

Manajemen Anestesi Perioperatif pada Kehamilan dengan Trombositopenia

Kristian Felix Wundiawan¹, Tjahya Aryasa EM², Made Wiryana³

¹Residen, Departemen Anestesiologi dan Terapi Intensif Fakultas Kedokteran Universitas Udayana–RSUP Prof. Dr. I.G.N.G. Ngoerah, ²Konsultan Anestesi Obstetri, Departemen Anestesiologi dan Terapi Intensif–Fakultas Kedokteran Universitas Udayana RSUP Prof. Dr. I.G.N.G. Ngoerah Bali ³Guru Besar, Konsultan Anestesi Obstetri, Konsultan Intensive Care, Departemen Anestesiologi dan Terapi Intensif–Fakultas Kedokteran Universitas Udayana– RSUP Prof. Dr. I.G.N.G Ngoerah Bali

Abstrak

Trombositopenia dalam kehamilan adalah suatu kondisi dimana jumlah hitung trombosit kurang dari 150.000 / μ L dan bisa terjadi secara fisiologis. Pada kasus kehamilan dengan trombositopenia, ada kalanya diperlukan terminasi kehamilan melalui operasi seksio sesarea. Manajemen anestesi dengan pembiusan umum dikhawatirkan berdampak buruk pada janin akibat obat atau agen anestesi yang digunakan, sedangkan manajemen anestesi dengan pembiusan regional dikhawatirkan berdampak buruk pada ibu yaitu risiko terjadinya neuraksial hematoma dengan komorbid trombositopenia. Pemilihan teknik manajemen anestesi perioperatif didasarkan pada penilaian klinis pasien dan jumlah hitung trombosit dengan rentang batasan minimal yang aman untuk dilakukan tindakan regional anestesi (neuraksial) adalah 75.000 / μ L–80.000 / μ L. Pada kasus yang dilakukan manajemen anestesi dengan pembiusan umum, dapat dipertimbangkan dilakukan induksi dengan pemberian opioid untuk menekan dan menumpulkan rangsang simpatis saat dilakukan laringoskopi intubasi yang bertujuan mencegah komplikasi seperti perdarahan intra-serebral. Trombositopenia pada kehamilan dapat memperberat kehamilan itu sendiri namun pada umumnya persalinan berjalan lancar dan memberikan hasil akhir yang baik. Kolaborasi antara interdisiplin secara komprehensif dan holistik diperlukan untuk menangani kasus ini mulai dari perencanaan tindakan, tatalaksana dan pencegahan komplikasi pada ibu dan janin. Tidak diragukan lagi, kasus gravida dengan trombositopenia merupakan tantangan unik bagi tim anestesi. Dengan terus berkembangnya ilmu dan penelitian dibidang ini, masih perlu dibuat panduan dan batasan yang jelas terkait manajemen perioperatif pada pasien gravida dengan trombositopenia.

Kata kunci: perioperatif, gravida, trombositopenia, seksio sesarea

Perioperative Anesthesia Management in Pregnancy with Thrombocytopenia

Abstract

Thrombocytopenia in pregnancy is a condition in which the platelet count is less than 150.000 / μ L and can occur physiologically. In cases of pregnancy with thrombocytopenia, it is sometimes necessary to terminate the pregnancy by cesarean section. Anesthesia management with general anesthesia is feared to have a negative impact on the fetus due to the anesthetic drugs or agents used, while anesthetic management with regional anesthesia is feared to have a negative impact on the mother; increasing the risk of neuraxial hematoma with comorbid thrombocytopenia. The choice of perioperative anesthesia technique is based on the clinical assessment of the patient and the platelet count with a safe minimum range for regional anesthesia (neuraxial) procedures which is 75.000 / μ L – 80.000 / μ L. In cases where anesthetic management is carried out under general anesthesia, induction can be considered with the administration of opioids to suppress and blunt sympathetic stimulation during laryngoscopy and intubation which aims to prevent complications such as intra-cerebral bleeding. Thrombocytopenia in pregnancy can aggravate the pregnancy itself, but mostly goes uneventfully and gives a good outcome. Comprehensive and holistic interdisciplinary collaboration is needed to handle this case starting from planning, intervention, management and prevention of complications in the mother and fetus. Undoubtedly, a case of gravida with thrombocytopenia is a unique challenge for the anesthesia team. With continuous development of science and research in this field, it is still necessary to make clear guidelines and boundaries regarding perioperative management of gravid patients with thrombocytopenia

Key words: perioperative, gravida, thrombocytopenia, cesarean section

I. Pendahuluan

Trombositopenia adalah suatu kelainan hematologis dimana jumlah hitung trombosit dibawah 150.000 / μ L dan cukup sering terjadi yaitu 7-10% pada kehamilan setelah anemia.¹ Hal ini dapat terjadi secara fisiologis di awal trimester pertama kehamilan akibat peningkatan volume plasma dan peningkatan destruksi trombosit oleh limpa dari sirkulasi plasental. Trombositopenia fisiologis ini biasanya ringan dan tidak berdampak pada maternal maupun fetal. Namun pada beberapa keadaan, trombositopenia bisa terkait kondisi medis lain dan membutuhkan pengawasan serta penanganan untuk mencegah timbulnya komplikasi pada maternal ataupun fetal. Beberapa penyebab tersering trombositopenia pada kehamilan berturut-turut adalah gestasional trombositopenia (70–80%), hipertensi pada kehamilan (20%), dan autoimun etiologis seperti *Immune Thrombocytopenic Purpura* (ITP) dan *Systemic Lupus Erythematosus* (SLE) (3–4%).¹ Beberapa panduan menyatakan jumlah hitung trombosit yang aman untuk dilakukan persalinan yaitu lebih dari 30.000 untuk persalinan spontan per vaginam dan lebih dari 50.000 / μ L untuk persalinan melalui seksio sessarea. Jumlah hitung trombosit pada kehamilan juga menentukan keputusan untuk dilakukan tindakan atau manajemen anestesi pada kehamilan.

Batas minimal jumlah hitung trombosit masih menjadi kontroversial saat ini namun rekomendasi yang ada menyatakan jumlah hitung trombosit diatas 75.000 / μ L direkomendasikan untuk dilakukan regional anestesi berupa spinal atau epidural.² Namun keputusan ini bergantung pada kondisi klinis dan variabilitas setiap pasien dan harus dipertimbangkan serta dinilai secara individual oleh masing-masing ahli anestesi. Keuntungan dari prosedur regional anestesi yaitu manajemen nyeri serta kontrol tekanan darah yang baik daripada anestesi umum. Risiko dari prosedur regional anestesi pada kasus trombositopenia yaitu meningkatnya risiko spinal atau epidural hematoma harus menjadi pertimbangan sebelum keputusan pemilihan prosedur anestesi ditegakkan.³ Selanjutnya akan dibahas mengenai trombositopenia pada

kehamilan dan manajemen anestesi perioperatif pada kehamilan dengan trombositopenia.

II. Fisiologi Trombosit dan Patofisiologi Trombositopenia

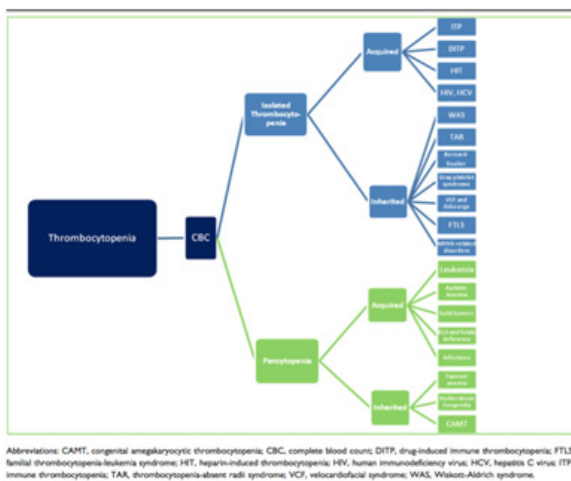
Trombosit adalah fragmen sel kecil tidak berinti atau biasa dikenal sebagai keping darah yang beredar dalam sirkulasi darah dan mempunyai peran menjaga integritas vaskular dan regulasi hemostasis atau pembekuan darah. Trombosit dibentuk oleh megakariosit di dalam sumsum tulang. Tiap megakariosit dapat menghasilkan 5000–10.000/ μ L trombosit. Ukuran trombosit yang matur sekitar 2–3 μ m dan mempunyai usia sekitar 5–9 hari. Sebanyak 2/3 jumlah trombosit beredar dalam sirkulasi dan 1/3 sisanya disimpan di organ limpa. Jumlah hitung normal trombosit adalah 150.000 / μ L – 400.000 / μ L darah.⁴

Trombositopenia adalah suatu keadaan dimana jumlah hitung trombosit kurang dari 150.000 / μ L. Trombositopenia dapat terjadi akibat tiga penyebab yaitu tidak efektifnya produksi trombosit oleh sumsum tulang, peningkatan destruksi trombosit, dan sekuestrasi trombosit oleh limpa. Contoh beberapa kondisi yang menyebabkan kurangnya produksi trombosit seperti anemia aplastik, sindrom myelodisplastik, dan leukemia atau keganasan darah. Beberapa kondisi yang menyebabkan peningkatan destruksi trombosit adalah koagulasi intravaskular diseminata (DIC) dan reaksi imunologik seperti trombotik trombositopenik purpura, idiopatik trombositopenik purpura, dan reaksi imun trombositopenik akibat obat-obatan. Beberapa kondisi yang menyebabkan sekuestrasi trombosit oleh limpa seperti hipertensi portal dengan splenomegali, sirosis dengan splenomegali, dan infeksi yang disertai splenomegali.⁵

III. Algoritma Diagnosis Trombositopenia

Pasien dengan trombositopenia harus dilakukan pendekatan khusus untuk mencari akar permasalahan penyebab yang mungkin terjadi pada pasien, sehingga penanganan yang diberikan tepat. Informasi detil mengenai riwayat penyakit seseorang akan memberikan informasi

penting terkait penyebab trombositopenia dan mendukung ke arah diagnosis. Riwayat penyakit trombositopenia pada keluarga, riwayat infeksi virus atau bakteri, vaksinasi, keganasan, kondisi kehamilan, riwayat transfusi, sampai riwayat konsumsi alkohol kronis penting untuk ditanyakan pada pasien. Ketika melakukan evaluasi pada pasien dengan trombositopenia, dapat dilakukan melalui pengambilan sampel darah, tapi perlu dilakukan eksklusi suatu kondisi pseudotrombositopenia, yaitu suatu positif palsu rendahnya trombosit akibat agutisasi in-vitro trombosit melalui sampel darah yang diambil di tabung yang mengandung ethylenediaminetetra-acetic acid (EDTA).⁵ Berikut terlampir algoritma diagnosis trombositopenia dan penyebabnya melalui pemeriksaan sampel darah lengkap.



Gambar 1. Algoritma Diagnosis Trombositopenia⁵

IV. Trombositopenia pada Kehamilan

Dalam kehamilan, bisa terjadi trombositopenia fisiologis.³ Jumlah hitung trombosit normal pada wanita adalah 150.000/ μ L–400.000/ μ L. Pada kondisi kehamilan angka ini dapat menurun karena meningkatkan volume plasma akibat perubahan fisiologis pada kehamilan dan peningkatan aktivasi dan pembentukan trombosit pada ibu hamil normal. Trombositopenia bisa disebabkan oleh banyak hal seperti infeksi, defisiensi asam folat, kelainan darah, perdarahan dan respon imunologis. Diagnosis banding dari trombositopenia pada kehamilan yaitu gestasional trombositopenia (75%), hipertensi

pada kehamilan (20%), dan autoimun etiologis seperti *Immune Thrombocytopenic Purpura* (ITP) dan *Systemic Lupus Erythematosus* (SLE) (3–4%).

Gestasional Trombositopenia merupakan etiologi atau penyebab tersering kejadian trombositopenia pada kehamilan, sekitar 75–80% dari seluruh kejadian trombositopenia pada kehamilan. Patogenesis trombositopenia pada kehamilan akibat terjadinya hemodilusi dan peningkatan destruksi atau klirens trombosit dari sirkulasi. Tidak didapatkan penyebab atau penyakit lain yang mendasari trombositopenia diluar proses kehamilan. Kondisi ini umumnya asimtomatik dan muncul di trimester kedua sampai ketiga kehamilan dengan tidak adanya riwayat trombositopenia sebelum kehamilan. Diagnosis dapat ditegakkan melalui pemeriksaan darah rutin dan pemeriksaan hapusan darah tepi untuk mengeksklusi suatu pseudotrombositopenia akibat aglutinasi trombosit akibat EDTA. Gestasional trombositopenia dengan jumlah hitung trombosit diatas 100.000 / μ L dan tanpa manifestasi klinis seperti perdarahan spontan umumnya tidak memerlukan penanganan dan intervensi khusus. Umumnya jumlah hitung trombosit akan kembali normal setelah satu sampai dua bulan paska persalinan. Jumlah hitung trombosit dibawah 100.000 μ L perlu dipertimbangkan penyebab lain selain gestasional trombositopenia.³

Hipertensi pada kehamilan bertanggung jawab terhadap kejadian trombositopenia pada kehamilan sekitar 5–20%. Hipertensi pada kehamilan diatas usia kehamilan 20 minggu disertai beberapa tanda klinis lain seperti proteinuria, gangguan fungsi hati dan ginjal disebut sebagai pre-eklampsia. Hampir 50% dari pre-eklampsia disertai dengan trombositopenia sebagai tanda awal dan menjadi penanda beratnya kondisi ini. Patogenesis trombositopenia pada hipertensi dalam kehamilan yaitu akibat proses trombotik mikroangiopati, dimana terjadi kerusakan endotel yang menyebabkan adhesi dan agregasi trombosit, meningkatkan konsumsi trombosit dan trombin pada pembuluh darah kecil. Karakteristik keadaan ini dapat dinilai dengan ditemukan sel skistozit pada pemeriksaan

hapusan darah tepi, peningkatan bilirubin dan laktat dehydrogenase. Tatalaksana pada kasus ini adalah sesegera mungkin untuk melahirkan bayi ketika usia kehamilan sudah cukup, dan kejadian hipertensi dan trombositopenia akan membaik pasca persalinan. Pemberian transfusi trombosit tidak selalu di-indikasikan pada semua kasus, terutama diprioritaskan untuk kasus dimana terjadi perdarahan spontan dan dapat dipertimbangkan pada pasien yang akan menjalani operasi sesar dengan kondisi jumlah hitung trombosit yang sangat rendah dibawah 50.000/ μ L.³

Immune Thrombocytopenic Purpura (ITP) adalah suatu bentuk kelainan autoimun dimana terbentuk antibodi IgG anti-trombosit yang mengenai antigen spesifik pada membran trombosit. Peningkatan antibodi IgG dengan membran trombosit membuat trombosit dihancurkan oleh sistem retikuloendotelial di limpa. Hal ini mempercepat destruksi dan usia trombosit serta berujung pada persisten trombositopenia. Manifestasi klinis bisa bervariasi pada ibu hamil baik tidak hamil seperti perdarahan gusi, mimisan, mudah memar, dan petekie.⁶ Diagnosis ITP juga merupakan diagnosis eksklusi karena tidak ada batas yang jelas dan pemeriksaan antibodi trombosit tidak bisa membedakan kelainan trombosit lain. Diagnosis ITP merupakan diagnosis eksklusi dan dapat ditegakkan dengan hitung jumlah trombosit rendah <100.000/ μ L dengan gambaran normal pada komponen darah lain dan tanpa klinis yang mendukung sebagai penyebab trombositopenia. ITP dapat diklasifikasikan sebagai primer atau sekunder akibat adanya kondisi medis yang mendasari.

Berdasarkan waktunya ITP dapat diklasifikasikan menjadi tiga yaitu akut (< 3 bulan), persisten (3-12 bulan) dan kronik (> 12 bulan). ITP kronik dapat terjadi eksaserbasi dan relaps terutama saat kehamilan. Pada kebanyakan kasus ITP pada kehamilan berujung baik pada ibu dan bayi. Namun bisa juga terjadi komplikasi seperti perdarahan masif atau spontan intra-partum dan post-partum. Risiko perdarahan spontan sejalan dengan jumlah hitung trombosit dan biasanya > 20.000 / μ L jarang terjadi komplikasi perdarahan.³ Literatur terkini menyatakan bahwa perempuan

dengan ITP mempunyai risiko yang rendah untuk terjadinya perdarahan dan aman untuk mentolerir suatu kehamilan.³

Manajemen trombositopenia prenatal berkaitan dengan pemeriksaan darah rutin pada tiap trimester, terutama lebih intens menjelang persalinan. Jika tidak ada tanda perdarahan spontan dan trombosit tidak kurang dari 50.000/ μ L maka terapi agresif tidak perlu diberikan dan menunggu sampai usia kehamilan cukup atau beberapa hari menjelang hari perkiraan persalinan.⁸ Terapi oral kortikosteroid di indikasikan pada kasus jumlah hitung trombosit kurang dari 50.000/ μ L dan ketika terjadi perdarahan spontan. Terapi ini bertujuan untuk mengurangi respon imun untuk meningkatkan jumlah hitung trombosit. Dosis anjuran berupa prednisone 10–20 mg per hari cenderung aman dan tidak melewati sawar darah plasenta.⁸ Adapun risiko dari pemberian terapi kortikosteroid yang perlu diawasi yaitu kenaikan berat badan, gestasional diabetes, dan maternal hipertensi. Pada kasus ibu hamil dengan diabetes dan hipertensi dapat dipertimbangkan terapi immunoglobulin intravena (IVIG) sebagai gantinya, dengan dosis 1 gr/KgBB. Efek samping dari pemberian IVIG berupa nyeri kepala, mual muntah dan hipotensi yang dapat diatasi dengan menurunkan kecepatan drip infus. Secara umum terapi transfusi trombosit tidak direkomendasikan terlalu dini karena respon imunologis juga masih aktif mendestruksi trombosit. Transfusi trombosit dapat di-indikasikan untuk menaikkan jumlah trombosit secara cepat bila ada tindakan emergency atau perdarahan aktif dan sambil ditambahkan dengan IVIG.

Walaupun sampai saat ini belum ada rekomendasi waktu yang tepat mengenai kapan waktu terbaik untuk transfusi trombosit. Jika pasien tidak didapatkan respon yang membaik berupa perbaikan klinis dan peningkatan jumlah hitung trombosit dengan terapi kortikosteroid dan IVIG, maka dapat dipertimbangkan terapi lini kedua seperti rituximab dan trombopoietin reseptor agonis bahkan sampai pertimbangan dilakukan splenektomi pada kasus trombositopenia yang refrakter.⁷ Komplikasi mayor yang juga dapat timbul yaitu pada fetus, dimana dapat

terjadi fetal trombositopenia akibat transfer transplasental dari ibu ke bayi melalui sirkulasi uteroplasental. Hal ini berisiko meningkatkan kejadian perdarahan intrakranial pada fetal.³ Gejala klinis biasanya terjadi pada hari ke-2 sampai hari ke-5 paska persalinan dimana butuh monitoring neurologis dengan terutama dengan jumlah trombosit fetal $< 50.000/\mu\text{L}$. Berdasarkan literatur komplikasi trombositopenia pada fetal dapat terjadi pada 15% kasus dengan kejadian perdarahan intrakranial $< 1\%$.

V. Manajemen Anestesi Perioperatif pada Kehamilan dengan Trombositopenia

Anestesi tidak berkaitan langsung dengan terapi trombositopenia pada kehamilan namun pemahaman umum mengenai kondisi ini penting terutama untuk memfasilitasi proses persalinan yang aman pada maternal. Manajemen anestesi atau perioperatif pada kasus trombositopenia pada kehamilan seharusnya juga kolaboratif dengan disiplin lain yaitu Obstetri dan Ginekologi, Penyakit Dalam Divisi Hemato-Onkologi Medik, dan Pediatri-Neonatologi. Anestesi seharusnya sudah dikonsulkan sejak awal untuk perencanaan teknik anestesi dan analgesi pada pasien ini. Komunikasi, informasi serta edukasi pasien dan keluarga mengenai teknik pembiusan separuh tubuh bawah atau regional tidak selalu memungkinkan untuk dipilih pada kasus ini. Penjelasan mengenai risiko dan komplikasi serta keuntungan dan kerugian teknik pembiusan pada pasien ini baik dari pembiusan umum maupun regional. Pada kasus obstetri, yang menjalani operasi seksio sesarea, yang menjadi standar tindakan pembiusan adalah pembiusan separuh tubuh bawah atau neuraksial anestesi karena menurunkan angka mortalitas ibu, manajemen nyeri yang baik, juga kondisi bayi yang lebih baik. Namun ada hal yang menjadi kontra-indikasi pada kasus dengan neuraksial anestesi yaitu koagulopati berat yang akan menyebabkan tingginya resiko kejadian spinal-epidural hematoma yang berujung pada kerusakan saraf secara permanen. Beberapa kepastakaan ada yang menyebutkan batasan angka yang aman yaitu lebih dari $75.000/\mu\text{L}$ – $80.000/\mu\text{L}$ untuk dilakukan tindakan neuraksial anestesi.¹⁰ Namun sampai

saat ini belum ada rekomendasi dan konsensus pasti baik dari *American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine*, *American Society of Anesthesiologist* dan *American College of Obstetric and Gynecologic* mengenai berapa batasan jumlah trombosit yang aman untuk neuraksial anestesi.⁹

Berdasarkan literatur, opioid dikatakan dapat menembus sawar darah plasenta dan dikhawatirkan akan berdampak pada janin saat lahir. Namun ada pula beberapa kepastakaan menyatakan bahwa tidak ada perbedaan bermakna APGAR skor bayi yang lahir melalui pembiusan umum dengan pemberian opioid dan tidak diberikan opioid.¹⁰ Setelah menimbang risk dan benefit pada setiap kasus, pemberian opioid tetap dapat dipertimbangkan untuk menekan refleks simpatis yang berlebihan akibat direk laringoskopi dan berpotensi menimbulkan komplikasi pada ibu, dimana komplikasi pada bayi belum tentu bisa diprediksi. Jika tersedia tenaga dokter ahli neonatologi serta fasilitas NICU juga obat antidotum opioid (nalokson) yang dimiliki, dapat menjadi dasar bahwa ketika terjadi komplikasi pada janin, sudah dipersiapkan segala hal untuk menanggulangi komplikasi tersebut. Salah satu komplikasi dari trombositopenia pada kehamilan adalah risiko terjadinya perdarahan spontan durante maupun paska persalinan. Dalam menyikapi hal ini persiapan yang terbaik harus disiapkan untuk mengantisipasi terjadinya komplikasi perdarahan masif seperti jalur infus bore besar, persiapan komponen darah siap pakai, infus dan blood warmer, protokol transfusi masif sampai persiapan autotransfusi homolog.⁸

VI. Simpulan

Trombositopenia pada kehamilan umum dan sering terjadi didapati pada kasus sehari-hari. Kebanyakan atau beberapa kehamilan dapat diperberat dengan kondisi ini tapi pada umumnya persalinan berjalan lancar dan memberikan hasil akhir yang baik. Kerjasama antara interdisiplin secara komprehensif dan holistik diperlukan untuk menangani kasus ini mulai dari perencanaan tindakan, tatalaksana dan pencegahan komplikasi pada ibu dan janin. Manajemen anestesi

bergantung pada manifestasi klinis pada pasien. Hal ini menentukan tatalaksana selama prenatal, rencana persalinan dan rencana anestesi pada persalinan. Berdasarkan literatur, risiko spinal epidural hematoma meningkat seiring rendahnya jumlah trombosit dan jumlah batas yang aman mengenai angka hitung trombosit untuk tindakan neuraksial anestesi masih belum jelas diungkapkan. Sebuah konsensus atau panduan masih harus memberikan keterangan yang jelas mengenai hal ini demi keamanan dan keselamatan pasien. Tidak diragukan lagi, kasus kehamilan dengan trombositopenia merupakan tantangan unik bagi tim anestesi. Mulai dari konsultasi persiapan tindakan dan rencana anestesi, tindakan anestesi, pemantauan, serta persiapan antisipasi komplikasi yang mungkin timbul selama tindakan pembedahan. Dengan terus berkembangnya ilmu dan penelitian dibidang ini, masih perlu dibuat panduan dan batasan yang jelas terkait manajemen perioperatif pada pasien kehamilan dengan trombositopenia.

Daftar Pustaka

1. Ciobanu AM, Colibaba S, Cimpoca B, Peltecu G, Panitescu AM. Thrombocytopenia in pregnancy. *Maedica (Bucur)*. 2016; 11(1): 55–60.
2. Bailey LJ, Shehata N, De France B, Carvalho JCA, Malinowski AK. Obstetric neuraxial anesthesia at low platelet in the context of immune thrombocytopenia: a systemic review and meta-analysis. *Can J Anesth*. 2019; 66(11): 1396–414.
3. Subtil SFC, Mendes JMB, de Amaral Areia ALF, Moura JPAS. Update on thrombocytopenia in pregnancy. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2020; 42(12): 834–40.
4. Ghoshal K, Bhattacharyya M. Overview of platelet physiology: its hemostatic and nonhemostatic role in disease pathogenesis. *The Scientific World Journal*. 2014: 1–16.
5. Izak M, Bussel JB. Management of thrombocytopenia. *F1000Prime Reports* 2014, 6:45.
6. Lambert MP, Gernsheimer TB. Clinical updates in adult immune thrombocytopenia. *Blood* 2017; 129(21): 2829–35.
7. Sandal R, Mishra K, Jandial A, Sahu KK, Siddiqui AD. Update on diagnosis and treatment of immune thrombocytopenia. *Expert Rev of Clin Pharm* 2021; 14(5): 553–68.
8. Rajasekhar A, Gernsheimer T, Stasi R, James AH. Clinical practice guideline on thrombocytopenia in pregnancy. *American Society of Hematology* 2013.
9. Provan D, Arnold DM, Bussel JB, Chong BH, Cooper N, Gernsheimer T, et al. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood Adv*. 2019; 3(22): 3780–817.
10. White LD, Hodsdon A, An GH, Thang C, Melhuish TM, Vlok R. Inductions opioids for caesarean section under general anesthesia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Obstet Anesth*. 2019; 40:4–13.