

Manajemen Anestesi pada Ibu Hamil dengan Preeklampsia Berat, Sistemik Lupus Eritematosus dan Sindroma Antifosfolipid

Hendra Leofirsta, RTH Soeprapto

Departemen Anestesiologi dan Terapi Intensif RSUD Dr. Moewardi Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta

Abstrak

Pelayanan di bidang anestesi obstetri tidak luput dari berbagai penyakit penyerta yang dimiliki oleh ibu, tidak terkecuali penyakit yang berhubungan dengan sistem imunologis ibu. Sistemik lupus eritematosus (SLE) merupakan penyakit multisistem kompleks yang disebabkan karena interaksi antara faktor genetik, lingkungan dan perubahan respons sel imun tubuh yang dapat mempengaruhi fungsi sistem organ, terutama pada saat kehamilan dan persalinan. Seorang wanita 31 tahun G2P1A0 hamil 34 minggu datang dengan keluhan riwayat pengobatan SLE, sindroma antifosfolipid sejak tahun 2018. Saat datang pasien mengeluh sedikit sesak, mual dan nyeri di daerah kedua sendi lutut. Pasien didiagnosis kehamilan dengan pre-eklampsia berat (PEB) dan riwayat SLE, sindroma antifosfolipid (APS) dalam terapi. Dilakukan tindakan seksio sesarea dan insersi *intrauterin device* (IUD) dengan teknik anestesi umum. Setelah operasi selesai, pasien dimasukkan ke *high care unit* (HCU) untuk pemantauan lebih lanjut. Anestesi umum dipilih pada pasien seksio sesarea dengan SLE. Anestesi umum dilakukan dengan teknik *rapid sequence induction* (RSI) dengan prinsip 7P. Teknik dan rumatan operasi pada pasien ini dapat dilakukan baik secara anestesi regional maupun anestesi umum dengan mempertimbangkan adanya risiko komplikasi terhadap sistem organ terutama paru dan jantung akibat riwayat SLE yang dimiliki pasien.

Kata kunci: Seksio sesarea, sistemik lupus eritematosus, sindroma antifosfolipid, general anestesi

Anesthesia Management in Woman with Severe Preeclampsia, Systemic Lupus Eritematosus and Antiphospholipid Syndrome

Abstract

Services in the field of obstetric anesthesia, do not escape from various comorbidities that are owned by the mother, including diseases related to the mother's immunological system. Systemic lupus erythematosus (SLE) is a complex multisystem disease caused by interactions between genetic, environmental factors and changes in the body's immune cell response that can affect the function of organ systems, especially during pregnancy and childbirth. A 31-year-old woman G2P1A0 34 weeks gestation came with a history of SLE treatment, antiphospholipid syndrome (APS) since 2018. On arrival the patient complained of slight shortness of breath, nausea and pain in both knee joints. The patient was diagnosed with pregnancy with PEB and a history of SLE and APS on therapy. It was underwent emergency Cesarean Section (CS) + IUD insertion with general anesthesia technique. After finishing the surgery, the patient was admitted to the HCU for further monitoring. General anesthesia was chosen for CS patients with SLE. General anesthesia was performed by rapid sequence induction with the 7P principles. Anesthesia technique and surgical maintenance in this patient can be performed both under regional anesthesia and general anesthesia considering the risk of complications to organ systems, especially the lungs and heart due to the patient's history of SLE.

Key words: Cesarean section, systemic lupus erythematosus, antiphospholipid syndrome, general anesthesia

I. Pendahuluan

Seksio sesarea (SC) adalah operasi mayor terbanyak di bidang obstetri. Data *World Health Organization* (WHO) menunjukkan rata-rata persalinan SC sekitar 5–15% per 1000 kelahiran di dunia. Data kelahiran melalui SC sebesar 9,8% dari total 49.603 kelahiran di Indonesia. Data dihimpun sepanjang 2010–2013. Pada SC, teknik pembiusan dapat dilakukan baik secara general anestesi maupun anestesi regional.¹ Pada suatu kondisi emergensi (contoh: *fetal distress*, perdarahan ibu atau koagulopati, rupture uterin, trauma maternal) diperlukan anestesi general untuk SC karena tindakan cepat dan lebih mudah untuk mengontrol jalan nafas, ventilasi, meningkatkan kualitas hemodinamik jika dibandingkan dengan anestesi regional.²

Persiapan alat yang lengkap, informasi tentang komorbid pasien, pemeriksaan jalan nafas, tanda-tanda jalan nafas sulit merupakan pertimbangan untuk dilakukan general anestesi. Pemilihan obat-obat untuk induksi anestesi umum pada SC perlu dipertimbangkan mengingat obat tersebut dapat masuk ke sirkulasi bayi. SLE merupakan penyakit radang multisistem yang sebabnya belum diketahui, dengan perjalanan penyakit yang mungkin akut dan fulminan atau kronik remisi dan eksaserbasi.¹ SLE adalah penyakit inflamasi autoimun kronis akibat pengendapan kompleks imun yang tidak spesifik pada berbagai organ yang penyebabnya belum diketahui secara jelas, serta manifestasi klinis, perjalanan penyakit, dan prognosis yang sangat beragam.³ Penyakit ini terutama menyerang wanita usia reproduksi dengan angka kematian yang cukup tinggi.

Faktor genetik, imunologik dan hormonal serta lingkungan diduga berperan dalam patofisiologi SLE.⁴ SLE adalah penyakit multisistem yang disebabkan oleh interaksi kompleks antara kerentanan genetik, faktor lingkungan, dan perubahan imunitas bawaan dan adaptif. Manifestasi klinis SLE bervariasi dan banyak yang dapat mengancam nyawa. Pasien dengan SLE memiliki risiko terjadinya gangguan sistem organ, Gambaran yang paling umum adalah poliartritis dan dermatitis.³

Salah satu yang memperburuk keadaan selama kehamilan adalah terjadinya perburukan penyakit (*flare*), terutama bila aktifitas penyakit SLE tinggi sebelum hamil. *Flare* pada kehamilan dilaporkan antara 13% sampai 68% pada penderita SLE yang hamil dibandingkan dengan wanita yang tidak hamil. Jumlahnya meningkat selama kehamilan dan pada masa *post partum* antara 30 sampai 50%.⁴ SLE dianggap penting pada bidang obstetri karena SLE dapat merupakan satu penyakit kehamilan, di mana mempunyai potensi untuk mengakibatkan kematian janin, kelahiran preterm, maupun kelainan pertumbuhan janin. Bayi yang lahir dari ibu yang mengidap SLE dapat menyebabkan SLE neonatal, walaupun jarang (1:20.000 kelahiran hidup). Risiko kematian ibu hamil yang menderita SLE memiliki dampak 20x lebih tinggi karena komplikasi yang disebabkan oleh pre-eklampsia, thrombosis, infeksi dan kelainan darah.⁵

II. Kasus

Anamnesa

Seorang perempuan, usia 39 tahun G2P1A0, usia kehamilan 34 minggu. Pasien mengaku saat ini sedang hamil anak kedua, merasakan dada terasa sedikit sesak saat menarik nafas, bengkak di kedua kaki, nyeri di bagian sendi kedua kaki, kepala terasa berat disertai pusing berputar, (-) mual (+), muntah (-), nyeri ulu hati (-), pandangan kabur (-), kejang (-) batuk (-), sesak (-), nyeri tenggorokan (-), demam (-), buang air kecil normal, buang air besar normal, rambut rontok (+) batuk (-). Riwayat *ante natal care* (ANC) ke poli obsgyn RS swasta lain dan ke poli obsgyn RS Dr. Moewardi (RSDM) sebanyak 3x. Pasien menyangkal kebiasaan merokok, mengonsumsi alkohol, dan konsumsi obat. Pasien menyangkal riwayat diabetes mellitus (DM), asma, alergi. Pasien memiliki riwayat seksio sesarea pada 2018 dengan anestesi general. Pasien memiliki riwayat SLE dan APS sejak tahun 2018, serta sedang dalam pengobatan metilprednisolon 2x8 mg, tablet vitamin D3 1x1, dan tromboaspilet 1x80 mg (sudah berhenti selama 1 minggu). Pasien juga memiliki riwayat sakit *deep vein thrombosis* kaki kiri dan sudah menjalani pengobatan tanpa dilakukan tindakan operatif.

Pemeriksaan Fisik

Pasien sadar penuh, dengan tanda vital tekanan darah 180/107 mmHg, nadi 98 x/menit, pernafasan 22x/menit regular, suhu 36,8°C, dan saturasi oksigen 95–96% posisi duduk. Berat badan pasien 70 kg dan tinggi badan pasien 160 cm dengan *body mass index* (BMI) 27,3 kg/m². *Airway*: bebas, patensi hidung (+/+), deviasi septum (-/-), buka mulut >3 jari, mallampati 2. Dari pemeriksaan paru, suara dasar vesikuler (+/+) menurun di kanan bawah mulai dan ronki kasar minimal. suara nafas tambahan tidak ada. Pemeriksaan jantung terdengar bunyi jantung I-II intensitas normal, regular, bising (-). Pemeriksaan abdomen didapatkan supel, nyeri tekan (-), teraba janin tunggal intra uterin, memanjang, punggung kiri, presentasi kepala, belum masuk panggul, detak jantung janin (+) 145kali/menit, regular, his (-). Tidak didapatkan edema ekstremitas.

Pemeriksaan Penunjang

Pemeriksaan laboratorium menunjukkan adanya anemia ringan, trombositopenia, hipoalbuminemia, *antibodi antifosfolipid* (ACA) IgG 25 GPL U/ml (N: <12), ACA IgM <2 MPL U/ml (N:<12), dan Anti-dsDNA 104 IU/ml (N<100) (Tabel 1). Pemeriksaan USG menunjukkan tampak janin tunggal detak jantung janin (+), *biparietal distance* (BPD) 8,38 cm usia kehamilan 33 minggu, *head circumferencial* (HC) 30,00 cm, usia kehamilan 33 minggu, AC 29,38 usia kehamilan 33 minggu, *femur length* (FL) 6,59 cm, usia kehamilan, 34 minggu, *estimation fetal weight* (EFW) 2223 gram. Tampak plasenta insersi di *corpus anterior* meluas menutupi *orifisium uteri interna* (OUI). Tampak air ketuban kesan habis. Tidak tampak jelas kelainan kongenital mayor, kesan janin dalam kondisi baik.

Pengelolaan Anestesi

Berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan penunjang, pasien didiagnosis dengan perempuan 31 tahun dengan G2P1A0 hamil 34 minggu pre-eklampsia berat, SLE, APS, oligrohidramnion, hipoalbuminemia, insufisiensi renal. Dilakukan SC emergensi dengan status fisik ASA IIIE. Rencana anestesi general dengan teknik induksi cepat, respirasi terkontrol. Dokter obsgyn melakukan stabilisasi pada pasien dengan

memberikan oksigen 3 lpm, *intravenafluid* (IVFD) RL 12 tpm, injeksi MgSO₄ 20% 4 gram dalam 15 menit (*initial dose*) dilanjutkan 1 gram/jam selama 24 jam, dan nifedipine 3 x 10 mg. Dokter anestesi selanjutnya melakukan pemeriksaan pra-operasi dan didapatkan status fisik ASA IIIE, serta problem anestesi berupa pre-eklampsia berat, SLE, APS, dan hipoalbuminemia. Pada kasus

Tabel 1. Pemeriksaan Laboratorium 1 Maret 2021

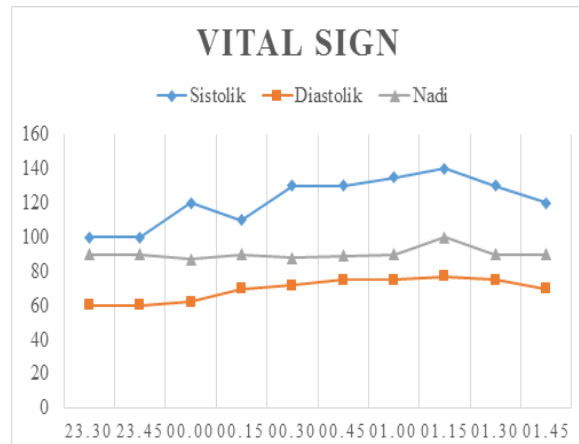
Pemeriksaan	Hasil	Satuan	Rujukan
Darah rutin			
Hemoglobin	11,5	g/dL	12,0-15,6
Hematokrit	33	%	33-45
Leukosit	11,4	ribu/ul	4,5-11,0
Trombosit	56	ribu/ul	150-450
Eritrosit	3,64	juta/ul	4,10-5,10
HEMOSTASIS			
PT	11,8	Detik	10,0-15,0
APTT	41,8	Detik	20,0-40,0
INR	0,850		
KIMIA KLINIK			
Glukosa darah sewaktu	109	mg/dl	60-140
Fungsi Hati			
SGOT	28	u/l	5-40
SGPT	19	u/l	7-56
Fungsi Ginjal			
Ureum	77	mg/dL	8-24
Creatinine	1,6	mg/dL	0,5-1,1
Albumin	2,7	g/dL	3,5-5,9
ELEKTROLIT			
Natrium darah	136	mmol/L	136-145
Kalium darah	4,5	mmol/L	3,3-5,1
Chloride darah	104	mmol/L	98-106
SEROLOGI HEPATITIS RAPID	HbsAg Rapid		<i>Nonreactive</i>
SEROLOGY			
ACA IgG	25 GPL	U/mL	<12
ACA IgM	<2 MPL	U/mL	<12
Anti-dsDNA	104	IU/mL	<100



Gambar 1. Hasil Pemeriksaan USG Abdomen 21 Maret 2021

ini, dilakukan tindakan SC emergensi + insersi *intrauterin device* dengan teknik anestesi general teknik induksi cepat/*General Anesthesia Rapid Sequence Induction* (GARS), prinsip GARS menggunakan pendekatan 7P (*Preparation, Preoksigenation, Pretreatment, Paralysis with induction, Positioning, Placement with proof* dan *Post intubation management*) dilakukan induksi dengan fentanil 100 mcg, propofol 70 mg dan Rokuronium 50 mg.

Pemeliharaan anestesi dengan menggunakan gas anestesi sevofuran 1 *minimum alveolar concentration* (MAC) 2 volume persen, pemberian fraksi oksigen 50 % dengan *airbar* total 2:2 lpm, fentanil 25 mcg intermiten. Obat dan cairan masuk selama operasi berjalan adalah ringer laktat 20 tpm, asam tranexamat 1 gram, ondansentron 8 mg, dexametason 10 mg, oksitosin 20 *intra uterine drip*, metergin 0,2 mg. Operasi berlangsung kurang lebih 120 menit pukul 23.30–01.30 WIB, perdarahan 300–400 cc, *urine output* 100cc, *prespirasi* 70 cc, *balance* cairan -170 cc. Selama operasi, hemodinamik tekanan darah sistolik 100–140 mmHg dan diastolik 60–104 mmHg, nadi 80–110 x/menit, saturasi 100%. Manajemen nyeri postoperasi diberikan fentanyl 0,5 mg/KgBB/menit dan paracetamol 1 gram/ 5 jam. Setelah tindakan operasi kemudian pasien dipindahkan ke HCU dengan tekanan darah 140/70 mmHg, *heart rate* 95x/menit, *respirasi rate* 18x/menit, SpO₂ 99% dengan nasal kanul 3 lpm.



Grafik 2. Hemodinamik Durante Operasi

Pengelolaan Pascabedah

Setelah operasi selesai, pasien dilakukan perawatan di HCU, setelah pasien stabil kemudian pasien dipindah ke bangsal obsgyn. Pasien mendapatkan analgetik paracetamol 1 gr/8 jam dan fentanyl *syringe pump* 0,5 mcg/kgBB/jam dilarutkan dalam 20 cc NaCl 0,9%. Selama 4 hari perawatan di bangsal obsgyn tidak ditemukan komplikasi pasca anestesi dan pasca bedah. Pasien pulang dari bangsal obsgyn pada hari keempat, bersama dengan bayi pasien.

III. Pembahasan

Anestesi general pada pasien dengan SC dilakukan jika ditemukan kondisi kegawatan baik pada maternal dan janinnya. Pada pasien ini terdapat riwayat SLE dan APS dalam pengobatan. Kondisi komorbid tersebut memiliki risiko terjadinya masalah organ terutama sistem kardiovaskular dan respirasi. Pada pasien ini ditemukan adanya penurunan suara dasar paru di kanan bawah dan ronki kasar minimal pada ibu, dengan saturasi oksigen udara ruang posisi duduk 95–96%. Hal ini perlu ditegaskan dengan pemeriksaan radiologi paru untuk menilai masalah paru tersebut, namun tidak dilakukan dengan alasan kondisi kehamilan. Riwayat adanya trombosis vena pada kaki kiri, sindroma antifosfolipid, dengan kondisi laboratorium saat ini trombosit 56.000 beresiko terbentuknya thrombus pada pasien.

Pada saat ini tidak ditemukan kontraindikasi jika

dilakukan anestesi regional namun melihat resiko munculnya masalah selama operatif maka lebih dipertimbangkan menggunakan general anestesi.² Pada pasien ini anestesi general dilakukan dengan *rapid sequence induction* (RSI) dengan prinsip 7P dengan induksi menggunakan propofol sebanyak 70 mg. Induksi dengan propofol merupakan hal yang umum dilakukan saat ini. Propofol memiliki *onset* yang cepat, namun dapat menyebabkan hipotensi pada maternal. Pemberian propofol tidak mempengaruhi APGAR *score* pada dosis (2,5mg/kg), namun pemberian berulang hingga dosis kumulatif 9 mg/kg berhubungan dengan depresi *significant* bayi baru lahir. Beberapa agen induksi lain yang dapat digunakan seperti etomidate dan ketamin. Etomidat memiliki *onset* dan durasi yang singkat, etomidat tidak mempengaruhi terlalu mempengaruhi hemodinamik maternal namun memiliki efek mual muntah dan dapat menyebabkan kejang pada orang-orang yang mengalami penurunan batas ambang kejang (riwayat kejang dan masalah intrakranial).

Ketamin memiliki efek analgesi, amnesia dan hipnosis dengan minimal efek pada depresi respirasi. Pada dosis 1–15 mcg/kg ketamin memiliki efek stimulasi sentral pada sistem saraf simpatis dan menghambat *reuptake* dari norepinephrine, hal ini membantu menjaga tekanan arteri, detak jantung dan curah jantung. Hal ini ideal pada maternal yang memiliki masalah hemodinamik seperti perdarahan, tidak terbukti adanya masalah neonates pada penggunaan standar dosis induksi dengan ketamin. Penggunaan pelumpuh otot tidak mempengaruhi kontraksi uterus, dan semua pelumpuh otot dengan dosis standar tidak masuk ke sirkulasi fetus. Namun pada pemberian jangka waktu lama, dapat menyebabkan kelemahan neuromuskular neonatal. Pada pasien ini diberikan pelumpuh otot golongan nondepolarizing yaitu rocuronium sebanyak 35 mg, pertimbangan pemberian rocuronium adalah karena memiliki *onset* yang cepat. Agen inhalasi anestesi secara umum dapat menyebabkan relaksasi pada otot maternal, dan pada konsentrasi pada neonates bergantung pada konsentrasi plasma maternal.

Pada pasien ini diberikan sevofluran dengan

1 *minimum alveolar concentration* (MAC) sebanyak 2 volume %. Pertimbangan pemberian sevoflurane karena memiliki koefisien partisi yang kecil untuk gas dan darah yaitu 0,65 sehingga induksi bisa dilakukan secara cepat dan proses darurat bisa kembali dengan lebih cepat. Resiko pemberian sevoflurane adalah menurunnya kontraksi uterus, hal ini perlu kerjasama dengan operator untuk menanyakan kondisi kekuatan uterus. Pemberian oksitosin 20 iu dan metergin 0,2mg dapat mengembalikan kekuatan kontraksi uterus.³ SLE adalah penyakit multisistem yang disebabkan oleh interaksi kompleks antara kerentanan genetik, faktor lingkungan, dan perubahan imunitas bawaan dan adaptif. Manifestasi klinis SLE bervariasi dan banyak yang dapat mengancam nyawa. Pasien dengan SLE memiliki resiko terjadinya gangguan sistem organ, Gambaran yang paling umum adalah poliartritis dan dermatitis. Arthritis berpindah dan dapat melibatkan sendi apapun, termasuk tulang belakang leher. Ruam malar klasik terjadi pada sepertiga pasien SLE.^{6,7} Pada pasien ini terdapat riwayat ruam di daerah wajah pertama kali saat tahun 2018, namun saat ini tidak terdapat tanda tersebut.⁸

Penyakit ginjal ditemukan pada 60% pasien SLE dan merupakan penyebab umum morbiditas. Nefritis lupus menyebabkan proteinuria, penurunan bersihan kreatinin, dan hipertensi. Dialisis atau transplantasi ginjal diperlukan untuk 10% hingga 20% pasien lupus. Manifestasi SSP pada lupus disebabkan oleh vaskulitis dan termasuk kejang, stroke, demensia, psikosis, mielitis, dan neuropati perifer. Pada pemeriksaan pasien ini ditemukan adanya hipertensi stage II dengan nilai 180/104, azotemia dengan nilai nilai creatinine 1,6 dan ureum 77. Peningkatan nilai tersebut bisa mengarah kepada masalah di daerah renal pada SLE dengan diagnose banding preeklamsia, yang mana kedua hal tersebut bisa menjadi terkait satu sama lain.³ Manifestasi kardiovaskular SLE termasuk perikarditis, aterosklerosis yang dipercepat, endokarditis non-infeksi (Libman-Sacks), disfungsi ventrikel, dan disritmia. Meskipun efusi perikardial sering terjadi, tamponade jantung tidak biasa. Efek paru-paru dari SLE termasuk serositis, penyakit

interstisial, emboli paru, perdarahan paru, dan hipertensi paru.⁹ Pemeriksaan fungsi paru biasanya menunjukkan pola penyakit restriktif dan penurunan kapasitas difusi. Suara serak, stridor, dan obstruksi saluran napas bagian atas dapat disebabkan oleh krikartenoiditis. Pada pasien ini ditemukan adanya masalah dari daerah paru namun perlu pembuktian dengan menggunakan radiologi toraks untuk menunjang diagnosis masalah paru akibat dari SLE.¹

Kehamilan pada ibu dengan SLE sangat berhubungan dengan tingkat kesakitan dan kematian ibu dan janin, yang sampai saat ini masih menjadi salah satu indikator kesehatan nasional.¹⁰ Salah satu yang memperburuk keadaan selama kehamilan adalah terjadinya *flare* penyakit, terutama bila aktifitas penyakit SLE tinggi sebelum hamil. *Flare* pada kehamilan dilaporkan antara 13 sampai 68% pada penderita SLE yang hamil dibandingkan dengan wanita yang tidak hamil. Jumlahnya meningkat selama kehamilan dan pada masa *post partum* antara 30 sampai 50%. Pada pasien ini didapatkan nilai SLEDAI *score* sebanyak 13 poin, dengan penjabaran arthiris (+4), proteinuria (+4), alopesia (+2), *High DNA Binding* (+2), trombositopenia (+1). Interpretasi dari hasil tersebut adalah *high activity*. Perlunya pemantauan ketat perioperatif dan post operatif pada pasien ini mengingat resiko morbiditas dan mortalitas yang tinggi.¹¹ Pasien mendapat perawatan di *High Care Unit* (HCU) bersama spesialis penyakit dalam terkait SLE dan APS mendapat terapi methylprednisolone 2x8 mg, tablet D3 1x1 tablet, dan tromboaspilet 1x80 mg. Melihat kondisi paru-paru pasien dan riwayat thrombosis vena serta skor sledai dengan hasil aktivitas tinggi, maka anestesi umum lebih dipilih untuk mencegah adanya gangguan selama operasi berlangsung agar perfusi, ventilasi dan oksigenasi pasien lebih terjaga yang mana hal ini tidak bisa dikontrol dengan teknik anestesi regional.

IV. Simpulan

Systemic Lupus Erythematosus (SLE) merupakan suatu penyakit yang penyebabnya masih belum diketahui dengan pasti, diduga karena faktor

genetika. SLE memiliki manifestasi klinis yang banyak dan bervariasi tergantung dari organ yang terkena. Derajat morbiditas dari penyakit ini mulai dari ringan hingga berat dan membutuhkan pertolongan kegawat darurat. SLE disertai dengan APS yang mana dapat menyebabkan risiko terbentuknya thrombus. Pasien SLE yang sedang hamil memiliki resiko morbiditas dan mortalitas yang tinggi baik bagi maternal maupun janin. Pemilihan teknik anestesi yang sesuai mempengaruhi prognosis pasien sampai perawatan setelah operasi. Teknik anestesi general dipilih pada kondisi pasien ini untukantisipasi jika terjadi masalah pada sistem kardiovaskular dan respirasi selama operasi berlangsung. Mengingat obat-obat anestesi dapat masuk ke janin saat induksi, diperlukan pemilihan obat anestesi yang memiliki *onset* cepat hingga bayi dapat dikeluarkan. Dalam perawatan dan persiapan operasi seksio sesarea pasien yang memiliki SLE dan APS, disarankan untuk dilakukan pemeriksaan tambahan seperti rontgen thoraks, echocardiograf, hasil lab ACA IgG, ACA IGM dan anti dsDNA terbaru untuk melihat progresifitas dari penyakit.

Daftar Pustaka

1. Islabão AG, Mota LMH, Ribeiro MCM, Arabi TM, Cividatti GN, Queiroz LB, et al. Childhood-onset systemic lupus erythematosus-related antiphospholipid syndrome: a multicenter study with 1519 patients. *Autoimmun Rev.* 2020;19(12): 102693.
2. Smith BJ. Systemic lupus erythematosus: a complex, but recognizable and treatable disease. *Physician Assistant Clinics.* Elsevier Inc.; 2020; 6: 61–73.
3. Castro-Gutierrez A, Young K, Bermas BL. Pregnancy and management in women with rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, and obstetric antiphospholipid syndrome. *Medical Clinics of North America.* W.B. Saunders; 2021;105(2): 341–53.
4. Costenbader KH, Feskanich D, Stampfer MJ,

- Karlson EW. Reproductive and menopausal factors and risk of systemic lupus erythematosus in women. *Arthritis Rheum.* 2007; 56(4): 1251–62.
5. Rezai S, Patel ND, Hughes AC, Mercado R, Takeshige T, Fuller PN, et al. Cesarean delivery under local anesthesia: A literature review. *Obstet Gynecol Int J.* 2018;9(3):175–78.
 6. Al-Riyami N, Salman B, Al-Rashdi A, Al-Dughaishi T, Al-Haddabi R, Hassan B. Pregnancy outcomes in systemic lupus erythematosus women: a single tertiary centre experience. *Sultan Qaboos Univ Med J.* 2021;21(2):e244–52.
 7. Murata T, Kyojuka H, Fukuda T, Toba N, Kanno A, Yasuda S, et al. Maternal disease activity and serological activity as predictors of adverse pregnancy outcomes in women with systemic lupus erythematosus: a retrospective chart review. *Arch Gynecol Obstet.* 2022;305(5):1177–183.
 8. Komatsu H, Yagasaki K, Hirata K, Hamamoto Y. Unmet needs of cancer patients with chemotherapy-related hand-foot syndrome and targeted therapy-related hand-foot skin reaction: A qualitative study. *Eur J Oncol Nurs.* 2019, 38:65–9.
 9. de la Hera Madrazo M, Cacho PM, Zarrabeitia LR, Rodríguez LA, Haya A, López-Hoyos M, et al. Pregnancy and systemic lupus erythematosus in Spain: Has anything changed in the 21st century? *Reumatol Clín (Engl Ed).* 2021: S1699-258X(20)30193–5.
 10. Espinosa G, Galindo-Izquierdo M, Puig BM, Caro MC, Beltrán PD, López JAM, et al. Pregnancy control in patients with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. Part 1: Infertility, ovarian preservation and preconception assessment. Consensus Document of the Spanish Society of Gynaecology and Obstetrics (SEGO), the Spanish Society of Internal Medicine (SEMI) and the Spanish Society of Rheumatology (SER). *Reumatol Clín (Engl Ed).* 2021;17(2):61–6.
 11. Fischer-Betz R, Specker C. Pregnancy in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Best Prac and Res Clin Rheumatol.* 2017;31(3): 397–414.