

TINJAUAN PUSTAKA

DIAGNOSIS DAN TATALAKSANA SEPSIS MATERNAL

Akhmad Yun Jufan^{1*}, Calcarina Fitriani RW¹, Dikho Atmanagara¹

¹Departemen Anestesiologi dan Terapi Intensif, Fakultas Kedokteran, Kesehatan Masyarakat, dan Keperawatan, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta, Indonesia

*Corresponden author : Akhmad Yun Jufan, Departemen Anestesiologi dan Terapi Intensif, Fakultas Kedokteran, Kesehatan Masyarakat, dan Keperawatan, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta, Indonesia (dokterjufan@yahoo.com)

Article Citation : Akhmad Yun Jufan, Calcarina Fitriani Rw, Dikho Atmanagara. Diagnosis Dan Tatalaksana Sepsis Maternal. Jurnal Komplikasi Anes-Tesi 8(2)-2021.

ABSTRAK

Sepsis maternal adalah penyebab kematian ibu yang sering terjadi dan berpotensi dapat dicegah secara global. Kurangnya konsensus mengenai definisi dari sepsis pada ibu menjadi hambatan untuk tindakan lebih lanjut. Pengenalan dan pengobatan sepsis maternal sering tertunda karena adaptasi fisiologis kehamilan dan tanda dan gejala yang samar atau tidak ada selama presentasi awal. Selama dekade terakhir, pemahaman kita tentang sepsis telah berkembang dan sistem peringatan dini ibu telah dikembangkan dalam upaya membantu penyedia layanan untuk segera mengidentifikasi dan menyusun stratifikasi ibu melahirkan yang berisiko. Selain itu, definisi konsensus baru dan paket perawatan baru-baru ini telah diterbitkan oleh WHO dan the Surviving Sepsis Campaign untuk memfasilitasi pengenalan dini dan pengelolaan sepsis tepat waktu.

Standardisasi kriteria sepsis maternal akan mengoptimalkan audit dan temuan klinis. Standardisasi ini dapat memfasilitasi evaluasi peran parameter klinis dan biomarker yang berbeda dalam diagnosis, pengenalan dini, dan pengelolaan infeksi ibu dan sepsis. Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk mengembangkan konsensus internasional tentang kriteria untuk mendiagnosis sepsis maternal dan disfungsi organ terkait.

Kata kunci: kriteria sepsis; pengenalan dini kegawatan ibu; sepsis maternal

ABSTRACT

Maternal sepsis is a common and potentially preventable cause of direct maternal death globally. A barrier to further progress has been the lack of consensus on the definition of maternal sepsis.

Recognition and treatment of maternal sepsis are often delayed due to the physiological adaptations of pregnancy and vague or absent signs and symptoms during its initial presentation. Over the past decade, our understanding of sepsis has evolved and maternal early warning systems have been developed to help providers promptly identify and stratify parturients who are at risk. In addition, new consensus definitions and care bundles have recently been published by the World Health Organization and the Surviving Sepsis Campaign to facilitate earlier recognition and timely management of sepsis.

Standardizing the criteria for maternal sepsis optimizes clinical findings. It may facilitate the evaluation of the role of different clinical parameters and biomarkers in the diagnosis, earlier recognition, and management of maternal infection and sepsis. Further work is required to develop an international consensus on the criteria for diagnosing maternal sepsis and any associated organ dysfunction.

Keywords: early recognition of maternal emergencies; maternal sepsis; sepsis criteria

PENDAHULUAN

Sepsis adalah penyebab utama ketiga kematian ibu dan penyumbang utama morbiditas ibu yang parah di seluruh dunia. Sepsis juga memainkan peran penting dalam luaran maternal yang parah. Beberapa faktor risiko kebidanan telah dikaitkan dengan peningkatan kejadian sepsis pada ibu seperti seksio sesaria terutama setelah onset persalinan, kehamilan multipel, lahir mati, produk konsepsi yang tertinggal, dan penempatan cerclage.

Pengenalan yang cepat kejadian sepsis merupakan kunci penatalaksanaan penyakit ini, mengingat pentingnya identifikasi dan pengobatan dini. Evaluasi bedside serial diperlukan untuk mendeteksi kecenderungan tanda-tanda vital dan status klinis dan untuk menilai kembali tanda-tanda sepsis dengan lebih cepat. Tetapi, sampai saat ini masih ditemukan adanya tumpang tindih antara kriteria sepsis dengan perubahan fisiologis selama kehamilan. Parameter yang ada belum disesuaikan untuk kehamilan. Begitu juga dengan regimen terapi dan target terapi pada kasus obstetri.

Dalam tulisan ini dibahas mengenai definisi sepsis pada ibu, skrining dan diagnosis, serta tatalaksana sepsis yang disarikan dari referensi terkini.

SEPSIS MATERNAL

Definisi Sepsis dan Sepsis Maternal

Pada tahun 2016, definisi sepsis dan syok septik diperbarui, setelah mendapatkan beberapa perubahan dibandingkan definisi awalnya. Sepsis didefinisikan oleh Society of Critical Care Medicine dan European Society of Intensive Care Medicine sebagai disfungsi organ yang mengancam jiwa yang disebabkan oleh respon host yang tidak teratur terhadap infeksi. Syok septik didefinisikan sebagai bagian dari sepsis di mana kelainan peredaran darah, seluler, dan metabolik yang parah dikaitkan dengan risiko kematian yang lebih besar dibandingkan dengan sepsis saja.¹ Sementara itu sepsis maternal didefinisikan sebagai kondisi yang mengancam jiwa yang dikarenakan sebagai disfungsi organ akibat infeksi selama kehamilan, persalinan, pasca-aborsi, atau periode pascapartum.²

Insidensi Sepsis Maternal

Sepsis adalah penyebab utama ketiga

kematian ibu dan penyumbang utama morbiditas ibu yang parah di seluruh dunia.³ Di Amerika Serikat antara tahun 2006 dan 2013, infeksi menyumbang 13% dari semua kematian ibu dengan rasio kematian berdasarkan penyebab sebesar 2,2 kematian per 100.000 kelahiran hidup. Di Inggris dan Irlandia, sepsis adalah penyebab kematian yang dilaporkan di hampir 25% dari semua kematian ibu dalam Laporan Penyelidikan Rahasia Kematian dan Morbiditas Ibu 2009 hingga 2012 karena peningkatan besar kematian ibu akibat epidemi influenza H1N1. Laporan 2013 hingga 2015 terbaru menunjukkan rasio kematian penyebab spesifik 0,6 per 100.000.¹

Berdasarkan studi epidemiologi dari AS, Inggris dan Belanda, sepsis terkait kehamilan berkisar antara 9 hingga 49 per 100.000 persalinan dan perkiraan kematian kasus selama 10 tahun terakhir bervariasi dari 7,7% hingga 10%. Jenis infeksi yang paling umum pada wanita hamil dan nifas dengan sepsis berasal dari alat kelamin, saluran pernapasan, dan saluran kemih. Di antara rawat inap terkait kehamilan di Texas, 42% infeksi penyebab sepsis berada di saluran genital, 33% di saluran kemih, dan 25% di saluran pernapasan.^{3,4}

Organisme yang paling umum diidentifikasi adalah *E. coli*, *Streptokokus* Grup A, dan *Streptokokus* Grup B. Tidak ada organisme yang teridentifikasi pada 36,2% kasus. Sebagian besar kasus infeksi streptokokus Grup A didiagnosis dengan sepsis berat kurang dari 9 jam sejak tanda pertama SIRS, satu bagian memiliki waktu kurang dari 2 jam antara tanda pertama dan diagnosis.¹

Dalam sebuah penelitian tentang sepsis selama persalinan rawat inap, korioamnionitis dan endometritis adalah penyebab utama sepsis (masing-masing 24 dan 23%). Meskipun infeksi saluran genital sering terjadi, penelitian terbaru menunjukkan bahwa infeksi paling parah yang berujung pada kematian ibu sering kali berasal dari sumber lain. Misalnya, di antara 6% kematian ibu yang disebabkan sepsis di Inggris dari tahun 2011 hingga 2015, 67% dianggap sebagai kasus sepsis tidak langsung, yang berarti bahwa mereka tidak terkait dengan saluran genital atau infeksi terkait kehamilan lainnya. Selanjutnya, di antara kematian ibu akibat sepsis di Michigan, pneumonia adalah infeksi yang paling umum yaitu 27%. Data ini menunjukkan bahwa semua penyedia layanan kesehatan perlu mempertahankan ambang

batas yang rendah untuk memantau, merawat, dan meningkatkan perawatan pada semua wanita hamil yang dicurigai terinfeksi, terlepas dari sumbernya. Pada pasien dengan sepsis, organisme yang menginfeksi cenderung serupa di antara populasi

kebidanan dan non kebidanan; Namun, penting untuk dicatat bahwa identifikasi organisme cenderung terjadi hanya pada 50% kasus sepsis.⁴

Tabel 1. Definisi sepsis

Definisi Sepsis
<p>Sepsis-1: 1991 American College of Chest Physician/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference Definition</p> <ul style="list-style-type: none"> • Systemic inflammatory response syndrome (SIRS): respon inflamasi sistemik yang dimanifestasikan oleh 2 atau lebih kondisi dibawah: (1) temperatur > 38oC atau < 36 oC; (2) denyut jantung > 90 kali/menit; (3) pernafasan > 20 kali/menit; dan (4) nilai hitung leukosit > 12000 atau < 4000, atau >10% netrofil imatur • Sepsis: SIRS diikuti dengan infeksi • Sepsis Berat: Sepsis dengan komplikasi disfungsi organ, hipoperfusi atau hipotensi <p>Syok Sepsis: Sepsis berat dengan hipotensi persisten meskipun telah diberikan resusitasi cairan yang adekuat atau membutuhkan agen inotropik atau vasopresor</p>
<p>Definisi yang Direvisi</p> <p>Sepsis-3: 2016 Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sepsis: disfungsi organ yang mengancam nyawa yang diakibatkan oleh disregulasi respon tubuh terhadap infeksi. Kegawatan disfungsi organ dinilai menggunakan Sequential (Sepsis-related) Organ Failure Assessment (SOFA) score. Disfungsi organ dapat dinilai sebagai perubahan akut dari nilai total skor SOFA ≥ 2 poin, sejalan dengan infeksi. Skor SOFA awal diasumsikan o kecuali pasien diketahui memiliki disfungsi organ sebelumnya <p>Syok Sepsis: Sepsis dengan hipotensi persisten yang membutuhkan vasopresor untuk mempertahankan MAP ≥ 65 mmHg dan nilai laktat serum > 2 mmol/L (18 mg/dL)</p>
<p>Definisi WHO Maternal Sepsis Consensus</p> <p>Maternal sepsis adalah kondisi megnancam nyawa dimana disfungsi organ akibat infeksi selama kehamilan, persalinan, setelah abostus atau periode postpartum</p>

Meskipun insidensi global sepsis tidak mungkin diperkirakan karena pelaporan yang buruk dari sebagian besar negara berpenghasilan rendah dan menengah (LMIC), data dari negara berpenghasilan tinggi (HIC) mengkonfirmasi bahwa sepsis memproyeksikan beban besar pada masyarakat dan sistem perawatan kesehatan. Di Amerika Serikat di antara orang dewasa tidak hamil, tingkat sepsis meningkat, dan meskipun terjadi penurunan secara keseluruhan dalam kasus kematian, total kematian akibat sepsis terus meningkat. Demikian pula, kematian ibu terkait sepsis di Amerika Serikat tercatat meningkat di antara rawat inap persalinan dari tahun 1998 hingga 2008. Secara keseluruhan, sedikit data yang tersedia untuk sepsis terkait kehamilan, meskipun fakta bahwa infeksi merupakan penyebab utama kematian ibu. Baik di AS maupun di seluruh dunia, kematian ibu terkait infeksi merupakan penyebab utama ketiga kematian ibu. Sepsis juga memainkan peran penting dalam luaran maternal yang parah dan bertanggung jawab atas hampir 8% dari maternal near miss dalam penelitian yang melibatkan 300.000 wanita peripartum dan infeksi menyebabkan 6% morbiditas maternal yang parah di AS.⁴

Patofisiologi dan Faktor Risiko Sepsis Maternal

Beberapa faktor risiko kebidanan telah dikaitkan dengan sepsis maternal seperti seksio sesaria terutama setelah onset persalinan, kehamilan multipel, lahir mati, produk konsepsi yang tertinggal, dan penempatan cerclage. Faktor non-obstetrik yang sangat meningkatkan risiko wanita untuk mengalami sepsis selama kehamilan termasuk penyakit penyerta yang serius pada ibu seperti penyakit hati kronis, penyakit ginjal kronis, dan gagal jantung kongestif.⁴ Faktor risiko terkait ibu meliputi obesitas, diabetes, gangguan imunitas, anemia, keputihan, riwayat infeksi panggul, riwayat infeksi streptokokus grup B, amniosentesis, cerclage serviks, pecah ketuban spontan yang berkepanjangan, infeksi streptokokus grup A.⁵

Sepsis terjadi akibat respon host yang tidak teratur terhadap infeksi yang mengakibatkan kerusakan organ, dan hampir semua sistem organ dapat terpengaruh (Tabel 2). Respon inflamasi yang berlebihan yang terjadi dengan sepsis termasuk ekstrasvasasi albumin dan cairan yang mengakibatkan hipovolemia intravaskular. Pelepasan sitokin menyebabkan penurunan resistensi vaskular sistemik

dan peningkatan curah jantung, meskipun hingga 60% pasien dengan sepsis memiliki fraksi ejeksi di bawah 45% (disfungsi sistolik).⁶

Tabel 2. Kerusakan organ akibat sepsis

Sistim Organ	Tampilan Klinis
Sistim saraf pusat	Gangguan status mental
Kardiovaskular	Hipotensi akibat vasodilatasi dan ruang ke tiga; disfungsi miokardial
Pernafasan	ARDS
Gastrointestinal	Ileus paralitik
Hepatik	Hepatik failure, abnormalitas transaminase
Urinary	Oliguri atau Gagal ginjal akut
Hematologi	Trombositopeni, koagulopati intravaskular diseminata (DIC)
Endokrin	Disfungsi adrenal dan peningkatan resistensi insulin

Kardiomiopati septik juga dapat bermanifestasi dengan disfungsi diastolik karena edema jantung dan penurunan compliance. Ventrikel kiri yang tidak compliance akan menyebabkan penurunan pengisian diastolik dan stroke volume yang lebih sedikit dan meningkatkan risiko edema paru dengan resusitasi cairan yang berlebihan. Iskemia jaringan tidak hanya terjadi akibat hipotensi tetapi juga akibat oklusi mikrovaskulatur dari mikrotrombi karena koagulasi intravaskular diseminata.⁶

Skrining dan Diagnosis Sepsis Maternal

Pengenalan yang cepat mengenai kejadian sepsis adalah kunci dalam penatalaksanaan penyakit ini, mengingat pentingnya identifikasi dan pengobatan dini. Karena secara klinis sepsis didefinisikan sebagai kombinasi infeksi dengan cedera organ akhir, maka apabila dicurigai adanya cedera end organ penting untuk melakukan skrining terhadap infeksi. Begitu juga sebaliknya, jika pasien dicurigai mengalami infeksi, penting untuk memantau dengan cermat cedera atau disfungsi organ akhir. Evaluasi bedside serial diperlukan untuk mendeteksi kecenderungan tanda-tanda vital dan

status klinis dan untuk menilai kembali tanda-tanda sepsis dengan lebih cepat.¹

Disfungsi organ yang dimaksud diketahui dengan melakukan penilaian pada organ respirasi, koagulasi, hepar, kardiovaskular, sistim saraf pusat dan ginjal, yang dinilai secara objektif menggunakan sistim skoring atau yang lebih dikenal dengan skor Sequential Organ Failure Assessment (SOFA score).⁶ Definisi sepsis pada saat ini lebih menekankan pada tanda-tanda disfungsi organ daripada tanda-tanda infeksi, seperti demam dan sebagainya.

Disfungsi organ dapat secara objektif didefinisikan sebagai peningkatan akut 2 poin atau lebih dalam skor SOFA.^{3,6} Pada individu tanpa penyakit dasar, skor SOFA awal harus nol. Meskipun beberapa definisi untuk syok septik telah digunakan, syok septik didefinisikan sebagai subset dari sepsis di mana sirkulasi yang mendasari dan kelainan seluler/metabolik cukup mendalam untuk meningkatkan kematian secara substansial. Meskipun beberapa definisi syok septik saat ini digunakan, syok septik dapat diidentifikasi dalam konstruksi klinis sepsis dengan hipotensi persisten yang membutuhkan vasopresor untuk mempertahankan tekanan arteri rata-rata (MAP) 65 mmHg dan kadar laktat serum >2 mmol/L meskipun resusitasi volume yang adekuat.⁶

Untuk membantu evaluasi dugaan sepsis, metode penilaian singkat bedside yang dikenal sebagai skor quick SOFA (qSOFA) telah diperkenalkan ke dalam praktik klinis. Skor qSOFA mengevaluasi keberadaan 3 kriteria klinis: tekanan darah sistolik 100 mmHg, frekuensi pernapasan 22 per menit, dan perubahan status mental. Pasien non-obstetrik mendapatkan hasil positif dengan dua atau lebih kriteria tersebut.¹ Penemuan dua atau lebih tanda tersebut menunjukkan bahwa pasien berisiko tinggi untuk hasil yang buruk terkait sepsis, dan tanda-tanda ini harus mendorong dokter untuk mencari disfungsi organ, memulai atau meningkatkan terapi, meningkatkan diagnostik lebih lanjut, dan mempertimbangkan transfer ke unit perawatan intensif (ICU).⁶

Skor qSOFA tidak menentukan sepsis namun merupakan metode cepat untuk mengidentifikasi pasien yang berisiko tinggi mengalami komplikasi parah yang memerlukan terapi yang lebih agresif. Yang penting, demam tidak diperlukan atau tidak cukup untuk menentukan keberadaan sepsis.⁶

Tabel 3. Sequential Organ Failure Assessment Score

Sistim Organ	Skor				
	0	1	2	3	4
Respirasi					
PaO ₂ /FiO ₂	≥ 400 mmHg (53.3 kPa)	< 400 mmHg (53.3 kPa)	< 300 mmHg (40 kPa)	< 200 mmHg (26.7 kPa) dengan suport pernafasan	< 100 mmHg (13.3 kPa) dengan suport pernafasan
Koagulasi					
Trombosit	≥ 150 x 10 ³ /μL	< 150	< 100	< 50	< 20
Hepar					
Bilirubin	< 1.2 mg/dL (20 μmol/L)	1.2 – 1.9 mg/dL (20 – 32 μmol/L)	2.0 – 5.9 mg/dL (33 – 101 μmol/L)	6.0 – 11.9 mg/dL (102-204 μmol/L)	> 12 mg/dL (204 μmol/L)
Kardiovaskular					
MAP	≥ 70 mmHg	< 70	Dopamin < 5 μg/kg per menit Atau Dopamin dosis berapapun	Dopamin 5.1 - 15 μg/kg per menit Atau Epinefrin ≤ 0.1 μg/kg per menit Atau Norepinefrin ≤ 0.1 μg/kg per menit	Dopamin > 15 Atau Epinefrin > 0.1 Atau Norepinefrin > 0.1
CNS					
GCS	15	13-14	10-12	6-9	< 6
Ginjal	Creatinin serum < 1.2 mg/dL (110 μmol/L)	Creatinin serum 1.2 – 1.9 mg/dL (110 – 170 μmol/L)	Creatinin serum 2.0 – 3.4 mg/dL (171 - 299 μmol/L)	Creatinin serum 3.5 – 4.9 mg/dL (300 – 440 μmol/L) atau urin output < 500 mL/hari	Creatinin serum > 5.0 mg/dL (440 μmol/L) atau urin output < 200 mL/hari

Pada kehamilan normal terdapat penambahan volume plasma, peningkatan curah jantung, dan vasodilatasi perifer. Tidak ada definisi sepsis yang menjelaskan perubahan fisiologis kehamilan normal. Ketika parameter tidak hamil digunakan, bisa terjadi overdiagnose atau underdiagnose sepsis. Kriteria SOFA yang paling banyak dipengaruhi oleh kehamilan adalah nilai kreatinin dan MAP. Skor SOFA memberikan nilai poin di atas nol setelah kreatinin serum mencapai 1,2 mg/dL, tetapi level ini jauh di atas batas atas normal pada kehamilan normal. Selain itu, SOFA menganggap MAP >70 mmH tidak normal, sedangkan pada pertengahan kehamilan level ini mungkin normal.⁶

Tidak diketahui bagaimana kinerja SOFA atau qSOFA dalam mengidentifikasi sepsis pada wanita hamil. Parameter ini belum disesuaikan untuk kehamilan; banyak wanita hamil yang sehat memiliki tekanan darah sistolik kurang dari atau sama dengan 100 mmHg dan kecepatan pernapasan lebih dari atau

sama dengan 22 kali/menit, terutama selama persalinan. Perubahan mental jarang terjadi pada wanita hamil, bahkan dalam keadaan penyakit yang parah dan dapat dianggap sebagai tanda yang lebih spesifik dari cedera organ akhir dan sepsis dengan adanya infeksi.¹

qSOFA yang dimodifikasi kebidanan telah diusulkan oleh Society of Obstetric Medicine Australia and New Zealand (SOMANZ) dan mencakup tekanan darah sistolik 90 mmHg, laju pernapasan >25 per menit, dan perubahan status mental. Pedoman SOMANZ juga mencakup modifikasi komponen laboratorium saat menerapkan skor SOFA pada kehamilan, termasuk nilai poin di atas nol untuk kreatinin >90 mmol/L (1,02 mg/dL). Analisis parameter fisiologis ibu normal dibandingkan dengan kriteria sepsis tahun 1992 menunjukkan bahwa batas sepsis untuk frekuensi pernapasan, detak jantung, tekanan parsial karbondioksida dan jumlah sel darah putih tumpang tindih dengan kisaran normal untuk kehamilan, persalinan, dan atau masa

nifas awal. Tumpang tindih antara kisaran normal dan abnormal selama kehamilan dapat menyebabkan diagnosis positif palsu, meskipun sebaliknya, penyedia perawatan kebidanan mungkin kurang bereaksi terhadap tanda-tanda sepsis yang terbiasa dengan derajat takikardia atau leukositosis pada kehamilan normal. Hal terpenting dalam mengoptimalkan hasil adalah pengenalan dini disfungsi organ pada pasien sepsis. Untuk itu, selain pedoman SOMANZ, ada upaya lain untuk merancang sistem penilaian khusus kehamilan untuk sepsis. Evaluasi Sepsis pada Skor Kebidanan (SOS), kombinasi suhu ibu, tekanan darah, denyut jantung, frekuensi pernafasan, saturasi oksigen perifer, jumlah sel darah putih, dan kadar asam laktat sebagai prediktor masuk ICU untuk sepsis dan dimodifikasi untuk memperhitungkan fisiologis normal perubahan kehamilan melaporkan nilai prediksi positif hanya 16,7% untuk masuk ICU.⁶

Beberapa alat telah dikembangkan untuk mengidentifikasi wanita yang berisiko mengalami komplikasi menggunakan indikator klinis, laboratorium dan manajemen (misalnya sistem peringatan dini). Alat-alat ini menggunakan variabel dan ambang batas yang berbeda untuk memprediksi kebutuhan perawatan khusus atau kematian. Namun alat ini bekerja buruk dalam memprediksi risiko berkembangnya sepsis maternal atau mengidentifikasi wanita yang mungkin memerlukan pengobatan dini atau perawatan kritis karena infeksi. Selain itu, ketergantungan pada tes laboratorium dan kurangnya data tentang validasi dan standarisasi di antara wanita hamil atau baru hamil membatasi

penerapan alat ini, terutama pada daerah dengan sumber daya yang rendah. Oleh karena itu, kriteria yang dapat ditindaklanjuti untuk mengidentifikasi kemungkinan infeksi maternal yang parah secara dini dalam perjalanan klinisnya untuk memungkinkan penatalaksanaan yang tepat waktu dan hasil yang lebih baik, serta kriteria untuk konfirmasi sepsis maternal, sangat dibutuhkan.²

Kriteria Peringatan Dini Ibu (MEW) diusulkan oleh Kemitraan Nasional untuk Keselamatan Ibu sebagai seperangkat kriteria untuk mengidentifikasi morbiditas ibu yang akan datang dari berbagai penyebab. Dalam studi kasus kematian ibu yang disebabkan oleh sepsis, 75% pasien memenuhi kriteria MEW pada saat masuk rumah sakit. Kematian didahului oleh keterlambatan pengenalan, pemberian antibiotik yang tidak sesuai, dan peningkatan perawatan.¹

Skor Sepsis dalam Obstetri (SOS) mungkin berguna untuk menilai tingkat keparahan penyakit, dan untuk mengidentifikasi wanita yang membutuhkan perawatan ICU. Skor SOS lebih besar dari atau sama dengan 6 secara independen terkait dengan masuk ICU. Spesifisitas skor adalah 88%, tetapi sensitivitasnya hanya 64%. Selain itu, mengingat rendahnya insiden masuk ICU, nilai prediksi negatif dari skor sangat baik (98,6%), tetapi nilai prediksi positif buruk (15%). Hal ini tidak bekerja lebih baik secara statistik daripada sistem penilaian sepsis tervalidasi lainnya. Oleh karena itu, alat skrining yang secara konsisten memfasilitasi diagnosis cepat sepsis dalam kehamilan masih merupakan kebutuhan yang belum terpenuhi.¹

Tabel 4. Kriteria Maternal Early Warning

Kriteria Maternal Early Warning	
TD Sistolik	< 90 atau > 160
TD Diastolik	> 100
HR	< 50 atau > 120
RR	< 10 atau > 30
Saturasi Oksigen pada room air, sea level	< 95
Oliguria, mL/h ≥ 2 jam	< 35
Agitasi, confusion, unresponsif; pasien dengan preeklampsia dengan nyeri kepala tidak berulang, atau shortness of breath (SOB)	

Tabel 5. Sepsis in Obstetrics Score

Variabel	Nilai Abnormal Tinggi				Nilai Normal	Nilai Abnormal Rendah			
	+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4
Skor									
Temperatur	> 40.9	39 - 40.9		38.5 - 38.9	36 - 38.4	34 - 35.9	32 - 33.9	30 - 31.9	< 30
TD Sistolik					> 90		70 - 90		< 70
HR	> 179	150 -	130 -	120 -	≤ 119				

		179	149	129				
RR	> 49	35 - 49		25 - 34	12 - 24	10 - 11	6 - 9	≤ 5
SpO ₂					≥ 92%	90 - 91 %		< 85 %
Leukosit	> 39.9		25 - 39.9	17 - 24.9	5.7 - 16.9	3 - 5.6	1 - 2.9	< 1
% Netrofil Imatur			≥ 10%		< 10%			
Asam laktat			≥ 4		< 4			

Di AS, Dewan Nasional untuk Keselamatan Pasien mengusulkan penggunaan kriteria peringatan dini ibu (MERC) dan di Inggris, laporan Penyelidikan Rahasia Ibu dan Kematian 2007 merekomendasikan penggunaan rutin Modified Early Obstetric Warning System (MEOWS). Meskipun penggunaan sistem peringatan dini ibu setelah rekomendasi telah tinggi selama 10 tahun terakhir, bukti yang jelas tentang manfaat hasil masih kurang dan studi validasi menunjukkan sensitivitas tinggi tetapi spesifisitas rendah. Baik MERC maupun MEOWS belum dievaluasi secara resmi untuk menentukan apakah penggunaannya dapat menurunkan morbiditas ibu.³

Maternal Early Warning System (MEWS) seharusnya mengidentifikasi pasien yang berisiko untuk mengalami perburukan pada saat intervensi dini dapat mencegah perburukan ke morbiditas berat MEWS telah digunakan secara ekstensif dalam praktek obstetrik, tetapi sistem yang digunakan sangat bervariasi. Parameter-parameter yang sering dimasukkan dalam MEWS antara lain denyut jantung, tingkat pernapasan, tekanan darah, dan tingkat kesadaran. Dari berbagai MEWS yang telah dikembangkan, ada tiga MEWS utama, yaitu (1) Modified Early Obstetric Warning System (MEOWS), (2) Maternal Early Warning Criteria (MEWC), dan (3) Maternal Early Warning Trigger (MEWT). Hingga kini masih belum diketahui sistem MEWS apa yang terbaik, dan setiap rumah sakit mungkin memerlukan penyesuaian dalam parameter MEWS.⁷

Berbeda dengan MEWC dan MEOWS, MEWT dirancang untuk mengidentifikasi empat penyebab utama morbiditas ibu yang mengakibatkan masuknya ICU (yaitu sepsis, disfungsi kardiopulmoner, preeklamsia-hipertensi, dan perdarahan), dan termasuk petunjuk untuk membantu mempercepat penilaian pasien, investigasi, manajemen dan diagnosis banding (misalnya mengingatkan penyedia untuk mempertimbangkan tumpang tindih dalam tanda

dan gejala antara sepsis dan disfungsi kardiopulmoner).⁷

Skor peringatan dini ibu memerlukan penyempurnaan lebih lanjut untuk meningkatkan kemampuan mereka dalam memprediksi tanda-tanda sepsis dini dan berisiko memburuk. Perkembangan sistem penilaian kebidanan sebagian terhambat oleh kurangnya konsensus mengenai tanda-tanda vital mana yang harus digunakan dan nilai-nilai apa yang mencerminkan normalitas pada populasi kebidanan. Bahkan telah disarankan bahwa nilai-nilai ini harus berubah tergantung pada tahap kehamilan di mana nilai tersebut diukur. Studi Prediksi Pola Fisiologi Kehamilan (Studi 4P) bertujuan untuk mengembangkan database fisiologi selama kehamilan dan masa nifas. Ini akan memberikan data untuk menentukan ambang khusus kehamilan di mana peringatan harus dipicu dan dari mana skor berbasis bukti yang lebih kuat dapat dikembangkan.³

Tatalaksana Sepsis Maternal

Setelah diagnosis ditegakkan, pengobatan yang tepat adalah yang terpenting. Terjadi peningkatan mortalitas sebesar 7,6% untuk setiap jam penundaan pemberian antibiotik yang tepat pada pasien non obstetri. Perawatan harus ditingkatkan untuk mengakomodasi sumber daya dan persyaratan untuk merawat pasien yang sakit kritis. Pada tahun 2004, Surviving Sepsis Campaign (SSC) menerbitkan pedoman manajemen berbasis bukti untuk sepsis dengan revisi berikutnya pada tahun 2008, 2012 dan 2016. Pedoman SSC tidak secara khusus mengomentari populasi kebidanan juga tidak memasukkan penelitian dari populasi hamil atau pascapartum. Namun, dengan tidak adanya pedoman berbasis bukti untuk populasi kebidanan, WHO merekomendasikan penggunaan protokol sepsis SSC untuk perawatan ibu. Dalam dokumen pedoman tentang pencegahan dan pengobatan infeksi ibu, WHO menyatakan bahwa protokol sepsis maternal harus diinformasikan oleh pedoman yang

direkomendasikan secara internasional dan disesuaikan dengan populasi kebidanan lokal.^{1,6}

SSC merekomendasikan pemberian antibiotik intravena sesegera mungkin, dalam waktu 1 jam, untuk sepsis dan syok septik. Kultur mikrobiologis direkomendasikan sebelum pemberian antibiotik selama tidak ada penundaan yang berarti dalam pemberian antibiotik. Dalam tinjauan sepsis dan syok septik pada kehamilan, rejimen antibiotik yang dipilih harus memberikan cakupan empiris untuk infeksi kebidanan yang umum dan harus mencakup kombinasi gentamisin, klindamisin, dan penisilin atau kombinasi vankomisin dan piperacilin/tazobactam.⁸ Dalam 3 jam pertama dianjurkan untuk memberikan 30 ml/kg cairan kristaloid IV untuk mengobati hipotensi akibat sepsis. Dianjurkan untuk menggunakan target awal tekanan darah arteri rata-rata (MAP) 65 mmHg dengan norepinefrin digunakan sebagai vasopressor lini pertama, dan disarankan untuk menambahkan vasopresin atau epinefrin sebagai agen kedua (jika diperlukan) untuk mencapai target hemodinamik. Disarankan untuk memberikan resusitasi aktif untuk menormalkan laktat.

Meskipun efek terapi ibu pada janin harus dipertimbangkan, pengobatan ibu memiliki prioritas pertama. Status janin paling baik dioptimalkan dengan memenuhi tujuan pengobatan ibu. Untuk pola denyut jantung janin yang tidak meyakinkan dalam keadaan sepsis maternal, resusitasi janin dalam rahim dan terapi medis ibu sering berhasil dalam menunda persalinan. Namun demikian, dalam beberapa kasus, sepsis maternal mungkin memerlukan persalinan, bahkan sebelum usia viabilitas, terutama jika terdapat korioamnionitis. Sekitar 40% wanita yang didiagnosis dengan sepsis berat dan semua dengan syok septik membutuhkan persalinan selama rawat inap yang sama, sebagian besar membutuhkan persalinan darurat karena status pernapasan ibu yang memburuk. Sepsis maternal juga meningkatkan risiko kematian perinatal, dengan lahir mati mendekati 33% saat sepsis maternal memerlukan perawatan di ICU. Tim multidisiplin harus mempertimbangkan respons ibu terhadap intervensi terapeutik awal; vasopressor, oksigen, dan kebutuhan ventilasi; dan usia kehamilan dan kesejahteraan janin saat mempertimbangkan waktu dan rute persalinan yang optimal.¹

Rekomendasi dari Royal College of Obstetricians and Gynecologists (RCOG) adalah

bahwa sepsis harus ditangani sesuai dengan pedoman Surviving Sepsis Campaign. Paket Perawatan Kampanye Sepsis yang Bertahan Hidup dari Jam-1 adalah paket resusitasi awal yang baru-baru ini diperbarui yang dirancang untuk menawarkan intervensi dasar dalam satu jam pertama. Dalam studi observasional prospektif, telah dibuktikan mengurangi kematian terkait sepsis sebanyak 50 persen. Prinsip-prinsip penatalaksanaan untuk pasien kebidanan septik mengikuti prinsip yang sama seperti untuk semua pasien septik: resusitasi awal, identifikasi dan pengobatan/ pengangkatan sumber sepsis, dan penatalaksanaan komplikasi seperti hipotensi dan hipoksia jaringan. Tujuan dari resusitasi cairan adalah untuk memulihkan pengiriman oksigen yang adekuat ke jaringan perifer. Optimalisasi hemodinamik sebelum perkembangan kegagalan organ sekunder mengurangi morbiditas dan mortalitas. Bahkan pada sepsis awal, beberapa derajat resusitasi cairan mungkin diperlukan. Pasien kebidanan umumnya berusia muda dengan fisiologi kardiovaskular yang kuat, tetapi kematian akibat kelebihan cairan telah dilaporkan terjadi pada populasi kebidanan. Ada berbagai alasan mengapa pasien kebidanan rentan terhadap kelebihan cairan: perubahan fisiologis kehamilan dapat mempengaruhi kelebihan volume karena ibu melahirkan sudah dalam keadaan kelebihan volume yang relatif; dia mungkin memiliki komorbiditas seperti preeklamsia dan telah menerima obat uterotonik (misalnya, oksitosin atau karboprost) yang selanjutnya dapat mempengaruhi retensi cairan atau edema paru.

Antibiotik spektrum luas harus digunakan pada awalnya dan karena sifat polimikroba saluran genitourinari, dua atau lebih agen mungkin diperlukan, setidaknya sampai patogen telah diidentifikasi. Saran mikrobiologi yang mendesak harus dicari sesegera mungkin, tetapi ini tidak boleh menunda pemberian antibiotik.

Penatalaksanaan sepsis yang timbul pada periode antenatal dipersulit oleh adanya janin; dalam situasi ini, resusitasi ibu adalah kunci untuk memastikan kesejahteraan janin. Upaya persalinan dini pada wanita dengan gangguan kardiovaskular akibat sepsis dapat meningkatkan kematian ibu dan janin dan secara teknis dapat menjadi tantangan yang sangat berat jika wanita tersebut berada di unit perawatan intensif (ICU). Satu-satunya pengecualian adalah bila infeksi intrauterine dicurigai sebagai

sumber sepsis; maka pengiriman harus dipercepat. Gambaran lain yang mungkin menunjukkan bahwa persalinan tepat termasuk kemunduran ibu yang cepat, kesulitan ventilasi mekanis akibat uterus yang sedang hamil, kegagalan multi organ, dan gangguan janin.⁹

Bundel sepsis

Meskipun sepsis bundle adalah entitas yang terpisah dari pedoman SSC, mereka terkait erat dan merupakan komponen integral dalam meningkatkan hasil sepsis. Bundel ini berhasil mengubah rekomendasi yang terfragmentasi menjadi intervensi yang kohesif dan mudah diterapkan dengan tujuan penyelesaian dalam kerangka waktu yang ditentukan.

Bundel 1-Jam telah diusulkan untuk menggantikan bundel 3-Jam dan 6-Jam. Bundel 1-Jam memasukkan rekomendasi dari bundel 3-Jam dan 6-Jam, tetapi kerangka waktu akan dipersingkat menjadi dalam satu jam setelah diagnosis. Perubahan ini dimaksudkan untuk menekankan bahwa sepsis merupakan kondisi medis darurat yang memerlukan resusitasi dan pengobatan segera.

Resusitasi cairan

Pedoman SCC 2016 menekankan bahwa sepsis dan syok septik muncul dan mengancam nyawa, dan segera setelah sepsis dicurigai, resusitasi segera harus dimulai. Demam, venodilatasi, dan kebocoran kapiler semuanya menyebabkan preload yang tidak adekuat pada pasien dengan sepsis.³ Pada pasien dengan hipoperfusi akibat sepsis, berikan cairan kristaloid pada 30 ml/kg dalam 3 jam. Pasien harus sering dinilai ulang dengan memperhatikan status hemodinamik. Panduan terbaru merekomendasikan penggunaan target dinamis (seperti respons terhadap cairan bolus) untuk memantau resusitasi cairan. Kelebihan cairan akibat resusitasi berlebihan pada pasien hamil dengan sepsis juga telah diperingatkan dalam literatur kebidanan, karena wanita hamil mungkin berisiko tinggi mengalami edema paru. Karena regimen cairan yang optimal masih belum diketahui, penilaian penyedia dan evaluasi pasien yang sering harus dilakukan.

Hanya sekitar 50% dari pasien septik hipotensi yang tanggap terhadap cairan. Pada mereka yang tidak, pemberian cairan yang agresif dapat menyebabkan disfungsi diastolik ventrikel kiri

akibat edema dinding ventrikel, serta edema paru, edema serebral, edema usus dengan peningkatan tekanan intraabdomen, dan mortalitas yang lebih tinggi.⁶

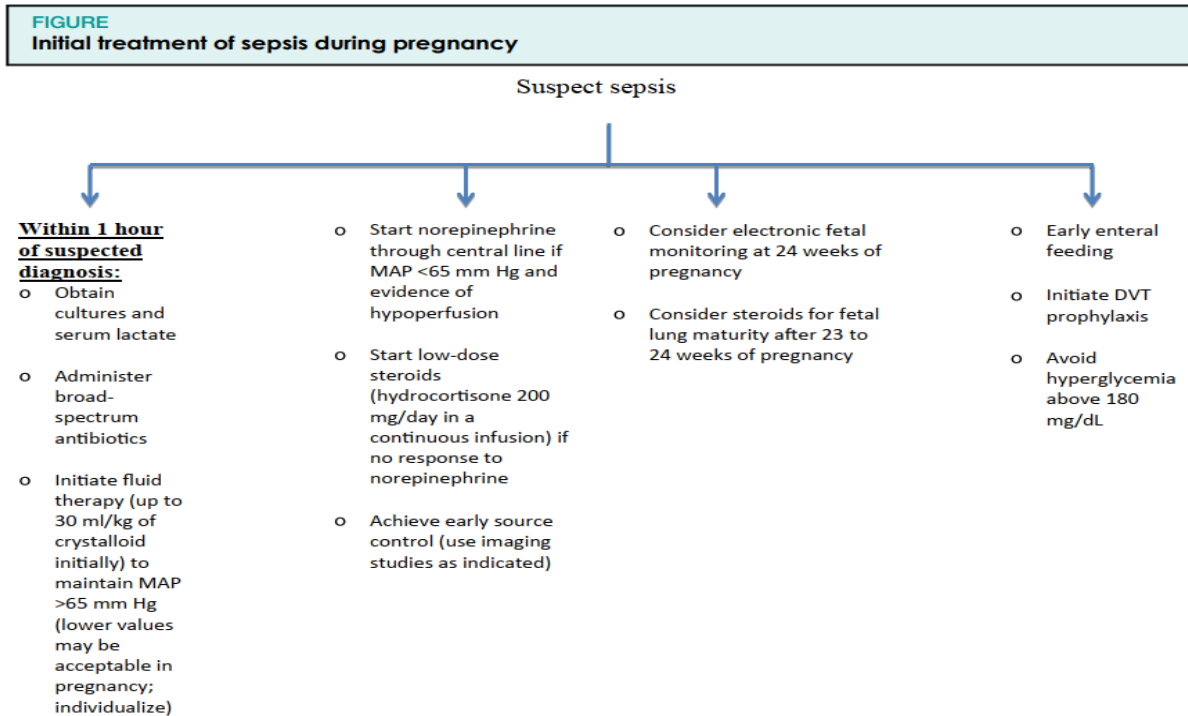
Pada kebanyakan wanita hamil, pemberian awal cairan kristaloid 1-2 liter merupakan tindakan yang masuk akal. Pasien yang responsif terhadap cairan harus diidentifikasi sebelum pemberian cairan lebih lanjut (terutama setelah 1-2 liter awal, atau 30 ml/kg, telah diberikan). Yang terakhir ini dapat dilakukan dengan menggunakan variasi tekanan nadi atau passive leg raising (pengangkatan kaki secara pasif).⁶

Penentuan variasi tekanan nadi dilakukan dengan menganalisis bentuk gelombang dari arteri line, yang seharusnya tidak dipengaruhi oleh kehamilan. Jika tekanan nadi bervariasi lebih dari 13% dengan siklus pernapasan, pasien dianggap responsif volume.⁶

Pada pasien yang bernapas secara spontan atau tidak dalam irama sinus, tes respon cairan yang cepat dan reversibel dapat dilakukan dengan mengangkat kaki pasif ke 300-450, yang menyebabkan autotransfusi hampir 300 ml darah dari kaki ke dada. Setelah 2-3 menit pengangkatan kaki pasif, penanggap cairan akan mengalami peningkatan curah jantung (menggunakan monitor curah jantung non-invasif), sementara mereka yang tidak membaik mungkin lebih baik diobati dengan vasopressor.⁶

Peninggian kaki pasif mungkin tidak berguna selama trimester ketiga karena kompresi uterus pada vena kava inferior dan sebaiknya tidak digunakan untuk memandu terapi. Dalam kasus seperti itu, peningkatan curah jantung dapat diidentifikasi dengan pemberian sedikit cairan bolus (250-500 mL), jika curah jantung meningkat setelah intervensi tersebut, pemberian cairan lebih lanjut kemungkinan diindikasikan. Pada pasien dengan ventilasi mekanis dengan jalur arteri, variasi tekanan nadi dapat digunakan sebagai cara alternatif untuk menilai respon cairan.⁶

Ultrasonografi titik perawatan juga telah digunakan untuk mengidentifikasi respon cairan dengan mengukur diameter vena cava inferior dengan respirasi (diameter vena cava inferior <1,5 cm dengan variasi signifikan dalam kaliber dengan siklus pernapasan memprediksi respon cairan,



Gambar 1. Terapi awal sepsis maternal

minimal dengan siklus pernapasan menunjukkan bahwa pasien sudah terisi cairan penuh). Teknik ini paling sering digunakan pada pasien yang menerima ventilasi mekanis dan belum divalidasi selama kehamilan.⁶

Vasopresor

Pada pasien hipotensi yang tidak responsif terhadap cairan atau yang bukan kandidat untuk resusitasi cairan lebih lanjut (misalnya, wanita yang mengalami edema paru), pemberian vasopresor harus dilakukan untuk meningkatkan tekanan darah. Tujuan vasopresor adalah untuk membatasi sirkulasi sistemik yang dilatasi secara patologis dan mempertahankan perfusi yang adekuat. Pedoman saat ini merekomendasikan norepinefrin sebagai obat lini pertama dengan target MAP <65 mmHg, meskipun ambang batas terakhir belum diteliti pada wanita hamil. Penentuan target MAP pada pasien hamil septik harus dilakukan secara individual, dengan mempertimbangkan perfusi organ secara keseluruhan.⁶

Norepinefrin telah dipelajari pada kehamilan dan sering digunakan untuk menjaga tekanan darah dengan anestesi regional pada saat sesar. Norepinefrin tampaknya aman untuk janin, terutama pada dosis rendah.⁶

Penyedia tidak boleh ragu untuk memberikan norepinefrin pada wanita hamil yang

mengalami sepsis jika diindikasikan. Bukti mengenai penggunaan vasopresor lain seperti vasopresin lebih terbatas, dan interaksi teoritis vasopresin dengan reseptor oksitosin telah dihipotesiskan.⁶

Pada pasien tidak hamil yang stabilitas hemodinamikanya tidak dapat dicapai dengan penggunaan vasopresor, penggunaan hidrokortison dianjurkan karena kemungkinan kegagalan adrenal yang diinduksi oleh sepsis. Dobutamine, yang merupakan inotrope (meningkatkan curah jantung), daripada vasopresor, direkomendasikan dalam keadaan disfungsi miokard atau hipoperfusi yang berlanjut meskipun ada terapi cairan dan vasopresor. Target MAP 65 mmHg umumnya direkomendasikan pada individu yang tidak hamil. Namun, tekanan darah yang lebih rendah mungkin dapat diterima selama kehamilan, asalkan tidak ada tanda-tanda hipoperfusi seperti perubahan status mental, oliguria, peningkatan serum laktat, ekstremitas dingin, atau bukti gangguan janin.⁶

Antibiotik

Pedoman SSC 2016 menekankan pentingnya memulai terapi empiris menggunakan antibiotik intravena spektrum luas sesegera mungkin dan dalam waktu 1 jam setelah diagnosis.¹⁰ Terapi kombinasi menggunakan kelas antimikroba yang unik direkomendasikan untuk syok septik, dengan hati-hati untuk menargetkan semua kemungkinan

patogen. Setelah organisme yang menginfeksi diidentifikasi dengan sensitivitas dan perbaikan klinis yang memadai dicatat, antibiotik harus dipersempit. Dua regimen kombinasi yang efektif untuk terapi empiris untuk sebagian besar sepsis maternal termasuk Ampisilin, Gentamisin dan Klindamisin atau Piperacillin/ Tazobactam dan Vankomisin. Wanita harus dievaluasi dan dirawat untuk influenza jika ada faktor risiko untuk infeksi influenza.¹¹

Kontrol sumber infeksi

Pertimbangan yang sangat penting untuk pengobatan sepsis pada wanita hamil dan post partum adalah apakah kontrol sumber infeksi secara pembedahan diperlukan atau tidak. Dalam keadaan tertentu, kendali sumber adalah satu-satunya pilihan pengobatan yang efektif dan pembedahan mendesak dapat menyelamatkan nyawa. Contohnya termasuk debridasi infeksi jaringan lunak nekrotikans, membuang benda asing yang terinfeksi, menghentikan produk konsepsi yang tertinggal, mengeringkan abses panggul yang refrakter terhadap terapi medis dan pembedahan pada kasus grup A - Streptococcus sepsis hemolitik yang refrakter terhadap terapi medis. Dianjurkan agar intervensi yang efektif dengan gangguan fisik yang paling sedikit seperti, dalam kasus yang sesuai, drainase perkutan versus bedah.

Pertimbangan janin

Keputusan untuk melahirkan seringkali cukup kompleks dan harus disesuaikan dengan skenario klinis setiap pasien dengan mempertimbangkan

sumber infeksi yang dicurigai, status ibu, kesehatan janin dan usia kehamilan. Biasanya, jika sumber infeksi berada di luar rahim, upaya harus ditujukan untuk mengobati sepsis maternal dan memperpanjang kehamilan yang jauh dari cukup bulan. Kesejahteraan janin harus dipantau sesuai dengan usia kehamilan.

Pencegahan

Di antara studi tentang kematian ibu terkait sepsis, beberapa pola yang jelas muncul. Pada antara wanita yang meninggal karena sepsis, mayoritas mengalami penundaan perawatan dan penundaan peningkatan perawatan ke level perawatan yang lebih tinggi. Sebagian besar pasien afebris, kemungkinan menunda pengenalan adanya sepsis. Bahkan setelah diagnosis, 73% wanita mulai menggunakan antibiotik yang memberikan cakupan yang tidak memadai. Dengan publikasi pedoman Surviving Sepsis, keterlibatan awal konsultan dengan keahlian dalam penyakit menular dapat mempercepat pengobatan sepsis dan membantu meningkatkan hasil.⁶

Beberapa intervensi telah dianjurkan untuk mengurangi infeksi seksio sesarea. Meskipun skor peringatan dini kebidanan telah dimodifikasi terutama untuk kehamilan, hal itu masih harus disetujui di tingkat nasional; riwayat yang begitu rinci, pemeriksaan fisik yang cermat, dan indeks kecurigaan yang tinggi adalah landasan untuk mengenali pasien yang sakit kritis dengan sepsis.¹²

Tabel 6. Langkah Pencegahan Sepsis Maternal pada Seksio Sesaria

Pencegahan Sepsis Maternal pada Seksio Sesaria
Membersihkan badan dengan chlorhexidine gluconate 4% malam sebelum operasi elektif
Jika memungkinkan, lakukan clip dibanding mencukur rambut pubis
Hindari pemeriksaan vaginam yg tidak penting pada persalinan
Hindari instrumentasi yang tidak penting pada persalinan (seperti elektroda pada kepala fetus dan kateter tekanan intrauteine)
Usap kulit dengan agen antiseptik (chlorhexidine-alkohol) sebelum operasi
Berikan antibiotik IV profilaksis dalam 60 menit sebelum insisi
Hindari pengangkatan plasenta secara manual
Hindari penutupan kulit dengan staples
Pertahankan kadar glukosa pada pasien dengan diabetes
Pertimbangkan menghentikan kateter urin lebih awal postoperatif

KESIMPULAN

Pengenalan dan diagnosis pada sepsis pada maternal membutuhkan pendekatan dan pemeriksaan yang lebih mendetail, terkait dengan superposisi antara parameter sepsis dengan perubahan fisiologis pada ibu hamil. Skoring awal disamping tempat tidur yang sudah diajukan juga belum ada yang memiliki nilai yang memuaskan untuk menjarung kemungkinan sepsis pada ibu.

Penatalaksanaan sepsis yang timbul pada periode antenatal, selain dipersulit dengan adanya disregulasi dari organ-organ, juga dipersulit oleh adanya janin. Resusitasi ibu adalah kunci untuk memastikan kesejahteraan janin. Upaya persalinan dini pada wanita dengan gangguan kardiovaskular akibat sepsis dapat meningkatkan kematian ibu dan janin. Bundle 1 jam dalam tatalaksana sepsis yang dipergunakan dapat mengurangi angka morbiditas dan mortalitas pada ibu hamil.

DAFTAR PUSTAKAAN

1. Chestnut DH, Wong CA, Tsen LC, Kee WDN, Beilin Y, Mhyre J. Chestnut's Obstetric Anesthesia: Principles and Practice E-Book [Internet]. Elsevier Health Sciences; 2014.
2. Bonet M, Souza JP, Abalos E, Fawole B, Knight M, Kouanda S, et al. The global maternal sepsis study and awareness campaign (GLOSS): study protocol. *Reproductive Health*. 2018 Jan 30;15(1):16.
3. Burlinson CEG, Sirounis D, Walley KR, Chau A. Sepsis in pregnancy and the puerperium. *International Journal of Obstetric Anesthesia*. 2018;36:96–107.
4. Foeller ME, Gibbs RS. Maternal sepsis: new concepts, new practices. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology* [Internet]. 2019;31(2).
5. Refai N, Patil V, Gomma H. Update in obstetric maternal sepsis. *The Journal of the World Federation of Societies of Anaesthesiologists*. 2019 Sep;34:71–7.
6. Plante LA, Pacheco LD, Louis JM. SMFM Consult Series #47: Sepsis during pregnancy and the puerperium. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2019;220(4):B2–10.
7. Apsari RK. Deteksi Pasien Obstetrik Kritis dengan Maternal Early Warning System. *Jurnal Anestesi Obstetri Indonesia*. 2019 Mar;2(1).
8. Barton JR, Sibai BM. Severe Sepsis and Septic Shock in Pregnancy. *Obstetrics & Gynecology* [Internet]. 2012;120(3).
9. Husain T, Fernando R, Segal S. *Obstetric Anesthesiology: An Illustrated Case-based Approach* [Internet]. Cambridge University Press; 2019. (Cambridge medicine).
10. Kodan LR, Verschueren KJC, Kanhai HHH, van Roosmalen JJM, Bloemenkamp KWM, Rijken MJ. The golden hour of sepsis: An in-depth analysis of sepsis-related maternal mortality in middle-income country Suriname. *PLOS ONE*. 2018;13(7):1–14.
11. Ali A, Lamont RF. Recent advances in the diagnosis and management of sepsis in pregnancy. *F1000Res*. 2019 Aug 30;8:F1000 Faculty Rev-1546.
12. Patil V, Wong M, Wijayatilake DS. Clinical 'Pearls' of maternal critical care: part I. *Current Opinion in Anesthesiology* [Internet]. 2016;29(3).