



Akreditasi PB IDI-1 SKP

Manajemen Komprehensif Sepsis Akibat Infeksi Saluran Kemih pada Kehamilan

Muhammad Habiburrahman,^{1,2} Afid Brilliana Putra,^{1,2}¹Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta, Indonesia²RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta, Indonesia

ABSTRAK

Ibu hamil rentan mengalami infeksi yang berujung sepsis akibat perubahan fisiologis signifikan berbagai sistem organ. Penyebab sepsis dalam kehamilan tersering bersumber dari saluran kemih, yang disebut urosepsis dengan tingkat mortalitas mencapai 20%–42%. Selain mengancam ibu hamil, sepsis juga berpotensi mengancam kesejahteraan janin. Oleh karena itu, diagnosis dan manajemen sepsis secara dini pada kehamilan sangatlah penting untuk mencegah morbiditas dan mortalitas janin dan ibu. Namun, panduan penatalaksanaan komprehensif sepsis pada kehamilan masih terbatas dan terpecah, sehingga membuat sulit dipahami. Tinjauan pustaka ini dibuat melalui penelusuran bukti ilmiah secara holistik untuk memberikan pemahaman mengenai konsep dasar urosepsis. Aspek diagnosis dan manajemen dirangkum secara komprehensif melalui ilustrasi dan algoritma yang mudah dipahami disertai dengan sistem skoring berkaitan dengan diagnosis dan pilihan terapi farmakologi untuk menangani urosepsis.

Kata kunci: Dokter umum, infeksi saluran kemih, kehamilan, manajemen, urosepsis.

ABSTRACT

Pregnant women are susceptible to infections that lead to sepsis due to significant physiological changes in various organ systems. The most common cause of infection in sepsis in pregnancy comes from the urinary tract, called urosepsis, with a mortality rate of 20%–42%. Sepsis also has the potential to endanger the fetus. This issue indicates that early diagnosis and management of sepsis in pregnancy is crucial to prevent fetal and maternal morbidity and mortality. Nonetheless, comprehensive guidelines for managing sepsis in pregnancy are still limited and scattered, making them difficult to understand. This literature review was created through a holistic appraisal of scientific evidence to understand the basic concepts of urosepsis. Aspects of diagnosis and management were summarised through illustrations and algorithms accompanied by scoring system related to diagnosis and pharmacological therapy. **Muhammad Habiburrahman, Afid Brilliana Putra. Comprehensive Management of Urinary Tract Infection-Related Sepsis in Pregnancy**

Keywords: General practitioner, urinary tract infection, pregnancy, management, urosepsis.



Cermin Dunia Kedokteran is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

PENDAHULUAN

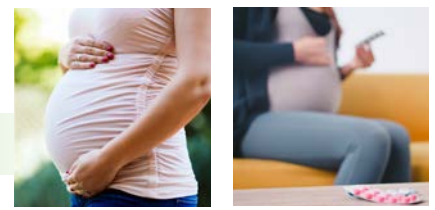
Urosepsis adalah sepsis dengan sumber terlokalisasi pada saluran kemih (infeksi saluran kemih/ISK).¹ Infeksi saluran kemih pada wanita hamil berhubungan dengan morbiditas yang tinggi karena dapat berlanjut menjadi sepsis.² Sepsis merupakan penyebab tersering kematian ibu dengan tingkat kematian 24,4%–32,2% dan meningkat menjadi 34,7%–38,5% pada syok septik.³ Saluran kemih sangat rentan terhadap infeksi ascendan pada kehamilan

akibat sejumlah perubahan struktural, fisiologis, dan kondisi imunologis sepanjang saluran kemih.^{4,6} Keadaan sepsis dapat mengancam, tidak hanya keselamatan ibu, melainkan juga keselamatan janin yang mencakup peningkatan risiko kelahiran *preterm* dengan bedah *caesar*, infeksi intrauterin, hipoksia dan asidosis, hingga kematian.⁵

Manajemen urosepsis dalam kehamilan membutuhkan pemahaman komprehensif

terkait pengenalan faktor risiko, perubahan fisiologis dan keadaan patologis kehamilan, deteksi dini sepsis dan syok septik, diagnosis cepat, hingga pemilihan terapi yang tepat baik bagi ibu maupun janin. Dalam kegawatdaruratan obstetrik, peran dokter umum di fasilitas kesehatan layanan primer sangat penting untuk menurunkan risiko kematian ibu dan janin. Mengingat ISK menjadi penyebab tersering sepsis, maka pemahaman topik urosepsis perlu dikembangkan.⁷ Saat

Alamat Korespondensi email: muhammad.habiburrahman51@ui.ac.id



ini panduan manajemen urosepsis dalam kehamilan masih terbatas dan bukti ilmiah masih terpecah, sehingga sulit dipahami. Tinjauan pustaka ini diharapkan dapat menjadi pedoman praktis tata laksana urosepsis pada kehamilan untuk pengembangan keilmuan dokter umum di layanan kesehatan primer.

Perubahan Fisiologis Kehamilan dan

Keterkaitannya dengan Infeksi dan Sepsis

Perubahan fisiologis kehamilan, khususnya pada saluran kemih dan perubahan imunologis pada kehamilan, menjadi faktor predisposisi wanita terhadap ISK.⁴ Pada saluran kemih wanita hamil ditemukan dilatasi ureter dan kaliks ginjal akibat penurunan tonus otot polos yang distimulasi hormon progesteron disertai kompresi ureter dari uterus yang sedang

mengandung janin.⁵ Perubahan lainnya berupa penurunan kapasitas kandung kemih yang meningkatkan frekuensi buang air kecil.⁶ Selain itu, rahim yang membesar dapat menekan kandung kemih, meningkatkan tekanan intravesika yang menyebabkan refluks vesiko-ureteral dan retensi urin.⁶ Keseluruhan faktor ini meningkatkan risiko pasien hamil dengan ISK untuk meluas menjadi pielonefritis (hingga

Tabel 1. Perubahan fisiologis pada kehamilan dan dampaknya pada risiko infeksi dan sepsis.^{4,6}

Sistem	Perubahan Fisiologis	Dampak pada Risiko Infeksi dan Sepsis
Kardiovaskular	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Tekanan arterial ↓ ▪ Denyut jantung dan curah jantung ↑ ▪ Resistensi vaskular perifer/sistemik akibat vasodilatasi ↓ ▪ Volume darah ↑ (hingga 40%) ▪ Tekanan darah ↓ ▪ Kompresi <i>aortocaval</i> 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Risiko hipoperfusi pada saat sepsis ↑ ▪ Menyamarkan tanda awal sepsis karena nilai dasar/rujukan tanda vital dan laboratorium berubah ▪ Takikardia, depresi kerja miokardium, sehingga risiko hipotensi ↑ ▪ Kolaps hemodinamik lebih cepat, memperburuk sepsis
Gastrointestinal	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Tonus esofageal ↓ dan menunda waktu pengosongan lambung ▪ Kelengkungan diafragma ↑, cenderung elevasi ▪ Perubahan komposisi empedu ▪ Produksi sitokin proinflamasi oleh sel Kupffer ↓ 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Risiko refluks ↑ ▪ Risiko pneumonia aspirasi ↑ ▪ Risiko gangguan jalan napas ↑ ▪ Risiko translokasi bakteri antara saluran cerna dan napas ↑ ▪ Risiko kolestasis, hiperbilirubinemia, ikterik, dan disfungsi liver ↑
Genitourinaria	<ul style="list-style-type: none"> ▪ pH vagina ↓ ▪ Produksi glikogen di epitel vagina ↑ 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Risiko infeksi seksual dan translokasi bakteri ke saluran kemih ↑ ▪ Risiko korioamnionitis ↑
Hematologi	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Volume plasma meningkat tanpa diikuti peningkatan eritrosit dan hemoglobin secara proporsional. Risiko anemia ↑ ▪ Produksi faktor I, II, VII, VIII, IX, X, XII, dan faktor von Willebrand ↑ ▪ Penghambat aktivator plasminogen 1 dan 2 ↑ (hingga 5 kali lipat) ▪ Fibrinogen ↑ ▪ Protein S ↓ ▪ Aktivitas fibrinolitik ↓ ▪ Antitrombin dan protein C tidak berubah 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Anemia fisiologis, ↓suplai O₂ ke jaringan, risiko hipoksia dan hipoperfusi ↑ ▪ Risiko koagulasi intravaskular diseminata dan tromboemboli vena ↑ ▪ Prokoagulasi ↑: produksi trombin ↑ berkaitan dengan agregasi platelet. ▪ Pembentukan trombus fibrin di mikrovaskular ↑
Respirasi	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Volume tidal dan ventilasi per menit ↑ (hingga 30%–40% tanpa perubahan laju pernapasan) ▪ Volume residu ↓ ▪ Kapasitas residu fungsional ↓ ▪ Stimulasi pusat pernapasan, laju napas ↑ ▪ PaCO₂ ↓ ▪ Resistensi vaskular pulmoner dan tekanan osmotik koloid plasma ↓ 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Kadar PaCO₂ ↓ mempengaruhi deteksi tanda kegagalan napas <i>impending</i> ▪ Oksigenasi ↑ dan laju desaturasi cepat ▪ Permeabilitas dan tekanan mikrovaskular pulmoner ↑ ▪ Risiko cedera paru akut akibat sepsis ↑ ▪ Risiko edema pulmoner ↑ ▪ Sindrom distress pernapasan ↑ ▪ Kompensasi asidosis metabolik ↑
Renal	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dilatasi ureter dan refluks vesikoureteral ↑ ▪ Tekanan dan tonus otot polos ureteral ↓ ▪ Vesika urinaria flaksid ▪ Tekanan intravesika akibat berat uterus hamil ▪ Risiko refluks vesikoureter ↑ ▪ Aliran plasma ginjal dan laju filtrasi glomerulus ↑ ▪ Kadar rerata urea dan kreatinin ↓ ▪ Bakteriuria asimtomatik ↑ ▪ Predisposisi infeksi saluran kemih ↑ 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Risiko pielonefritis ↑ ▪ Perubahan abnormal dapat menyamarkan cedera renal pada keadaan sepsis ▪ Iskemia hingga cedera reperfusi ▪ Vasokonstriksi ▪ Cedera renal akibat sitokin dan aktivitas angiotensin ▪ Nekrosis tubular akut ▪ Gagal ginjal

Singkatan: PaCO₂; *partial pressure of carbon dioxide*; pH: *potential of hydrogen*.

40% kasus) yang berujung pada urosepsis.^{8,9}

Saat kehamilan, perubahan fisiologis normal kehamilan mempersulit pengenalan dini sepsis dan manajemen selanjutnya akibat perubahan hasil parameter dasar tanda vital ataupun nilai rujukan normal laboratorium saat kehamilan.⁴ Berbagai perubahan homeostasis sistem organ pada kehamilan turut mempengaruhi risiko, kerentanan, respons imunologi, dan presentasi klinis infeksi ataupun sepsis (Tabel 1).^{4,6}

Infeksi Saluran Kemih pada Kehamilan

Organisme penyebab ISK pada kehamilan merupakan uropatogen yang sama dengan pada individu tidak hamil, 82,5% kasus pielonefritis disebabkan *Escherichia coli*.¹⁰ Uropatogen ini memiliki protein permukaan sel yang meningkatkan adhesi dan virulensinya.¹⁰ Adapun faktor risiko ISK pada kehamilan termasuk status sosial ekonomi rendah, usia muda, dan nulipara.¹¹ Selama kehamilan, faktor risiko ISK yang paling signifikan adalah bakteriuria asimtomatik; definisi bakteriuria asimtomatik adalah ditemukannya 100.000 mikroorganisme/mL pada urinalisis bersih dari pasien tanpa gejala. Jika bakteriuria asimtomatik pada kehamilan tidak diobati, risiko ISK meningkat menjadi sekitar 25% (10%–30%).^{2,12} Hal yang harus diwaspadai adalah ancaman pielonefritis akut yang sering mengalami progresi menjadi urosepsis dan syok septik.^{8,11} Dengan pertimbangan tersebut, semua wanita hamil direkomendasikan untuk menjalani skrining

Tabel 2. Tanda klinis dan laboratorium infeksi saluran kemih.¹⁴

Kategori	Temuan
Anamnesis	<ul style="list-style-type: none"> Gejala traktus urinarius bawah (misal: frekuensi, urgensi, dan disuria) Gejala traktus urinarius atas (misal: nyeri pinggang) Gejala konstitusional (misal: demam, menggigil, dan tidak enak badan) Gejala gastrointestinal (misal: mual, muntah, anoreksia, dan nyeri abdomen)
Pemeriksaan Fisik	<ul style="list-style-type: none"> Demam (suhu tubuh >38,0°C atau >100,4°F), takikardia, hipotensi Nyeri sudut kostovertebra Nyeri suprapubik atau bagian abdomen bawah
Pemeriksaan Laboratorium	<ul style="list-style-type: none"> Urinalisis menunjukkan hasil pemeriksaan leukosit esterase positif, hematuria atau piuria mikroskopik, atau <i>white blood cell cast</i> Pulasan darah tepi menunjukkan leukositosis, dengan/tanpa <i>left-shift</i> Kultur darah positif pada 15 dari 30% kasus Pertumbuhan kultur urin $\geq 10^5$ colony-forming units (CFU) per mL urin

Singkatan: PPV: *positive predictive value*; NPV: *negative predictive value*; NA: *not applicable*; WBC: *white blood cells*; RBC: *red blood cells*; HPF: *high power field*; ISK: infeksi saluran kemih.

bakteriuria asimtomatik pada kunjungan prenatal pertama.¹³ Pengobatan bakteriuria asimtomatik diketahui mampu menurunkan tingkat infeksi klinis menjadi 3%–4%.¹²

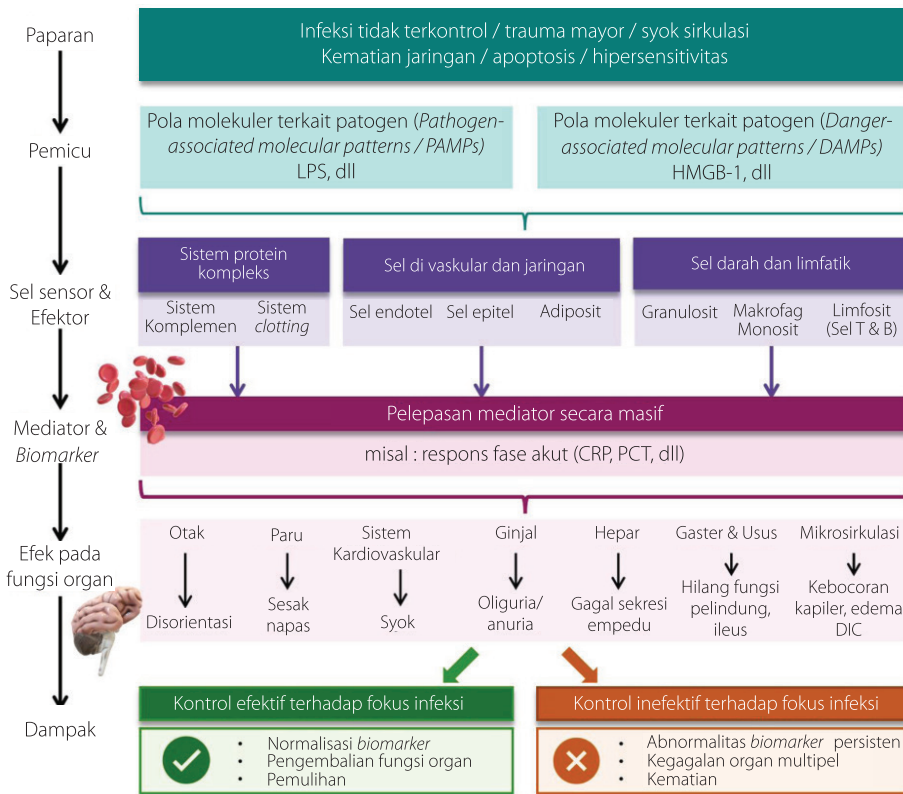
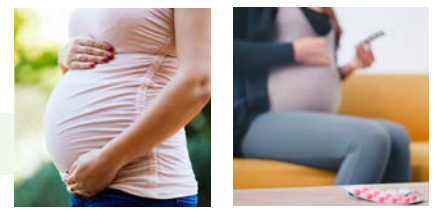
ISK dapat terjadi dalam bentuk sistitis atau pielonefritis.¹ Gejala sistitis sama seperti pada individu tidak hamil (Tabel 2),¹⁴ termasuk rasa nyeri atau terbakar saat buang air kecil (disuria), frekuensi buang air kecil atau urgensi buang air kecil; dapat disertai nyeri suprapubik. Diagnosis banding keluhan nyeri perut bawah yang perlu diwaspadai meliputi proses intraabdominal akut, seperti apendisitis, kolesistitis, pankreatitis, persalinan prematur, dan solusio plasenta.⁸ Gejala non-spesifik

ISK meliputi malaise, anoreksia, mual, dan muntah, sehingga terkadang sulit dibedakan dengan kondisi klinis kehamilan biasa.¹⁴ Pada pielonefritis keluhan tersering berupa nyeri pinggang, demam, dan menggigil. Pemeriksaan fisik lengkap dengan perhatian khusus pada tanda-tanda vital, jantung, paru, dan pencarian sumber infeksi. Nyeri ketok sudut kostovertebra (*costovertebral angle/CVA*) pada 1 sisi dapat ditemukan pada dugaan pielonefritis. Pielonefritis akut lebih sering unilateral, dengan dominasi pada ginjal kanan (90%), 25% kasus bilateral.^{2,8} Pemeriksaan penting lainnya adalah pengkajian risiko infeksi serviks dan kemungkinan dilatasi serviks.⁸

Tabel 3. Akurasi diagnosis urinalisis pada kasus ISK.¹⁵

Kondisi	Tes	Hasil	Sensitivitas (%)	Spesifisitas (%)	PPV (%)	NPV (%)
Hematuria Mikroskopik	<i>Dipstick</i>	$\geq 1+$ darah	91–100	65–99	NA	NA
Proteinuria Signifikan	<i>Dipstick</i>	$\geq 3+$ protein	96	87	NA	NA
ISK Terkonfirmasi Kultur	<i>Dipstick</i>	Leukosit esterase	72–97	41–86	43–56	82–91
		Nitrit	19–48	92–100	50–83	70–88
		Leukosit esterase atau nitrit	46–100	42–98	52–68	78–98
		$\geq 3+$ protein	63–83	50–53	53	82
		$\geq 1+$ darah	68–92	42–46	51	88
		Salah satu dari parameter di atas	94–100	14–26	44	100
	Mikroskopik	> 5 WBC per HPF	90–96	47–50	56–59	83–95
		> 5 RBC per HPF	18–44	88–89	27	82
Ditemukan bakteri (berapapun jumlahnya)		46–58	89–94	54–88	77–86	

Singkatan: PPV: *positive predictive value*; NPV: *negative predictive value*; NA: *not applicable*; WBC: *white blood cells*; RBC: *red blood cells*; HPF: *high power field*; ISK: infeksi saluran kemih



Gambar 1. Patogenesis dan patofisiologi urosepsis. Paparan infeksi atau trauma akan memicu reaksi molekuler, mengaktifkan sistem sensorik dan efektor untuk melepaskan sejumlah mediator secara masif, sehingga memengaruhi fungsi berbagai sistem organ.¹⁶

Singkatan: aPTT: *activated partial thromboplastin time*; CRP: *C-reactive protein*; DIC: *disseminated intravascular coagulation*; HMGB-1: *high mobility group protein B1*; LPS: *lipopolysaccharide* (komponen dari membran bakteri Gram-negatif); PCT: *procalcitonin*.

Evaluasi pada kecurigaan ISK mencakup urinalisis dan kultur urin. Akurasi diagnosis ISK berdasarkan urinalisis seperti yang ditampilkan pada **Tabel 3**, nilai sensitivitas tinggi jika ditemukan darah, sel darah putih dalam urin (leukosituria) kualitatif ataupun mikroskopis (>5 WBC/HPFs), dan didukung bukti adanya metabolit bakteri seperti leukosit esterase.¹⁵ Hematuria tidak cukup sensitif karena dapat terjadi akibat dari kontaminasi.¹⁵

Karena berkurangnya reabsorpsi protein, biasanya dapat ditemukan proteinuria. Kontaminasi, seperti lendir vagina, dapat menyebabkan adanya bahan protein dalam urin wanita hamil.¹⁵ Analisis laboratorium lain mencakup darah lengkap, elektrolit, dan kreatinin serum dapat dipertimbangkan untuk konfirmasi infeksi sistemik dan mengetahui komorbiditas yang kerap ditemukan, seperti anemia, dehidrasi, dan tanda-tanda

disfungsi metabolik. Pencitraan seperti ultrasonografi (USG) ginjal diindikasikan untuk menilai kemungkinan abses ginjal dengan penampakan berupa parenkim renal inhomogen pada *pole* atas akibat pembentukan abses.⁸ Pada USG, dapat pula ditemukan pelebaran pelvis dan kaliks renal dengan dilatasi tubular ureter kemungkinan akibat ureterolitiasis distal yang tidak terlihat.⁸ Kebanyakan wanita dengan pielonefritis tidak memerlukan studi pencitraan, kecuali jika gejala tidak membaik atau ada kekambuhan.¹⁶

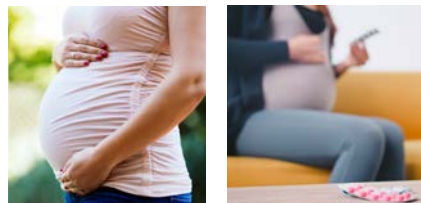
Patogenesis Sepsis dan Dampaknya pada Kehamilan

Sepsis didefinisikan sebagai sindrom respons inflamasi akut sekunder dari suatu fokus infeksi.⁴ Salah satu jenis sepsis adalah urosepsis berdasarkan sumber infeksinya di saluran kemih.⁴ Faktor risiko sepsis pada kehamilan mencakup: obesitas, gangguan toleransi glukosa atau diabetes, gangguan imunitas atau adanya riwayat penggunaan obat immunosupresan, anemia, keputihan, riwayat infeksi panggul, riwayat infeksi streptokokus grup B, dan prosedur invasif tertentu yang meningkatkan risiko translokasi mikroorganisme patogenik.¹⁷ Patogenesis dan patofisiologi sepsis (**Gambar 1**)¹⁶ menjelaskan bahwa pada paparan infeksi dan pencetus lainnya dalam kehamilan akan menyebabkan pelepasan patogen, produk patogen, dan molekul sinyal bahaya intrinsik untuk dikenali sensor tubuh yang mengisyaratkan “kondisi berbahaya”. Proses ini akan memodulasi respons imun melalui berbagai mediator dan *biomarker* pro- dan anti-inflamasi. Efek racun patogen memuncak seiring dengan pelepasan sitokin yang makin meningkat hingga dapat mendorong respons inflamasi sistemik berlebihan. Hal ini dapat berpotensi menyebabkan disfungsi organ multipel hingga akhirnya menyebabkan kematian.¹⁶

Tabel 4. *Modified early warning scoring systems* (MOEWS) dalam penilaian kegawatdaruratan obstetrik.⁴

Variabel	Rentang Abnormal Rendah			Normal	Rentang Abnormal Tinggi		
Skor	3	2	1	0	1	2	3
Denyut Nadi (kali/menit)	≤39	40–59	60–74	75–104	105–109	110–129	≥130
Tekanan Darah Systolik (mmHg)	≤79		80–89	90–139	140–149	150–199	≥200
Laju Napas (kali/menit)	≤5	5–9	10–14	15–19	20–24	25–29	≥30
Suhu Tubuh (°C)	≤34,9		35–35,9	36–37,9	38–38,4		≥38,5
Saturasi Oksigen (%)	≤87	88–89	90–94	95–100			
Status Mental				Sadar	Suara	Nyeri	Tidak Responsif

Kategori Risiko: Risiko Rendah: Skor <4, Risiko Medium: Skor 4–5, Risiko Tinggi: Skor 6



Manajemen Komprehensif Sepsis pada Kehamilan yang Bersumber dari ISK

Dalam menangani pasien hamil, saat ini terdapat alat prediksi kegawatdaruratan bernama *modified early warning scoring systems* (MOEWS) (Tabel 4) yang telah terbukti mampu memudahkan deteksi dini risiko tinggi pada pasien obstetrik.⁴

Jika hasil skoring MOEWS menguatkan dugaan ke arah kehamilan berisiko tinggi dengan indikasi kegawatdaruratan maternal, harus disingkirkan terlebih dahulu kemungkinan penyebab sepsis. Penentuan sepsis dan syok septik dapat menggunakan sistem skoring *quick sepsis-related organ failure assessment* (qSOFA) dan *sepsis-related organ failure assessment* (SOFA) yang telah disepakati sejak tahun 2016 seperti pada algoritma di Gambar 2.^{5,16,26–28,18–25} Secara rinci dapat dilihat bahwa salah satu parameter kriteria SOFA adalah nilai $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$. Namun, karena biasanya analisis gas darah (AGD) tidak mudah dan umumnya membutuhkan waktu yang tidak sebentar, dua studi terbaru menawarkan alternatif parameter $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$ sebagai alternatif dari parameter $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$.^{27,28} Nilai parameter tersebut dapat diperoleh dari pengukuran *pulse oximeter* yang tersedia di instalasi gawat darurat (IGD) dan relatif mudah dinilai. Di dalam penelitian Gadrey, dkk.²⁷ terdapat sebuah matriks sebagai cara mudah mengkonversi ekuivalen nilai $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$ yang setara dengan $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ disertai skor SOFA-nya. Penilaian $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$ ini mempertimbangkan laju aliran oksigen (liter per menit) dan jenis alat suplementasi oksigen yang dipakai (*nasal canule*, *face mask*, atau *non-rebreathing mask*).^{27,28}

Sebagai catatan, pada *Surviving Sepsis Campaign* (SSC) 2021 disebutkan bahwa

penggunaan qSOFA dalam skrining sepsis tidak dapat berdiri sendiri karena harus dikonfirmasi juga melalui kriteria sistem skoring lain seperti *systemic inflammatory response syndrome* (SIRS), *modified early warning score* (MEWS) atau MOEWS, dan *national early warning score* (NEWS).²⁵ Meskipun demikian, penggunaan qSOFA dan MOEWS saja mungkin cukup relevan dan bermanfaat untuk alat skrining dan identifikasi awal kecurigaan sepsis pada ibu hamil pada praktik layanan primer oleh dokter umum. Hal ini mempertimbangkan aspek kepraktisan klinis, ketersediaan fasilitas penunjang, dan kecepatan penatalaksanaan.

Risiko perawatan *intensive care unit* (ICU) dalam kegawatdaruratan obstetrik (termasuk sepsis) dapat diprediksi melalui sistem skor *sepsis in obstetrics score* (SOS) (Tabel 5). Pengembangan alat prediksi ini bertujuan untuk membangun sistem penilaian yang berfokus pada obstetri, menggabungkan perubahan fisiologis pada sistem kardiovaskular, pernapasan, dan imunitas pada kehamilan. Skor SOS kurang dari enam poin memiliki sensitivitas 64% dan nilai prediksi negatif 98,6% untuk menyingkirkan kemungkinan masuk ICU pada pasien hamil dengan sepsis.^{4,22}

Dalam sejarah tata laksana sepsis, pada tahun 2005, telah diperkenalkan dua set *bundle*, yakni *6-hour bundle* dan *24-hour bundle*. Penanganan sepsis dalam 6 jam merujuk ke istilah *early-goal-directed therapy* (EGDT) yang mengarahkan dokter untuk mencapai target stabilisasi berbagai parameter hemodinamik dalam 6 jam.^{5,16} Namun, pada tahun 2012, dua set tersebut berubah menjadi *3-hour bundle* dan *6-hour bundle* karena diketahui bahwa keluaran klinis pasien yang ditangani dengan *3-hour bundle* lebih superior daripada dengan

6-hour dan *24-hour bundle*.^{31,32} Pendekatan EGDT yang memberikan tenggang waktu lebih lama untuk resusitasi^{33,34} akhirnya sudah ditinggalkan dalam konsensus SSC 2021.^{19,25,33,34}

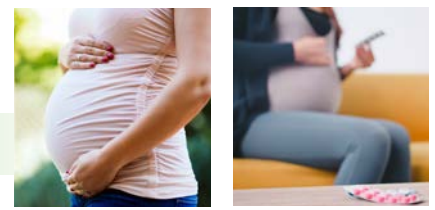
Tiga uji coba acak multisenter, *American Protocolized Care for Early Septic Shock* (ProCESS)³⁵, *Australasian Resuscitation in Sepsis Evaluation* (ARISE)³⁶, *Protocolized Management In Sepsis* (ProMISE),³⁷ dan satu uji coba acak terkontrol di negara berkembang dengan keterbatasan sumber daya,³⁸ menunjukkan bahwa EGDT tidak berpengaruh signifikan terhadap penurunan angka kematian pasien dengan syok septik dibandingkan dengan perawatan biasa. Hal ini karena inisiasi antibiotik pada protokol *6-hour-bundle* cenderung lebih lambat dibandingkan dua protokol lainnya (*3-hour-bundle* dan *1-hour bundle*).³⁴ Selain itu, jika dibandingkan dengan *3-hour-bundle*, risiko kematian di rumah sakit dapat meningkat seiring dengan keterlambatan penyelesaian protokol penanganan sepsis secara keseluruhan dengan rasio *odds* 1,04 per jam keterlambatan.³⁹ Namun, peningkatan mortalitas ini lebih dikaitkan dengan keterlambatan pemberian antibiotik yang menjadi kunci kontrol infeksi pada sepsis, bukan karena lambatnya pemberian cairan.³⁹ Diketahui pula bahwa target pengukuran *central venous pressure* (CVP), *central venous oxygen saturation* (ScvVO_2), dan pengulangan pemeriksaan laktat dalam 6 jam untuk sepsis terbukti kurang relevan pada parameter EGDT.¹⁹

Pada prinsipnya karena penanganan sepsis sangat bergantung pada waktu; makin cepat dikerjakan, keluaran klinis pasien diharapkan akan makin baik. Dengan demikian, dalam

Tabel 5. *Sepsis in obstetrics score* (SOS) dalam evaluasi dugaan sepsis pada kehamilan.^{22,29,30}

Variabel	Rentang Abnormal Rendah				Normal	Rentang Abnormal Tinggi			
Skor	+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4
Suhu Tubuh (°C)	>40,9	39–40,9		38,5–38,9	36–38,4	34–35,9	32–33,9	30–31,9	<30
Tekanan Darah Sistolik (mmHg)					>90		70–90		<70
Denyut Nadi (kali/menit)	>179	150–179	130–149	120–129	≤119				
Laju Napas (kali/menit)	>49	35–49		25–34	12–24	10–11	6–9		≤5
SpO_2 (%)					≥92	90–91		85–89	<85
Leukosit (/ μL)	>39,9		25–39,9	17–24,9	5,7–16,9	3–5,6	1–2,9		<1
Neutrofil Imatur (%)			≥10%		<10%				
Asam Laktat (mmol/L)			≥4		<4				

Kategori Risiko: Risiko rendah masuk *intensive care unit*: Skor <6, Risiko tinggi masuk *intensive care unit*: Skor ≥6



literatur terbaru tahun 2016 diperkenalkan istilah *1-hour bundle* yang diketahui lebih baik dari *3-hour bundle* dan *6-hour bundle* dalam penanganan sepsis, terutama ketika menghadapi kasus syok septik.^{25,31,40,41}

Artikel ini merangkum seluruh manajemen sepsis akibat ISK pada kehamilan menjadi sebuah algoritma pada **Gambar 2**. Algoritma ini memasukkan manajemen dalam 1 jam, 3 jam, dan 6 jam pertama sepsis dan syok septik dengan rujukan utama SSC *care bundles* 2021 ditambah dengan sejumlah pemeriksaan penting dari berbagai sumber untuk menjaga kesejahteraan ibu dan janin.^{5,16,26-28,18-25}

Tata laksana sepsis bertujuan memelihara perfusi jaringan dengan mengganti cairan yang hilang dan memberikan obat-obat vasoaktif melalui resusitasi awal, disertai suplementasi oksigen yang memadai, pengendalian dini sumber infeksi, inisiasi terapi antibiotik, pemberian profilaksis, serta pemantauan dan pemeliharaan kesejahteraan janin.^{5,22} Pada pasien urosepsis yang diduga mengalami disfungsi metabolik perlu dipertimbangkan perawatan ICU berdasarkan kriteria SOS dan secara klinis ditemukan hipotensi, edema paru, kebutuhan ventilasi/dialisis, perubahan status mental, gagal multi-organ, asidosis tidak terkoreksi, dan hipotermia.⁴² Dalam *1-hour bundle of care for sepsis*, kadar laktat darah diperiksa sebagai bukti objektif diagnosis disfungsi metabolik. Laktat dapat mencerminkan disfungsi seluler pada pasien kritis akibat hipoperfusi jaringan.²³

Berikut penjelasan lebih detail resusitasi, kontrol infeksi, dan manajemen suportif sepsis lainnya.

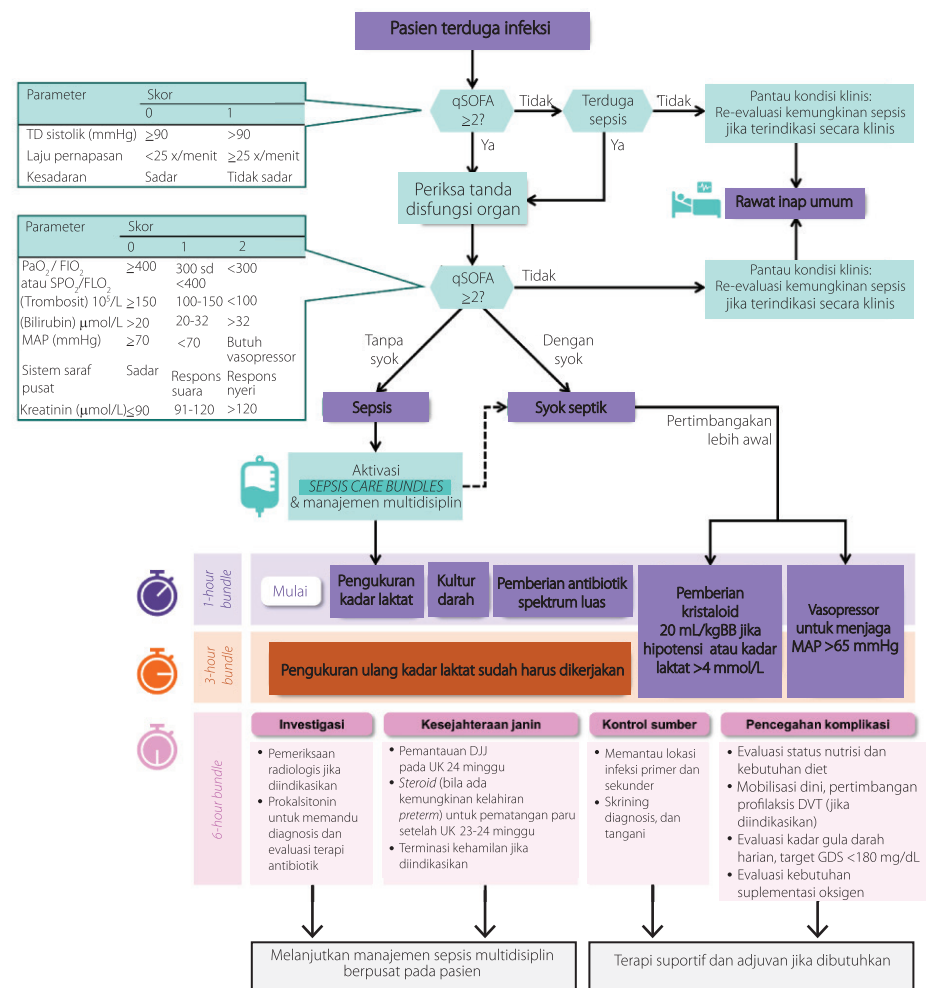
1. Resusitasi

Resusitasi harus dimulai segera untuk memulihkan tingkat perfusi jaringan yang memadai. Upaya resusitasi sepsis dan syok septik mulai dari satu jam pertama, dan dievaluasi dalam 3 jam hingga 6 jam berikutnya. Administrasi cepat kristaloid harus dimulai pada keadaan hipotensi atau laktat ≥ 4 mmol/L.^{5,16} Panduan SSC 2021 merekomendasikan resusitasi cairan intravena kristaloid dengan kecepatan 30 mL/kgBB pada pasien sepsis dan syok septik dalam 3 jam,²³ dan dimodifikasi menjadi 20 mL/kgBB oleh Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG),^{20,21} untuk

mencegah peningkatan risiko edema paru pada kehamilan yang disebabkan oleh penurunan tekanan onkotik koloid plasma darah.²² Kelebihan cairan harus dihindari setelah 6 jam pertama, sehingga pemantauan balans diuresis melalui kantung urin penting.⁵ Kristaloid adalah pilihan utama dan lebih disukai pada kasus sepsis dan syok sepsis jelasnya manfaat dan biaya albumin yang lebih tinggi.²² Infus koloid (albumin) harus dipertimbangkan untuk kasus hipovolemik persisten.⁵ Bukti dari uji coba acak dan meta-analisis⁴³⁻⁴⁷ tidak menemukan perbedaan bermakna antara penggunaan larutan kristaloid (misalnya, salin normal dan Ringer

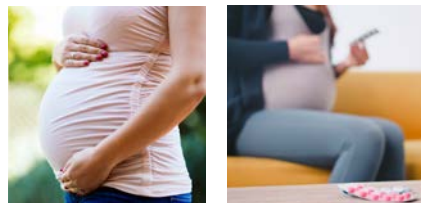
laktat) dan larutan albumin dalam pengobatan sepsis atau syok septik, melainkan potensi bahaya justru ditemukan pada penggunaan *pentastarch* atau *hydroxyethyl starch*, serta tidak ditemukan manfaat salin hipertonik.⁴⁸

Dalam resusitasi, pengukuran keluaran urin secara akurat juga harus dilakukan untuk menghitung diuresis (target >40 mL/jam atau $\geq 0,5$ mL/kg/jam), sehingga pemasangan kateter urin sangat dianjurkan terutama pada kasus urosepsis untuk memantau kuantitas dan kualitas produksi urin.⁴⁻⁶ Secara paralel, pemeriksaan penunjang berupa hitung darah lengkap, biokimia darah, fungsi hati dan ginjal, profil koagulasi, analisis gas darah arteri,



Gambar 2. Algoritma diagnosis dan manajemen sepsis. *1-hour bundle sepsis* untuk mengenali, mendiagnosis, dan memberikan terapi awal resusitasi (masih dapat diselesaikan dalam 3 jam). *6-hour bundle sepsis* untuk melakukan tata laksana lanjutan dan evaluasi kondisi klinis. qSOFA dan SOFA dimodifikasi menggunakan nilai rujukan obstetrik.^{5,16,26-28,18-25}

Singkatan: TD: tekanan darah; SOFA: *sequential organ failure assessment*; qSOFA: *quick SOFA*; PaO₂: *partial pressure of oxygen*; FiO₂: *fraction of inspired oxygen*; MAP: *mean arterial pressure*; mmol: *millimole*; μ mol: *micromole*; mmHg: *millimetres of mercury*; L: liter; mL: milliliter; kgBB: kilogram berat badan; DJJ: denyut jantung janin; UK: usia kehamilan; DVT: *deep vein thrombosis*.



glukosa darah, dan kultur mikrobiologi, harus sedini mungkin sebagai panduan terapi dan prediktor prognosis.⁵ Kondisi sepsis cenderung berkembang menjadi *acidemia* sebagai hasil dari peningkatan metabolisme anaerobik yang memproduksi laktat. Oleh karena itu, pemantauan kadar laktat arteri selama pengobatan penting untuk menilai respons terhadap pengobatan dan meningkatkan akurasi prediksi prognosis.⁵ Pengukuran ulang kadar laktat sebaiknya dalam 3 jam setelah resusitasi bila saat inisial menunjukkan kadar ≥ 2 mmol/L (target normal < 2 mmol/L).^{19,25}

2. Kontrol Sumber Infeksi

Kontrol sumber infeksi membutuhkan inisiasi terapi antibiotik parenteral.²³ Terapi antibiotik empiris spektrum luas sebaiknya diberikan pada satu jam pertama sesuai perkiraan jenis mikroba penyebab.^{25,34} Sebelum administrasi antibiotik, perlu dilakukan pengambilan sampel kultur darah dan cairan tubuh yang terkait dengan sumber infeksi. Pada kasus urosepsis wajib diperiksa kultur urin. Bila ada kecurigaan koinfeksi saluran napas, sputum juga perlu diperiksa. Pemilihan antibiotik harus didasarkan pada kriteria: riwayat pribadi pasien (termasuk alergi), sumber infeksi, dan prevalensi mikroba di fasilitas kesehatan tersebut.⁵ Pada ibu hamil dengan sepsis, antibiotik empiris awal harus dapat melawan patogen secara luas, seperti Gram-positif, Gram-negatif dan anaerobik, sesuai pola resistensi mikroba lokal. Selanjutnya prinsip de-eskalasi harus diimplementasikan sesuai hasil kultur dan hasil investigasi fokus infeksi.²² Pada urosepsis, pilihan antibiotik yang sesuai untuk kasus pielonefritis akut telah dirangkum dalam **Tabel 6**.^{49,50} Khusus untuk kasus syok septik, panduan SSC merekomendasikan penggabungan dua kelas antibiotik.²³

Pemberian antibiotik hanya satu hari pada ISK tidak dianjurkan pada kehamilan, minimal 3 hari efektif.⁵¹ Antibiotik yang biasa digunakan antara lain *amoxicillin*, *ampicillin*, *cephalosporin*, *nitrofurantoin*, dan *trimethoprim-sulfametoksazol*. *Fluoroquinolone* tidak direkomendasikan sebagai pengobatan lini pertama pada kehamilan karena risiko teratogenisitas.⁵² Antibiotik paling mudah didapatkan adalah *ceftriaxone* 2 gram per 24 jam secara intravena karena cukup tersedia di fasilitas layanan primer seperti rumah sakit tipe C dan B bahkan di beberapa puskesmas rawat inap.^{42,53,54} Profil keamanan *ceftriaxone*

untuk ibu hamil adalah B sesuai panduan Food and Drug Administration (FDA).⁴² Pada rawat inap, terapi antimikroba parenteral biasanya dilanjutkan sampai pasien bebas demam selama 48 jam; kemudian dapat diubah melalui oral untuk 10–14 hari berikutnya.⁴²

3. Vasopresor

Obat-obatan vasopresor juga dapat diberikan untuk wanita hamil dengan syok septik atau jika diketahui terjadi hipotensi persisten setelah resusitasi. Pasien biasanya akan dirawat di ICU untuk pemantauan pemberian *norepinephrine* sebagai lini pertama.²² *Norepinephrine* memiliki efek agonis reseptor alfa yang dominan dan menghasilkan kerja vasokonstriksi arteri perifer yang poten tanpa meningkatkan denyut atau curah jantung secara signifikan.⁵⁵ Rentang dosis *norepinephrine* adalah 5–15 $\mu\text{g}/\text{menit}$ tidak didasarkan pada berat badan pasien dimulai dari dosis rendah. Dosis didasarkan pada berat badan 0,05 $\mu\text{g}/\text{kgBB}/\text{menit}$ (rentang: 0,05–0,15 $\mu\text{g}/\text{kgBB}/\text{menit}$) juga dapat dipilih.⁵⁵ Pada pemberian vasopresor ini, target MAP sebesar ≥ 65 mmHg harus dievaluasi dalam 1 jam pertama, 3 jam, hingga dalam 6 jam stabilisasi (prinsipnya makin cepat tercapai, makin baik).^{18,25,34} Vasopresor lain, seperti *dopamine*, hanya boleh digunakan secara hati-hati dalam keadaan spesifik, misalnya syok septik disertai hipotensi (70–110 mmHg), bradikardi, dan tanda syok kardiogenik.⁵ Pemberiannya harus

disertai pemantauan tanda vital ibu dan janin secara berkala dan intensif karena dopamin meningkatkan risiko efek samping aritmia pada ibu dan turunnya aliran darah uteroplasenta pada janin.⁵ Infus *dobutamin* juga harus secara hati-hati dipertimbangkan untuk kasus sepsis yang berhubungan dengan disfungsi miokardium dan/atau terdapat tanda-tanda hipoperfusi jaringan berkelanjutan meskipun telah dilakukan resusitasi cairan dan pemberian vasopresor lini awal yang adekuat.⁵ Dalam praktik klinis, *dobutamin* digunakan untuk meningkatkan curah jantung pada kasus sepsis yang disertai kegagalan fungsi jantung.⁵⁶ *Dobutamin* adalah katekolamin sintetik yang memberikan efek inotropik kuat pada miokardium, tetapi memiliki efek yang relatif kecil pada pembuluh darah perifer.⁵⁶

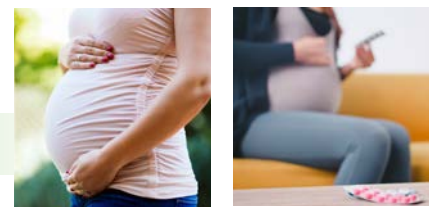
4. Manajemen Jalan Napas dan Suplementasi Oksigen

Manajemen jalan napas dan suplementasi oksigenasi penting untuk mengatasi kondisi akibat peningkatan permeabilitas vaskular sistemik yang juga memengaruhi paru. Sepsis dapat menyebabkan edema paru non-jantung dan hipoksemia yang akhirnya memperburuk sistem respirasi.⁵ Dalam kondisi tersebut, suplementasi oksigen harus segera diberikan melalui kanula hidung, *nebulizers* atau *invasive mechanical ventilation* (IMV).⁵ Penting diperhatikan bahwa saturasi oksigen perifer

Tabel 6. Antibiotik parenteral untuk penatalaksanaan pielonefritis akut.^{49,50}

Pilihan Antibiotik	Rekomendasi Dosis	Kategori Keamanan Obat Berdasarkan FDA
<i>Ampicillin</i> (+) <i>gentamicin</i>	2 gram IV per 6 jam	B
<i>Gentamicin</i>	2 mg/kgBB bolus IV/IM, dilanjutkan dosis pemeliharaan 1,7 mg/kgBB/dosis setiap 8 jam atau 3–5 mg/kgBB/hari terbagi 3 dosis	C
<i>Ampicillin-sulbactam</i>	3 gram IV per 6 jam	B
<i>Ceftriaxone</i>	1 gram IV/IM per 24 jam	B
<i>Cefuroxime</i>	0,75–1,5 gram IV per 8 jam	B
<i>Cefazolin</i>	1–2 gram IV per 6–8 jam	B
<i>Mezlocillin</i>	3 gram IV per 6 jam	B
<i>Piperacillin</i>	4 gram IV per 8 jam	B

Singkatan: IV: intravena; IM: intramuskular; BB: berat badan; FDA: Food and Drug Administration; Kategori B: studi pada hewan coba telah gagal menunjukkan risiko pada janin dan tidak ada studi yang memadai dan terkontrol dengan baik pada wanita hamil; Kategori C: studi pada hewan coba telah menunjukkan efek buruk pada janin dan tidak ada studi yang memadai dan terkontrol dengan baik pada manusia, tetapi potensi manfaat dapat merasionalisasi penggunaannya pada wanita hamil meskipun terdapat potensi risiko.



target pada wanita hamil harus 95%, berbeda dari populasi non-hamil yang memiliki target 90%.⁵

5. Pencegahan Komplikasi: Evaluasi Nutrisi, Mobilisasi, dan Kontrol Glikemik

Evaluasi diet penting karena keadaan sepsis akan meningkatkan laju metabolik, sehingga membutuhkan asupan nutrisi spesifik untuk mendukung penyembuhan kerusakan jaringan. Jalur pemberian diet juga perlu disesuaikan pada kondisi pasien dengan target utama jalur enteral.

Juga perlu pencegahan komplikasi perawatan di ICU, seperti risiko imobilisasi. Perubahan posisi tidur dan kebutuhan profilaksis *heparin* perlu dipertimbangkan untuk mencegah ulkus dekubitus dan *deep vein thrombosis* (DVT). Kontrol glikemik juga penting mengingat risiko peningkatan intoleransi glukosa selama kehamilan.²³ Kontrol glikemik ketat selama penyakit akut wanita hamil, seperti sepsis, perlu dilakukan hingga kadar glukosa <180 mg/dL.²³ Kurva gula darah harian juga perlu khususnya pada pasien diabetes melitus yang hamil dengan sepsis.²³

6. Manajemen Tambahan: Steroid dan Pemantauan Kesejahteraan Janin

Penggunaan *steroid* intravena untuk pengelolaan sepsis dan syok septik pada populasi umum telah menjadi kontroversi di kalangan intensivis selama beberapa waktu.²⁵ Pada SSC 2021, pasien non-hamil dewasa dengan syok sepsis yang menggunakan vasopresor dianjurkan untuk diberi *corticosteroid* intravena dengan evaluasi per 6 jam.²⁵ Sedangkan pedoman RCOG saat ini belum mempertimbangkan penggunaan *steroid* untuk sepsis, dan hanya digunakan dalam konteks pematangan paru janin.²⁰ Perbedaan ini dapat dipertimbangkan untuk manfaat dan risiko pasien.

Seiring dengan upaya penstabilan kondisi sepsis/syok septik, pemantauan kesejahteraan janin perlu dilakukan melalui kardiograf (KTG) yang meliputi penilaian denyut jantung janin, pola akselerasi dan deselerasi, tanda kegawatdaruratan janin, dan frekuensi

kontraksi.⁵⁷ Pada pasien yang terduga akan memburuk dan diduga perlu terminasi pada usia kandungan <37 minggu (*preterm*), sebaiknya diberi injeksi *corticosteroid* untuk pematangan paru janin mengingat kondisi yang mengancam nyawa janin. Sesuai anjuran American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) dapat diberikan *dexamethasone* 4x6 mg dalam 48 jam. Sebagai alternatifnya, dua dosis 12 mg *bethametasone* IM dengan interval 24 jam.⁵⁸

Pemantauan

Setelah stabilisasi, pasien perlu dipantau lebih lanjut dan jika mungkin pengukuran serum *biomarker* terkait sepsis (prokalsitonin dan *C-reactive protein*/CRP) untuk memandu terapi. Kadar laktat darah juga perlu dievaluasi untuk informasi kecukupan perfusi jaringan sistemik.²³ Prokalsitonin dan CRP diketahui mampu mengonfirmasi atau menyingkirkan sepsis berat,⁵⁹ sebuah tinjauan sistematis dan metaanalisis menyebutkan bahwa prokalsitonin adalah *marker* yang paling relevan dalam kasus sepsis karena tingkat akurasi diagnosis (*area under receiver operating characteristic curve*/AUC 0,85 vs 0,73) dan spesifisitasnya (77% vs 61%) lebih tinggi dibandingkan CRP.⁶⁰ Prokalsitonin lebih dapat diandalkan daripada CRP karena lebih mampu membedakan etiologi infeksi bakteri dari infeksi mikroorganisme lain, seperti virus dan parasit.⁵⁹ Selain itu, prokalsitonin lebih baik dalam deteksi bakteremia dan memprediksi *bacterial load* pada urosepsis.⁵⁹ Meskipun demikian, dalam konteks prediksi keluaran klinis dan prognosis, keduanya perlu dikombinasikan karena hasil penilaian individu inadekuat.⁶¹⁻⁶³ Pemantauan lain yang penting adalah kultur urin dan darah guna mengetahui etiologi spesifik penyebab infeksi dan sepsis, juga untuk evaluasi respons terapi dan kemungkinan resistensi.¹⁶

SIMPULAN

Urosepsis adalah sepsis dengan sumber terlokalisasi pada saluran kemih dan berkaitan dengan tingginya morbiditas serta mortalitas ibu hamil, sehingga membutuhkan diagnosis dan pengobatan sedini mungkin. Semua perubahan fisiologis pada kehamilan dapat

berkontribusi baik secara langsung maupun tidak langsung terhadap peningkatan kerentanan ibu hamil mengalami ISK yang berujung pada komplikasi membahayakan berupa urosepsis. Beberapa sistem skor dapat dijadikan alarm untuk meningkatkan kewaspadaan risiko tinggi pada ibu hamil. Pemeriksaan klinis dan laboratorium secara komprehensif dan holistik perlu untuk diagnosis ISK dan sepsis secara dini. Pengetahuan tata laksana urosepsis yang baik oleh dokter di layanan kegawatdaruratan pada fasilitas kesehatan primer memiliki kontribusi penting untuk mencegah kematian ibu dan janin.

Ketersediaan Data dan Material Tambahan

Informasi atau data tambahan yang dihasilkan dan/atau dianalisis selama studi tersedia di penulis.

Konflik Kepentingan

Para penulis menyatakan tidak memiliki konflik kepentingan keuangan atau lainnya.

Pendanaan

Studi ini tidak menerima hibah khusus dari lembaga pendanaan mana pun di sektor publik, komersial, atau nirlaba.

Kontribusi Penulis

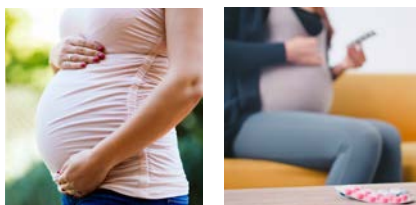
MH melakukan konseptualisasi, kurasi data, investigasi, supervisi, dan validasi. MH dan ABP secara bersama-sama berkontribusi pada metodologi, penyediaan sumber daya, analisis literatur dan hasil, visualisasi dan penggunaan perangkat lunak, serta menulis naskah sekaligus meninjau, merevisi, dan memperbaikinya. MH dan ABP juga bekerjasama dalam mempersiapkan administrasi proyek dan pencarian dana. Semua penulis telah membaca dan setuju untuk proses publikasi.

Isu Hak Cipta

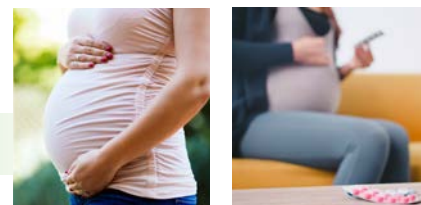
Kami menyatakan bahwa tidak ada masalah hak cipta yang harus disampaikan dan diurus terkait Tabel dan Gambar. Penulis membangun dan mensintesis tabel tanpa diambil langsung sumber lain dalam bentuk *screenshot*. Penulis merancang, membuat, dan memodifikasi semua gambar tanpa menggunakan gambar yang sama persis dari sumber lain yang diterbitkan.

DAFTAR PUSTAKA

1. Porat A, Bhutta BS, Kesler S. Urosepsis. In Treasure Island (FL); 2022.
2. Rao M, G U, Kaur P, Manvikar S, P J. A rare case of urosepsis in pregnancy. *J Med Sci Res.* 2016;4(2):90-3.



3. Bauer M, Gerlach H, Vogelmann T, Preissing F, Stiefel J, Adam D. Mortality in sepsis and septic shock in Europe, North America and Australia between 2009 and 2019— Results from a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2020;24(1):239.
4. Bridwell RE, Carius BM, Long B, Oliver JJ, Schmitz G. Sepsis in pregnancy: Recognition and resuscitation. *West J Emerg Med*. 2019;20(5):822–32.
5. Cordioli RL, Cordioli E, Negrini R, Silva E. Sepsis and pregnancy: Do we know how to treat this situation? *Rev Bras Ter Intensiva*. 2013;25(4):334–44.
6. Joseph J, Sinha A, Paech M, Walters BNJ. Sepsis in pregnancy and early goal-directed therapy. *Obstet Med*. 2009/09/01. 2009;2(3):93–9.
7. Kourtis AP, Read JS, Jamieson DJ. Pregnancy and infection. *N Engl J Med*. 2014;370(23):2211–8.
8. Habak PJ, Robert P, Griggs J. Urinary tract infection in pregnancy. *StatPearls* [Internet]. 2021. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537047/#:~:text=UTIs%20are%20a%20common%20cause,%2C%20young%20age%2C%20and%20nulliparity>.
9. Adam R, Hannah D, Tove MG, Samuel NF. Septic shock from pyelonephritis in pregnancy. *Clin Med Rev Case Reports*. 2020;7(5):7–9.
10. Wing DA, Fassett MJ, Getahun D. Acute pyelonephritis in pregnancy: An 18-year retrospective analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2014;210(3):219.e1-6.
11. Gazmararian JA, Petersen R, Jamieson DJ, Schild L, Adams MM, Deshpande AD, et al. Hospitalizations during pregnancy among managed care enrollees. *Obstet Gynecol*. 2002;100(1):94–100.
12. Gilstrap LC 3rd, Ramin SM. Urinary tract infections during pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2001;28(3):581–91.
13. Colgan R, Nicolle LE, McGlone A, Hooton TM. Asymptomatic bacteriuria in adults. *Am Fam Physician*. 2006;74(6):985–90.
14. Colgan R, Williams M, Johnson JR. Diagnosis and treatment of acute pyelonephritis in women. *Am Fam Physician*. 2011;84(5):519–26.
15. Simerville JA, Maxted WC, Pahira JL. Urinalysis: A comprehensive review. *Am Fam Physician*. 2005;71(6):1153–62.
16. Dreger NM, Degener S, Ahmad-Nejad P, Wöbker G, Roth S. Urosepsis—Etiology, diagnosis, and treatment. *Dtsch Arztebl Int*. 2015;112(49):837–48.
17. Arafeh JMR, Dwyer BK. South Australian perinatal practice guideline: Sepsis in pregnancy. *Dep Heal Wellbeing, Gov South Aust*. 2012;1–22.
18. ESICM and SCCM. European Society of Intensive Care Medicine and Society of Critical Care Medicine. 2021 recommendations: Surviving sepsis campaign [Internet]. 2021. Available from: <https://www.esicm.org/wp-content/uploads/2021/10/SSC-Adult-Guidelines-Update.pdf>
19. Cho WH. Update of sepsis: Recent evidences about early goal directed therapy. *Tuberc Respir Dis (Seoul)*. 2015;78(3):156–60.
20. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG). Sepsis in pregnancy, bacterial (Green-top Guideline No. 64a). 2012.
21. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG). Sepsis following Pregnancy, Bacterial (Green-top Guideline No. 64b). 2012.
22. Greer O, Shah NM, Johnson MR. Maternal sepsis update: Current management and controversies. *Obstet Gynaecol*. 2020;22(1):45–55.
23. 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;43(3):304–77.
24. Fan SR, Liu P, Yan SM, Huang L, Liu XP. New concept and management for sepsis in pregnancy and the puerperium. *Matern Med*. 2020;2(4):231–9.
25. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, et al. Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med*. 2021;47(11):1181-247.
26. Redhono D. Update management of sepsis. *Surviving Sepsis Campaign*; 2016. 1–41 p.
27. Gadrey SM, Lau CE, Clay R, Rhodes GT, Lake DE, Moore CC, et al. Imputation of partial pressures of arterial oxygen using oximetry and its impact on sepsis diagnosis. *Physiol Meas*. 2019;40(11):115008.
28. Grissom CK, Brown SM, Kuttler KG, Boltax JP, Jones J, Jephson AR, et al. A modified sequential organ failure assessment score for critical care triage. *Disaster Med Public Health Prep*. 2010;4(4):277–84.
29. Albright CM, Has P, Rouse DJ, Hughes BL. Internal validation of the sepsis in obstetrics score to identify risk of morbidity from sepsis in pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2017;130(4):747–55.
30. Albright CM, Ali TN, Lopes V, Rouse DJ, Anderson BL. The sepsis in obstetrics score: A model to identify risk of morbidity from sepsis in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2014;211(1):39.e1-8.
31. Wu S, Yao X, Zhou X, Wu F. 3-hour bundle is good, but 1-hour bundle may be better. *Am J Infect Control*. 2018;46(11):1317–8.
32. Dellinger RP, Hussain S. From Barcelona to New York: 15 years of transition of sepsis performance improvement. *J Thorac Dis*. 2017;9(10):3453–5.
33. Elsayed AA, Elhamid Ahmed RA, Beshey BN. Early goal directed therapy versus a protocolized resuscitation care in early management of septic shock. *Egypt J Anaesth*. 2022;38(1):58–63.
34. Schmidt GA, Mandel J. Evaluation and management of suspected sepsis and septic shock in adults. *UpToDate* [Internet]. 2022 [cited 2022 Oct 1]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/evaluation-and-management-of-suspected-sepsis-and-septic-shock-in-adults/print>
35. Yealy DM, Kellum JA, Huang DT, Barnato AE, Weissfeld LA, Pike F, et al. A randomized trial of protocol-based care for early septic shock. *N Engl J Med*. 2014;370(18):1683–93.
36. Peake SL, Delaney A, Bailey M, Bellomo R, Cameron PA, Cooper DJ, et al. Goal-directed resuscitation for patients with early septic shock. *N Engl J Med*. 2014;371(16):1496–506.



37. Mouncey PR, Osborn TM, Power GS, Harrison DA, Sadique MZ, Grieve RD, et al. Trial of early, goal-directed resuscitation for septic shock. *N Engl J Med*. 2015;372(14):1301–11.
38. Andrews B, Semler MW, Muchemwa L, Kelly P, Lakhi S, Heimbürger DC, et al. Effect of an early resuscitation protocol on in-hospital mortality among adults with sepsis and hypotension: A randomized clinical trial. *JAMA*. 2017;318(13):1233–40.
39. Seymour CW, Gesten F, Prescott HC, Friedrich ME, Iwashyna TJ, Phillips GS, et al. Time to treatment and mortality during mandated emergency care for sepsis. *N Engl J Med*. 2017;376(23):2235–44.
40. Levy MM, Evans LE, Rhodes A. The surviving sepsis campaign bundle: 2018 update. *Intensive Care Med*. 2018;44(6):925–8.
41. Venkatesh B, Schlapbach L, Mason D, Wilks K, Seaton R, Lister P, et al. Impact of 1-hour and 3-hour sepsis time bundles on patient outcomes and antimicrobial use: A before and after cohort study. *Lancet Reg Health West Pac*. 2021;18:100305.
42. Mittal P, Wing DA. Urinary tract infections in pregnancy. *Clin Perinatol*. 2005;32(3):749–64.
43. Rochwerg B, Alhazzani W, Gibson A, Ribic CM, Sindi A, Heels-Ansdell D, et al. Fluid type and the use of renal replacement therapy in sepsis: a systematic review and network meta-analysis. *Intensive Care Med*. 2015;41(9):1561–71.
44. Rochwerg B, Alhazzani W, Sindi A, Heels-Ansdell D, Thabane L, Fox-Robichaud A, et al. Fluid resuscitation in sepsis: A systematic review and network meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2014;161(5):347–55.
45. Patel A, Laffan MA, Waheed U, Brett SJ. Randomised trials of human albumin for adults with sepsis: Systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis of all-cause mortality. *BMJ*. 2014;349:4561.
46. Xu JY, Chen QH, Xie JF, Pan C, Liu SQ, Huang LW, et al. Comparison of the effects of albumin and crystalloid on mortality in adult patients with severe sepsis and septic shock: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Crit Care*. 2014;18(6):702.
47. Jiang L, Jiang S, Zhang M, Zheng Z, Ma Y. Albumin versus other fluids for fluid resuscitation in patients with sepsis: A meta-analysis. *PLoS One*. 2014;9(12):e114666.
48. Asfar P, Schortgen F, Boisramé-Helms J, Charpentier J, Guérot E, Megarbane B, et al. Hyperoxia and hypertonic saline in patients with septic shock (HYPER52S): A two-by-two factorial, multicentre, randomised, clinical trial. *Lancet Respir Med*. 2017;5(3):180–90.
49. Mui E, Meng L, Kuo J, Kwong D, Epstein D. Stanford health care aminoglycoside dosing guideline. Stanford: Stanford Antimicrobial Safety & Sustainability Program; 2021. 1–11 p.
50. Wing DA. Pyelonephritis in pregnancy. *Drugs* 2001;61(14):2087–96.
51. Sheffield JS, Cunningham FG. Urinary tract infection in women. *Obstet Gynecol*. 2005;106(5 Pt 1):1085–92.
52. No authors listed. Committee Opinion No. 717: Sulfonamides, nitrofurantoin, and risk of birth defects. *Obstet Gynecol*. 2017;130(3):150–2.
53. Crofts J, Obs S, St G. Women & children's health maternity guideline. NHS. 2021.
54. SHARP Healthcare. Updated SHARP healthcare treatment recommendations in UTI & pyelonephritis in pregnancy. 2021.
55. Shi R, Hamzaoui O, De Vita N, Monnet X, Teboul JL. Vasopressors in septic shock: Which, when, and how much? *Ann Transl Med*. 2020;8(12):794.
56. Vincent JL, Romal A, Khan RJ. Dobutamine administration in septic shock. *Crit Care Med*. 1990;18(7):689–93.
57. Rahman H, Renjhen P, Dutta S, Kar S. Admission cardiocography: Its role in predicting foetal outcome in high-risk obstetric patients. *Australas Med J*. 2012;5(10):522–7.
58. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). Committee opinion No. 713: Antenatal corticosteroid therapy for fetal maturation. *Obstet Gynecol*. 2017;130(2):102–9.
59. van Nieuwkoop C, Bonten TN, van't Wout JW, Kuijper EJ, Groeneveld GH, Becker MJ, et al. Procalcitonin reflects bacteremia and bacterial load in urosepsis syndrome: A prospective observational study. *Crit Care*. 2010;14(6):206.
60. Tan M, Lu Y, Jiang H, Zhang L. The diagnostic accuracy of procalcitonin and C-reactive protein for sepsis: A systematic review and meta-analysis. *J Cell Biochem*. 2019;120(4):5852–9.
61. Cui N, Zhang H, Chen Z, Yu Z. Prognostic significance of PCT and CRP evaluation for adult ICU patients with sepsis and septic shock: Retrospective analysis of 59 cases. *J Int Med Res*. 2019;47(4):1573–9.
62. Ryoo SM, Han KS, Ahn S, Shin TG, Hwang SY, Chung SP, et al. The usefulness of C-reactive protein and procalcitonin to predict prognosis in septic shock patients: A multicenter prospective registry-based observational study. *Sci Rep*. 2019;9(1):6579.
63. Ryu JA, Yang JH, Lee D, Park CM, Suh GY, Jeon K, et al. Clinical usefulness of procalcitonin and C-reactive protein as outcome predictors in critically ill patients with severe sepsis and septic shock. *PLoS One*. 2015;10(9):e0138150.