



## Perbandingan Efektifitas Bisoprolol 2,5 mg dan Bisoprolol 5 mg dalam Mengontrol Denyut Jantung Pada Pasien Sepsis di Ruang Rawat Intensif

Alfindy Maulana Pohan<sup>1</sup>, Bastian Lubis<sup>1\*</sup>, Andriamuri Primaputra Lubis<sup>1</sup>

1. Departemen Anestesiologi dan Terapi Intensif, Fakultas Kedokteran, Universitas Sumatera Utara - RSUP H. Adam Malik, Medan, Indonesia

\*penulis korespondensi

DOI: 10.55497/majanestrcicar.v42i2.339

### ABSTRAK

**Latar Belakang:** Sepsis merupakan keadaan disfungsi organ yang mengancam jiwa di mana terjadi disregulasi respon tubuh terhadap infeksi. Sepsis dikaitkan dengan pelepasan katekolamin endogen masif yang memberikan hasil klinis buruk. Takikardia merupakan prognostik yang buruk pada pasien sepsis. Pasien sepsis dengan takikardi yang mendapat terapi *beta-blocker* dihubungkan dengan penurunan angka kematian. Bisoprolol merupakan antagonis selektif- $\beta_1$  yang mempunyai efek kronotropik negatif. Penggunaan *beta-blocker* dapat berkontribusi pada perlindungan sistemik dari lonjakan katekolamin yang terjadi selama sepsis. Bisoprolol menurunkan denyut jantung sehingga dapat mengurangi kontraktilitas miokard, lalu mengurangi kebutuhan oksigen miokard yang meningkat pada pasien sepsis.

**Metode:** Penelitian ini merupakan *randomized clinical trial* (RCT) dengan *double blind*. Pengumpulan data dengan metode prospektif dilaksanakan di RSUP. H. Adam Malik Medan periode Desember 2022 – Februari 2023. Pemilihan sampel dengan *consecutive sampling* yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Semua sampel akan diambil data denyut jantung, tekanan darah, tekanan arteri rata-rata (MAP), dan laktat yang nantinya akan dilakukan perhitungan secara statistik. Lanjut dengan secara statistik.

**Hasil:** Dengan uji *T Independent* pada denyut jantung, tekanan darah sistol, tekanan darah diastol, dan MAP pada 2 jam dan 12 jam setelah perlakuan terdapat perbedaan yang signifikan, didapatkan nilai  $p < 0,05$ . Hasil serupa didapatkan pada pemeriksaan laktat pada 24 jam setelah perlakuan, terdapat perbedaan yang signifikan, nilai  $p < 0,05$ .

**Simpulan:** Berdasarkan hasil studi kami, terdapat perbedaan yang bermakna antara pemberian bisoprolol 2,5 mg dan bisoprolol 5 mg. Pada penelitian ini menunjukkan bahwa pada pemberian bisoprolol 5 mg lebih efektif dibandingkan dengan bisoprolol 2,5 mg dalam menurunkan denyut jantung pada pasien sepsis.

**Kata Kunci:** Bisoprolol; denyut jantung; laktat; sepsis



## Comparison of the Effectiveness of Bisoprolol 2.5 mg and Bisoprolol 5 mg in Controlling Heart Rate in Sepsis Patients in the Intensive Care Unit

Alfindy Maulana Pohan<sup>1</sup>, Bastian Lubis<sup>1\*</sup>, Andriamuri Primaputra Lubis<sup>1</sup>

1. Departement of Anesthesiology and Intensive Therapy, Faculty of Medicine, Universitas Sumatera Utara – H. Adam Malik General Hospital, Medan, Indonesia

\*corresponding author

DOI: 10.55497/majanestrcicar.v42i2.339

### ABSTRACT

**Background:** Sepsis is a life-threatening state of organ dysfunction where there is a dysregulation of the body's response to infection. Sepsis is associated with a massive release of endogenous catecholamine that has a poor clinical outcome. Tachycardia is a poor prognostic in septic patients. Septic patients with tachycardia receiving beta-blockers are associated with a reduced mortality. Bisoprolol is a  $\beta_1$ -selective antagonist that has a negative chronotropic effect. The use of beta blockers may contribute to systemic protection from the catecholamine surge that occurs during sepsis. Bisoprolol reduces heart rate thereby reducing myocardial contractility, thereby reducing the increased myocardial oxygen demand in septic patients.

**Methods:** This study was a double blind randomized clinical trial. Data collection using the prospective method was carried out at H. Adam Malik General Hospital Medan for the period December 2022 – February 2023. The sample was selected using consecutive sampling which met the inclusion and exclusion selections. All samples will be taken for heart rate, blood pressure, mean arterial pressure (MAP), lactate data which will later be carried out statistical calculations.

**Results:** With the Independent T test on heart rate, systolic blood pressure, diastolic blood pressure, MAP at 2 hours and 12 hours after treatment there were significant differences, obtained  $p < 0.05$ . Similar results were obtained for exposure to lactate at 24 hours after treatment, there was a significant difference, a  $p$  value  $< 0.05$  was obtained.

**Conclusion:** Based on the results of our study, there was a significant difference between Bisoprolol 2.5 mg and Bisoprolol 5 mg. This study showed that giving Bisoprolol 5 mg was more effective than bisoprolol 2.5 mg in reducing heart rate in septic patients.

**Keywords:** Bisoprolol; heart rate; lactate; sepsis

## PENDAHULUAN

Sepsis adalah salah satu masalah medis yang sangat penting. Seiring perjalanan sepsis menjadi syok sepsis, risiko kematian meningkat signifikan.<sup>1</sup> Sepsis merupakan keadaan disfungsi organ yang mengancam jiwa dimana terjadi disregulasi respon tubuh terhadap infeksi.<sup>2</sup> Penyebab terbesar sepsis adalah bakteri Gram-negatif (60-70% kasus). *Staphylococci*, *Pneumococci*, *Streptococci*, dan bakteri Gram-positif lain lebih jarang menimbulkan sepsis dengan angka kejadian antara 20-40% dari seluruh angka kejadian sepsis.<sup>3</sup> Gejala klinis sepsis sangat bervariasi, tergantung pada lokasi awal infeksi, organisme penyebab, pola disfungsi organ akut, dan status kesehatan pasien.<sup>4</sup> Sepsis sering terjadi pada pasien berusia tua, dan juga memengaruhi pasien kanker dan pasien dengan immunosupresi.<sup>5</sup> Sepsis sudah menjadi masalah yang serius pada pasien berusia tua dengan angka mortalitas yang tinggi seiring bertambahnya usia. Berdasarkan penelitian terdahulu pasien berusia  $\geq 65$  tahun memiliki angka mortalitas sepsis yang tinggi dibandingkan dengan pasien yang lebih muda. Penelitian oleh Tambajong *et al.* didapatkan usia pasien yang lebih banyak mengalami sepsis adalah usia di atas 45 tahun yaitu sebanyak 34%.<sup>6</sup> Sepsis dikaitkan dengan pelepasan katekolamin endogen yang masif. Agen adrenergik dapat meningkatkan toksisitas katekolamin dan memberikan hasil klinis yang buruk.<sup>7</sup>

Takikardia merupakan prognostik yang buruk pada pasien yang mendapatkan norepinefrin dosis besar dan pada pasien dengan takikardia yang berlangsung selama 24 jam. Takikardia meningkatkan beban kerja jantung dan konsumsi oksigen miokard. Pemendekan waktu pengisian diastolik selama takikardia menurunkan volume sekuncup dan perfusi koroner, berkontribusi pada pengurangan ambang iskemik. Peningkatan denyut jantung dikaitkan dengan peningkatan mortalitas pada pasien sakit kritis.<sup>8</sup> Pasien sepsis dengan takikardi yang mendapat terapi *beta-blocker* dihubungkan dengan penurunan angka kematian.<sup>9</sup> Seperti yang ditunjukkan dalam penelitian ini, dan manfaat kelangsungan hidup dari blokade selektif beta adrenergik telah ditemukan. Dengan menurunkan denyut jantung, *beta-blocker* menurunkan konsumsi

oksigen miokard dan memperpanjang waktu diastolik dan perfusi koroner, mengurangi risiko iskemia miokard. Beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa disfungsi diastolik hadir pada sekitar setengah dari pasien septik dan merupakan prediktor kematian yang signifikan. *Beta-blocker* telah terbukti meningkatkan fungsi diastolik pada pasien. Namun demikian, pengobatan takikardia selama syok septik masih kontroversial. Pada fase awal syok septik, takikardia mengkompensasi setiap penurunan curah jantung. Pengurangan denyut jantung dapat mengganggu respon fisiologis ini, mengurangi curah jantung dan meningkatkan pengiriman oksigen. Namun, takikardia yang menetap setelah resusitasi yang memadai dapat menunjukkan overstimulasi simpatis. Pada pasien dengan takikardia (denyut jantung  $> 95$  bpm) yang menerima *beta-blocker* dengan tujuan mengurangi denyut jantung menjadi 80-94 bpm, penurunan denyut jantung diimbangi dengan peningkatan waktu dan volume pengisian ventrikel, yang pada akhirnya menghasilkan peningkatan volume sekuncup, yang mengkompensasi untuk penurunan denyut jantung.<sup>10</sup> Mekanisme selain pengurangan denyut jantung dapat menjelaskan hasil sepsis yang lebih baik terkait dengan penggunaan *beta-blocker*. Respon fisiologis terhadap stres meliputi peningkatan pelepasan katekolamin. Fase awal sepsis biasanya ditandai dengan curah jantung yang tinggi dengan penurunan tonus vaskular, takikardia, dan gangguan fungsi miokard. Semua faktor ini dapat dikaitkan dengan peningkatan dorongan adrenergik untuk meningkatkan aliran darah global dan mikrovaskular serta pengiriman oksigen ke organ vital. Efek kardiotoxik langsung dari katekolamin, terutama norepinefrin, telah dikenal selama beberapa dekade.

Bisoprolol adalah obat antagonis selektif- $\beta_1$  tanpa aktivitas agonis intrinsik yang signifikan. Semua *beta-blocker* mempunyai struktur kimia yang mirip dengan isoproterenol. Isoproterenol adalah obat adrenergik/agonis yang dapat menduduki semua reseptor- $\beta$ , disebut adrenergik karena efek yang ditimbulkan mirip perangsangan saraf adrenergik atau mirip efek neurotransmitter norepinefrin dan epinefrin. Bisoprolol merupakan senyawa antagonis selektif- $\beta_1$  mempunyai karakteristik utama yaitu

substituen terletak pada posisi para. Substitusi isopropil pada gugus amin sekunder diperlukan untuk berinteraksi dengan adrenoreseptor- $\beta$ . Substitusi pada cincin aromatik menentukan kardioselektivitasnya, sedangkan gugus hidroksi alifatik diperlukan untuk aktivitasnya. Bisoprolol dieliminasi secara merata oleh ginjal dan mekanisme nonrenal. Metabolit secara farmakologis tidak aktif. Efek farmakologis yang paling menonjol dari bisoprolol adalah efek kronotropik negatif.<sup>11</sup>

Menurut penelitian yang dilakukan Andrea *et al.*, pemakaian *beta-blocker* pada pasien sepsis dikaitkan dengan penurunan denyut jantung sesuai target, tanpa peningkatan efek samping.<sup>10</sup> Penelitian yang dilakukan oleh Cheng Long Ge *et al.* menunjukkan bahwa penggunaan *beta-blocker* dikaitkan dengan penurunan denyut jantung sehingga bersifat proteksi pada pasien dengan sepsis.<sup>12</sup> Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui perbandingan efektifitas bisoprolol 2,5 mg dan bisoprolol 5 mg dalam mengontrol denyut jantung pasien sepsis di ruang rawat intensif.

## METODE PENELITIAN

Penelitian ini menggunakan metode *randomized*

*clinical trial* (RCT) dengan *double blind*. Pengumpulan data dengan metode prospektif dilaksanakan di RSUP H. Adam Malik Medan periode Desember 2022 – Februari 2023. Pemilihan sampel dengan *consecutive sampling* yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Semua sampel akan diambil data denyut jantung, tekanan darah sistol, tekanan darah diastol, tekanan arteri rata-rata (MAP), dan laktat yang dilakukan perhitungan secara statistik. Subjek penelitian adalah pasien penderita sepsis yang dirawat di ICU RSUP H. Adam Malik Medan sebanyak 44 sampel. Penelitian ini sudah mendapatkan persetujuan dari Komite Etik Penelitian Kesehatan Universitas Sumatera Utara dengan No. 42/KEPK/USU/2023. Pada penelitian ini nilai denyut jantung, tekanan darah sistol, tekanan darah diastol, MAP, dan laktat, kemudian dinilai hubungan secara statistik dengan menggunakan uji *T Independent*.

## HASIL PENELITIAN

Penelitian ini diikuti oleh 44 subjek yang dibagi menjadi dua kelompok dengan jumlah yang sama yaitu masing-masing sebanyak 22 subjek dimana pada kelompok A diberikan bisoprolol 2,5 mg dan kelompok B diberikan 5 mg.

**Tabel 1.** Data karakteristik sampel penelitian

Karakteristik	Bisoprolol 2,5 mg (n=22)	Bisoprolol 5 mg (n = 22)
Jenis Kelamin		
Laki-laki	14(63,6%)	12 (54,5%)
Perempuan	8 (36,4%)	10 (45,5%)
Usia (tahun)		
Rata-rata (SD)	57,04 $\pm$ 12,01	57,45 $\pm$ 18,56

Berdasarkan Tabel 1, jumlah sampel pada penelitian ini terdiri dari 44 orang, dimana pada kelompok bisoprolol 2,5 mg berdasarkan jenis kelamin didapatkan laki-laki sebesar 14 orang (63,6%) dan perempuan 8 orang (36,4%), dengan usia rata rata sebesar 57,04  $\pm$  12,01.

Pada kelompok bisoprolol 5 mg berdasarkan jenis kelamin didapat proporsi jenis kelamin laki laki sebesar 12 pasien (54,5 %) dan perempuan 10 (45,5%) dengan usia rata rata 57,45  $\pm$  18,56.

**Tabel 2.** Perbandingan hemodinamik kedua kelompok pada T0

Karakteristik	Bisoprolol 2,5 mg (n=22)	Bisoprolol 5 mg (n = 22)	Nilai P
Sistolik T0	106,86 ± 4,31	107,13 ± 3,35	0,816
Diatolik T0	59,54 ± 5,67	60,31 ± 4,53	0,621
MAP T0	75,40 ± 4,63	75,95 ± 3,29	0,291
Denyut jantung T0	127,31 ± 9,31	128,77 ± 10,22	0,624

Berdasarkan Tabel 2, perbandingan hemodinamik pada kelompok bisoprolol 2,5 mg dengan bisoprolol 5 mg didapatkan rerata sistolik pada kelompok menggunakan bisoprolol 2,5 mg T0 didapatkan sistolik rerata sebesar 106,86 ± 4,31 dan pada bisoprolol 5 mg didapatkan rerata sistolik sebesar 107,13 ± 3,35 dengan nilai p = 0,816 yang berarti tidak terdapat perbedaan

signifikan antara sistolik pada bisoprolol 2,5 mg dengan bisoprolol 5 mg. Hal ini sama dengan karakteristik pada diastolik, MAP, denyut jantung, dan laktat dimana didapatkan nilai p > 0,05 sehingga tidak terdapat perbedaan signifikan antara diastolik, MAP dan denyut jantung T0 pada kelompok bisoprolol 2,5 mg dibandingkan dengan kelompok bisoprolol 5 mg.

**Tabel 3.** Perbandingan hemodinamik kedua kelompok pada T1

Karakteristik	Bisoprolol 2,5 mg (n=22)	Bisoprolol 5 mg (n = 22)	Nilai P
Sistolik T1	101,72 ± 2,88	100,13 ± 4,22	0,152
Diatolik T1	56,31 ± 4,21	56,81 ± 4,65	0,711
MAP T1	71,45 ± 3,44	71,27 ± 3,19	0,857
Denyut jantung T1	107,09 ± 5,57	106,27 ± 2,86	0,543

Berdasarkan Tabel 3 dapat dilihat perbandingan hemodinamik kedua kelompok pada T1, rerata sistolik pada kelompok yang menggunakan bisoprolol 2,5 mg didapatkan rerata sebesar 101,72 ± 2,88 dan pada kelompok bisoprolol 5 mg didapatkan rerata sistolik sebesar 100,13 ± 4,22 dengan nilai p = 0,152 yang berarti tidak terdapat perbedaan signifikan antara sistolik

pada bisoprolol 2,5 mg dengan bisoprolol 5 mg. Hal ini sama dengan karakteristik pada diastolik, MAP, denyut jantung, dan laktat dimana didapatkan nilai p > 0,05 sehingga tidak terdapat perbedaan signifikan antara diastolik, MAP, denyut jantung pada kelompok bisoprolol 2,5 mg dengan kelompok bisoprolol 5 mg.

**Tabel 4.** Perbandingan hemodinamik kedua kelompok pada T2

Karakteristik	Bisoprolol 2,5 mg (n=22)	Bisoprolol 5 mg (n = 22)	Nilai P
Sistolik T2	98,77 ± 2,77	93,77 ± 1,47	0,001
Diatolik T2	53,68 ± 3,80	52,72 ± 3,38	0,001
MAP T2	68,72 ± 2,88	66,45 ± 2,26	0,001
Denyut jantung T2	91,27 ± 3,57	88,13 ± 2,31	0,001

Berdasarkan Tabel 4 dapat dilihat perbandingan hemodinamik kedua kelompok pada T2, rerata sistolik pada kelompok yang menggunakan bisoprolol 2,5 mg didapatkan rerata sebesar  $98,77 \pm 2,77$  dan pada kelompok bisoprolol 5 mg didapatkan rerata sistolik sebesar  $93,77 \pm 1,47$  dengan nilai  $p = 0,001$  yang berarti terdapat perbedaan signifikan antara sistolik pada bisoprolol 2,5 mg dengan bisoprolol 5 mg. Hasil yang sama ditemukan pada karakteristik diastolik, MAP, denyut jantung, dan laktat di mana didapatkan nilai  $p < 0,05$  sehingga terdapat perbedaan signifikan antara diastolik, MAP, dan denyut jantung pada kelompok bisoprolol 2,5 mg dengan kelompok bisoprolol 5 mg.

## PEMBAHASAN

Sepsis adalah penyebab utama kegagalan organ yang mengancam jiwa karena respons inang yang tidak terorganisir terhadap infeksi. Syok sepsis adalah sepsis berat dengan gangguan kardiovaskular dan metabolik/seluler, dengan peningkatan angka kematian yang signifikan.<sup>13</sup> Seperti diketahui, sepsis adalah respon inflamasi sistemik terhadap infeksi, ditandai dengan banyak perubahan patofisiologi dalam hal perubahan kardiovaskular, gangguan metabolisme dan imunomodulasi. Mekanisme yang mendasari modifikasi ini adalah produksi mediator, seperti epinefrin, yang merupakan respons adrenergik organisme terhadap agresi eksternal. Stimulasi adrenergik yang intens ini menghasilkan efek jantung (peningkatan kontraktilitas, detak jantung, dan energi miokard) dan ekstra jantung (keadaan katabolik, hiperglikemia, hiperkoagulabilitas, modulasi pelepasan sitokin inflamasi sistemik). Jantung adalah korban utama dari stimulasi adrenergik karena stres adrenergik terutama dimediasi oleh reseptor  $\beta$  dan 80% reseptor adrenergik miokard adalah subtipe  $\beta_1$ . Antagonis  $\beta$ -adrenoseptor dengan afinitas spesifik untuk reseptor  $\beta_1$  didefinisikan sebagai kardioselektif (atenolol, bisoprolol, esmolol, metoprolol). Selektivitas reseptor ini bergantung pada dosis dan hilang ketika antagonis dosis besar diberikan.<sup>14</sup> Takikardia meningkatkan disfungsi jantung dengan meningkatkan kebutuhan oksigen dan mengurangi pengisian jantung diastolik dan perfusi koroner. Diperkirakan 50% pasien syok

sepsis berkembang menjadi kardiomiopati, yang dinilai dengan ekokardiografi. Pemberian bisoprolol dapat melindungi pasien dari toksisitas katekolamin endogen dan eksogen dan meningkatkan fungsi jantung dan homeostasis proses imunologi dan koagulasi, namun, beberapa kekhawatiran tentang bahaya penurunan *cardiac output* dan tekanan darah harus dipertimbangkan.<sup>13</sup> Aplikasi *beta-blocker* dapat meningkatkan densitas reseptor  $\beta$  dan memiliki efek antagonis yang kuat pada katekolamin, sehingga mengurangi kardiotoxikitas dan meningkatkan respon miokard. Bisoprolol tidak hanya memiliki efek pemblokiran yang kuat pada bagian  $\beta_1$  tetapi juga secara signifikan mengurangi kemungkinan reaksi merugikan pada sistem saraf pusat.

Bisoprolol meningkatkan kompliansi miokard, meningkatkan perfusi darah koroner, dan secara efektif memperbaiki gejala dan tanda klinis pada pasien dengan infark miokard dan insufisiensi jantung. Analisis data menunjukkan bahwa kombinasi bisoprolol dengan pengobatan konvensional dapat secara efektif meningkatkan denyut jantung dan fungsi jantung pada pasien dengan infark miokard dan insufisiensi jantung.<sup>15</sup> Perbandingan hemodinamik pada kelompok bisoprolol 2,5 mg dengan bisoprolol 5 mg didapatkan rerata sistolik pada kelompok yang menggunakan bisoprolol 2,5 mg T1 adalah sebesar  $101,72 \pm 2,88$  dan pada kelompok bisoprolol 5 mg sebesar  $100,13 \pm 4,22$  dengan nilai  $p = 0,152$  yang berarti tidak terdapat perbedaan signifikan antara sistolik pada bisoprolol 2,5 mg dengan bisoprolol 5 mg. Hal ini sama dengan karakteristik pada diastolik, MAP, denyut jantung, dan laktat di mana didapatkan nilai  $p > 0,05$  sehingga tidak terdapat perbedaan signifikan antara diastolik, MAP, denyut jantung, pada kelompok bisoprolol 2,5 mg dengan kelompok bisoprolol 5 mg.

Perbandingan hemodinamik pada kelompok bisoprolol 2,5 mg dengan bisoprolol 5 mg didapatkan rerata sistolik pada kelompok yang menggunakan bisoprolol 2,5 mg T2 adalah sebesar  $98,77 \pm 2,77$  dan pada kelompok bisoprolol 5 mg sebesar  $93,77 \pm 1,47$  dengan nilai  $p = 0,001$  yang berarti terdapat perbedaan signifikan antara sistolik pada bisoprolol 2,5 mg dengan bisoprolol 5 mg. Hal ini sama

dengan karakteristik pada diastolik, MAP, denyut jantung, dan laktat dimana didapatkan nilai  $p < 0,05$  sehingga terdapat perbedaan signifikan antara diastolik, MAP, dan denyut jantung pada kelompok bisoprolol 2,5 mg dibandingkan dengan kelompok bisoprolol 5 mg. Hasil ini sesuai dengan penelitian Morelli *et al.*<sup>10</sup> Yang juga menyebutkan bahwa perubahan signifikan ditemukan pada pemberian akhir pada pasien esmolol dan non esmolol. Hasil ini juga sama dengan penelitian yang dilakukan oleh Fayed *et al.* yang menyebutkan terjadi penurunan denyut jantung dengan pemberian bisoprolol pada pasien sepsis.<sup>16</sup>

Berdasarkan hasil penelitian kami bisoprolol dapat digunakan untuk mengurangi takikardi pada pasien sepsis, di mana bisoprolol 5 mg lebih efektif dibandingkan dengan bisoprolol 2,5 mg dalam menurunkan denyut jantung pada pasien sepsis. Penggunaan Bisoprolol pada pasien sepsis yang mengalami takikardi membutuhkan monitoring yang ketat terhadap hemodinamik.

## SIMPULAN

Terdapat perbedaan yang bermakna antara pemberian bisoprolol 2,5 mg dan bisoprolol 5 mg. Pada penelitian ini menunjukkan bahwa pada pemberian bisoprolol 5 mg lebih efektif dibandingkan dengan bisoprolol 2,5 mg dalam menurunkan denyut jantung pada pasien sepsis.

## KONFLIK KEPENTINGAN

Penulis menyatakan tidak ada konflik kepentingan dalam penulisan artikel ini.

## DAFTAR PUSTAKA

- Purwanto DS, Astrawinata DAW. Mekanisme Kompleks Sepsis dan Syok Septik. *J Biomedik*. 2018;10(3):143. doi: 10.35790/jbm.10.3.2018.21979.
- Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med*. 2017 Mar;43(3):304-77. doi: 10.1007/s00134-017-4683-6.
- Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia. Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia tentang Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana Sepsis; Kemenkes RI, 2017
- Mayr FB, Yende S, Angus DC. Epidemiology of severe sepsis. *Virulence*. 2014 Jan 1;5(1):4-11. doi: 10.4161/viru.27372.
- Gotts JE, Matthay MA. Sepsis: Pathophysiology and clinical management. *BMJ*. 2016;353:i1585. doi: 10.1136/bmj.i1585.
- Tambajong RN, Lalenoh DC, Kumaat L. Profil penderita sepsis di ICU RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou Manado periode Desember 2014 – November 2015. *e-CliniC*. 2016;4(1). doi: 10.35790/ecl.v4i1.11011.
- Carrara M, Ferrario M, Bollen Pinto B, Herpain A. The autonomic nervous system in septic shock and its role as a future therapeutic target: a narrative review. *Ann Intensive Care*. 2021;11(1):80. doi: 10.1186/s13613-021-00869-7.
- Kara D, Akinci SB, Babaoglu G, Aypar U. Increased heart rate on first day in intensive care unit is associated with increased mortality. *Pak J Med Sci*. 2016;32(6):1402-7. doi: 10.12669/pjms.326.11507.
- Chacko CJ, Gopal S. Systematic review of use of  $\beta$ -blockers in sepsis. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2015;31(4):460-5. doi: 10.4103/0970-9185.169063.
- Morelli A, Ertmer C, Westphal M, Rehberg S, Kampmeier T, Ligges S, et al. Effect of Heart Rate Control With Esmolol on Hemodynamic and Clinical Outcomes in Patients With Septic Shock: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2013;310(16):1683–91. doi: 10.1001/jama.2013.278477.
- McCarthy RJ. *Pharmacology and Physiology in Anesthetic Practice*. 3rd ed. Vol. 89, Anesthesia & Analgesia. 1999. 807 p.
- Ge CL, Zhang LN, Ai YH, Chen W, Ye ZW, Zou Y, et al. Effect of  $\beta$ -blockers on mortality in patients with sepsis: A propensity-score matched analysis. *Front Cell Infect Microbiol*. 2023;13:1121444. doi: 10.3389/fcimb.2023.1121444.
- Singer M, Deutschman CS, Seymour C, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):801-10. doi:

- 10.1001/jama.2016.0287.
14. Coppola S, Froio S, Chiumello D.  $\beta$ -blockers in critically ill patients: from physiology to clinical evidence. *Crit Care*. 2015;19(1):119. doi: 10.1186/s13054-015-0803-2.
15. The Efficacy and Safety of Bisoprolol in the Treatment of Myocardial Infarction with Cardiac Insufficiency. *Comput Math Methods Med*. 2022;2022:3098726. doi: 10.1155/2022/3098726.
16. Fayed AM, Mahrous AA, Dighidy MA. The early use of bisoprolol in patients with severe sepsis and its impact on the patients outcome. *Res opin anaesth intensive care*. 2023;10(4):p 366-77. doi: 10.4103/roaic.roaic\_4\_22.