



Systematic Literature Review

Peran Terapi Penyekat Beta Pada Takikardia Persisten Yang Disebabkan Oleh Sepsis: Tinjauan Sistematis dan Meta-Analisis

KETUT ANGGA ADITYA PUTRA PRAMANA¹, BASUKI RAHMAT², YUSRA PINTANINGRUM³

¹Dokter Umum, Rumah Sakit Umum Kabupaten Lombok Utara, Lombok Utara, Indonesia

²Divisi Kardiologi Intervensi, Departemen Ilmu Kardiologi dan Pembuluh Darah, Fakultas Kedokteran, Universitas Mataram, Rumah Sakit Umum Daerah Kota Mataram, Mataram, Indonesia

³Divisi Kardiologi Intervensi, Departemen Ilmu Kardiologi dan Pembuluh Darah, Fakultas Kedokteran, Universitas Mataram, Rumah Sakit Umum Daerah Provinsi Nusa Tenggara Barat, Mataram, Indonesia

Alamat e mail penulis korespondensi: angga997453@gmail.com

Abstract

There is increasing interest in using beta blockers to treat tachycardia in sepsis, but generally, beta blockers are relatively contraindicated in sepsis because they can cause decreased cardiac activity. This study aimed to determine the role of beta-blocker treatment in patients with persistent tachycardia caused by sepsis. This research is a systematic review and meta-analysis. An electronic journal search was conducted in PubMed, ScienceDirect, and Cochrane from January 2013 to May 2023 to identify randomized controlled trials assessing the role of beta-blocker treatment in patients with persistent tachycardia caused by sepsis. The beta blocker chosen in this study was the short-acting beta blocker esmolol. Beta-blockers use in patients with persistent tachycardia and sepsis was significantly associated with a lower risk of all-cause mortality ($P < 0.0001$; OR 0.42; 95%CI 0.27 - 0.65). There was also a significant decrease in heart rate ($P < 0.00001$; MD -18.34; 95%CI -25.62 - -11.06) and a significant increase in stroke volume index ($P 0.01$; MD 2.61; 95%CI 0.62 - 4.59) in the blocking group. beta compared to controls. Several other studies reported that lowering heart rate with esmolol effectively improved cardiovascular efficiency by decreasing static arterial elastance and increasing stroke volume.

Keywords: *beta blocker, tachycardia, sepsis*

Abstrak

Terdapat peningkatan minat dalam penggunaan penyekat beta untuk mengobati takikardia pada sepsis, namun umumnya penyekat beta relatif dikontraindikasikan untuk sepsis karena dapat menyebabkan penurunan aktivitas jantung. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui peran pengobatan penyekat beta pada pasien dengan takikardia persisten yang disebabkan oleh sepsis. Penelitian ini merupakan tinjauan sistematis dan metaanalisis. Pencarian jurnal elektronik dilakukan di PubMed, ScienceDirect, dan Cochrane dari Januari 2013 hingga Mei 2023 untuk mengidentifikasi uji coba kontrol acak yang menilai peran pengobatan penyekat beta pada pasien dengan takikardia persisten yang disebabkan oleh sepsis. Penyekat beta yang dipilih pada penelitian ini adalah penyekat beta kerja pendek esmolol. Penggunaan penyekat beta pada pasien dengan takikardia persisten dan sepsis secara signifikan dikaitkan dengan rendahnya risiko semua penyebab kematian ($P < 0,0001$; OR 0,42; 95%CI 0,27 - 0,65). Terdapat juga penurunan denyut jantung yang signifikan ($P < 0.00001$; MD -18.34; 95%CI -25.62 - -11.06) dan peningkatan signifikan pada indeks volume sekuncup ($P 0.01$; MD 2.61; 95%CI 0.62 - 4.59) pada kelompok penyekat beta dibandingkan dengan kontrol. Beberapa penelitian lainnya melaporkan bahwa penurunan denyut jantung dengan esmolol secara efektif meningkatkan efisiensi kardiovaskular dengan menurunkan elastansi arteri statis dan meningkatkan volume sekuncup.

Kata kunci : penyekat beta, takikardia, sepsis

PENDAHULUAN

Sepsis adalah respon inflamasi host yang tidak teratur terhadap infeksi dan sering menyebabkan gangguan kardiovaskular termasuk takikardia (Khilnani, 2012;). Takikardia termasuk fibrilasi atrium diketahui berhubungan dengan angka kematian yang lebih tinggi pada pasien dengan sepsis dan syok sepsis (Font et al., 2020; Walkey et al., 2014). Karena takikardia mengganggu hemodinamik pada pasien dengan sepsis, penting untuk memilih strategi yang tepat untuk menangani takikardia. Penurunan denyut jantung yang berhasil dalam 24 jam pertama pada pasien dengan sepsis dikaitkan dengan prognosis yang lebih baik (Font et al., 2020).

Di antara beberapa pilihan penatalaksanaan takikardia, terdapat peningkatan minat terhadap penggunaan penyekat beta untuk mengobati sepsis. Secara khusus, terdapat peningkatan fokus pada esmolol, yang merupakan penyekat beta-1 yang sangat selektif dan bekerja sangat pendek. Secara historis, penggunaan penyekat beta dianggap sebagai kontraindikasi relatif pada sepsis karena dapat menyebabkan penekanan aktivitas jantung. Penggunaan penyekat pada pasien sepsis pertama kali

dijelaskan pada tahun 1969 (Suzuki et al., 2017). Sejak itu, beberapa penelitian eksperimental telah dilakukan untuk mengetahui efek penggunaan penyekat beta dalam pengobatan sepsis. Selain itu, karena efek hemodinamiknya, penyekat diharapkan memperbaiki keadaan hipermetabolik akibat sepsis, mengurangi disfungsi jantung akibat sepsis, dan memperbaiki koagulopati akibat sepsis. Studi klinis sebelumnya terutama menyelidiki penurunan denyut jantung dengan esmolol pada pasien dengan sepsis dengan takikardia persisten meskipun telah dilakukan resusitasi awal karena penyekat beta ini bekerja sangat singkat dan relatif lebih aman dibandingkan penyekat beta lain yang bekerja lebih lama. Dalam sebagian besar penelitian ini, angka kematian ditetapkan sebagai hasil sekunder, dan masih menjadi kontroversi apakah esmolol dapat meningkatkan angka kematian selain menurunkan detak jantung. Oleh karena itu, masih ada kebutuhan untuk merangkum bukti yang tersedia mengenai pengaruh penggunaan esmolol terhadap mortalitas pada pasien sepsis dengan takikardia persisten (Kakihana et al., 2016).

Oleh karena itu, saat ini dibutuhkan merangkum bukti yang tersedia mengenai efek penggunaan esmolol pada pasien sepsis dengan takikardia persisten. Kami bertujuan untuk melakukan tinjauan sistematis dan meta-analisis dari uji coba terkontrol secara acak untuk menyelidiki efek dari penyekat beta kerja sangat pendek, esmolol pada pasien dengan sepsis dengan takikardia persisten.

METODE PENELITIAN

Strategi Pencarian Studi

Pencarian jurnal elektronik dilakukan di PubMed, ScienceDirect, dan Cochrane dari Januari 2013 hingga Mei 2023 untuk mengidentifikasi uji coba kontrol acak yang menilai peran pengobatan penyekat beta pada pasien dengan takikardia persisten yang disebabkan oleh sepsis. Penyekat beta yang dipilih pada penelitian ini adalah penyekat beda kerja sangat pendek, esmolol. Kata kunci berikut digunakan dalam setiap pencarian: esmolol, adrenergic b-antagonists, beta blocker, sepsis, dan systemic inflammatory response syndrome.

Pemilihan Studi dan Kriteria Inklusi

Kami menyimpan kutipan dan menghapus duplikat menggunakan perangkat lunak Microsoft Excel. Abstrak dan judul penelitian disaring oleh dua penulis (Ketut Angga Aditya Putra Pramana dan Basuki Rahmat). Ketidaksepakatan antara penulis diselesaikan oleh penulis ketiga (Yusra Pintaningrum). Kami memasukkan uji coba dengan karakteristik berikut: (1) jenis penelitian: uji coba kontrol acak; (2) populasi pasien: pasien berusia >18 tahun dengan sepsis berdasarkan definisi Sepsis-1 (Gyawali et al., 2019), Sepsis-2 (Nguyen et al., 2016), atau Sepsis-3 (Singer et al., 2016); (3) intervensi: pemberian esmolol intravena dengan dosis berapa pun; dan (4) kelompok kontrol: plasebo atau tanpa intervensi (tanpa pemberian esmolol).

Ekstraksi Data dan Risiko Bias

Data diekstraksi dengan ekstraksi data standar oleh dua penulis independen (Ketut Angga Aditya Putra Pramana dan Basuki Rahmat), dan perbedaan pendapat diselesaikan dengan diskusi lebih lanjut. Hasil utama kami adalah semua penyebab kematian, detak jantung, dan indeks volume sekuncup. Alat Kolaborasi Cochrane untuk menilai risiko bias dalam uji coba acak digunakan untuk mengevaluasi risiko bias pada setiap studi yang terinklusi (Jørgensen et al., 2016).

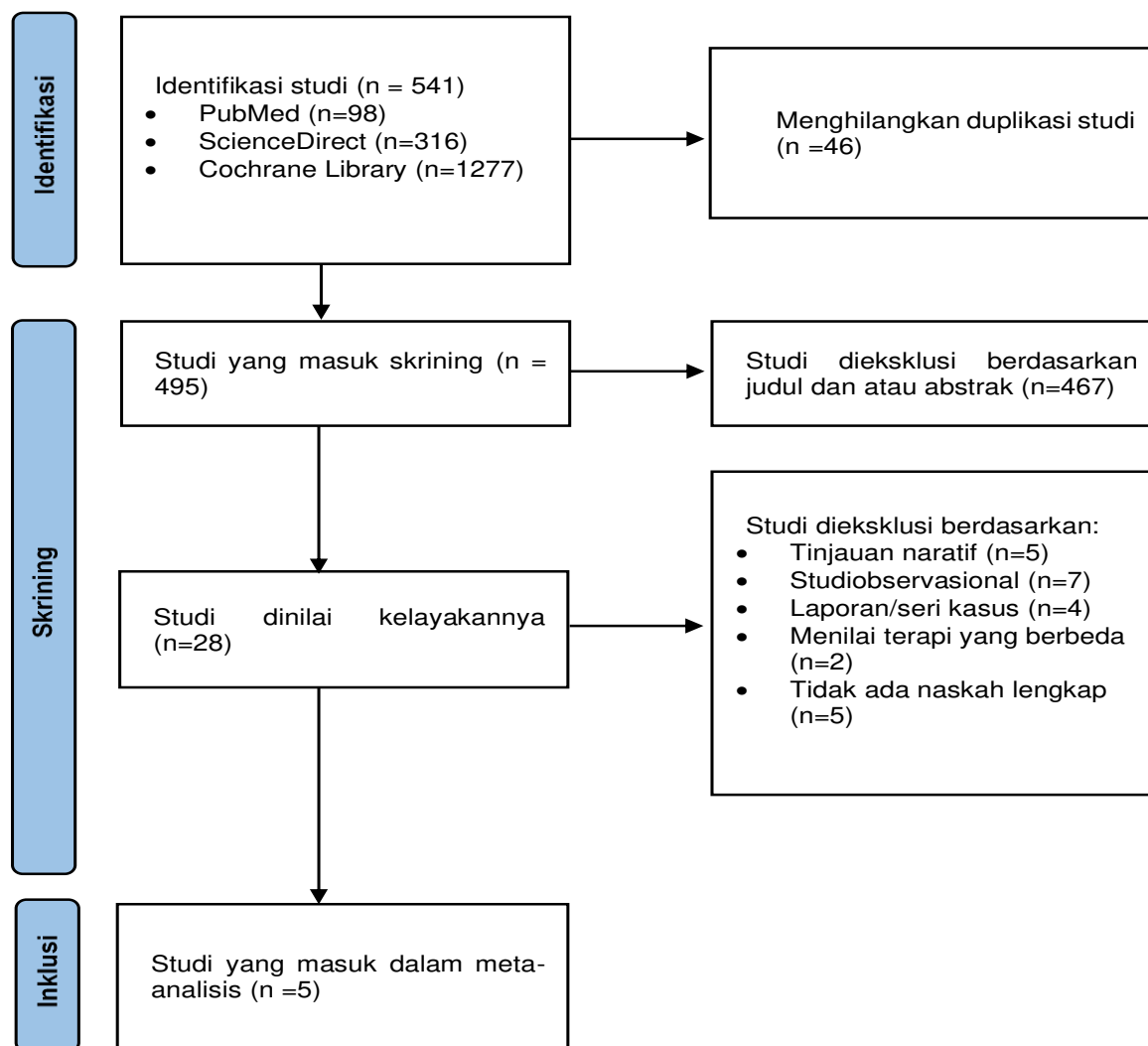
Analisis Statistik

Semua evaluasi statistik dilakukan menggunakan Review Manager 5.4.1. Model efek tetap dan acak digunakan untuk mengumpulkan hasil dikotomis atau kontinu dan menampilkannya sebagai rasio odds (OR) serta mean difference (MD) dengan interval kepercayaan 95%. Dengan menggunakan statistik Higgins I², heterogenitas antar uji coba dinilai; I² =25%–50% dianggap ringan, 50%–75% dianggap sedang, dan >75% dianggap heterogenitas tinggi. P<0,05 dianggap signifikan secara statistik.

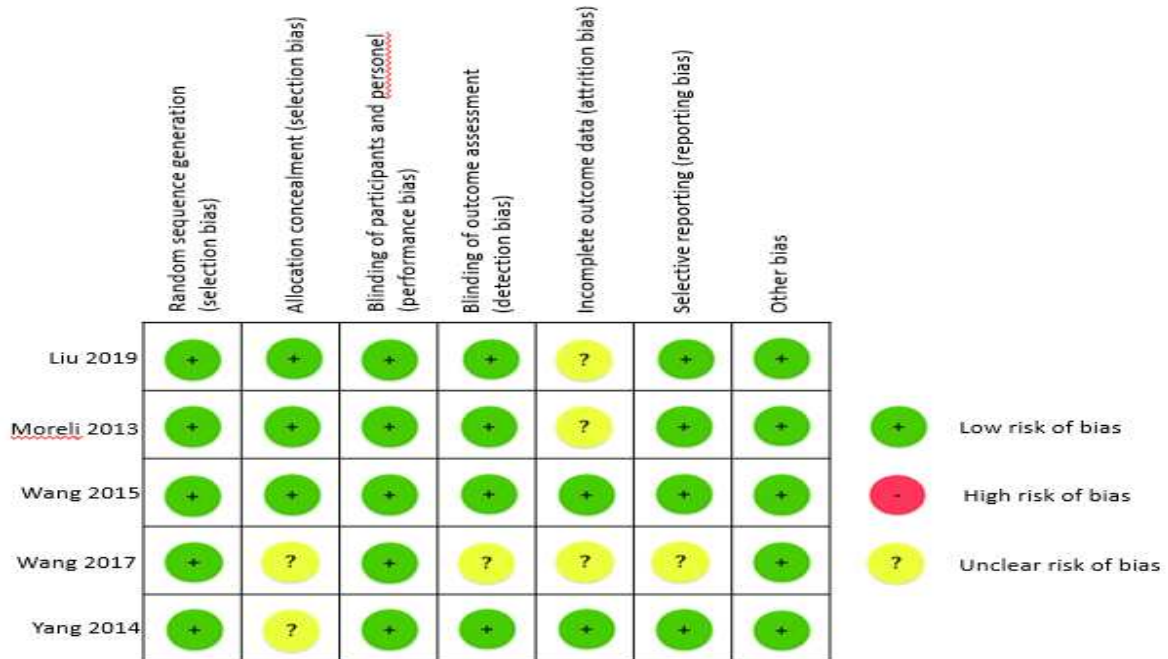
HASIL PENELITIAN

Penelitian ini merupakan tinjauan sistematis dan meta-analisis terhadap penggunaan penyekat beta termasuk esmolol untuk pengobatan pasien sepsis

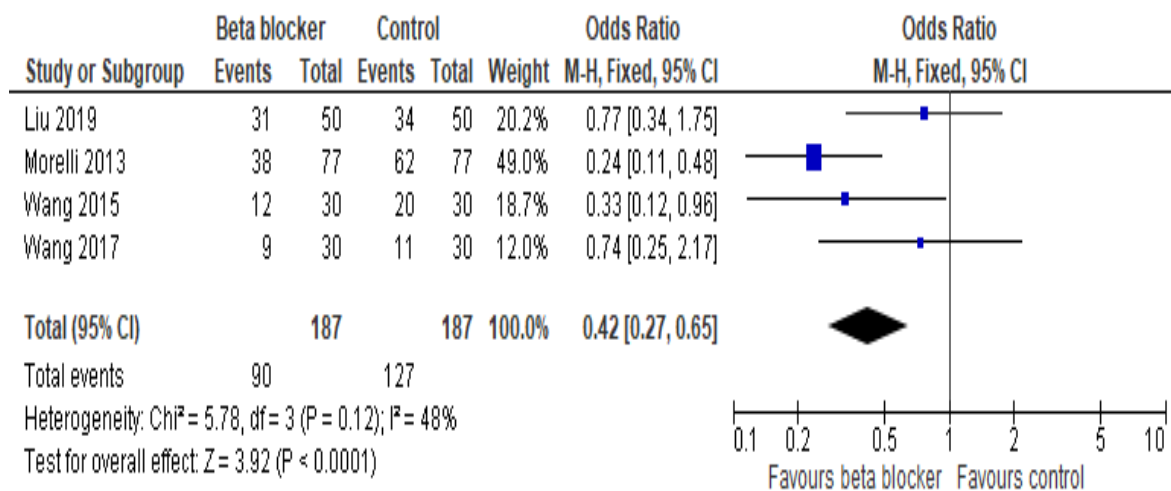
dengan takikardia. Tujuh RCT dimasukkan dalam analisis. Penggunaan penyekat beta kerja sangat pendek, esmolol pada pasien dengan sepsis dikaitkan dengan penurunan risiko semua penyebab kematian secara signifikan, penurunan denyut jantung, dan peningkatan indeks volume sekuncup.



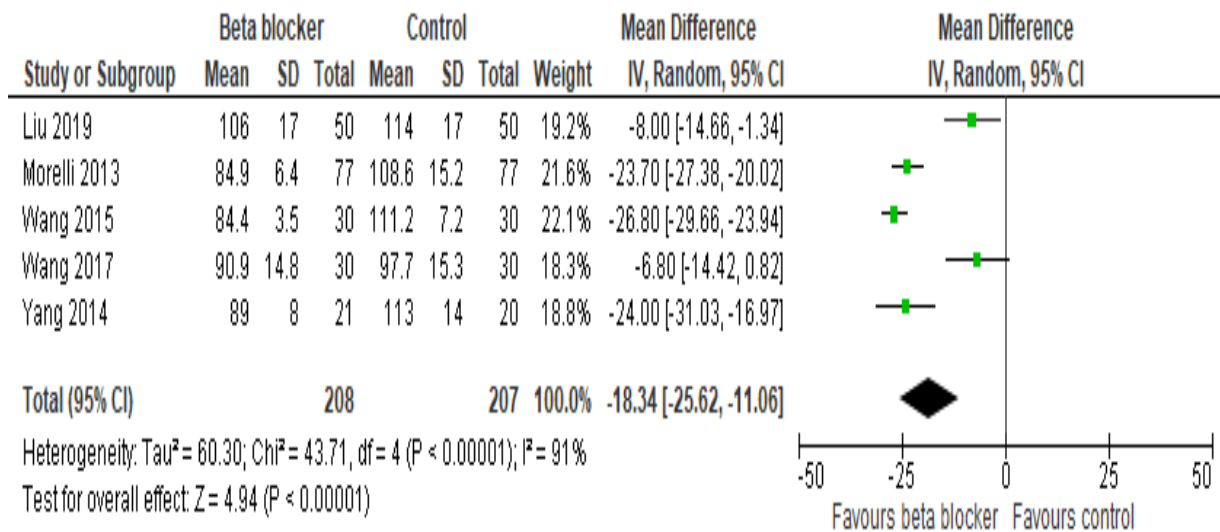
Gambar 1. PRISMA *flow-chart* pada pencarian studi. Sebanyak lima uji coba kontrol acak dengan ukuran sampel gabungan 415 dimasukkan dalam tinjauan sistematis dan meta-analisis.



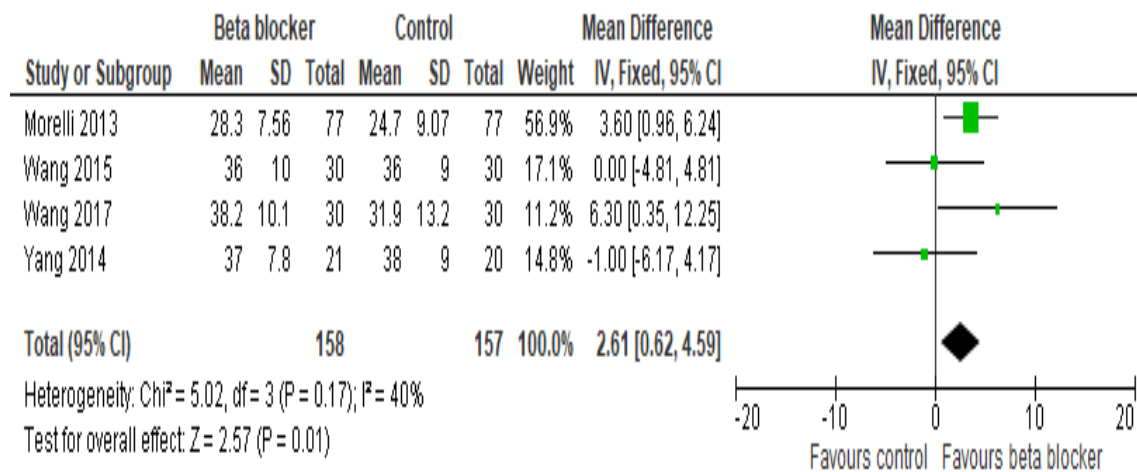
Gambar 2. Risiko bias masing-masing studi. Alat Kolaborasi Cochrane untuk menilai risiko bias dalam uji coba acak digunakan untuk mengevaluasi risiko bias pada setiap studi yang terinklusi dengan kelima penelitian tersebut dianggap memiliki risiko bias yang rendah



Gambar 3. Forest plot dari semua penyebab kematian. Penggunaan penyekat beta pada pasien dengan takikardia persisten dan sepsis secara signifikan dikaitkan dengan rendahnya risiko semua penyebab kematian



Gambar 4. Forest plot dari denyut jantung. Penggunaan penyekat beta pada pasien dengan takikardia persisten dan sepsis secara signifikan dikaitkan dengan penurunan denyut jantung yang signifikan



Gambar 5. Forest plot dari indeks volume sekuncup. Penggunaan penyekat beta pada pasien dengan takikardia persisten dan sepsis secara signifikan dikaitkan dengan peningkatan indeks volume sekuncup

PEMBAHASAN

Hasil pencarian artikel menghasilkan 541 artikel. Setelah artikel yang sama dihapus, 495 artikel selanjutnya akan dipilah kembali. Setelah memilah judul dan

abstrak, kami mengecualikan 467 artikel yang jelas-jelas tidak relevan (misalnya, penelitian yang tidak berhubungan dengan sepsis). Di antara 28 artikel yang tersisa, lima artikel merupakan ulasan naratif, tujuh artikel merupakan studi observasional, empat artikel merupakan laporan/seri kasus, dua artikel meneliti pengobatan yang berbeda, dan lima artikel tidak ada teks lengkap; semua penelitian ini kemudian dikeluarkan. Sebanyak lima uji coba kontrol acak dengan ukuran sampel gabungan 415 dimasukkan dalam analisis kami (Liu, Ding, 2019; Morelli et al., 2013; Wang, Li, 2017; Wang et al., 2015; Yang, Liu, 2014). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses flow-chart ditunjukkan pada Gambar 1. Kami mengevaluasi risiko bias di masing-masing dari lima uji coba kontrol acak, dan rinciannya ditunjukkan dalam ringkasan risiko bias (Gambar 2). Kelima penelitian tersebut dianggap memiliki risiko bias yang rendah.

Semua penyebab kematian dilaporkan dalam empat uji coba kontrol acak. Penggunaan penyekat beta pada pasien dengan takikardia persisten dan sepsis secara signifikan dikaitkan dengan rendahnya risiko semua penyebab kematian ($P < 0,0001$; OR 0,42; 95%CI 0,27 - 0,65) (Gambar 3). Pedoman Surviving Sepsis Campaign (Evans et al., 2021) menyarankan penggunaan agonis alfa dan beta termasuk norepinefrin dan dobutamin untuk penatalaksanaan hemodinamik jika pasien mengalami hipotensi atau hipoperfusi. Dalam konteks ini, penggunaan penyekat beta nampaknya bersifat paradoks. Faktanya, penyekat beta secara klasik dikontraindikasikan pada pasien dengan syok septik karena efek kronotropik, inotropik, dan vasodilator negatifnya.

Denyut jantung dilaporkan dalam lima uji coba kontrol acak. Penggunaan penyekat beta pada pasien dengan takikardia persisten dan sepsis secara signifikan dikaitkan dengan penurunan denyut jantung yang signifikan ($P < 0,00001$; MD -18,34; 95%CI -25,62 - -11,06) (Gambar 4). Morelli et al (Morelli et al., 2016; Sato et al., 2021; Unger et al., 2018) melaporkan bahwa penurunan denyut jantung dengan esmolol secara efektif meningkatkan efisiensi kardiovaskular dengan menurunkan elastansi arteri statis dan meningkatkan volume sekuncup. Dalam penelitian kami, penggunaan esmolol dikaitkan dengan penurunan denyut jantung secara signifikan. Hal ini mungkin disebabkan oleh indeks volume sekuncup yang

jauh lebih tinggi pada kelompok esmolol. Temuan ini menunjukkan bahwa penggunaan esmolol mungkin bermanfaat dalam mengurangi detak jantung untuk meningkatkan efisiensi kardiovaskular pada pasien sepsis dengan takikardia persisten.

Indeks volume sekuncup dilaporkan dalam empat uji coba control acak. Penggunaan penyekat beta pada pasien dengan takikardia persisten dan sepsis secara signifikan dikaitkan dengan peningkatan indeks volume sekuncup ($P < 0.01$; MD 2.61; 95%CI 0.62 - 4.59) (Gambar 5). Kekhawatiran utama mengenai penggunaan penyekat beta pada sepsis adalah kemungkinan penurunan curah jantung, yang dapat menyebabkan hipotensi. Sebaliknya, Morelli et al (Geri et al., 2019; Morelli et al., 2020) melaporkan bahwa penurunan denyut jantung dengan esmolol dapat dicapai dengan aman pada pasien dengan sepsis dengan takikardia nonkompensasi, sedangkan penurunan denyut jantung secara farmakologis pada takikardia kompensasi untuk keadaan penurunan kontraktilitas ventrikel kiri dapat menimbulkan risiko penurunan hemodinamik. Dalam meta-analisis kami, sebagian besar uji coba termasuk pasien dengan sepsis dengan takikardia nonkompensasi.

Ada beberapa keterbatasan dalam tinjauan sistematis dan meta-analisis ini. Pertama, jumlah total pasien yang dimasukkan dalam penelitian ini relatif kecil, dan generalisasi temuan masih bisa diperdebatkan. Kedua, hasil utama dari sebagian besar studi yang disertakan adalah penurunan denyut jantung pada pasien dengan sepsis dengan takikardia persisten, dan masih menjadi kontroversi apakah manfaat penurunan mortalitas disebabkan oleh pengurangan denyut jantung atau oleh penggunaan penyekat beta.

KESIMPULAN

Penggunaan penyekat beta seperti esmolol penyekat beta kerja sangat pendek pada pasien dengan takikardia persisten yang disebabkan oleh sepsis dikaitkan dengan penurunan risiko semua penyebab kematian secara signifikan, penurunan denyut jantung, dan peningkatan indeks volume sekuncup.

DAFTAR PUSTAKA

- Evans, L., Rhodes, A., Alhazzani, W., Antonelli, M., Coopersmith, C. M., French, C., Machado, F. R., McIntyre, L., Ostermann, M., Prescott, H. C., Schorr, C., Simpson, S., Wiersinga, W. J., Alshamsi, F., Angus, D. C., Arabi, Y., Azevedo, L., Beale, R., Beilman, G., Levy, M. 2021. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Medicine*, 47,11,1181–1247.
- Font, M. D., Thyagarajan, B., & Khanna, A. K. 2020. Sepsis and Septic Shock – Basics of diagnosis, pathophysiology and clinical decision making. *Medical Clinics of North America*, 104,4,573–585.
- Geri, G., Vignon, P., Aubry, A., Fedou, A. L., Charron, C., Silva, S., Repessé, X., & Vieillard-Baron, A. 2019. Cardiovascular clusters in septic shock combining clinical and echocardiographic parameters: a post hoc analysis. *Intensive Care Medicine*.
- Gyawali, B., Ramakrishna, K., & Dhamoon, A. S. 2019. Sepsis: The evolution in definition, pathophysiology, and management. *SAGE Open Medicine*, 7.
- Jørgensen, L., Paludan-Müller, A. S., Laursen, D. R. T., Savović, J., Boutron, I., Sterne, J. A. C., Higgins, J. P. T., & Hróbjartsson, A. 2016. Evaluation of the Cochrane tool for assessing risk of bias in randomized clinical trials: Overview of published comments and analysis of user practice in Cochrane and non-Cochrane reviews. *Systematic Reviews*, 5,1,1–13.
- Kakihana, Y., Ito, T., Nakahara, M., Yamaguchi, K., & Yasuda, T. 2016. Sepsis-induced myocardial dysfunction: Pathophysiology and management. *Journal of Intensive Care*, 4,1,1–10.
- Khilnani, P. 2012. Severe sepsis and septic shock. *ICU Protocols: A Stepwise Approach*, 703–707.
- Liu H, Ding XF, Z. S. 2019. Effect of esmolol in septic shock patients with tachycardia: a randomized clinical trial. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 99,17,1317–1322.
- Morelli, A., Ertmer, C., Westphal, M., Rehberg, S., Kampmeier, T., Ligges, S., Orecchioni, A., D'Egidio, A., D'Ippoliti, F., Raffone, C., Venditti, M., Guarracino, F., Girardis, M., Tritapepe, L., Pietropaoli, P., Mebazaa, A., & Singer, M. 2013. Effect of heart rate control with esmolol on hemodynamic and clinical outcomes in patients with septic shock: A randomized clinical trial. *Jama*, 310,16,1683–1691.
- Morelli, A., Romano, S. M., Sanfilippo, F., Santonocito, C., Frati, G., Chiostrì, M., Agrò, F. E., Ertmer, C., Rehberg, S. W., & Vieillard-Baron, A. 2020. Systolic-

dicrotic notch pressure difference can identify tachycardic patients with septic shock at risk of cardiovascular decompensation following pharmacological heart rate reduction. *British Journal of Anaesthesia*, 125, 6,1018–1024.

Morelli, A., Singer, M., Ranieri, V. M., D'Egidio, A., Mascia, L., Orecchioni, A., Piscioneri, F., Guarracino, F., Greco, E., Peruzzi, M., Biondi-Zoccai, G., Frati, G., & Romano, S. M. 2016. Heart rate reduction with esmolol is associated with improved arterial elastance in patients with septic shock: a prospective observational study. *Intensive Care Medicine*, 42,10,1528–1534.

Nguyen, H. B., Jaehne, A. K., Jayaprakash, N., Semler, M. W., Hegab, S., Yataco, A. C., Tatem, G., Salem, D., Moore, S., Boka, K., Gill, J. K., Gardner-Gray, J., Pflaum, J., Domecq, J. P., Hurst, G., Belsky, J. B., Fowkes, R., Elkin, R. B., Simpson, S. Q. Rivers, E. P. 2016. Early goal-directed therapy in severe sepsis and septic shock: Insights and comparisons to ProCESS, ProMISe, and ARISE. *Critical Care*, 20,1.

Sato, R., Ariyoshi, N., Hasegawa, D., Crossey, E., Hamahata, N., Ishihara, T., Nasu, M., & Devendra, G. 2021. Effects of Inotropes on the Mortality in Patients With Septic Shock. *Journal of Intensive Care Medicine*, 36,2,211–219.

Singer, M., Deutschman, C. S., Seymour, C., Shankar-Hari, M., Annane, D., Bauer, M., Bellomo, R., Bernard, G. R., Chiche, J. D., Coopersmith, C. M., Hotchkiss, R. S., Levy, M. M., Marshall, J. C., Martin, G. S., Opal, S. M., Rubenfeld, G. D., Poll, T. Der, Vincent, J. L., & Angus, D. C. 2016. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). *JAMA - Journal of the American Medical Association*, 315, 8, 801–810.

Suzuki, T., Suzuki, Y., Okuda, J., Kurazumi, T., Suhara, T., Ueda, T., Nagata, H., & Morisaki, H. 2017. Sepsis-induced cardiac dysfunction and β -adrenergic blockade therapy for sepsis. *Journal of Intensive Care*, 5,1,1–10.

Unger, M., Morelli, A., Singer, M., Radermacher, P., Rehberg, S., Trimmel, H., Joannidis, M., Heinz, G., Cerny, V., Dostál, P., Siebers, C., Guarracino, F., Pratesi, F., Biancofiore, G., Girardis, M., Kadlecova, P., Bouvet, O., Zörer, M., Grohmann-Izay, B., Krumpl, G. 2018. Landiolol in patients with septic shock resident in an intensive care unit (LANDI-SEP): Study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*, 19,1,1–8.

Walkey, A. J., Hammill, B. G., Curtis, L. H., & Benjamin, E. J. 2014. Long-term outcomes following development of new-onset atrial fibrillation during sepsis. *Chest*, 146,5,1187–1195.

Wang S, Li M, D. J. 2017. Effect of esmolol on hemodynamics and clinical outcomes

in patients with septic shock. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*, 29,5,390–395.

Wang, Z., Wu, Q., Nie, X., Guo, J., & Yang, C. 2015. Combination Therapy with Milrinone and Esmolol for Heart Protection in Patients with Severe Sepsis: A Prospective, Randomized Trial. *Clinical Drug Investigation*, 35,11,707–716.

Yang S, Liu Z, Y. W. 2014. Effects of the beta-blockers on cardiac protection and hemodynamics in patients with septic shock: a prospective study. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*, 26,10,714–717.