

**META-ANALISIS DAN SYSTEMATIC REVIEW: PENGARUH ANTIBIOTIK PROFILAKSIS PADA TERJADINYA SURGICAL SITE INFECTION PADA PASIEN KOLELITIASIS PASCA LAPAROSKOPI KOLESISTEKTOMI**

Theresia Yulia Manibuy<sup>1\*</sup>, Nataniel Tandirogang<sup>2</sup>, Khemasili Kosala<sup>3</sup>, Mona Zubaidah<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Program Studi Kedokteran, Fakultas Kedokteran Universitas Mulawarman

<sup>2</sup>Laboratorium Ilmu Mikrobiologi, Fakultas Kedokteran Universitas Mulawarman

<sup>3</sup>Laboratorium Ilmu Farmakologi, Fakultas Kedokteran Universitas Mulawarman

<sup>4</sup>Laboratorium Ilmu Parasitologi, Fakultas Kedokteran Universitas Mulawarman

\*Email: [theresiaym4198@gmail.com](mailto:theresiaym4198@gmail.com)

Dikirim : 14 Oktober 2021

Diterima : 22 Maret 2022

Diterbitkan : 30 Maret 2022

**ABSTRACT**

*Cholelithiasis is a gastrointestinal disease commonly found in doctors' daily medical practice. It has occurred in 20 to 25 million people, representing 10-15% of adults in United States of America. The treatment of cholelithiasis consists of two methods, i.e., surgical method and non-surgical method. Laparoscopic cholecystectomy is a surgical method and the standard treatment in symptomatic cholelithiasis. Surgical site infection is an infection that may occur in patients undergoing surgery. One way to prevent surgical site infection after laparoscopic cholecystectomy is using antibiotics as prophylaxis. This meta-analysis aims to depict the statistical data on the influence of prophylactic antibiotics towards the occurrence of surgical site infection in patients with cholelithiasis after laparoscopic cholecystectomy. Journals that were analyzed were journals in English obtained through online database, e.g., Google Scholar, PubMed, and Springer within 2001- 2021 publication period. From the search result, 7,215 journals have been found that after getting critical review, 7 of them were selected. The method of analysis employed in this research was fixed effects model, and the data were analyzed using comprehensive meta-analysis software v3 trial. The result showed that the score of summary effect RR = 1.082 with significance test of p-value of 0.786 ( $p > 0.05$  with 95% confidence interval). Thus, this research concludes that prophylactic antibiotics treatment has no significant influence towards the occurrence of surgical site infection in patients with cholelithiasis after laparoscopic cholecystectomy.*

**Keywords:** Cholelithiasis, Prophylactic Antibiotics, Laparoscopic Cholecystectomy, Surgical Site Infection, Meta-Analysis.

## PENDAHULUAN

Kolelitiasis adalah salah satu penyakit gastrointestinal yang sering terjadi dalam praktik sehari-hari. (Nurman, 2012) 20-25 juta orang di Amerika yang mewakili 10-15% populasi orang dewasa mengalami kolelitiasis (Stinton et al., 2010) Gold standar penanganan kolelitiasis ialah laparoskopi kolesistektomi. (Agresta et al., 2015)

Data terbaru WHO menunjukkan *surgical site infection* (SSI) merupakan jenis terbanyak dari *health care-associated infection* di negara berpenghasilan rendah dan menengah, memengaruhi sepertiga dari pasien yang menjalani prosedur bedah.(WHO, 2018)

Antibiotik profilaksis diberikan untuk mencegah terjadinya SSI pasca pembedahan, pemberian antibiotik profilaksis yang tepat dapat mengurangi risiko infeksi sedangkan penggunaan antibiotik yang tidak tepat dapat meningkatkan angka resistensi antibiotik.(Munckhof, 2005) Pemberian profilaksis antibiotik untuk mencegah terjadinya SSI pasca laparoskopi kolesistektomi telah menjadi perdebatan.(SAGES, 2010) Pentingnya dilakukan metaanalisis ini ialah agar mengurangi penggunaan antibiotik profilaksis yang tidak bijak sehingga dapat mencegah terjadinya resistensi antibiotik.

Penelitian ini menyajikan tinjauan literatur studi terkait pengaruh pemberian antibiotik profilaksis terhadap angka terjadinya SSI pasca laparoskopi kolesistektomi pada pasien kolelitiasis.

## METODE PENELITIAN

Penelitian ini menggunakan meta-analisis untuk menguji studi terkait pengaruh pemberian antibiotik profilaksis terhadap SSI pada pasien kolelitiasis pasca laparoskopi kolesistektomi dengan waktu penelitian tahun 2009 sampai dengan 2020.

Sumber data merupakan data primer dari suatu literatur dalam bentuk jurnal yang didapatkan dengan penelusuran literatur melalui database seperti *google scholar*, *pubmed*, dan *springer*. Dengan kata kunci “Cholelithiasis AND Laparoscopic Cholecystectomy AND Antibiotic Prophylaxis”. Batasan penelitian yang dipublikasi dari tahun 2001-2021. Artikel yang digunakan ialah artikel berbahasa Inggris. Setelah didapatkan beberapa artikel selanjutnya dilakukan seleksi artikel. Seleksi pertama dilakukan dengan menyeleksi judul, kemudian abstrak dan terakhir dari isi jurnal. Seleksi jurnal dilakukan dengan

menggunakan aplikasi berbasis *web covidence*. Seleksi dilakukan sesuai dengan strategi *Population, Intervention, Comparator, and Outcomes* (PICO) dan kriteria inklusi yang telah ditetapkan.

Kriteria PICO yang digunakan ialah *population*, pasien kolelitiasis yang menjalani laparoskopi kolesistektomi, *Intervention* berupa pemberian antibiotik profilaksis, *comparator* adalah placebo atau tidak diberikan antibiotik apapun dengan *outcomes* berupa kejadian komplikasi infeksi daerah operasi.

Kriteria inklusi yang digunakan ialah studi yang digunakan ialah (1) studi dengan desain *randomized controlled trial*, (2) penelitian merupakan penelitian kuantitatif, (3) subjek penelitian ialah pasien kolelitiasis yang menjalani laparoskopi kolesistektomi dan diberikan antibiotik profilaksis, (4) literatur yang dipublikasi dalam rentang tahun 2001-2021.

Kriteria eksklusi bagi suatu literatur yang tidak memenuhi syarat digunakan dalam penelitian adalah (1) studi yang berupa sistematik review atau metaanalisis, (2) subjek penelitian selain pasien kolelitiasis, (3) penelitian dengan *comparator* selain *placebo* atau non-antibiotik, (4) jurnal yang tidak memiliki akses *fulltext*, dan (5) tidak memiliki nilai statistik yang dapat dianalisis.

*Effect size* dalam penelitian ini berupa *Risk Ratio* (RR) yaitu risiko terjadinya SSI pada kelompok studi yang diberikan antibiotik profilaksis dan kelompok kontrol yang diberikan placebo atau tidak diberikan antibiotik profilaksis yang didasarkan pada data asli yang disediakan dalam masing-masing penelitian yang digunakan dalam metaanalisis ini.

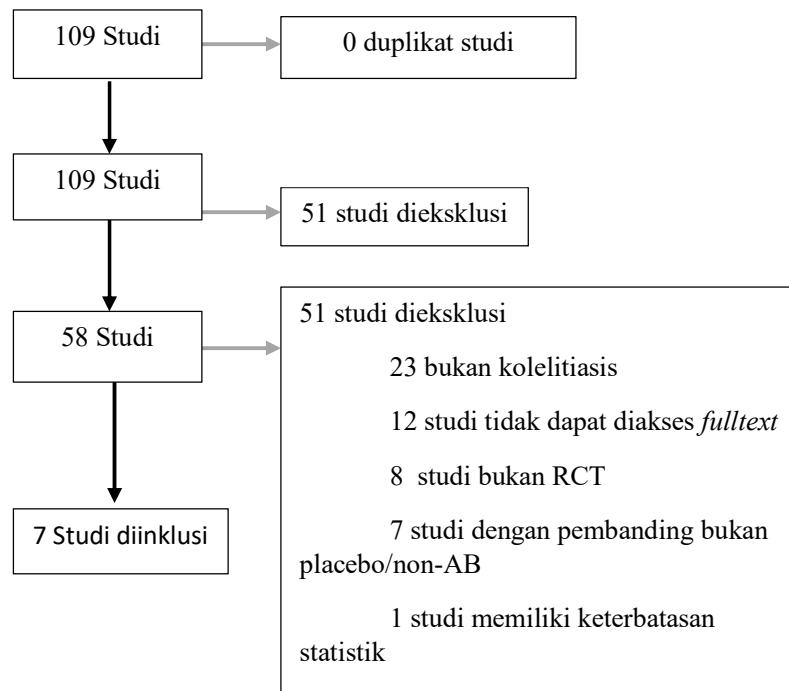
Analisa data dilakukan dengan menggunakan *software comprehensive metaanalysis versi 3 trial* dengan menghitung nilai *effect size*, bobot, heterogenitas dan *summary effect*. Analisis data yang dapat digunakan dalam penelitian metaanalisis yaitu *random effect model* dan *fixed effect model*. Dalam penelitian ini analisa data yang digunakan ialah *fixed effect model* yang ditentukan dengan melihat hasil dari uji heterogenitas.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Berdasarkan kata kunci “Cholelithiasis AND Laparoscopic Cholecystectomy AND Antibiotic Prophylaxis” yang dipublikasi tahun 2001-2021 didapatkan sebanyak 7.215 studi yang diseleksi secara manual melalui judul penelitian. Didapatkan 109 studi yang

selanjutnya dimasukkan ke dalam aplikasi berbasis web *covidence*, suatu *systematic review manager* yang akan membantu dalam melakukan *screening* dan membuat PRISMA.

Selanjutnya, 109 studi yang telah diinput ke dalam *covidence* ditelusuri ada tidaknya duplikasi studi dan tidak ditemukan adanya duplikasi studi. Kemudian diseleksi melalui abstrak, didapatkan sebanyak 58 studi yang sesuai. Dari 58 studi tersebut dilakukan seleksi *fulltext*, sebanyak 51 studi dieksklusi sehingga didapatkan sebanyak 7 studi yang memenuhi syarat untuk digunakan dalam penelitian meta-analisis ini. Untuk gambaran seleksi studi dapat dilihat pada gambar 1.



Gambar 1 Flow Chart Penelusuran Jurnal

Tabel 1 Karakteristik Studi Masing-Masing Penelitian

No	Peneliti	Judul	Tahun	Total Sampel	SSI/Tot al Kel. Studi	SSI/Tot al Kel. Kontrol	Antibiotik Profilaksis/ Kontrol
1	Uludag <i>et al.</i> ,	The Role of Prophylactic Antibiotics in Elective Laparoscopic Cholecystectomy	2009	144 (68/76)	3/68	2/76	Cefazolin 1g IV/ Placebo
2	Kumar <i>et al.</i> ,	Antibiotic Prophylaxis In Low Risk Patients Undergoing Laparoscopic Cholecystectomy	2011	98 (50/48)	3/50	3/48	Ceftriaxone 1g IV/Isotonic sodium chloride solution IV
3	Turk <i>et al.</i> ,	Effect of Cefazolin Prophylaxis on Postoperative Infectious Complications in Elective Laparoscopic Cholecystectomy: A Prospective Randomized Study	2013	547 (278/269)	4/278	2/269	Cefazolin 1g/10 mL of Isotonic sodium chloride solution
4	Sharma & Shah,	Prophylactic Antibiotics in Elective Laparoscopic Cholecystectomy is it Necessary?	2018	150 (75/75)	2/75	3/75	Ceftriaxone 1g IV / non-antibiotic
5	Shaikh <i>et al.</i> ,	Prophylactic Antibiotics; Role Still To Be Defined in Elective Laparoscopic	2019	150 (77/73)	5/77	6/73	Ceftriaxone 1g / non-antibiotic

No	Peneliti	Judul	Tahun	Total Sampel	SSI/Tot al Kel.	SSI/Tot al Kel.	Antibiotik Profilaksis/ Kontrol
Cholecystectomy							
6	Guler <i>et al.</i> ,	The effect of antibiotic prophylaxis on wound infection after laparoscopic cholecystectomy: A randomized clinical trial	2019	206 (111/95)	5/111	4/95	Cefazolin 1g IV/non-antibiotic
7	Verma <i>et al.</i> ,	A Prospective Study: Role of Prophylactic Antibiotic Versus no Antibiotics in Elective Laparoscopic Cholecystectomy	2020	100 (50/50)	3/50	2/50	Antibiotic Prophylaxis / non-antibiotic

Sebanyak 7 artikel penelitian dimasukkan ke dalam penelitian meta-analisis pengaruh pemberian antibioftik profilaksis terhadap SSI pada pasien kolesistektomi. Penelitian-penelitian tersebut secara keseluruhan melibatkan sebanyak 1.395 subjek penelitian dengan total kelompok studi 709 subjek dan total kelompok kontrol 686 subjek.

Subjek penelitian pada masing-masing penelitian ialah pasien dengan risiko rendah infeksi yaitu pasien yang tidak termasuk dalam kriteria *high risk* (memiliki komorbid seperti diabetes, riwayat kolik akut dalam 30 hari sebelum operasi, komplikasi kolesistitis seperti kolesistitis akut, atau kolangitis).(SAGES, 2010)

Metode analisa data yang digunakan dalam metaanalisis dapat dilihat dari uji heterogenitas, dimana uji heterogenitas dilakukan untuk mengetahui ES masing-masing studi yang bersifat homogen atau heterogen.

Uji heterogenitas dapat dilihat dari nilai Q, P,  $I^2$ , dan  $T^2$ . Hasil uji heterogenitas didapatkan hasil data yang dianalisis bersifat homogen sehingga digunakan analisis *fixed effect* model. Data hasil uji heterogenitas dapat dilihat pada tabel 2.

Tabel 2: Uji Heterogenitas

Q-Value	Df	P-Value	I-Squared	Tau-Squared
1,433	6	0,964	0,000	0,000

Nilai  $Q < df$  maka dapat dikatakan bahwa variabilitas yang terjadi pada semua penelitian hanya disebabkan oleh sampling error dan menerima asumsi homogenitas.(Retnawati et al., 2018) Dimana dari hasil ini nilai  $Q < df$  ( $1,433 < 6$ ) maka diasumsikan bahwa variabilitas yang terjadi karena sampling error dan data penelitian bersifat homogen.

Nilai P menunjukkan heterogenitas. Jika  $p\text{-value} < \alpha$  maka menerima asumsi heterogenitas(Retnawati et al., 2018), dimana didapatkan hasil  $P>0,05$  yaitu 0,964 sehingga menerima asumsi homogenitas.

$T^2$  merupakan estimasi varians dari *observed effect*, dimana jika  $T^2 > 0$  atau  $T > 0$  maka hipotesis homogenitas ditolak (Retnawati et al., 2018), dimana hasil yang didapatkan dalam penelitian ini ialah  $T^2 = 0$  atau  $T = 0$  maka asumsi homogenitas diterima.

$I^2$  merupakan rasio dari heterogenitas sebenarnya terhadap varian total dari efek yang diamati. Nilai  $I^2$  yang semakin mendekati 100% menunjukkan ES antar studi semakin heterogen (Retnawati et al., 2018). Dimana didapatkan hasil 0,000 maka dapat disimpulkan bahwa ES antar studi bersifat homogen.

Dari hasil uji heterogenitas di atas maka dapat disimpulkan bahwa *effect size* dari masing-masing studi yang digunakan bersifat homogen sehingga model analisis yang digunakan untuk menentukan *summary effect* atau ES agregasi ialah *fixed effect model*

Tabel 3: *Summary effect* dan tes signifikan

	N	Summary Effect	Batas bawah	Batas atas	Nilai Z	Nilai P
Fixed effect	7	1,082	0,614	1,907	0,271	0,786

Dari ketujuh penelitian tersebut didapatkan nilai summary effect RR 1,082 dengan interval kepercayaan 95% dengan batas bawah-batas atas antara 0,614-1,907.

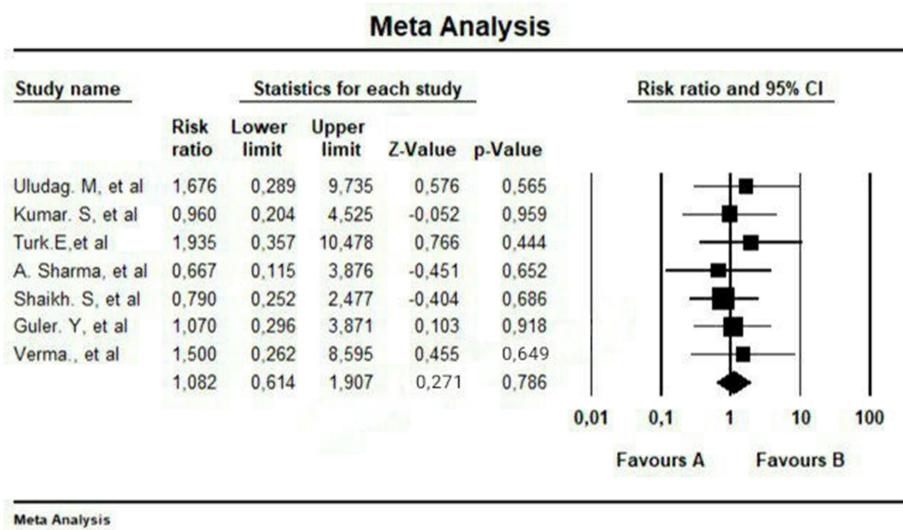
Hasil tes signifikan dinilai dari nilai P dimana H<sub>0</sub> ditolak apabila P<0,05. Hasil didapatkan P>0,05 (interval kepercayaan 95%) yaitu 0,786 sehingga dapat disimpulkan bahwa H<sub>0</sub> diterima, dengan kata lain tidak adanya pengaruh yang signifikan antara pemberian AB profilaksis dengan terjadinya SSI pada pasien kolelitiasis pasca laparoskopi kolesistektomi.

Hasil penelitian ini sejalan dengan hasil penelitian metaanalisis yang dilakukan oleh Zhou (2009) mengenai pemberian ABP pada laparoskopi kolesistektomi dengan mengidentifikasi sebanyak 48 kejadian luka operasi, dengan nilai P>0,05 yaitu 0,43 dengan nilai *summary effect* OR=0,79 (0,44-1,41). Berdasarkan hasil penelitian Zhou tersebut didapatkan angka kejadian infeksi pasca operasi yang rendah pada LC dan tidak adanya peran pemberian ABP dalam mengurangi infeksi pasca operasi.

Penelitian oleh Bhar & Karmakar (2020) dan Pateriya et al., (2021) mengenai *laparoscopic cholecystectomy vs open cholecystectomy* didapatkan hasil kejadian komplikasi pada *laparoscopic cholecystectomy* yang cenderung lebih rendah dibandingkan dengan *open cholecystectomy*. Risiko komplikasi yang cenderung lebih rendah pada laparoskopi kolesistektomi mungkin menjadi salah satu alasan tidak ada perbedaan yang signifikan pada kelompok studi yang diberikan ABP dan kelompok kontrol yang diberikan placebo atau non-ABP pada hasil penelitian metaanalisis ini dengan total angka kejadian SSI sebanyak (28/785) orang pada kelompok studi dan sebanyak (26/762) orang pada kelompok kontrol.

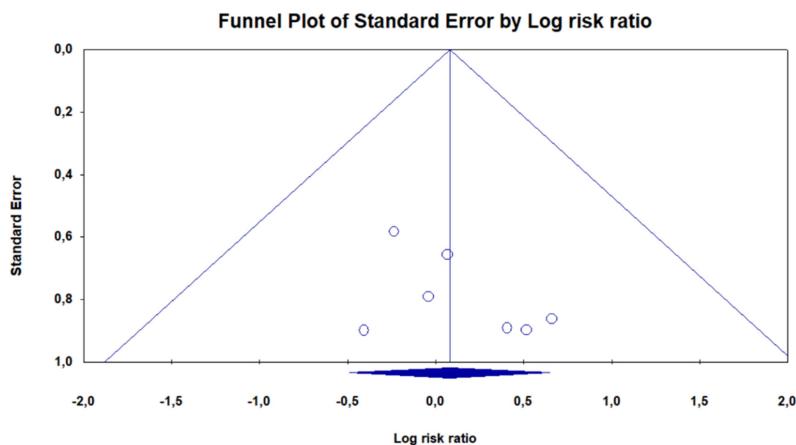
Menurut SIGN (2008) pasien kolelitiasis dengan *low risk* yang menjalani LC tidak direkomendasikan diberikan antibiotik profilaksis. Pada pasien *high risk* infeksi pasca operasi dapat dipertimbangkan pemberian ABP. Karakteristik sampel yang diteliti dalam masing-masing studi dalam penelitian ini merupakan pasien kolelitiasis dengan *low risk* yang menjalani LC, pasien dengan *high risk* seperti akut kolesistitis, pankreatitis, cholangitis, dll dieksklusi sehingga hal ini dapat menjadi alasan hasil analisa data penelitian ini menunjukkan hasil tidak signifikan pada pengaruh pemberian antibiotik profilaksis dengan terjadinya SSI pasca LC.

Sebanyak 7 artikel ditinjau dalam penelitian ini dengan desain RCT. Meta-analisis dari tujuh artikel menunjukkan bahwa tidak terdapat pengaruh pada pemberian ABP dengan terjadinya SSI pasca LC. Walaupun didapatkan hasil yang tidak signifikan, metaanalisis dari ke tujuh artikel menunjukkan bahwa terdapat risiko 1,082 kali terjadi SSI pasca LC pada kelompok yang diberikan placebo dibandingkan kelompok yang diberikan antibiotik profilaksis.



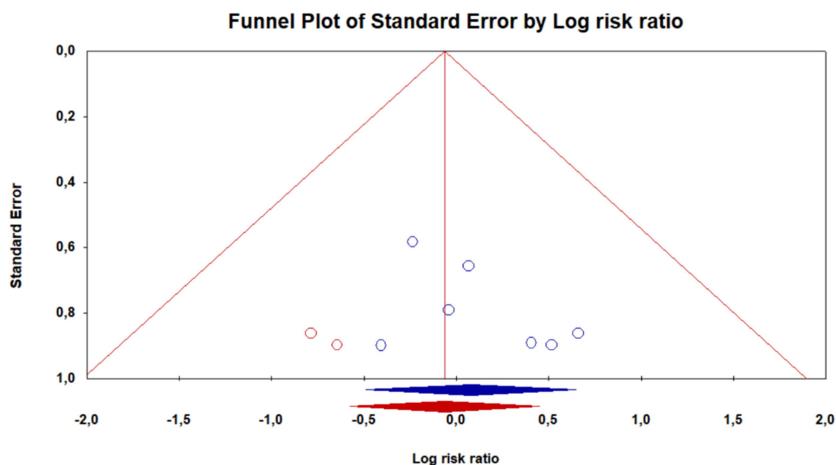
Gambar 2: Forest Plot Risiko Terjadinya SSI pada Pasien Kolelitiasis Pasca Laparoskopi Kolesistektomi

Berdasarkan gambar 2 dapat dilihat garis vertikal menunjukkan  $RR = 1$  yang menggambarkan tidak adanya perbedaan antara kelompok studi (diberikan ABP) dan kelompok kontrol (placebo/non-ABP). Pada *forest plot* di atas, bentuk wajik menggambarkan *summary effect* memotong garis 1 sehingga dapat disimpulkan bahwa tidak adanya pengaruh pemberian ABP terhadap kejadian SSI pada pasien kolelitiasis pasca laparoskopi kolesistektomi dengan nilai  $P>0,05$  (interval kepercayaan 95%) yaitu  $P = 0,786$  dengan nilai *summary effect* 1,082 (0,614-1,907).



Gambar 3: *Funnel Plot*

Selain melihat hasil *summary effect*, Perlu dilihat juga adanya bias publikasi. Hasil publikasi bias dapat dilihat dari gambar 3 dimana sebaran data bersifat asimetris atau dapat dikatakan terdapat bias publikasi.



Gambar 4: *Funnel Plot* dengan Metode *Trim and Fill*

Pada gambar 4 yaitu *funnel plot* dengan menggunakan metode *trim and fill* didapatkan hasil terdapatnya 2 *missing* artikel dimana jika 2 *missing* artikel ini terdapat dalam penelitian metaanalisis ini maka tidak terdapatnya bias publikasi. Nilai perbedaan RR sebelum dan sesudah menggunakan metode *trim and fill* yang kecil, menyebabkan pergeseran nilai RR yang terjadi tidak bergeser jauh. Jika pergeseran kecil, maka

kesimpulan yang telah dibuat dapat dipercaya atau dapat dikatakan hasil yang dilaporkan valid (Retnawati et al., 2018).

## KESIMPULAN

Kesimpulan pada penelitian ini adalah tidak terdapat pengaruh pemberian antibiotik profilaksis pada terjadinya SSI pasca laparoskopi kolesistektomi sehingga tidak diperlukannya pemberian antibiotik profilaksis pada pasien kolelitiasis yang menjalani laparoskopi kolesistektomi.

## DAFTAR PUSTAKA

- Agresta, F., Campanile, F. C., Vettoretto, N., Silecchia, G., Bergamini, C., Maida, P., Lombari, P., Narilli, P., Marchi, D., Carrara, A., Esposito, M. G., Fiume, S., Miranda, G., Barlera, S., Davoli, M., & On the behalf of The Italian Surgical Societies Working Group. (2015). Laparoscopic cholecystectomy: consensus conference-based guidelines. *Langenbeck's Archives of Surgery*, 400(4), 429–453. <https://doi.org/10.1007/s00423-015-1300-4>
- Bhar, A., & Karmakar, S. (2020). A Comparative Study of Open Cholecystectomy versus Laparoscopic Cholecystectomy- A Hospital Based Study. *Journal of Evidence Based Medicine and Healthcare*, 7(25), 1193–1197. <https://doi.org/10.18410/jebmh/2020/255>
- Guler, Y., Karabulut, Z., Sengul, S., & Calis, H. (2019). The effect of antibiotic prophylaxis on wound infections after laparoscopic cholecystectomy: A randomised clinical trial. *International Wound Journal*, 16(5), 1164–1170.
- Kumar, S., Lakhey, P. J., Vaidya, P., Patowary, B. N., Praveen, C. R., & Shrestha, P. (2011). Antibiotic prophylaxis in low risk patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Journal of College of Medical Sciences-Nepal*, 7(1), 12–18.
- Munckhof, W. (2005). Antibiotics for surgical prophylaxis. *Australian Prescriber*, 28(5), 115. <https://doi.org/10.18773/austprescr.2005.090>
- Nurman, A. (2012). Batu Empedu. In *Buku Ajar Ilmu Penyaki Hati* (1st ed.). Sagung Seto.
- Pateriya, A., Agrawal, M. P., & Samar, S. K. (2021). Open versus laparoscopic cholecystectomy: a comparative study on patient parameters. *International Surgery Journal*, 8(6), 1767. <https://doi.org/10.18203/2349-2902.isj20212269>
- Retnawati, H., Apino, E., Kartianom, Djidu, H., & Anazifa, R. D. (2018). *Pengantar Analisis Meta* (Issue August 2019).
- SAGES. (2010). guidelines for the clinical application of laparoscopic biliary tract surgery. *Surgical Endoscopy*, 24(10), 2368–2386. <https://doi.org/10.1007/s00464-010-1268-7>
- Shaikh, S., Mallah, M. Q., Khatoon, S., & Laghari, Z. H. (2019). PROPHYLACTIC ANTIBIOTICS. ROLE STILL TO BE DEFINED IN ELECTIVE LAPAROSCOPIC CHOLECYSTECTOMY. *The Professional Medical Journal*, 26(02), 355–359.

- Sharma, A., & Shah, A. (2018). Prophylactic Antibiotics in Elective Laparoscopic Cholecystectomy is it Necessary? *Journal of Nepalganj Medical College*, 16(2), 16–18.
- SIGN. (2008). *Antibiotic Prophylaxis In Surgery*. Scottish Intercollegiate Guideline Network.
- Stinton, L. M., Myers, R. P., & Shaffer, E. A. (2010). Epidemiology of gallstones. *Gastroenterology Clinics of North America*, 39(2), 157–169. <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2010.02.003>
- Turk, E., Karagulle, E., Serefhanoglu, K., Turan, H., & Moray, G. (2013). Effect of cefazolin prophylaxis on postoperative infectious complications in elective laparoscopic cholecystectomy: a prospective randomized study. *Iranian Red Crescent Medical Journal*, 15(7), 581–586. <https://doi.org/doi: 10.5812/ircmj.11111>
- Uludag, M., Yetkin, G., & Citgez, B. (2009). The role of prophylactic antibiotics in elective laparoscopic cholecystectomy. *JSLS: Journal of the Society of Laparoendoscopic Surgeons*, 13(3), 337.
- Verma, R., Mittal, S. K., & Singla, N. K. (2020). A prospective study: role of prophylactic antibiotics versus no antibiotics in elective laparoscopic cholecystectomy. *International Surgery Journal*, 7(5), 1580–1586.
- WHO. (2018). *Global Guideliness For the Prevention of Surgical Site Infection*.
- Zhou, H., Zhang, J., Wang, Q., & Hu, Z. (2009). Meta-analysis: antibiotic prophylaxis in elective laparoscopic cholecystectomy. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 29(10), 1086–1095.