

EFEKTIVITAS PEMBERIAN PARASETAMOL ORAL VERSUS PARASETAMOL REKTAL UNTUK ANTIPIRETIK PADA ANAK: *SYSTEMATIC REVIEW*

Sitta Hasanatin Sholihah*

PC IAI Jepara

Sekretariat : Apotek Rizky Barokah, Jalan Jepara-Bangsri KM 13 Sekuro 2/1, 08985538876

*Email: pciai_jepara@yahoo.com

INTISARI

Parasetamol tersedia dalam formulasi oral dan rektal selama beberapa dekade. Kontroversi mengenai kesesuaian formulasi dan dosis ditemukan pada penggunaan parasetamol sebagai antipiretik. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui efektivitas pemberian parasetamol oral dibandingkan dengan pemberian parasetamol rektal untuk penurunan demam (antipiretik) pada anak yang ditinjau secara sistematis. Metode penelitian dilakukan melalui penelusuran dari database PubMed, NEJM, EBSCO, ProQuest, Science Direct. Tinjauan secara sistematis dilakukan pada subjek anak berusia 3 bulan sampai dengan anak berusia 13 tahun 1 bulan yang mengalami demam dan dipilih secara acak serta *blind*. Tinjauan secara sistematis dan *systematic review* uji coba acak terkontrol dilakukan untuk mengetahui efektivitas pada pemberian parasetamol oral dibandingkan dengan pemberian parasetamol rektal. Data bersifat homogen dengan RR 0,98 (CI 95%; 0,85-1,13) sehingga efektivitas terapi pemberian parasetamol rektal dibandingkan dengan pemberian parasetamol oral tidak berbeda bermakna meskipun terdapat peluang efektivitas parasetamol oral sebesar 0,98 kali dibandingkan dengan pemberian parasetamol rektal.

Kata kunci: Anak, antipiretik, parasetamol oral, parasetamol rektal

ABSTRACT

Paracetamol is available in oral and rectal formulations for decades. Controversies regarding conformity of formulations and dosages were found in the use of paracetamol as antipyretic. The purpose of this research is to know the effectiveness of paracetamol oral administration compared to the rectal administration for the loss of fever (antipyretic) in children that is systematic review. Research was done through searches from the database PubMed, NEJM, EBSCO, ProQuest, Science Direct. Systematic review was done on the child subject that aged 3 months to 13 years old and 1 month with fever and randomized trial with blind. Trials are examined based on pre-designed inclusion criteria and exclusion criteria. Conducted systematic review and systematic review of randomized controlled trials was done to determine the effectiveness of the administration of paracetamol orally compared to the rectally. Data is homogeneous with RR 0.98 (CI 95%: 0.85-1.13). The effectiveness of the rectally compared to the oral administration of paracetamol is not significantly different in spite of the effectiveness of orally paracetamol amount of 0.98 times compared to the rectally.

Keywords: antipyretic, child, orally paracetamol, rectally paracetamol

*Corresponding author:

Nama : Sitta Hasanatin Sholihah
Institusi : PC IAI Jepara
Alamat institusi : Apotek Rizky Barokah Jl. Jepara-Bangsri KM 13 Sekuro 2/1; 08985538876
E-mail : pciai_jepara@yahoo.com

PENDAHULUAN

Orang tua yang anaknya demam sering menganggap bahwa demam merupakan penyakit yang membutuhkan perawatan, bukan sebagai gejala suatu penyakit. Dalam upaya mereka yang cemas untuk mengobati demam, orang tua menggunakan obat karena efek analgesik dan antipiretik (Nabulsi dkk., 2006). Penggunaan obat penurun demam bertujuan untuk menurunkan suhu tubuh dan membuat anak merasa lebih nyaman. Pemberian obat penurun panas diindikasikan untuk anak demam dengan suhu di atas 38 °C (pengukuran dari lipat ketiak). Dengan menurunkan suhu tubuh, maka aktivitas dan kesiagaan anak membaik, perbaikan suasana hati (*mood*) dan nafsu makan juga semakin membaik.

Demam adalah keadaan suhu tubuh di atas suhu normal, yaitu suhu tubuh di atas 38°C. Menurut *American Academy of Pediatrics* (AAP) suhu normal rektal pada anak berumur kurang dari 3 tahun sampai 38°C, suhu normal oral sampai 37,5°C. Pada anak berumur lebih dari 3 tahun, suhu oral normal sampai 37,5°C (Goldstrein dkk., 2008). Suhu tubuh adalah suhu visera, hati, otak yang dapat diukur lewat oral, rektal, dan aksila (HTIS, 2008). Cara pengukuran suhu menentukan tinggi rendahnya suhu tubuh.

Parasetamol adalah obat antipiretik dan analgesik yang paling banyak digunakan pada anak (Cormack dkk., 2006; Gabrielli dkk., 2018). Parasetamol sebagai terapi pilihan lini pertama (*first choice*) pada anak untuk pengobatan demam kurang dari 41°C dan sakit ringan sampai sedang. Parasetamol telah tersedia tanpa resep sejak tahun 1960 dan mempunyai keamanan pada penggunaan jangka pendek (Breivik, 2002; Heubi dkk., 1998). Parasetamol diakui sebagai salah satu obat yang paling umum digunakan yang merupakan golongan non-opioid (Breivik, 2002; Kaufman dkk., 2002).

Dosis parasetamol dengan pemberian rute oral dan rektal yang tercantum dalam literatur umumnya adalah sama. Kebanyakan *Pediatric Dosing Handbook* mengutip bahwa dosis standar pemberian parasetamol oral maupun rektal adalah 10-15 mg/kg diberikan setiap 4-6 jam (Dlugosz dkk., 2006; Karbasi dkk., 2010). Untuk dosis tinggi, pemberian parasetamol rektal adalah 40-45 mg/kg. Pemberian parasetamol rektal dengan dosis 10-15 mg/kg terkadang gagal mencapai kadar serum antipiretik. Oleh karena itu dosis parasetamol rektal dalam kisaran 30-45 mg/kg diperlukan untuk dapat mencapai kadar serum antipiretik (Nabulsi dkk., 2006). Dosis parasetamol pada bayi baru lahir, bayi, anak dan remaja dapat dilihat pada tabel I (Berde dan Sethna, 2002).

Parasetamol mempunyai profil efikasi yang bagus, profil reaksi obat yang merugikan sangat rendah dan sangat rendah pula potensi berbahaya dari interaksi obat-obatnya (Prescott, 2000). Parasetamol tersedia dalam formulasi oral dan rektal selama beberapa dekade. Namun, terdapat kontroversi mengenai kesesuaian formulasi ini untuk digunakan dalam beberapa keadaan, seperti pasca operasi, perawatan akut (Van Aken dkk., 2004; Nabulsi dkk., 2006; Candiotti dkk., 2010). Kontroversi mengenai kesesuaian formulasi dan dosis juga ditemukan pada penggunaan parasetamol sebagai antipiretik (Nabulsi dkk., 2006).

Penyerapan parasetamol dari rektum berlangsung lambat dan sering tidak menentu dengan variabel penyerapan. Beberapa faktor yang dapat mempengaruhi hal tersebut yaitu bioavailabilitas relatif suppositoria mungkin tergantung pada ketinggian penempatan di rektum, pH rektum, isi kubah rektal, dan aliran darah kolon. Formulasi suppositoria juga dapat mempengaruhi bioavailabilitas parasetamol dengan penyerapan dari suppositoria lipofilik yang lebih cepat dari pada suppositoria hidrofilik. Bioavailabilitas relatif parasetamol formulasi rektal dibandingkan dengan formulasi oral telah dilaporkan 0,52 (dengan rentang 0,24-0,98). Hal ini sering

mengakibatkan parasetamol serum rendah konsentrasinya (Buck, 2007; Cormack dkk., 2006; Hansen dkk., 1999).

Tabel I. Panduan Dosis Parasetamol untuk Bayi Baru Lahir, Bayi, Anak dan Remaja

Sumber	Umur	Dosis acetaminophen oral	Dosis acetaminophen rektal	Dosis maksimal per hari
Pediatric Dosage Handbook 14 th edition. Lexicomp, Inc., 2007 ⁽²⁰⁾	Jangka neonatal > 10 hari (dan sampai 90 hari)	10-15 mg/kg/dosis setiap 4-6 jam	Dosis pemberian; 30 mg/kg/dosis, kemudian 20 mg/kg/dosis setiap 6-8 jam	90 mg/kg/hari
	Bayi dan anak	10-15 mg/kg/dosis setiap 4-6 jam sesuai kebutuhan	10-20 mg/kg/dosis setiap 4-6 jam sesuai kebutuhan. Catatan: meskipun penggunaan perioperative untuk asetaminofen dosis tinggi (yaitu 25-45 mg/kg/dosis) telah diselidiki dalam beberapa studi, penggunaan rutin tetap kontroversial; dosis optimal dan frekuensi dosis untuk memastikan efektivitas dan keamanan belum ditetapkan; studi lebih lanjut diperlukan	Dosis oral; 5 dosis dalam 24 jam
	Anak \geq 12 tahun dan remaja	325-650 mg setiap 4-6 jam atau 1000 mg 3-4 kali sehari	325-650 mg setiap 4-6 jam atau 1000 mg 3-4 kali sehari	4 g/hari
Drug Handbook and Formulary 2007-2008, Toronto, Hospital for Sick Children ⁽¹⁾	Bayi baru lahir dan bayi > 38 minggu	10-15 mg/kg setiap 4-6 jam	10-15 mg/kg setiap 4-6 jam	60 mg/kg/hari *dosis pemberian tunggal rektal 30 mg/kg dapat digunakan untuk perioperatif analgesia
	Bayi dan anak	10-15 mg/kg setiap 4-6 jam	10-20 mg/kg setiap 4-6 jam	Dosis oral: 75 mg/kg/hari atau 4 g/hari untuk anak > 12 tahun Dosis rektal: 80 mg/kg/hari atau 4 g/hari untuk anak > 12 tahun *dosis pemberian tunggal rektal 40 mg/kg dapat digunakan untuk perioperatif analgesia
Morton NS. Dosing Guide for Postoperative Pain. Archives of Disease in Childhood Education and Practice. 2007 ⁽¹⁷⁾	0-3 bulan	20 mg/kg untuk setiap 8 jam	30 mg/kg loading dose; kemudian 20 mg/kg sampai setiap 12 jam	60 mg/kg/hari untuk durasi maksimum 48 jam
	>3 bulan	20 mg/kg loading dose; kemudian 15 mg/kg sampai setiap 4 jam	40 loading dose mg/kg; kemudian 20 mg/kg sampai setiap 6 jam	90 mg/kg/hari untuk durasi maksimum 72 jam
Walker P. Acetaminophen dosing recommendations. Journal of Pharmacy Practice 2003 ⁽²²⁾	Bayi < 10 hari	10-15 mg/kg setiap 6-8 jam	20 – 30 mg/kg setiap 6-8 jam	60 mg/kg/hari untuk dosis oral hanya
	Bayi > 10 hari	10-15 mg/kg setiap 6-8 jam	20 – 30 mg/kg setiap 6-8 jam	90 mg/kg/hari untuk dosis oral hanya
	Anak < 60 kg	10-15 mg/kg setiap 4-6 jam	Tidak disediakan dosis rektal	100 mg/kg/hari hingga 2,6 g/hari; tidak melebihi 5 dosis dalam 24 jam
	Anak \geq 60 kg	650-1000 mg setiap 4-6 jam	Tidak disediakan dosis rektal	4 g/hari
British Association for Emergency Medicine. Guideline for the Management of Pain in Children. 2004 ⁽⁷⁾	Anak-anak dengan nyeri akut	20 mg/kg loading dosis, kemudian 15 mg/kg setiap 4-6 jam	20 mg/kg loading dosis, kemudian 15 mg/kg setiap 4-6 jam	Tidak ditentukan

Efektivitas Pemberian Parasetamol Oral Versus Parasetamol Rektal Untuk Antipiretik Pada Anak : Systematic Review (Sitta Hasanatin Sholihah)

Tabel I. (Lanjutan) Panduan Dosis Parasetamol untuk Bayi Baru Lahir, Bayi, Anak dan Remaja

Sumber	Umur	Dosis acetaminophen oral	Dosis acetaminophen rektal	Dosis maksimal per hari
Anand KJS. Consensus statement for the prevention and management of pain in the newborn. International Evidence-Based Group for Neonatal Pain, 2001 ⁽⁴⁾	Bayi < 10 hari	10 – 15 mg/kg (tidak ada interval yang ditentukan – Lihat dosis maks)	20-30 mg/kg	60 mg/kg/hari
	Bayi ≥ 10 hari	10 – 15 mg/kg (tidak ada interval yang ditentukan – Lihat dosis maks)	20-30 mg/kg	60 mg/kg/hari
Berde CB. Oral dosage guideline for commonly used non-opioid analgesic. New England Journal of Medicine, 2002 ⁽³⁾	Bayi dan bayi baru lahir	10-15 mg/kg setiap 4 jam	Tidak disediakan	60 mg/kg untuk jangka bayi baru lahir
	Anak-anak < 60 kg	10-15 mg/kg setiap 4 jam	35-45 loading dose mg/kg diikuti oleh 20 mg/kg setiap 6 – 8 jam	100 mg/kg
	Anak-anak ≥ 60 kg	10-15 mg/kg setiap 4 jam	Tidak disediakan	4 g/hari

Nabulsi dkk. (2006) telah melakukan percobaan acak terkontrol yang meneliti tentang keefektifan antipiretik parasetamol rektal dibandingkan dengan oral yang masih kontroversi. Sementara itu, penelitian Goldstrein dkk. (2008) menyatakan bahwa parasetamol rektal lebih efektif menurunkan demam daripada parasetamol oral. Mengingat hasil yang kontroversi tersebut, maka dari itu dilakukan penelitian untuk membandingkan efektivitas penurunan demam antara pemberian parasetamol oral versus parasetamol rektal dengan tinjauan sistematis.

METODE PENELITIAN

Kriteria inklusi dalam telaah sistematis ini adalah penelitian uji acak dengan *blind* melalui penelusuran dari *database* PubMed, NEJM, EBSCO, ProQuest, Science Direct. Subjek penelitian adalah anak berusia 3 bulan sampai dengan 13 tahun 1 bulan yang mengalami demam dan dilakukan intervensi, yaitu pemberian obat penurun demam parasetamol baik secara per oral (po) maupun secara per rektal (pr).

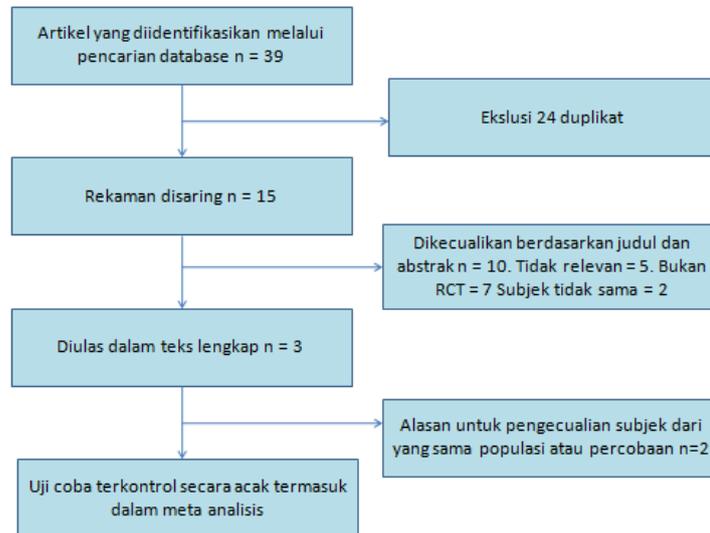
Kata kunci yang digunakan dalam penelusuran *database* adalah parasetamol, oral, rektal, *effectiveness* dengan menggunakan batasan bahasa pengantar yaitu Bahasa Inggris, publikasi literatur dalam rentang waktu 13 tahun terakhir, serta penelitian dengan uji coba klinis, telaah meta analisis, *randomise control trial*, dan prospektif. Berdasarkan metode penelusuran dengan kriteria di atas, didapatkan hanya empat artikel yang relevan dengan masalah, sedangkan untuk *Level of Evidence* (LoE) ditentukan berdasarkan klasifikasi yang dikeluarkan oleh *Oxford Centre for Evidence-Based Medicine*. Artikel yang terpilih adalah penelitian dengan telaah meta analisis, *randomise control trial*.

Data pada studi yang didapatkan dalam penelusuran ini, dihitung score JADAD untuk melihat kualitas metodologi artikel tersebut yang dapat dianalisis lebih lanjut sebagai *systematic review* menggunakan perangkat lunak RevMan versi 5.3. Ke dalam perangkat lunak tersebut dapat dimasukkan data untuk *forest plot* yang digunakan untuk membandingkan efektivitas pemberian parasetamol secara oral maupun rektal.

Rasio Relatif (RR) efektivitas dihitung dan 95% CI ditentukan. Heterogenitas (I²) dinilai antar studi dengan menggunakan Chi-kuadrat (X²) uji bila nilai p kurang dari 0,05. Model efek acak digunakan untuk mengumpulkan data jika heterogenitas (I²) ada (≥ 50%). Namun, model efek tetap digunakan untuk pengumpulan data jika heterogenitas (I²) tidak ada (<50%). Perbedaan antar *treatment* dianggap signifikan pada p < 0,05.

Luaran primer yang dinilai adalah jumlah subjek yang mengalami demam kemudian diberikan parasetamol kemudian dipantau penurunan demamnya dengan cara mengukur suhu badan subjek setelah 1 jam diberikan parasetamol. Luaran sekunder yaitu waktu yang dibutuhkan untuk

menurunkan demam pertama kali sampai diberikan pemberian obat antipiretik pada saat di rumah sakit. Data pada penelitian ini diambil dan diolah dari tiga artikel uji klinis yang membandingkan efektivitas pemberian parasetamol oral dibandingkan dengan pemberian parasetamol rektal untuk penurunan demam pada anak-anak. Diagram penelusuran *database* dapat dilihat pada gambar 1.



Gambar 1. Diagram penelusuran *database*

HASIL DAN PEMBAHASAN

Penelusuran pertama berhasil diperoleh 39 judul dari skrining *database* PubMed, NEJM, EBSCO, ProQuest, Science Direct. Sebanyak 24 judul termasuk kriteria eksklusi karena judul dan abstrak tidak relevan dengan topik, tidak *full text*, merupakan opini, artikel berbayar dan tidak bisa diunduh. Sebanyak 8 judul memenuhi kriteria inklusi yaitu penelitian RCT (*Randomize Controlled Trial*) yang kemudian termasuk kriteria eksklusi lagi sebanyak 5 judul karena tidak membandingkan efektivitas parasetamol oral dan parasetamol rektal. Tiga judul yang tersisa ditetapkan sebagai artikel yang akan dilakukan review. Data karakteristik artikel yang digunakan dapat dilihat pada tabel II.

Tabel II. Data Karakteristik Artikel yang Digunakan

Karakteristik Studi	Goldstein dkk., 2008	Nabulsi dkk., 2006	Karbasi dkk, 2010
Jenis studi	Meta Analisis	RCT	Prospektif randomized
Jenis terapi	Antipiretik	Antipiretik	Antipiretik
Jumlah sampel:	165	34	60
a. Oral	61	16	30
b. Rektal	104	18	30
Kontrol	Parasetamol oral	Parasetamol oral	Parasetamol oral
Perlakuan	Parasetamol rektal	Parasetamol rektal	Parasetamol rektal
Lama terapi		5-10 hari	
Umur pasien	3 bulan – 13 tahun	6 bulan – 13 tahun 1 bulan	6 bulan – 6 tahun
Tempat	Inggris	Amerika	Iraq
<i>Outcome</i>	Penurunan demam	Penurunan demam	Penurunan demam

Artikel yang telah dimasukkan dalam sistem dinilai kualitas metodologinya dengan skor JADAD. Hasil penilaian kualitas artikel dengan menggunakan skor JADAD pada artikel yang didapatkan dalam penelitian ini dapat dilihat pada tabel III.

Tabel III. Penilaian Skor JADAD

Kriteria	Goldstein dkk. (2008)	Nabulsi dkk. (2006)	Karbasi dkk. (2010)
Apakah dilakukan randomisasi?	1	1	1
Apakah metode randomisasi disebutkan dengan jelas?	1	1	
Apakah penelitian buta ganda?		1	
Apakah metode pembutaan disebutkan dengan jelas?	1	1	1
Apakah terdapat penjelasan tentang drop out?	1	1	1
Total skor	4	5	3

Penilaian skor JADAD bertujuan untuk melihat kualitas metodologi yaitu antara nol (sangat buruk) sampai lima (ketat). Untuk dapat dilakukan analisis *systematic review*, skor JADAD minimal adalah 3. Dari hasil skor JADAD yang dilakukan diperoleh masing-masing skor yaitu pada penelitian Goldstein dkk. (2008) diperoleh skor 4, Nabulsi dkk. (2006) diperoleh skor 5, dan Karbasi dkk. (2010) diperoleh skor 3 sehingga ketiganya dapat dianalisis lebih lanjut dalam *systematic review*.

Goldstein dkk. (2008) melakukan penelitian sejak Oktober 2007 untuk studi membandingkan pemberian parasetamol oral dan rektal. *Database* yang dicari melalui elektronik oleh seorang apoteker (M. Berlin) berasal dari *database*: MEDLINE (1966 hingga Oktober 2007), PubMed (1950 hingga Oktober 2007), Cochrane *database* tinjauan sistematis (2007) dan farmakologis utama *textbooks*. Kata kunci adalah parasetamol, pemberian obat, rute, bentuk sediaan, perubahan suhu tubuh, analgesik, rasa sakit, dan pengukuran rasa sakit (dalam Bahasa Inggris). Referensi buku teks seperti ulasan diidentifikasi oleh strategi pencarian ini, telah dicari secara manual. Semua aspek dianalisis, termasuk penurunan demam 1-3 jam setelah pemberian parasetamol sampai suhu maksimal hingga pengurangan demam 1°C. Tidak ditemukan perbedaan yang signifikan antara pemberian parasetamol oral dan rektal.

Penelitian Nabulsi dkk. (2006) menjelaskan bahwa hasil yang didapatkan tidak ada perbedaan signifikan dalam efektivitas antipiretik antara parasetamol oral maupun rektal. Pada hasil penelitian didapatkan *Mean* (95% CI) penurunan maksimum suhu adalah 1,6 (1,30-2,0) °C pada kelompok dosis parasetamol rektal dan 1,7 (1,2-2,2) °C pada kelompok parasetamol oral. Suhu untuk pengurangan demam setidaknya 1°C. Penelitian Karbasi dkk. (2010) menjelaskan bahwa pemberian parasetamol oral dan rektal tidak ada perbedaan signifikan dalam efektivitas antipiretik. Penurunan demam pada pemberian parasetamol oral maupun rektal terdapat pengurangan demam 1°C selama satu jam setelah pemberian parasetamol. Hasil *systematic review* dengan perangkat lunak RevMan versi 5.3 yang digunakan untuk membandingkan efektivitas pemberian parasetamol secara oral maupun rektal dapat dilihat pada Gambar 2.

Studi	Rektal		Oral		Risk Ratio M-H, Fixed, 95% 95%	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI
	Kejadian	Total	Kejadian	Total		
Goldstein dkk.	63	79	61	76	69,7%	0,99 (0,85; 1,16)
Karbasi dkk.	12	27	12	26	13,7%	0,96 (0,53; 1,74)
Nabulsi dkk.	15	18	14	16	16,6%	0,95(0,72; 1,26)
Total (95% CI)		124		118	100%	0,98 (0,85; 1,13)
Total kejadian	90		87			
Heterogenitas $\text{Chi}^2 = 0,07$; $\text{df} = 2$ ($P = 0,96$); $I^2 = 0\%$						
Tes untuk semua efek: $Z = 0,24$ ($P = 0,81$)						

Gambar 2. Efektivitas parasetamol oral versus parasetamol rektal

Pada Gambar 2 dapat dilihat keseluruhan data bersifat homogen dengan RR 0,98 (CI 95%: 0,85-1,13) sehingga efektivitas terapi pemberian parasetamol rektal dibandingkan dengan oral tidak berbeda bermakna meskipun terdapat peluang efektivitas parasetamol oral sebesar 0,98 kali dibandingkan dengan pemberian parasetamol rektal. Analisis statistik pada *systematic review* ini dilakukan secara deskriptif, yaitu kelompok usia anak menerima sesuai masing-masing pengobatannya, jumlah anak yang berhasil turun demamnya, waktu untuk kontrol penurunan demamnya setelah pemberian antipiretik. Penelusuran literatur dilakukan secara *online*, menggunakan pencarian *database* PubMed, NEJM, EBSCO, ProQuest, Science Direct. Namun, artikel hanya ditemukan pada *database* PubMed, Science Direct.

Parasetamol paling banyak digunakan dan dianjurkan dalam pengobatan anak-anak. Efektivitas antipiretik komparatif parasetamol pemberian secara per oral dan per rektal masih dalam kontroversi dan belum bisa terselesaikan. Studi penelitian telah dilaporkan adalah bahwa yang paling baik memberikan efek antipiretik adalah pemberian parasetamol secara per oral (Nabulsi dkk., 2006). Namun hasil penelitian dari tiga artikel yang telah dianalisis memberikan hasil bahwa efektivitas pemberian parasetamol oral versus rektal adalah tidak ada perbedaan signifikan antara keduanya. Oleh karena itu, penelitian ini menyimpulkan bahwa pemberian parasetamol oral maupun rektal mempunyai efektivitas yang sama.

KESIMPULAN

Hasil dari *systemic review* pada tiga jurnal terapi parasetamol oral versus rektal terhadap penurunan demam pada anak-anak menyimpulkan bahwa tidak ada perbedaan yang bermakna, meskipun terdapat peluang efektivitas parasetamol oral sebesar 0,98 kali dibandingkan dengan pemberian parasetamol rektal. Efektifitas terapi antara parasetamol oral maupun rektal adalah sama.

UCAPAN TERIMA KASIH

Terima kasih kepada PC IAI Jepara yang telah memberikan dukungan dalam penyusunan *systematic review* ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Berde, CB & Sethna, NF., 2002, Analgesics for the Treatment of Pain in Children, *N. Engl. J. Med.*, **347**(14), 1.094-1.103
- Buck, M.L., 2007, *Perioperative Use of High-Dose Rectal Paracetamol*. In: Medscape [database online]. New York: WebMED; Tersedia di <http://www.medscape.com> (diakses pada tanggal 16 Mai 2008)
- Breivik, H., 2002, *Postoperative Pain: towards Optimal Pharmacological and Epidural Analgesia* In: Giamberardino M.A (Ed.) Pain 2002, An Updated Review: Refresher Course Syllabus, Seattle (WA): IASP Press., hal. 337-349
- Candiotti, K.A., Bergese, S.D., Viscusi, E.R., Singla, S.K., Royal, M.A. and Singla, N.K., 2010, Safety of Multiple-Dose Intravenous Paracetamol in Adult Inpatients, *Pain Med.*, **11**(12), 1.841–1.848. doi: 10.1111/j.1526-4637.2010.00991.x.
- Cormack, C.R., Sudan, S., Addison, R., Keating, J., Sherwood, R.A. & Ashley, E.M., 2006, The Pharmacokinetics of a Single Rectal Dose of Paracetamol (40 mg.kg⁻¹) in Children with Liver Disease, *Paediatr. Anaesth.*, **16**(4), 417-423
- Dlugosz, C.K., Chater, R.W. and Engle, J.P., 2006, Appropriate Use of Nonprescription Analgesics in Pediatric Patients, *J. Pediatr. Health Care*, **20**(5), 316-325
- Gabrielli, S., Langlois, A. and Ben-Shoshan, M., 2018, Prevalence of Hypersensitivity Reactions in Children Associated with Paracetamol: A Systematic Review and Meta-Analysis, *Int. Arch. Allergy Immunol.*, **176**, 106-114
- Goldstein, L.H., Berlin, M., Berkovitch, M. & Kozer, E., 2008, Effectiveness of Oral vs Rectal Paracetamol A Meta-Analysis, *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.*, **162**(11),1.042-1.046
- Hansen, T.G., O'Brien, K., Morton, N.S. & Rasmussen, S.N., 1999, Plasma Paracetamol Concentrations and Pharmacokinetics Following Rectal Administration in Neonates and Young Infants, *Acta. Anaesthesiol Scand.*, **43**(8), 855-859
- HTIS, 2008, *Dosing Recommendations for Paracetamol in Pediatrics: Guidelines and a Clinical Review*, tersedia di <https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/htis/Dosing%20Recommendations%20for%20Acetaminophen%20in%20Pediatrics%20Clinical%20Review%20and%20Guidelines.pdf> (diakses pada Juni 2020)
- Heubi, J.E., Barbacci, M.B. and Zimmerman, H.J., 1998, Therapeutic Misadventures with Paracetamol: Hepatotoxicity after Multiple Doses in Children. *J Pediatr*, **132**(1), 22-27
- Karbasi, S.A., Mosadegh, M.M., and Golestan, M., 2010, Comparison of Antipyretic Effectiveness of Equal Doses of Rectal and Oral Paracetamol in Children, *Jornal de Pediatria*, **228**(10), 0021-7557
- Kaufman, D.W., Kelly, J.P., Rosenberg, L., Anderson, T.E. and Mitchell, A.A., 2002, Recent Patterns of Medication Use in the Ambulatory Adult Population of the United States: the Slone survey, *JAMA*, **287**(3), 337-344
- Nabulsi, M., Tamim, H., Sabra, R., Mahfoud., Z., Malaeb, S., Fakh, H. and Mikati, M., 2006, Equal Antipyretic Effectiveness of Oral and Rectal Paracetamol: A Randomized Controlled Trial [ISRCTN11886401], *BMC Pediatrics*, **5**, 35
- Prescott L.F., 2000, Paracetamol: Past, Present, and Future, *Am. J. Ther.*, **7**(2), 143–147
- Van Aken, H., Thys, L., Veekman, L. and Buerkle, H., 2004, Assessing Analgesia in Single and Repeated Administrations of Propacetamol for Postoperative Pain: Comparison with Morphine after Dental Surgery, *Anesth. Analg.*, **98**(1), 159–165