dr. Ari Prayitno, Sp.A. Departemen IKA FK Universitas Indonesia/ RS Dr. Cipto Mangunkusumo. JLN Diponegoro No. 71, Jakarta. Email: [ariprayitno@idai.or.id](mailto:ariprayitno@idai.or.id), [ariprayitno@plasa.com](mailto:ariprayitno@plasa.com)

Demam pada anak merupakan salah satu gejala yang sering menyebabkan kekhawatiran orangtua dan menjadi alasan dari sepertiga kunjungan anak ke dokter, walaupun diketahui bahwa suhu tinggi tidak berhubungan dengan derajat penyakit.<sup>1</sup> Parasetamol dan ibuprofen adalah antipiretik yang paling sering digunakan. “Fobia demam” sering merupakan penyebab dokter atau petugas kesehatan untuk memberikan antipiretik secara kombinasi atau *alternating* (selang-seling). Secara farmakologis, pemberian parasetamol dan ibuprofen secara bersamaan dapat ditoleransi dengan baik karena jalur metabolisme kedua obat tersebut berbeda.<sup>2</sup> Selain itu, kisaran dosis kedua antipiretik tersebut cukup lebar, sehingga dianggap aman untuk digunakan. Meskipun demikian, metode kombinasi juga dapat menyebabkan kebingungan pada orangtua dan dapat merupakan faktor risiko terhadap kejadian *overdosis*. Maka timbul pertanyaan, apakah pemberian terapi kombinasi antara parasetamol dan ibuprofen lebih efektif untuk mengatasi demam pada anak dibandingkan dengan terapi tunggal?

## Kasus

Seorang anak laki berusia 4 tahun datang ke Puskesmas dengan keluhan utama demam sejak 2 hari yang lalu. Selain demam, terdapat keluhan pilek namun tidak terdapat keluhan lainnya seperti batuk, mual, muntah ataupun diare. Pasien mengalami demam tinggi namun suhu tidak diukur oleh ibu. Ibu pasien telah memberikan obat parasetamol, namun dikatakan bahwa demam hanya turun untuk jangka waktu yang singkat kemudian kembali tinggi. Pasien tidak memiliki riwayat kejang demam sebelumnya. Dari pemeriksaan fisis pada pasien, didapatkan anak sadar dan tidak rewel, suhu 38,9°C dan sekret kekuningan pada kedua hidung pasien. Diagnosis pasien pada saat itu adalah *common cold*. Ibu pasien diberi nasehat mengenai penanganan demam, dan cara pengukuran demam. Terapi pada pasien adalah tetes hidung sodium klorida dan diminta untuk melanjutkan obat parasetamol yang dapat diberikan setiap 6 jam.

## Metode penelusuran literatur

Prosedur pencarian literatur untuk menjawab masalah adalah dengan menelusuri pustaka secara

*online* dengan menggunakan *database* elektronik (*Pubmed*, *Highwire*, dan *Cochrane*) dengan kata kunci, “*paracetamol*”, “*OR*”, “*acetaminophen*”, “*AND*”, “*ibuprofen*”, “*AND*” “*fever*”. Kriteria inklusi artikel adalah artikel hasil uji klinis acak terkontrol atau meta-analisis dengan batasan studi dilakukan pada manusia, usia 0-18 tahun, publikasi 10 tahun terakhir dan bahasa pengantar Inggris. Terdapat 2 artikel yang terdiri dari 1 uji klinis acak terkontrol dan 1 metanalisis yang meliputi 6 uji klinis acak terkontrol. Kedua artikel tersebut menjalani telaah kritis untuk menentukan apakah artikel tersebut sah, penting dan dapat diterapkan pada pasien. *Level of evidence* ditentukan berdasarkan klasifikasi yang dikeluarkan oleh *Oxford Centre for Evidence-based Medicine 2011*.

## Hasil penelusuran literatur

### I. Studi klinis acak terkontrol acak (*randomized controlled trial*) (*level of evidence II*)

Studi yang dilakukan oleh Vyas dkk<sup>3</sup> pada tahun 2014 melibatkan 99 anak berusia 6 bulan hingga 12 tahun. Kriteria inklusi adalah anak dengan suhu  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  yang diukur menggunakan termometer membran timpani. Pasien yang telah diberikan antipiretik 6 jam sebelum mengikuti studi, penyakit berat, atau pasien immunosupresi tidak diikuti pada penelitian. Studi ini menilai penurunan suhu pada 4 jam pertama pasca terapi pada 3 kelompok. Kelompok pertama (kelompok parasetamol) dengan jumlah subjek 30 orang anak diberi parasetamol 15 mg/kg. Kelompok kedua (kelompok ibuprofen), 32 anak dengan ibuprofen 10 mg/kg dan kelompok ketiga (kelompok kombinasi), 31 anak diterapi dengan parasetamol dan ibuprofen pada saat yang bersamaan.

Hasil studi didapatkan kelompok kombinasi menurunkan suhu lebih efektif yaitu  $(2,19 \pm 0,83)^{\circ}\text{C}$  dibandingkan dengan terapi tunggal parasetamol  $(1,48 \pm 0,94)^{\circ}\text{C}$  ataupun ibuprofen  $(1,87 \pm 0,99)^{\circ}\text{C}$ ,  $p=0,013$ . Terdapat perbedaan bermakna pada penurunan suhu antara kelompok kombinasi dan parasetamol ( $p=0,03$ ), namun tidak ditemukan perbedaan antara kelompok kombinasi dan ibuprofen ( $p=0,167$ ) dan antara kelompok ibuprofen dan parasetamol ( $p=0,102$ ). Pada kelompok kombinasi terjadi penurunan suhu 7,21% pada jam keempat,

sedangkan pada kelompok parasetamol dan ibuprofen didapatkan penurunan berturut-turut 1,58% dan 6,52%.

## II. Studi metanalisis (*level of evidence I*)

Wong dkk<sup>4</sup> melakukan telaah sistematis tahun 2013 pada 6 penelitian uji klinis terkontrol acak untuk mengevaluasi dampak kombinasi parasetamol dan ibuprofen (diberikan secara bersamaan ataupun selang-seling). Keluaran yang dinilai meliputi pada penurunan demam, peningkatan kenyamanan, serta mengidentifikasi efek samping dari terapi kombinasi tersebut. Diikutsertakan 915 subyek yang diberikan terapi antipiretik per-oral. Tidak dibedakan antara subyek rawat jalan dan rawat inap. Variasi dosis pada penelitian telaah sistematis ini adalah parasetamol 10–15 mg/kg/kali dan dosis ibuprofen 5–10 mg/kg/kali. Pengukuran suhu dilakukan pada aksila, membran timpani, rektal, oral dan arteri temporalis, sehingga suhu yang didefinisikan sebagai demam juga disesuaikan dengan lokasi pemeriksaan suhu. Kisaran usia pada studi ini antara 6 bulan hingga 14 tahun dan durasi pemantauan berkisar antara 2 jam hingga 10 hari.

Hasil telaah sistematis dibagi menjadi tiga yaitu,

1. Perbandingan terapi tunggal dengan terapi kombinasi secara bersamaan .  
Terapi kombinasi mampu menurunkan suhu 0,27°C dan 0,7°C pada jam pertama (163 subyek) dan keempat (196 subyek) dibandingkan dengan terapi tunggal. Selain itu, terdapat lebih banyak pasien normotermi pada 4 jam pasca antipiretik kombinasi (RR 0,08). Dari segi kenyamanan pasien, tidak didapatkan perbedaan pada terapi kombinasi maupun tunggal (156 subyek).
2. Perbandingan terapi tunggal dengan terapi selang-seling.  
Terapi selang-seling dapat menurunkan suhu 0,6°C pada jam pertama dibandingkan dengan terapi tunggal (78 subyek). Jumlah pasien normotermi pada 3 jam pertama lebih banyak pada terapi selang-seling (RR 0,25). Dari segi kenyamanan yang dinilai dengan skor, didapatkan skor yang lebih rendah pada kelompok selang-seling pada hari pertama hingga ketiga (480 subyek).

3. Perbandingan terapi kombinasi dengan terapi selang-seling.

Tidak terdapat perbedaan bermakna secara statistik pada penurunan suhu dan jumlah pasien yang masih demam pada jam 1, 4 dan ke 6 pasca terapi antipiretik (40 subyek).

## Pembahasan

Indikasi penggunaan antipiretik ditujukan untuk kenyamanan anak dan bukan hanya untuk menurunkan suhu. Penurunan suhu dapat menurunkan *insensible water loss* (IWL) yang dapat mencegah terjadinya dehidrasi. Selain itu, banyak tenaga medis yang berpendapat bahwa anak demam memiliki gangguan aktivitas, tidur dan penurunan nafsu makan.<sup>5</sup> Terdapat dua studi yang membahas kenyamanan, Sarell dkk<sup>6</sup> menggunakan skor *Noncommunicating Children's Pain Checklist* yang menurun secara bermakna pada terapi antipiretik selang-seling. Hay dkk<sup>7</sup> menilai tangisan pada pasien dan tidak didapatkan perbedaan yang bermakna. Meskipun demikian, belum banyak studi yang menilai kenyamanan anak pasca pemberian antipiretik.

Jumlah penurunan suhu pasca antipiretik bermakna secara statistik namun tidak bermakna secara klinis. Pada terapi kombinasi yang diberikan secara bersamaan maupun yang selang-seling, terdapat perbedaan <1°C pada jam pertama, keempat,<sup>3,8</sup> kelima,<sup>9</sup> hari kedua dan ketiga<sup>6</sup> dibandingkan dengan terapi parasetamol tunggal. Pada studi yang membandingkan terapi kombinasi dengan ibuprofen didapatkan perbedaan suhu hingga 1,7°C pada 4 jam pertama. Pada jam ke-5 hingga ke-6 suhu sudah mulai meningkat kembali pada pasien terapi kombinasi dan pasien dengan terapi ibuprofen.<sup>10</sup> Selain itu, lama bebas demam pada pasien yang diterapi secara kombinasi lebih lama dibandingkan dengan terapi parasetamol tunggal yaitu 55 menit – 4,4 jam. Perbedaan ini bermakna baik secara statistik dan klinis.<sup>7</sup> Pada penelitian Nabulsi dkk,<sup>11</sup> didapatkan perbedaan lama bebas demam 1,7 jam (yang bermakna secara statistik) antara terapi selang-seling dan ibuprofen tunggal. Meskipun demikian, hasil akhir studi ini tidak dapat diberlakukan untuk semua pasien rawat jalan karena subyek merupakan pasien rawat inap.

Parasetamol dan ibuprofen bekerja sebagai inhibitor sintesis prostaglandin. Dari segi farmakokinetik,

ibuprofen memiliki konsentrasi maksimal pada serum yang lebih tinggi dibandingkan dengan parasetamol (ibuprofen 26,67 ug/ml dan parasetamol 12,31 ug/ml), meskipun demikian, waktu yang dibutuhkan untuk mencapai konsentrasi maksimal lebih lama pada terapi ibuprofen (54,05 menit, parasetamol 27 menit). Dari segi farmakodinamik, waktu yang dibutuhkan untuk mencapai perbedaan suhu terbesar 183 menit pasca pemberian ibuprofen, sedangkan pada parasetamol diperlukan 133,7 menit.<sup>5</sup> Sebuah metanalisis 17 uji klinis terkontrol acak dan tersamar yang dilakukan oleh Perrott dkk,<sup>12</sup> membandingkan efektivitas penggunaan parasetamol dan ibuprofen sebagai terapi nyeri dan demam. Studi ini menyatakan bahwa ibuprofen dengan dosis 5–10 mg/kg lebih efektif dibandingkan dengan parasetamol dengan dosis 10–15 mg/kg. Namun, meta-analisis tersebut tidak menyebutkan rata-rata penurunan suhu pasca pemberian antipiretik.

Kebingungan pada orangtua sering terjadi saat disarankan oleh dokter untuk memberikan terapi antipiretik secara kombinasi. Pada studi yang dilakukan oleh Wright dkk,<sup>13</sup> orangtua memberikan dosis selang-seling tanpa konsensus tertentu, meskipun telah diinformasikan jarak waktu antar satu obat dengan yang lain adalah 4 jam, mereka memberikannya setiap 2, 3, 4, dan 6 jam. Selain itu, pemberian antipiretik secara agresif dapat meningkatkan fobia demam pada orangtua. Fobia demam terkait dengan kekhawatiran orangtua terhadap kejadian kejang demam. Pada studi acak terkontrol yang dilakukan oleh Strengell dkk<sup>14</sup> menyatakan bahwa pemberian antipiretik parasetamol, ibuprofen atau natrium diklofenak tidak efektif untuk mencegah kejang demam dan tidak efektif untuk menurunkan demam pada pasien dengan episode kejang demam yang berulang.

## Kesimpulan dan saran

Dari telaah kasus berbasis bukti ini disimpulkan bahwa kenyamanan anak merupakan tujuan utama pemberian antipiretik. Pertimbangan untung rugi pemberian terapi kombinasi dibandingkan dengan terapi tunggal adalah pertama, perbandingan efektivitas antara terapi kombinasi dan tunggal telah terbukti dapat menurunkan demam lebih cepat dan lebih lama. Kedua, pemberian terapi kombinasi maupun tunggal tidak memberikan perbedaan pada tingkat kenyamanan

an pasien. Ketiga, pemberian terapi kombinasi sebagai lini pertama tidak disarankan kecuali, kenyamanan pasien terganggu maka terapi antipiretik secara selang-seling dapat dipertimbangkan.

Untuk menilai efektivitas dan keamanan pemberian obat antipiretik kombinasi atau selang-seling dibandingkan dengan antipiretik tunggal, diperlukan penelitian lebih lanjut dengan desain uji klinis tersamar dengan jumlah sampel yang besar pasien rawat jalan dan rawat inap. Studi ini diharapkan bukan hanya menilai *onset* suhu turun, jumlah penurunan suhu dan jumlah waktu demam; namun juga tingkat kenyamanan dan keamanan pasien setelah pemberian antipiretik.

## Daftar pustaka

1. National Institute for Health and Clinical Excellence. Feverish illness in children: Assessment and initial management in children younger than 5 years. National Institute for Health and Clinical Excellence, 2013.
2. Aronoff DM, Nellson EG. Antipyretics: mechanisms of action and clinical use in fever suppression. *Am J Med* 2001;111:304-15.
3. Vyas FI, Rana DA, Patel PM, Patel VJ, Bhavsar RH. Randomized comparative trial of efficacy of paracetamol, ibuprofen and paracetamol-ibuprofen combination for treatment of febrile children. *Perspect Clin Res* 2014;5: 25-31.
4. Wong T, Stang AS, Ganshorn H, Hartling L, Maconochie IK, Thomsen AM, dkk. Combined and alternating paracetamol and ibuprofen therapy for febrile children. *Cochrane Database Syst Rev* 2013.
5. Kelly MT, Watson PD, Edge JH, Cox S, Mortensen ME. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of ibuprofen isomers and acetaminophen in febrile children. *Clin Pharmacol Ther* 1992;52:181-9.
6. Sarell EM, Wielunsky E, Cohen HA. Antipyretic treatment in young children with fever: acetaminophen, ibuprofen, or both alternating in a randomized, double-blind study. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2006;160:197-202.
7. Hay AD, Costelloe C, Redmond NM, Montgomery AA, Fletcher M, Hollinghurst S, dkk. Paracetamol plus ibuprofen for the treatment of fever in children (PITCH): randomised controlled trial. *BMJ* 2008;337:1-9.
8. Lajeunesse E, Coppens K, Hunt LP, Chinnick PJ, Davies B, Higginson IM, dkk. Randomised controlled trial of

- combined paracetamol and ibuprofen for fever. *Arch Dis Child* 2006;9:414-6.
9. Kramer LC, Richards PA, Thompson AM, Harper DP, Fairchock MP. Alternating antipyretics: Antipyretic efficacy of acetaminophen versus acetaminophen alternated with ibuprofen in children. *Clin Pediatr* 2008;47:907-11.
  10. Paul IM, Sturgis SA, Yang C, Engie L, Watts H, Berlin CM. Efficacy of standard doses of ibuprofen alone, alternating and combined with acetaminophen for the treatment of febrile children. *Clin Ther* 2010;32:433-40.
  11. Nabulsi M, Tamim H, Mahfoud Z, Itani M, Sabra R, Chamseddine F, dkk. Alternating ibuprofen and acetaminophen in the treatment of febrile children: a pilot study. *BMC Med* 2006;4:1751-4.
  12. Perrott Dam Pira T, Goodenough B, Champion GD. Efficacy and safety of acetaminophen vs ibuprofen for treating children's pain or fever: a meta-analysis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004;158:521-6.
  13. Wright AD, Liebelt EL. Alternating antipyretics for fever reduction in children: an unfounded practice passes down to parents from pediatricians. *Clin Pediatr* 2007;46:148-50.
  14. Strengell T, Uhari M, Tarkha R, Uusimaa J, Alen R, Lautla P, dkk. Antipyretic agents for preventing recurrences for febrile seizures. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2009;163:799-804.