



**KEMENTERIAN PENDIDIKAN, KEBUDAYAAN,
RISET, DAN TEKNOLOGI
UNIVERSITAS SRIWIJAYA
FAKULTAS KEDOKTERAN**

Jalan Palembang-Prabumulih, KM 32 Inderalaya Kabupaten Ogan Ilir 30662
Zona F, Telepon (0711) 580227/ Jl. Dr. Mohd.Ali Komp. RSMH Palembang 30126
Telepon/Faximile (0711) 373438 Laman: www.fk.unsri.ac.id

**KEPUTUSAN
DEKAN FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS SRIWIJAYA
NOMOR: 0585/UN9.FK/TU.SK/2022**

**TENTANG
PENUNJUKAN DAN PENGANGKATAN TIM UJIAN TERBUKA
PROGRAM STUDI SAINS BIOMEDIS PROGRAM DOKTOR
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS SRIWIJAYA**

DEKAN FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS SRIWIJAYA

- Menimbang : a. bahwa untuk kepentingan administratif dalam pelaksanaan kegiatan Penelitian Program Studi Sains Biomedis Program Doktor Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya perlu menunjuk dan mengangkat Tim Ujian Terbuka;
- b. bahwa berdasarkan pertimbangan pada huruf a, perlu ditetapkan Keputusan Dekan sebagai pedoman dan landasan hukumnya.
- Mengingat : 1. Undang-undang No. 20 tahun 2003, tentang Sistem Pendidikan Nasional;
2. Peraturan Pemerintah RI No. 66 tahun 2010, tentang Perubahan atas Peraturan Pemerintah No. 17 tahun 2010 tentang Pengelolaan dan Penyelenggaraan Pendidikan;
3. Keputusan Menteri Perguruan Tinggi dan Ilmu Pengetahuan RI Nomor: 668/A/III/1962 tentang Pendirian Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya;
4. Keputusan Menteri Riset, Teknologi dan Pendidikan Tinggi Republik Indonesia No. 640/KPT/I/2019 tentang Izin Pembukaan Program Studi Sains Biomedis Program Doktor pada Universitas Sriwijaya di Kabupaten Ogan Ilir;
5. Peraturan Rektor Universitas Sriwijaya Nomor: 11 tahun 2017 tanggal 29 Desember 2017 tentang Organisasi dan Tata Kerja Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya dan Nomor 0007 tahun 2019 tanggal 12 Maret 2019 tentang Perubahan atas Peraturan Rektor Universitas Sriwijaya Nomor 11 tahun 2017 tentang Organisasi dan Tata Kerja Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya;
6. Keputusan Rektor Universitas Sriwijaya Nomor: 0121/UN9/SK.BUK.KP/2021 tanggal 26 Februari 2021 tentang Pengangkatan Kembali Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya Masa Tugas 2021-2025.

MEMUTUSKAN

- Menetapkan : KEPUTUSAN DEKAN FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS SRIWIJAYA TENTANG PENUNJUKAN DAN PENGANGKATAN TIM UJIAN TERBUKA PROGRAM STUDI SAINS BIOMEDIS PROGRAM DOKTOR FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS SRIWIJAYA
- KESATU : Menunjuk dan mengangkat Tim Ujian Tebuka Program Studi Sains Biomedis Program Doktor Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya yang namanya tertera dalam lampiran surat keputusan ini;
- KEDUA : Dalam melaksanakan tugasnya Tim Ujian Terbuka tersebut bertanggung jawab langsung kepada Dekan melalui Wakil Dekan Bidang Akademik Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya;
- KETIGA : Segala biaya yang timbul sebagai akibat dikeluarkannya surat keputusan ini dibebankan kepada Anggaran Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya tahun 2022;
- KEEMPAT : Keputusan ini berlaku sesuai jadwal kegiatan Ujian tersebut selesai dilaksanakan, dengan ketentuan diperbaiki jika terdapat kekeliruan dalam keputusan ini.

Ditetapkan di : Palembang

Pada tanggal : 22 Agustus 2022

Dekan,



Syarif Husin

NIP. 196112091992031003

Tembusan:

1. Para Wakil Dekan FK Unsri
2. Koordinator Program Studi S3 Sains Biomedis FK Unsri
3. Ketua Pusat Layanan dan Pengembangan Penjaminan Mutu
4. Yang Bersangkutan

Lampiran
Surat Keputusan Dekan Fakultas Kedokteran Unsri
Nomor : 0585/UN9.FK/TU.SK/2022
Tanggal : 22 Agustus 2022

TIM UJIAN TERBUKA
PROGRAM STUDI SAINS BIOMEDIS PROGRAM DOKTOR
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS SRIWIJAYA

Pimpinan Sidang : dr. Syarif Husin, MS.
Koordinator Program Studi : Prof. dr. H. Chairil Anwar, DAP&E, SpPark., Ph.D.
Promotor : Dr. dr. Radiyah Umi Partan, SpPD-KR, M.Kes.
Kopromotor : 1. Prof. Dr. dr. Johannes Cornelius Mose, SpOG, SubSp.KFM.
2. Prof. Ir. Siti Nurmaini, M.T, PhD
Penguji : 1. Dr. dr. Adhi Pribadi, SpOG, Subsp. KFM, M. Kes.
2. Dr. dr. H. Heriyadi Manan, Sp. OG, SubSp-FER, MARS.
3. dr. Krisna Murti, Sp.PA, Subsp, HLE(K), M.Biotech, Stud, Ph.D.

Untuk menguji mahasiswa :

Nama : dr. Nuswil Bernolian, SpOG(K)-MARS
NIM : 04013681924003
Judul : Rancangan sistem deteksi berbasis *artificial intelligence* terhadap *biomarker* (TNF-alfa, VEGF-D, HB-EGF) pada penyakit jantung kongenital terdiagnosis intrauterin
Jadwal : 02 Agustus 2022


Dekan,
Syarif Husin
NIP 196112091992031003



**KEMENTERIAN PENDIDIKAN, KEBUDAYAAN,
RISET, DAN TEKNOLOGI
UNIVERSITAS SRIWIJAYA
FAKULTAS KEDOKTERAN**

Jalan Palembang-Prabumulih, KM 32 Inderalaya Kabupaten Ogan Ilir 30662
Zona F, Telepon (0711) 580227/ Jl. Dr. Mohd.Ali Komp. RSMH Palembang 30126
Telepon/Faximile (0711) 373438 Laman: www.fk.unsri.ac.id

**KEPUTUSAN
DEKAN FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS SRIWIJAYA
NOMOR: 0532/UN9.FK/TU.SK/2022**

**TENTANG
PENUNJUKAN DAN PENGANGKATAN TIM UJIAN TERTUTUP
PROGRAM STUDI SAINS BIOMEDIS PROGRAM DOKTOR
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS SRIWIJAYA**

DEKAN FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS SRIWIJAYA

- Menimbang : a. bahwa untuk kepentingan administratif dalam pelaksanaan kegiatan Penelitian Program Studi Sains Biomedis Program Doktor Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya perlu menunjuk dan mengangkat Tim Ujian Tertutup;
- b. bahwa berdasarkan pertimbangan pada huruf a, perlu ditetapkan Keputusan Dekan sebagai pedoman dan landasan hukumnya.
- Mengingat : 1. Undang-undang No. 20 tahun 2003, tentang Sistem Pendidikan Nasional;
2. Peraturan Pemerintah RI No. 66 tahun 2010, tentang Perubahan atas Peraturan Pemerintah No. 17 tahun 2010 tentang Pengelolaan dan Penyelenggaraan Pendidikan;
3. Keputusan Menteri Perguruan Tinggi dan Ilmu Pengetahuan RI Nomor: 668/A/III/1962 tentang Pendirian Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya;
4. Keputusan Menteri Riset, Teknologi dan Pendidikan Tinggi Republik Indonesia No. 640/KPT/I/2019 tentang Izin Pembukaan Program Studi Sains Biomedis Program Doktor pada Universitas Sriwijaya di Kabupaten Ogan Ilir;
5. Peraturan Rektor Universitas Sriwijaya Nomor: 11 tahun 2017 tanggal 29 Desember 2017 tentang Organisasi dan Tata Kerja Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya dan Nomor 0007 tahun 2019 tanggal 12 Maret 2019 tentang Perubahan atas Peraturan Rektor Universitas Sriwijaya Nomor 11 tahun 2017 tentang Organisasi dan Tata Kerja Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya;
6. Keputusan Rektor Universitas Sriwijaya Nomor: 0121/UN9/SK.BUK.KP/2021 tanggal 26 Februari 2021 tentang Pengangkatan Kembali Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya Masa Tugas 2021-2025.

MEMUTUSKAN

- Menetapkan : KEPUTUSAN DEKAN FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS SRIWIJAYA TENTANG PENUNJUKAN DAN PENGANGKATAN TIM UJIAN TERTUTUP PROGRAM STUDI SAINS BIOMEDIS PROGRAM DOKTOR FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS SRIWIJAYA
- KESATU : Menunjuk dan mengangkat Tim Ujian Tertutup Program Studi Sains Biomedis Program Doktor Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya yang namanya tertera dalam lampiran surat keputusan ini;
- KEDUA : Dalam melaksanakan tugasnya Tim Ujian Tertutup tersebut bertanggung jawab langsung kepada Dekan melalui Wakil Dekan Bidang Akademik Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya;
- KETIGA : Segala biaya yang timbul sebagai akibat dikeluarkannya surat keputusan ini dibebankan kepada Anggaran Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya tahun 2022;
- KEEMPAT : Keputusan ini berlaku sesuai jadwal kegiatan Ujian tersebut selesai dilaksanakan, dengan ketentuan diperbaiki jika terdapat kekeliruan dalam keputusan ini.

Ditetapkan di : Palembang

Pada tanggal : 28 Juli 2022

Dekan,



Syarif Husin

NIP 196112091992031003

Tembusan:

1. Para Wakil Dekan FK Unsri
2. Koordinator Program Studi S3 Sains Biomedis FK Unsri
3. Ketua Pusat Layanan dan Pengembangan Penjaminan Mutu
4. Yang Bersangkutan

Lampiran
Surat Keputusan Dekan Fakultas Kedokteran Unsri
Nomor : 0532/UN9.FK/TU.SK/2022
Tanggal : 28 Juli 2022

**TIM UJIAN TERTUTUP
PROGRAM STUDI SAINS BIOMEDIS PROGRAM DOKTOR
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS SRIWIJAYA**

Pmpinan Institusi : Dr. dr. Irfannuddin, Sp.KO., M.Pd.Ked
Koordinator Program Studi : Prof. dr. H. Chairil Anwar, DAP&E,SpPark., Ph.D.

Promotor : Dr. dr. Radiyati Umi Partan, SpPD-KR, M.Kes.
Kopromotor I : Prof. Dr. dr. Johannes Cornelius Mose, SpOG,SubSp.KFM.
Kopromotor II : Prof. Ir. Siti Nurmaini, MT, PhD.
Penguji : 1. Dr. dr. Adhi Pribadi, SpOG, Subsp. KFM, M. Kes.
2. Dr. dr. H. Heriyadi Manan, Sp.OG,SubSp-FER, MARS.
3. dr. Krisna Murti, Sp.PA, Subsp, HLE(K)., M.Biotech, Stud, Ph.D.

Untuk menguji mahasiswa :

Nama : dr. Nuswil Bernolian, SpOG(K)
NIM : 04013681924003
Judul : Rancangan sistem deteksi cerdas berbasis *artificial inteligenve* dan biomarker (TNFa, VEGF-D, HB-EGF) pada penyakit jantung kongenital terdiagnosis intrauterin.
Jadwal : 28 Juli 2022


Dekan,
Syarif Husin/
NIP 196112091992031003

DISERTASI

RANCANGAN SISTEM DETEKSI BERBASIS *ARTIFICIAL INTELLIGENCE* TERHADAP *BIOMARKER* TNF-ALFA, VEGF-D, DAN HB-EGF PADA PENYAKIT JANTUNG KONGENITAL TERDIAGNOSIS INTRAUTERIN



Nuswil Bernolian

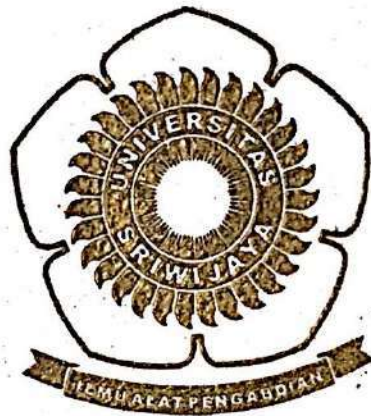
04013681924003

**PROGRAM STUDI SAINS BIOMEDIS
PROGRAM DOKTOR FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS SRIWIJAYA**

2022

DISERTASI

RANCANGAN SISTEM DETEKSI BERBASIS *ARTIFICIAL INTELLIGENCE* TERHADAP *BIOMARKER* TNF-ALFA, VEGF-D, DAN HB-EGF PADA PENYAKIT JANTUNG KONGENITAL TERDIAGNOSIS INTRAUTERIN



Nuswil Bernolian

04013681924003

**PROGRAM STUDI SAINS BIOMEDIS
PROGRAM DOKTOR FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS SRIWIJAYA**

2022

HALAMAN PENGESAHAN

RANCANGAN SISTEM DETEKSI BERBASIS *ARTIFICIAL INTELLIGENCE* TERHADAP *BIOMARKER* (TNF-ALFA, VEGF-D, DAN HB-EGF) PADA PENYAKIT JANTUNG KONGENITAL TERDIAGNOSIS INTRAUTERIN

LAPORAN AKHIR DISERTASI

Diajukan untuk Melengkapi Salah Satu Syarat
Memperoleh Gelar Doktor Ilmu Sains Biomedis

Oleh:

NUSWIL BERNOLIAN

04013681924003

Promotor

Dr. dr. Radiyati Umi Partan, Sp.PD-KR, M.Kes.
NIP 197207172008012007

Ko-Promotor I


Prof. Dr. dr. Johanes Cornelius Mose, Sp. OG, Subsp. KFM
NIP 195301301978051001

Ko-Promotor II

Prof. Ir. Siti Nurmaini, MT, Ph.D.
NIP 196908021994012001



Mengetahui,
Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya


dr. Syarif Husin, M. S.
NIP 196112091992031003

HALAMAN PERSETUJUAN

Karya tulis ilmiah berupa Disertasi ini dengan judul “Rancangan Sistem Deteksi Berbasis *Artificial Intelligence* terhadap *Biomarker* (TNF-Alfa, VEGF-D, dan HB-EGF) pada Penyakit Jantung Kongenital Terdiagnosis Intrauterin” telah dipertahankan di hadapan Tim Penguji Disertasi Program Studi Sains Biomedis Program Doktor Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya pada tanggal 2 Agustus 2022.

Palembang, 2 Agustus 2022

Tim Penguji Disertasi:

Ketua:

Dr. dr. Radivati Umi Partan, Sp.PD-KR, M.Kes.

NIP 197207172008012007

Anggota:

Prof. Dr. dr. Johanes Cornelius Mose, Sp.OG, Subsp. KFM

NIP 195301301978051001

Prof. Ir. Siti Nurmaini, M.T., Ph.D.

NIP 196908021994012001

Dr. dr. Adhi Pribadi, Sp.OG, Subsp. KFM

NIP 197001101999031001

Dr. dr. Heriyadi Manan, Sp.OG, Subsp. FER, MARS

NIP 195811191987121001

dr. Krisna Murti, Sp.PA, Subsp. HLE(K), M.Biotech., Stud., Ph.D.

NIP 196312101991032002

Mengetahui,

Dekan Fakultas Kedokteran

Koordinator Program Studi

dr. Syarif Husin, M.S.

NIP 196112091992031003

Prof. dr. Chairil Anwar, DAP&E, Sp.ParK, Ph.D.

NIP 195310041983031002

DISERTASI

RANCANGAN SISTEM DETEKSI BERBASIS *ARTIFICIAL INTELLIGENCE* TERHADAP *BIOMARKER* TNF-ALFA, VEGF-D, DAN HB-EGF PADA PENYAKIT JANTUNG KONGENITAL TERDIAGNOSIS INTRAUTERIN



Nuswil Bernolian

04013681924003

**PROGRAM STUDI SAINS BIOMEDIS
PROGRAM DOKTOR FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS SRIWIJAYA**

2022

HALAMAN PENGESAHAN

RANCANGAN SISTEM DETEKSI BERBASIS *ARTIFICIAL INTELLIGENCE* TERHADAP *BIOMARKER* (TNF-ALFA, VEGF-D, DAN HB-EGF) PADA PENYAKIT JANTUNG KONGENITAL TERDIAGNOSIS INTRAUTERIN

LAPORAN AKHIR DISERTASI

Diajukan untuk Melengkapi Salah Satu Syarat
Memperoleh Gelar Doktor Ilmu Sains Biomedis

Oleh:

NUSWIL BERNOLIAN

04013681924003

Promotor

Dr. dr. Radiyati Umi Partan, Sp.PD-KR, M.Kes.

NIP 197207172008012007

Ko-Promotor I

Prof. Dr. dr. Johannes Cornelius Mose, Sp. OG, Subsp. KFM

NIP 195301301978051001

Ko-Promotor II

Prof. Ir. Siti Nurmaini, MT, Ph.D.

NIP 196908021994012001

(.....)

(.....)

(.....)

Mengetahui,

Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

dr. Syarif Husin, M. S.

NIP 196112091992031003

HALAMAN PERSETUJUAN

Karya tulis ilmiah berupa Disertasi ini dengan judul “**Rancangan Sistem Deteksi Berbasis *Artificial Intelligence* terhadap *Biomarker* (TNF-Alfa, VEGF-D, dan HB-EGF) pada Penyakit Jantung Kongenital Terdiagnosis Intrauterin**” telah dipertahankan di hadapan Tim Penguji Disertasi Program Studi Sains Biomedis Program Doktor Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya pada tanggal 2 Agustus 2022.

Palembang, 2 Agustus 2022

Tim Penguji Disertasi:

Ketua:

Dr. dr. Radiyati Umi Partan, Sp.PD-KR, M.Kes.

NIP 197207172008012007

Anggota:

Prof. Dr. dr. Johannes Cornelius Mose, Sp.OG, Subsp. KFM

NIP 195301301978051001

Prof. Ir. Siti Nurmaini, M.T., Ph.D.

NIP 196908021994012001

Dr. dr. Adhi Pribadi, Sp.OG, Subsp. KFM

NIP 197001101999031001

Dr. dr. Heriyadi Manan, Sp.OG, Subsp. FER, MARS

NIP 195811191987121001

dr. Krisna Murti, Sp.PA, Subsp. HLE(K), M.Biotech., Stud., Ph.D.

NIP 196312101991032002

Mengetahui,

Dekan Fakultas Kedokteran

Koordinator Program Studi

dr. Syarif Husin, M.S.

NIP 196112091992031003

Prof. dr. Chairil Anwar, DAP&E, Sp.ParK, Ph.D.

NIP 195310041983031002

HALAMAN PERNYATAAN INTEGRITAS

Yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Nuswil Bernolian
NIM : 04013681924003
Judul : Rancangan Sistem Deteksi Berbasis *Artificial Intelligence* terhadap *Biomarker* TNF-Alfa, VEGF-D, dan HB-EGF pada Penyakit Jantung Kongenital Terdiagnosis Intrauterin

Menyatakan bahwa Disertasi saya merupakan hasil karya sendiri didampingi Promotor dan Ko-Promotor dan bukan hasil penjiplakan/plagiat. Apabila ditemukan unsur penjiplakan/plagiat dalam Disertasi ini, saya bersedia menerima sanksi akademik dari Universitas Sriwijaya sesuai aturan yang berlaku.

Demikian, pernyataan ini saya buat dalam keadaan sadar dan tanpa ada paksaan dari siapapun.

Palembang, 2 Agustus 2022

Nuswil Bernolian

HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI

Yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Nuswil Bernolian
NIM : 04013681924003
Judul : Rancangan Sistem Deteksi Berbasis *Artificial Intelligence* terhadap *Biomarker* TNF-Alfa, VEGF-D, dan HB-EGF pada Penyakit Jantung Kongenital Terdiagnosis Intrauterin

Memberikan izin kepada Promotor dan Universitas Sriwijaya untuk mempublikasikan hasil penelitian saya untuk kepentingan akademik apabila dalam waktu 1 (satu) tahun tidak mempublikasikan karya penelitian saya. Dalam kasus ini saya setuju untuk menempatkan Promotor sebagai penulis korespondensi (*Corresponding Author*).

Demikian, pernyataan ini saya buat dalam keadaan sadar dan tanpa ada paksaan dari siapapun.

Palembang, 02 Agustus 2022

Nuswil Bernolian
NIM: 04013681924003

KATA PENGANTAR

Alhamdulillahirobbil ‘alamiin, segala puja dan puji hanyalah milik Allah SWT, yang selalu dan hanya kita persembahkan ke hadirat Illahi atas segala nikmat dan karunia Allah SWT yang telah kita nikmati, nikmat iman, nikmat sehat, nikmat keluarga, dan sahabat yang selalu mendukung kita. Sholawat dan salam senantiasa kita sampaikan kepada junjungan kita, nabi dan rasul akhir zaman, Nabi Muhammad SAW.

Tak terkatakan betapa besar rasa syukur penulis panjatkan ke hadirat Allah SWT atas limpahan kasih sayang dan karuniaNya sehingga penulis dapat menyelesaikan penulisan disertasi ini. Banyak sekali doa dan pinta yang penulis panjatkan dan karena kasih sayang dan rahmatNya jualah, sesuatu yang rasanya tak mungkin itu, akhirnya menjadi mungkin. Semoga ilmu yang diraih ini menjadi ilmu yang barokah, bermanfaat bagi sesama, dan menjadi amal jariah bagi para guru dan dosen yang telah mendidik penulis selama pendidikan ini.

Pada kesempatan ini, izinkanlah penulis untuk menyampaikan rasa terima kasih yang sebesar-besarnya kepada semua pihak, yang telah banyak membantu selama pendidikan penulis ini.

Terima kasih penulis ucapkan kepada pasien-pasien yang telah bersedia secara sukarela menjadi subjek penelitian ini. Ada banyak tangisan dan duka yang tertumpah, saat mengetahui, ternyata janin yang dikandungnya ternyata menderita kelainan jantung. Ada lebih banyak lagi tangisan yang diiringi deraian air mata, saat bayinya kemudian meninggal. Bahkan saat menulis kalimat–kalimat dalam Kata Pengantar ini, datang lagi kabar duka dari pasien penelitian yang mengabarkan bahwa anaknya akhirnya meninggal dunia. Innaalillaahi wainnaa ilaihi rooji’uun.... Semoga para bayi yang meninggal tersebut akan menjadi penunggu orang tuanya di pintu surga. Aamiin ya robbal ‘alamiin.....

Terima kasih penulis ucapkan kepada Rektor Universitas Sriwijaya **Prof. Dr. Ir. Anis Saggaf, MSCE, IPU**, Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya **dr. Syarif**

Husin, M.S, beserta jajaran dekanat atas kesempatan yang diberikan kepada penulis untuk mengikuti pendidikan Program Studi Sains Biomedis Program Doktor di FK Unsri.

Ucapan terima kasih juga penulis sampaikan kepada Koordinator Program Studi Sains Biomedis Program Doktor FK Unsri **Prof. dr. Chairil Anwar, DAP&E, SpParK, Ph.D.**, mantan Koordinator Program Studi Sains Biomedis Program Doktor FK Unsri **Dr. dr. dr. Radiyati Umi Partan, SpPD-KR, M.Kes**, dan para penguji, **Dr. dr. Adhi Pribadi, Sp.OG, Subsp, KFM, Dr. dr. Heriyadi Manan, Sp.OG, Subsp. FER, MARS, dr. Krisna Murti, Sp.PA., Subsp. HLE (K)., M. Biotech, Stud., Ph.D**, terima kasih yang tak terhingga dan penghargaan setinggi-tingginya atas semua saran, masukan, perbaikan yang telah diberikan kepada penulis.

Ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya penulis haturkan kepada para Promotor dan Ko-Promotor dalam penelitian ini. Kepada **Promotor Dr. dr. Radiyati Umi Partan, Sp.PD-KR, M.Kes, Ko-Promotor Prof. Dr. dr. Johannes C. Mose, Sp.OG, Subsp. KFM** dari Departemen Obgin FK Universitas Padjadjaran, **dan Ko-Promotor Prof. Ir. Siti Nurmaini, MT, Ph.D.** dari Fasilkom Unsri, penulis menyampaikan rasa syukur, terima kasih, dan penghargaan setinggi-tingginya atas semua dorongan semangat, masukan, perhatian, dan kerja kerasnya sejak awal sekali menulis menempuh pendidikan S3 di Program Studi Sains Biomedis Program Doktor FK Unsri. Tak dapat penulis membalas semua kebaikan, jerih payah, perjuangan, dan pengorbanan dari para Promotor dan Ko-Promotor selama ini. Hanya Allah SWT jualah yang bisa memberikan ganjaran yang berlipat ganda atas semua budi baik dari para Promotor dan Ko-Promotor tersebut.

Rasa syukur dan terima kasih juga saya sampaikan kepada **Direktur Utama Rumah Sakit Umum Pusat dr. Mohammad Hoesin Palembang dan para Direktur lainnya, beserta semua jajaran yang terkait**, atas kesempatan, izin, bantuan, kemudahan yang diberikan kepada penulis selama mengikuti pendidikan dan melakukan penelitian ini. Saya juga ucapkan terima kasih kepada **Direktur Rumah Sakit Hermina Basuki Rahmat Palembang dan Rumah Sakit Umum Sriwijaya Palembang** atas perhatian dan dukungannya selama proses penelitian.

Ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya penulis sampaikan kepada Ketua KSM Obstetri dan Ginekologi (Obgin) RSMH Palembang, **Dr. dr. H. Kms. Yusuf Effendi, Sp.OG, Subsp. FER, Ketua Bagian Obgin FK Unsri, Dr. dr. H. Ferry**

Yusrizal, Sp.OG, Subsp. Obginsos, M. Kes, dan mantan Ketua Departemen Obgin RSMH/FK Unsri **dr. H. Iskandar Zulqarnain, Sp.OG, Subsp. FER**, yang memberikan izin, kesempatan, dan semangat yang luar biasa kepada penulis untuk tetap terus tabah berjuang menyelesaikan pendidikan.

Rasa terima kasih ini juga penulis haturkan kepada guru-guru, senior, dan sejawat penulis di KSM/Bagian Obgin RSMH/FK Unsri Palembang **dr. H. Wim T. Pangemanan, Sp.OG, Subsp. KFM, Prof. dr. H. A. Kurdi Syamsuri, Sp.OG, Subsp. KFM, M.Sc.Ed., Prof. dr. H. Syakroni Daud Rusydi, Sp.OG, Subsp. Obginsos, dr. H. Zaimursyaf Aziz, Sp.OG, Subsp. Obginsos, dr. H. Asrol Byrin, Sp.OG, Subsp. Obginsos, Dr. dr. H. Rizani Amran, Sp.OG, Subsp. FER, dr. H. Agustria Zainu Saleh, Sp.OG, Subsp. Onk, dr. H. M. Hatta Ansyori, Sp.OG, Subsp. KFM, dr. H. Azhari, Sp.OG, Subsp. Obginsos, dr. H. Iskandar Zulqarnain, Sp.OG, Subsp. FER, dr. H. Rizal Sanif, Sp.OG, Subsp. Onk, MARS, Ph.D, Dr. dr. H. Heriyadi Manan, Sp.OG, Subsp. FER, MARS, dr. H. Amir Fauzi, Sp.OG, Subsp. Urogin-RE, Ph.D, dr. H. Adnan Abadi, Sp.OG, Subsp. FER, dr. H. Irawan Sastradinata, S.H., Sp.OG, Subsp. Onk, MARS, dr. Hj. Fatimah Usman, Sp.OG, Subsp. FER, dr. Hj. Hartati, Sp.OG, Subsp. Obginsos, M.Kes, Dr. dr. H. P. Agustiansyah, Sp.OG, Subsp. Onk, MARS, dr. H. Firmansyah Basir, Sp.OG, Subsp. Obginsos, MARS, dr. Hj. Putri Mirani, Sp.OG, Subsp. KFM, Dr. dr. Peby Maulina, Sp.OG, Subsp. KFM, dr. Ratih Krisna, Sp.OG, Subsp. Urogin-RE dr. Hadrians Kesuma Putra, Sp.OG, Subsp. Urogin-RE, dr. Awan Nurtjahyo, Sp.OG, Subsp. FER, dr. R.M. Aerul Chakra Alibasya, Sp.OG, Subsp. FER, dr. H. Abarham Martadiansyah, Sp.OG, Subsp. KFM, dan **dr. M. Khalif Anfasa, Sp.OG** yang telah banyak sekali memberikan dukungan, bantuan, semangat, dan upaya-upaya yang tak kenal lelah demi keberhasilan pendidikan penulis.**

Ucapan terima kasih penulis sampaikan kepada **dr. H. Agustria Zainu Saleh, Sp.OG, Subsp. Onk**, yang sejak awal penulis menempuh pendidikan spesialisasi Obstetri dan Ginekologi, beliau tidak pernah lelah dan jemu memberikan ilmu, keterampilan, keahlian, dan nasihat-nasihat yang sangat berguna bagi kami satu angkatan, bukan hanya untuk menjadi seorang spesialis Obstetri dan Ginekologi, tapi juga menjadi seorang manusia seutuhnya, yang harus mengarungi kehidupan yang penuh tantangan ini.

Khusus kepada para guru dan rekan penulis di Divisi Fetomaternal KSM/Bagian Obgin RSMH/FK Unsri, **dr. H. Wim T. Pangemanan, Sp.OG, Subsp. KFM, Prof. dr. H.A. Kurdi Syamsuri, Sp.OG, Subsp. KFM, M.Sc.Ed., dr. H.M. Hatta Ansyori, Sp.OG, Subsp. KFM, dr. Hj. Putri Mirani, Sp.OG, Subsp. KFM, Dr. dr. Peby Maulina Lestari, Sp.OG, Subsp. KFM, dr. H. Abarham Martadiansyah, Sp.OG, Subsp. KFM**, penulis ucapkan ribuan terima kasih dan apresiasi yang luar biasa atas setiap dukungan, bantuan, dan motivasi tak kenal lelah yang diberikan kepada penulis.

Kepada anggota tim penelitian ini, **dr. H. Abarham Martadiansyah, Sp.OG, Subsp. KFM, dr. Hj. Putri Mirani, Sp.OG, Subsp. KFM, dr. Cindy Kesty, Sp.OG, Benedictus Widodo, S.Ked. M.Biomed**, kepada semua residen Obgin FK Unsri/RSMH, penulis ucapkan terima kasih yang terhingga, atas semua bantuan, dan kerja kerasnya dalam menuntaskan penelitian ini.

Izinkan juga penulis mengucapkan terima kasih kepada **para bidan di poliklinik Fetomaternal RSMH Palembang, para bidan di Ruang Enim 1 dan 2 RSMH Palembang, para bidan di Graha Eksekutif RSMH Palembang, dan para bidan di Poliklinik Eksekutif RS Hermina Palembang**, atas semua bantuannya selama penelitian ini berlangsung.

Dalam kesempatan ini, penulis ingin mengucapkan terima kasih dan berdoa untuk para guru dan sejawat yang telah menghadap Illahi, **dr. Supono, Sp.OG, dr. H. Komar A. Syamsuddin, Sp.OG-K, Prof. dr. Mgs. H. Usman Said, Sp.OG-K, Prof. dr. H. Mahyuddin, NS, Sp.OG-K, dr. H. George Adriaansz, Sp.OG-K, Ph.D, dr. Marwansjah Faisal Masjhur, Sp.OG, dan dr. Amirah Novaliani, Sp.OG-K**, yang telah banyak memberikan ilmu, keterampilan, pengajaran, dan pendidikan selama penulis belajar dan bekerja di KSM/Bagian Obgin RSMH/FK Unsri. Semoga Allah SWT mengampuni semua dosa mereka, menerima semua amal ibadahnya, menjadikan semua amal mereka menjadi amal jariah yang tak terputus amalnya, menempatkan mereka di tempat yang terbaik. Aamiin Allaahumma aamiin...

Ucapan terima kasih penulis sampaikan kepada tim ***Intelligent System Research Group* Universitas Sriwijaya** atas dukungan infrastruktur super komputer dan asisten riset sehingga penelitian ini dapat dilaksanakan. Terima kasih juga penulis sampaikan kepada **Dr. Iche Andriyani Liberty, SKM, M. Kes** yang telah banyak meluangkan

waktunya dalam menganalisis statistik penelitian ini, atas kerja sama dan bantuannya untuk kelancaran pelaksanaan penelitian ini.

Penulis juga banyak mengucapkan terima kasih kepada para guru dan dosen penulis yang telah banyak berjasa dalam mengajar, mendidik dan membentuk penulis sehingga jadi seperti ini. Para guru mulai dari **TK IWKA, SDN 65 Palembang, SDN 139 Palembang, SDN 42 Palembang, SDN 23 Palembang, SMP Negeri 1 Palembang, SMA Negeri 1 Palembang, para dosen di Fakultas Kedokteran Unsri, Bagian/KSM Obgin FK Unsri/RSMH Palembang, Divisi Fetomaternal Departemen Obgin Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/ RSCM Jakarta, Departemen AKK, Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Indonesia, dan Program Studi Sains Biomedis Program Doktor FK Unsri**, yang telah bersusah payah mencurahkan waktu, tenaga, dan pikirannya, dalam rangka proses pendidikan yang penulis jalani.

Kepada rekan-rekan seperjuangan mahasiswa Program Studi Sains Biomedis Program Doktor FK Unsri angkatan pertama yang telah saling membantu menguatkan, saling mendorong dan memberi semangat, **Dr. dr. Ria Nova, SpA-K, Dr. dr. H. P. Agustiansyah, Sp.OG, Subsp. Onk, MARS, dr. Alexander Edo Tondas, SpJP-K, FIHA, dr. Yulianto Kusnadi, SpPD-KEMD, FINASIM, dr. Erwin Sukandi, Sp.PD, KKV, FINASIM, dr. H. Firmansyah Basir, Sp.OG, Subsp. Obginsos, MARS**. Terima kasih banyak atas semua kerja sama dan kekompakan sejak awal kita bersama-sama ikut ujian, kuliah bersama-sama, hingga Insyaa Allaah bisa sama-sama juga nantinya menyelesaikan pendidikan ini.

Penulis juga banyak berterima kasih kepada berbagai pihak yang telah banyak membantu dalam rangka penelitian ini, yaitu kepada Laboratorium PT. Prodia Widyahusada, Tbk., yang telah menyediakan fasilitas pemeriksaan *biomarker* pada penelitian ini. Penulis juga berterima kasih kepada PT. Beyond Medical Indonesia, yang telah membantu pengadaan USG merk GE tipe Voluson di RSMH Palembang dan di RS Hermina Palembang, untuk penulis gunakan dalam rangka penelitian ini.

Penulis juga ingin mengucapkan terima kasih kepada tim sekretariat KSM/Bagian Obgin yang telah banyak membantu selama ini, **Rima Jaya, S.E., Tri Ramadiati, S.Si, Nurhasanah, Msy. Adhistia Meylianti**, juga kepada tim sekretariat Program Studi Sains

Biomedis Program Doktor FK Unsri, **Wiwik Sakina Zami, S.Si., dkk.** Terima kasih atas semua bantuannya.

Terima kasih dan rasa syukur yang sebesar-besarnya, penulis ucapkan kepada orangtua tercinta, yang telah mendahului kita semua, **Dra. Hj. Sirziah Ety Riza dan H. Ali Hanafiah Riza, BBA, dan Dra. Hj. Kentjanawati Somad, MM dan H. Hasan Zen, S.H. MM,** atas semua kasih sayang, pendidikan, contoh, suri tauladan, dan pengorbanan yang telah mereka berikan kepada penulis adik beradik, sehingga kami semua mampu melanjutkan amanah dan cita-cita mereka selaku orang tua, demi keberhasilan dan kebahagiaan anak-anaknya. Semoga Allaah SWT mengampuni semua dosa mereka, menerima semua amal ibadah mereka, menjadikan sebagai amal jariyah semua usaha mereka dalam mendidik dan mengajar murid-muridnya, melapangkan kuburnya, dan menempatkan mereka dalam tempat tertinggi, yakni dalam surga firdaus. Aamiin ya Allaah...

Penulis juga ingin menyampaikan rasa terima kasih yang sebesar-besarnya atas dukungan saudara-saudara kandung dan saudara-saudara ipar selama ini. Kepada **ayunda Prof. Dr. Ir. Elisa Wildayana, M.Si dan kakanda Prof. Dr. Ir. Mustika Edi Armanto, ayunda Ir. Elina Margaretty, M.Si. dan kakanda Ir. Jaksen M. Amin, M.Si., ayunda Wenizar Srigustini, B.Sc dan kakanda Thamrin Azwari, S.H. Sp.Not, kakanda dr. Melzan Dharmayuli, MHM dan ayunda Rita Susanti, Am.Keb, ayunda Ir. Yovi Rumelitan dan kakanda Drs. Dharma Wijaya, MM, ayunda Dr. Ir. Elmeizy Arafah, M.S, dan kakanda Ir. Hasanah Kemal, MT, ayunda Dr. Ir. Nila Mayang Sari MBA, adinda HM Elman Bahasora, S.E. dan adinda Citra Maharani, S.E., serta adinda Elfanda Meirosa S.E., M.Buss. dan adinda Hendrixon, S.T. MMT.**

Terakhir dan yang utama penulis ingin mengucapkan terima kasih dan permohonan maaf kepada keluarga penulis, yang selalu mendukung, berdoa, dan menjadi motivasi penulis untuk selalu melakukan yang terbaik. Kepada istri, pasangan hidup **dr. Vera Trihandayani,** terima kasih yang sebesar-besarnya telah mendampingi penulis selama 26 tahun ini, selalu setia dan sabar mendampingi dalam setiap fase dan ujian kehidupan. Kepada anak-anak tercinta, **dr. Velly Ezka Raissa Afifah, Vinna Ezka Chairunnisa, S. Ked, Muhammad Naufal Ezka Annaafi, Vanya Ezka Nurul Azzah,** terima kasih atas semua pengertian, doa, dukungan, dan bantuan ananda semua. Teruslah untuk belajar dan belajar, menimba ilmu, meraih masa depan. Selalulah ingat untuk

mengabdikan dan mengumpulkan bekal amal untuk kembali kepada yang Maha Menciptakan kita semua.

Akhirnya, pepatah mengatakan “tak ada gading yang tak retak”, begitu pula dengan penulisan disertasi ini. Banyak sekali kesalahan dan kelalaian dalam penulisan disertasi ini. Untuk itu, penulis dengan senang hati akan menerima semua masukan dan saran demi perbaikan tulisan ini. Semoga Allah SWT selalu melimpahkan rahmat, taufik, dan hidayahNya kepada semua orang yang telah banyak membantu dan berjasa selama pendidikan ini. Semoga tulisan ini dapat sedikit memberikan kontribusi bagi kemajuan ilmu pengetahuan dan bermanfaat bagi umat manusia. Aamiin..

Palembang, 2 Agustus 2022

Nuswil Bernolian

ABSTRAK

Rancangan Sistem Deteksi Berbasis *Artificial Intelligence* terhadap *Biomarker* (TNF-Alfa, VEGF-D, dan Hb-EGF) pada Penyakit Jantung Kongenital Terdiagnosis Intrauterin

Latar belakang: Penyakit jantung kongenital (PJK) ditemukan sekitar 0,9% kelahiran per tahun dan dapat berupa kelainan septum tanpa gejala intrauterin. Penyakit jantung kongenital diskriding pada usia kehamilan 18–22 minggu dengan tingkat deteksi mencapai 80%. *Biomarker* dapat bermanfaat sebagai penanda inflamasi terkait gagal jantung dan AI bermanfaat untuk mengotomatisasi penilaian PJK untuk meningkatkan kemampuan diagnosis. Penelitian ini bertujuan untuk mengeksplorasi kegunaan AI dalam mengotomatisasi deteksi PJK intrauterin, menilai kemampuan *biomarker*, dan membandingkan keduanya.

Metode: Dilakukan pembuatan model AI melalui CNN arsitektur DenseNet dan ResNet dari video yang tervalidasi dari sumber luar dan rekaman video yang dilakukan di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang terhadap ibu yang memeriksakan kehamilannya. Selanjutnya, dilakukan pengujian model AI terhadap video yang terkumpul. Pemeriksaan *biomarker* TNF-alfa, VEGF-D, dan HB-EGF dilakukan menggunakan metode ELISA dari serum ibu untuk menentukan titik potong. Selain itu, dilakukan anamnesis untuk mengumpulkan data demografi dan riwayat klinis ibu. Model AI juga dibandingkan dengan dua pemeriksa.

Hasil: Usia ibu, IMT, usia kehamilan, riwayat gestasi, riwayat paritas, dan abortus tidak menjadi faktor risiko PJK janin pada penelitian ini. Selama kehamilan, riwayat demam, ISPA, diare, infeksi saluran kemih, dan hepatitis tidak menjadi faktor risiko penyakit jantung kongenital pada janin. Model AI DenseNet201 memberikan akurasi 92%, sensitivitas 91%, dan spesifisitas 92%. Tidak terdapat perbedaan yang bermakna kadar *biomarker* VEGF-D ($p = 0,084$) dan HB-EGF ($p = 0,35$) antara kasus dan kontrol, sementara kadar TNF-alfa lebih rendah pada kasus ($p = 0,008$). Nilai Kappa AI dengan pemeriksa 1 dan 2 adalah 0,912 dan 0,54.

Simpulan: AI memberikan kesesuaian yang baik dengan pemeriksa dan menunjukkan akurasi, sensitivitas, dan spesifisitas yang baik. Kadar TNF-alfa maternal lebih rendah secara signifikan pada PJK. Kadar VEGF-D dan HB-EGF tidak berbeda secara bermakna antara kelompok kasus dan kontrol.

Kata kunci: penyakit jantung kongenital, DenseNet, TNF-alfa, VEGF-D, HB-EGF

ABSTRACT

Artificial Intelligence-Based Detection System in Comparison with Biomarkers (TNF-Alpha, VEGF-D, and HB-EGF) in Congenital Heart Disease Diagnosed Intrauterine

Introduction: Congenital heart disease (CHD) is found in 0.9% of live births per year. Some of them manifests as septal defect without intrauterine heart failure. Screenings are routinely performed in 18–22 weeks of gestation with detection rate achieving 80%. Biomarkers are feasible inflammatory markers in heart failure, while AI is feasible for automated classification of cardiac defect. This study explores the benefit of AI in automated detection of intrauterine CHD, feasibility of biomarkers for inflammation, and comparing the performance of both.

Methods: CNN-AI model with DenseNet and ResNet architecture was made using validated videos of CHD from external sources and videos collected from subjects during routine antenatal care at dr. Mohammad Hoesin General Hospital Palembang. AI model was tested towards videos collected. Meanwhile, TNF-alpha, VEGF-D, and HB-EGF from maternal serum were measured using ELISA method for determining the cut-off point. Demographic and clinical history during pregnancy were collected. Artificial intelligence model was compared with two independent observers.

Results: Maternal age, BMI, gestational age, history of gestation, parity, and miscarriage were not risk factors for fetal CHD in this study. During pregnancy, history of fever, upper respiratory tract infection, diarrhea, urinary tract infection, and hepatitis were not risk factors for fetal CHD. The DenseNet201 AI model provides 92% accuracy, 91% sensitivity, and 92% specificity. There was no significant difference in the level of biomarkers VEGF-D ($p = 0.084$) and HB-EGF ($p = 0.35$) between cases and controls. Meanwhile, TNF-alpha levels were lower in cases ($p = 0.008$). The Kappa values between AI and first and also second examiner were 0.912 and 0.54.

Conclusion: AI shows good agreement between observers coupled with good accuracy, sensitivity, and specificity. Maternal TNF-alpha is significantly lower in pregnancy with CHD while maternal VEGF-D and HB-EGF is not significantly different.

Keywords: congenital heart disease, DenseNet, TNF-alpha, VEGF-D, HB-EGF

RINGKASAN

RANCANGAN SISTEM DETEKSI BERBASIS *ARTIFICIAL INTELLIGENCE* TERHADAP *BIOMARKER* (TNF-ALFA, VEGF-D, DAN HB-EGF) PADA PENYAKIT JANTUNG KONGENITAL TERDIAGNOSIS INTRAUTERIN

Nuswil Bernolian; dibimbing oleh Radiyah Umi Partan, Johannes Cornelius Mose, dan Siti Nurmaini

Program Studi Sains Biomedis Program Doktor Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

xxx + 176 Halaman, 28 tabel, 31 gambar, 10 lampiran

Secara global, penyakit jantung kongenital ditemukan pada 8 dari setiap 1.000 kelahiran hidup. Setiap tahunnya terdapat 1,35 juta anak yang lahir dengan kelainan jantung kongenital. Angka kejadian Penyakit Jantung Kongenital (PJK) di Asia lebih tinggi dibandingkan dengan rerata global, mencapai 9,3 kasus per 1.000 kelahiran hidup. *Ventricular Septal Defect* (VSD), *Atrial Septal Defect* (ASD), dan *Patent Ductus Arteriosus* (PDA) menyumbang 57,9% kasus penyakit jantung kongenital secara global. Penyakit jantung kongenital diskriminasi pada usia kehamilan 18–22 minggu dengan tingkat deteksi mencapai 80%. Sejalan ini, beberapa *biomarker* telah diduga berperan sebagai prediktor PJK. *Biomarker* yang diketahui meliputi TNF-alfa, VEGF-D, dan HB-EGF. Ketiga *biomarker* tersebut merupakan sitokin proinflamasi yang berkaitan dengan gagal jantung. Seiring dengan perkembangan teknologi, selain melalui pemeriksaan ultrasonografi dan *biomarker*, *Artificial Intelligence* (AI) dapat digunakan untuk pengembangan diagnosis PJK intrauterin sehingga dapat meningkatkan akurasi diagnostik dan mempersiapkan pemberian terapi. Penelitian ini bertujuan untuk mengeksplorasi kegunaan AI dalam mengotomatisasi deteksi PJK intrauterin, menilai kemampuan *biomarker*, dan membandingkan keduanya.

Penelitian ini terdiri atas 2 fase. Fase pertama berupa penelitian deskriptif eksploratif melalui pembuatan suatu model interpretasi sebagai metode deteksi risiko PJK intrauterin. Fase kedua untuk mengukur kadar *biomarker* pada subjek kasus dan kontrol sebagai penelitian analitik observasional dengan desain potong lintang. Penelitian ini diselenggarakan di KSM/Bagian Obstetri Ginekologi, RSUP dr. Mohammad Hoesin/Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya Palembang. Pemeriksaan ELISA untuk *biomarker* dilakukan di Laboratorium Pusat Prodia, Jakarta. Pembuatan model AI dilakukan di ISysRG, Fakultas Ilmu Komputer, Universitas Sriwijaya. Pengambilan data dilaksanakan pada bulan Januari hingga Juni 2022. Pemeriksaan laboratorium dan pembuatan model AI dilakukan pada bulan Juni 2022. Analisis data dan penulisan laporan akhir dilakukan pada bulan Juni hingga Juli 2022. Pada penelitian ini, selama bulan Januari hingga Juli 2022 didapati 24 kasus dari 23 subjek dan 56 subjek kontrol dari ibu yang bersedia terlibat dan memenuhi kriteria inklusi. Dilakukan pembuatan model AI melalui

CNN arsitektur DenseNet dan ResNet dari video yang tervalidasi dari sumber luar dan rekaman video yang dilakukan di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang terhadap ibu yang memeriksakan kehamilannya. Selanjutnya, dilakukan pengujian model AI terhadap video yang terkumpul. Pemeriksaan *biomarkers* TNF-alfa, VEGF-D, dan HB-EGF dilakukan melalui ELISA dari serum ibu untuk menentukan titik potong. Selain itu, dilakukan anamnesis untuk mengumpulkan data demografi dan riwayat klinis ibu. Model AI juga dibandingkan dengan dua pemeriksa. Penelitian ini telah diajukan dan disetujui oleh Komisi Etika Penelitian RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang melalui Surat Keterangan Layak Etik No. 18/kepkrsmh/2022.

Usia ibu ($p = 0,903$; OR = 1,08 [0,26–3,95]), IMT ($p = 0,952$; OR = 1,04 [0,29–4,29]), usia kehamilan ($p = 0,219$), riwayat gestasi ($p = 0,103$; OR = 0,2 [0,004–1,59]), riwayat paritas ($p = 0,243$; OR = 0,54 [0,17–1,77]), dan abortus ($p = 0,684$) tidak menjadi faktor risiko PJK janin pada penelitian ini. Selama kehamilan, riwayat demam ($p = 0,43$; OR = 0,65 [0,18 – 2,09]), ISPA ($p = 0,881$; OR = 0,93 [0,3 – 2,74]), diare ($p = 0,348$; OR = 0,52 [0,09 – 2,26]), infeksi saluran kemih ($p = 0,042$; OR = 5,4 [0,69 – 62,48]), dan hepatitis ($p = 0,51$) tidak menjadi faktor risiko PJK pada janin. Model AI DenseNet201 memberikan akurasi 92%, sensitivitas 91%, dan spesifisitas 92%. Tidak terdapat perbedaan kadar *biomarker* VEGF-D ($p = 0,084$) dan HB-EGF ($p = 0,35$) antara kasus dan kontrol, sementara kadar TNF-alfa lebih rendah pada kasus ($p = 0,008$). Nilai Kappa AI dengan pemeriksa 1 dan 2 adalah 0,912 dan 0,54.

Model AI untuk pemeriksaan PJK dari data ekokardiografi janin berdasarkan arsitektur DenseNet201 telah berhasil dikembangkan dan mampu memberikan performa yang baik terhadap PJK pada janin berdasarkan data rekaman video ultrasonografi. Kedua ahli fetomaternal dan AI memiliki kesesuaian yang baik. Terdapat hubungan yang bermakna antara kadar TNF-alfa ibu yang rendah dan risiko PJK. Selain itu, tidak terdapat hubungan yang bermakna antara kadar VEGF-D yang tinggi dan PJK serta tidak terdapat hubungan yang bermakna antara kadar HB-EGF yang tinggi dan PJK.

Kata kunci : penyakit jantung kongenital, DenseNet, TNF-alfa, VEGF-D, HB-EGF

Kepustakaan : 109 (1994-2022)

SUMMARY

ARTIFICIAL INTELLIGENCE-BASED DETECTION SYSTEM IN COMPARISON WITH BIOMARKERS (TNF-ALPHA, VEGF-D, AND HB-EGF) IN CONGENITAL HEART DISEASE DIAGNOSED INTRAUTERINE

Nuswil Bernolian; supervised by Radiyati Umi Partan, Johannes Cornelius Mose, and Siti Nurmaini

Doctoral Program in Biomedical Science, Faculty of Medicine Sriwijaya University

xxx + 176 Pages, 28 tables, 31 figures, 10 appendices

Globally, congenital heart diseases are found in 8 out of every 1,000 live births. Every year there are 1.35 million children born with CHD. The incidence of CHD in Asia is higher than the global average, reaching 9.3 cases per 1,000 live births. Ventricular Septal Defect (VSD), Atrial Septal Defect (ASD), and Patent Ductus Arteriosus (PDA) accounts for 57.9% of cases of congenital heart disease globally. Congenital heart disease is screened at 18–22 weeks of gestation with a detection rate of 80%. So far, several biomarkers have been suggested as predictors of congenital heart disease, such as TNF-alpha, VEGF-D, and HB-EGF. These biomarkers are proinflammatory cytokines associated with heart failure. Along with technological developments, apart from ultrasound and biomarker examinations, AI can be used to develop the diagnosis of CHD intrauterine in order to improve diagnostic accuracy and prepare for therapy. This study aims to explore the benefit of AI in automated detection of intrauterine cardiac abnormalities, assessing the ability of biomarkers, and compare between those.

This research consists of 2 phases. The first phase used exploratory descriptive research through the creation of an interpretation model as a method of detecting the risk of CHD intrauterine. The second phase measured the levels of biomarkers in case and control subjects as an observational analytical study with a cross-sectional design. This research was conducted at Department of Obstetrics and Gynecology, dr. Mohammad Hoesin General Hospital/Faculty of Medicine Sriwijaya University Palembang. Biomarkers examination using ELISA was performed at Prodia Central Laboratory, Jakarta. The AI modeling was performed at ISysRG, Faculty of Computer Science, Sriwijaya University Palembang. Data collection was carried out from January to June 2022. Laboratory tests and AI modeling were performed in June 2022. Data analysis and final report were carried out from June to July 2022. In this study, during January to July 2022, 24 cases were found from 23 subjects and 56 control subjects from mothers who were willing to be involved and met the inclusion criteria. An AI model was created through CNN DenseNet and ResNet architecture from validated videos from external sources and video recordings conducted at Dr. Mohammad Hoesin General Hospital

Palembang to mothers who examined their pregnancies. Moreover, the AI model was tested on the collected videos. TNF-alpha, VEGF-D, and HB-EGF biomarkers were examined by ELISA method from maternal serum to determine the cut-off point. In addition, history taking was performed to collect demographic data and maternal clinical history. The AI model was also compared with the two examiners. This research had been submitted and approved by the Institutional Review Board of dr. Mohammad Hoesin General Palembang through Description of Ethical Exemption No.18/kepkrsmh/2022.

Maternal age ($p = 0.903$; OR = 1.08 [0.26–3.95]), BMI ($p = 0.952$; OR = 1.04 [0.29–4.29]), gestational age ($p = 0.219$), history of gestation ($p = 0.103$; OR = 0.2 [0.004–1.59]), history of parity ($p = 0.243$; OR = 0.54 [0.17–1.77]), and miscarriage ($p = 0.684$) were not risk factors for fetal CHD in this study. During pregnancy, history of fever ($p = 0.43$; OR = 0.65 [0.18 – 2.09]), upper respiratory tract infection ($p = 0.881$; OR = 0.93 [0.3 – 2.74]), diarrhea ($p = 0.348$; OR = 0.52 [0.09 – 2.26]), urinary tract infection ($p = 0.042$; OR = 5.4 [0.69 – 62.48]), and hepatitis ($p = 0.51$) were not risk factors for fetal CHD. The DenseNet201 AI model provided 92% accuracy, 91% sensitivity, and 92% specificity. There were no differences in the level of VEGF-D ($p = 0.084$) and HB-EGF ($p = 0.35$) between cases and controls. Meanwhile, TNF-alpha levels were lower in cases ($p = 0.008$) Kappa AI values between first and second examiners were 0.912 and 0.54, respectively.

An AI model for CHD examination from fetal echocardiography data based on the DenseNet201 architecture has been successfully developed and is able to provide good performance for CHD in fetuses based on ultrasound video recording data. Both maternal fetal medicine consultants and AI have a good agreement. There is a significant relationship between low maternal TNF-alpha levels and the risk of CHD. In addition, there was no significant relationship between high level of VEGF-D and CHD. There was also no significant relationship between high level of HB-EGF and CHD.

Keywords : congenital heart disease, DenseNet, TNF-alpha, VEGF-D, HB-EGF

Citations : 109 (1994-2022)

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGESAHAN	ii
HALAMAN PERSETUJUAN	iii
HALAMAN PERNYATAAN INTEGRITAS	iv
HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKASI	v
KATA PENGANTAR	vi
ABSTRAK	xiii
ABSTRACT	xiv
RINGKASAN	xv
SUMMARY	xvii
DAFTAR ISI	xix
DAFTAR TABEL	xxii
DAFTAR GAMBAR	xxiv
DAFTAR LAMPIRAN	xxvi
DAFTAR SINGKATAN	xxvii
KUTIPAN AYAT AL-QUR'AN	xxx
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Rumusan Masalah	3
1.3. Batasan Masalah	4
1.4. Tujuan Penelitian	4
1.4.1. Tujuan Umum	4
1.4.2. Tujuan Khusus	4
1.5. Manfaat Penelitian	4
1.5.1. Bagi Pengembangan Penelitian	4
1.5.2. Bagi Pengembangan Pendidikan	5
1.5.3. Bagi Pelayanan Masyarakat	5
1.6. Kebaruan Penelitian	5
1.7. Hipotesis Penelitian	5

BAB II TINJAUAN PUSTAKA	7
2.1. Penyakit Jantung Kongenital	7
2.1.1. Definisi	7
2.1.2. Epidemiologi dan Beban Kesakitan	7
2.1.3. Faktor Risiko	8
2.1.4. Embriologi.....	19
2.2. Deteksi Penyakit Jantung Kongenital <i>In Utero</i>	24
2.3. Manajemen Penyakit Jantung Kongenital	29
2.3.1. Patofisiologi	29
2.3.2. Penegakan Diagnosis.....	30
2.3.3. Manajemen Penyakit Jantung Kongenital.....	31
2.4. <i>Biomarker</i> Penyakit Jantung Kongenital	32
2.5. Pembentukan Katup Atrioventrikular	43
2.5.1. Protein Matriks Ekstraseluler	44
2.5.2. Faktor Pertumbuhan	44
2.5.3. Sinyal <i>Wingless Type</i> (Wnt).....	45
2.6. <i>Neural Learning</i> untuk Deteksi Kelainan Jantung Kongenital.....	47
2.7. Kerangka Teori	53
2.8. Kerangka Konsep.....	54
2.8.1. Fase Pertama	54
2.8.2. Fase Kedua	54
BAB III METODE PENELITIAN.....	55
3.1. Jenis Penelitian	55
3.2. Tempat dan Waktu Penelitian.....	55
3.2.1. Tempat Penelitian	55
3.2.2. Waktu Penelitian.....	55
3.3. Populasi dan Sampel.....	56
3.3.1. Populasi.....	56
3.3.2. Sampel	56
3.3.3. Besar Sampel	56
3.3.4. Cara Pengambilan Sampel.....	57

3.3.5. Kriteria Inklusi.....	57
3.3.6. Kriteria Eksklusi	58
3.3.7. Kriteria <i>Drop-out</i>	58
3.4. Bahan dan Alat	58
3.5. Variabel Penelitian.....	59
3.5.1. Variabel Penelitian	59
3.5.2. Definisi Operasional.....	60
3.6. Cara Kerja dan Teknik Pengumpulan Data	62
3.7. Analisis Data.....	77
3.8. Implikasi Etik Penelitian.....	79
3.14. Alur Penelitian	80
BAB IV HASIL PENELITIAN	81
4.1. Fase 1: Pembuatan Model AI	81
4.1.1. Karakteristik Umum Subjek Penelitian	87
4.1.2. Karakteristik Klinis Subjek penelitian.....	90
4.2. Fase 2: Pemeriksaan <i>Biomarker</i> Subjek Penelitian	92
4.3. Perbandingan AI dengan Pemeriksa	98
BAB V PEMBAHASAN.....	100
5.1. Karakteristik Klinis Subjek Penelitian.....	100
5.2. <i>Biomarker</i> Subjek Penelitian	111
5.3. Perbandingan antara Model AI dan <i>Biomarker</i>	116
5.4. Kebaruan Penelitian.....	121
5.5. Keterbatasan Penelitian.....	121
5.6. Linimasa Teknologi AI.....	122
BAB VI SIMPULAN DAN SARAN	123
6.1. Simpulan	123
6.2. Saran	123
DAFTAR PUSTAKA.....	125
DAFTAR RIWAYAT HIDUP	133
LAMPIRAN	148

DAFTAR TABEL

Nomor	Judul	Halaman
Tabel 1.	Prevalensi Global Penyakit Jantung Kongenital.....	8
Tabel 2.	Faktor Sindromik Penyakit Jantung Kongenital.....	11
Tabel 3.	Faktor Genetik Nonsindromik Penyakit Jantung Kongenital.....	12
Tabel 4.	Faktor Lingkungan Penyakit Jantung Kongenital	15
Tabel 5.	Tahap Perkembangan yang Menimbulkan Penyakit Jantung Kongenital.....	24
Tabel 6.	Lesi Penyakit Jantung Kongenital dan Gambaran Klinisnya	29
Tabel 7.	Kriteria Skor CVP.....	31
Tabel 8.	Manajemen Penyakit Jantung Kongenital	32
Tabel 9.	Perbandingan antara AUC dari Sitokin Maternal dan Kombinasinya pada Gagal Jantung Janin	33
Tabel 10.	Hubungan Gen Kandidat AVSD dengan VEGF-A	40
Tabel 11.	Mutasi Genetik dan Fenotipe	41
Tabel 12.	Definisi Operasional	60
Tabel 13.	Jumlah <i>Frame</i> untuk Pengembangan Awal Model AI	81
Tabel 14.	Hasil Uji Pelatihan Pendahuluan Model AI.....	82
Tabel 15.	<i>Confusion Matrix</i> Arsitektur ResNet50, ResNet101, DenseNet121, DenseNet201.....	83
Tabel 16.	Jumlah <i>Frame</i> untuk Klasifikasi Normal dan Abnormal.....	84
Tabel 17.	Nilai Akurasi, Sensitivitas, Spesifisitas Dua Kelas	84
Tabel 18.	Uji Final DenseNet201	85
Tabel 19.	Hasil Uji Berbagai Arsitektur terhadap Data <i>Unseen</i>	86
Tabel 20.	<i>Confusion Matrix</i> Data <i>Unseen</i>	87
Tabel 21.	Karakteristik Umum Subjek Penelitian	90
Tabel 22.	Karakteristik Riwayat Subjek Penelitian	92
Tabel 23.	Karakteristik <i>Biomarker</i> Subjek Penelitian	94
Tabel 24.	Nilai Titik Potong dari <i>Biomarker</i> Subjek Penelitian.....	96

Tabel 25.	Karakteristik <i>Biomarker</i> Subjek Penelitian per Kategori	97
Tabel 26.	Perbedaan Kadar TNF-alfa pada Kasus dan Kontrol Sesuai Trimester	98
Tabel 27.	Kesesuaian AI dan Pemeriksa.....	98
Tabel 28.	Perbandingan <i>Biomarker</i> dengan AI.....	99

DAFTAR GAMBAR

Nomor	Judul	Halaman
Gambar 1.	Garis Besar Perkembangan Jantung Manusia.....	13
Gambar 2.	Gen <i>Remodeling</i> Kromatin di Penyakit Jantung Kongenital	14
Gambar 3.	Gambaran Embriologi Jantung	19
Gambar 4.	Gambaran <i>Secondary Heart Field</i> pada Mesoderm Viseral	20
Gambar 5.	Potongan Lintang Embrio dalam Tahap Perkembangan Jantung.....	20
Gambar 6.	Pembentukan Jantung dan Plasenta Normal	21
Gambar 7.	Pembentukan <i>Sinus Venosus</i>	22
Gambar 8.	Septum Atrium pada Berbagai Tahap Perkembangan	23
Gambar 9.	<i>Four-chamber View</i> pada Awal Kehamilan	25
Gambar 10.	Sumbu Utama Skrining Jantung Janin.....	27
Gambar 11.	<i>Four-chamber View</i> pada Trimester Kedua.....	28
Gambar 12.	<i>Biomarker</i> yang Terlibat dalam Penyakit Jantung Kongenital	33
Gambar 13.	Model Immunologis Tiap Trimester	36
Gambar 14.	Analisis <i>Linkage Disequilibrium</i> (LD) dari SNPs	38
Gambar 15.	Model Inflamasi selama Implantasi	46
Gambar 16.	Interaksi Nodal dan Jalur Wnt di Jalur <i>Cited2/Pitx2</i>	46
Gambar 17.	Alur Diagram <i>Unsupervised</i> dan <i>Supervised Learning</i>	49
Gambar 18.	Proses <i>Machine Learning</i> pada Kelainan Jantung Kongenital	49
Gambar 19.	Alur Segmentasi Tampilan Standar Jantung Janin untuk Deteksi Defek Jantung dengan Contoh Pendekatan Segmentasi	51
Gambar 20.	Contoh Gambar yang Dianotasi oleh Konsultan Fetomaternal untuk Tampilan Segmentasi Jantung Bayi.....	52
Gambar 21.	Contoh Gambar yang Dianotasi oleh Konsultan Fetomaternal Deteksi Defek Jantung pada Beberapa Kasus.....	52
Gambar 22.	Contoh Pendekatan Segmentasi	53
Gambar 23.	Kerangka Teori Penelitian	53

Gambar 24.Kerangka Konsep Penelitian.....	54
Gambar 25.Diagram Alur Penelitian	80
Gambar 26.Diagram Alir Pembuatan AI	81
Gambar 27.Diagram Alir Pengujian Model AI	85
Gambar 28. <i>Confusion Matrix</i> Final DenseNet201	86
Gambar 29.Sebaran Data <i>Biomarker</i> Berdasarkan Trimester dan Kelainan	94
Gambar 30.Kurva ROC	96
Gambar 31.Linimasa Teknologi AI	122

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1.	Surat Izin Penelitian	148
Lampiran 2.	Surat Keterangan Selesai Penelitian.....	149
Lampiran 3.	Surat Keterangan Layak Etik	150
Lampiran 4.	Lembar Persetujuan Keikutsertaan dalam Penelitian.....	151
Lampiran 5.	Kuesioner Penelitian	154
Lampiran 6.	Data Penelitian	157
Lampiran 7.	Data VEGF-D.....	161
Lampiran 8.	Data TNF-alfa	164
Lampiran 9.	Data HB-EGF.....	167
Lampiran 10.	Luaran STATA® 15.....	170

DAFTAR SINGKATAN

3VV	: <i>Three Vessels View</i>
4CV	: <i>Four Chamber View</i>
AE	: <i>Autoencoder</i>
AI	: <i>Artificial Intelligence</i>
AS	: <i>Aortic Stenosis</i>
ASD	: <i>Atrial Septal Defect</i>
AUC	: <i>Area Under Curve</i>
AV	: <i>Atrioventricular</i>
AVSD	: <i>Atrioventricular Septal Defect</i>
BAV	: <i>Bicuspid Aortic Valve</i>
BMP	: <i>Bone Morphogenetic Protein</i>
BMPR	: <i>Bone Morphogenetic Protein Receptor</i>
CAD	: <i>Computer-Aided Diagnosis</i>
CAVVR	: <i>Common Atrioventricular Valve Regurgitation</i>
cffDNA	: <i>cell-free fetal DNA</i>
CHD	: <i>Congenital Heart Disease</i>
CI	: <i>Confidence Interval</i>
CLN	: <i>Calcineurin</i>
CNN	: <i>Convolutional Neural Network</i>
CoA	: <i>Coarctation of Aorta</i>
CTAR	: <i>Cardiothoracic Area Ratio</i>
CTD	: <i>Conotruncal Defect</i>
CVP	: <i>Cardiovascular Profile</i>
DISC	: <i>Death-Inducing Signal Complex</i>
dkk.	: <i>dan kawan-kawan</i>
DNA	: <i>Deoxyribonucleic Acid</i>
DORV	: <i>Double Outlet Right Ventricle</i>
EGFR	: <i>Epidermal Growth Factor Receptor</i>
EMT	: <i>Epithelial-Mesenchymal Transdifferentiation</i>
<i>et al.</i>	: <i>et alii (dan kawan-kawan)</i>
FCN	: <i>Fully Convolutional Neural Network</i>
FS	: <i>Fractional Shortening</i>
GAN	: <i>Generative Adversarial Network</i>
HA	: <i>Hyaluronic Acid</i>
Has	: <i>Hyaluronic acid synthase</i>
HB-EGF	: <i>Heparin-Binding-Epidermal Growth Factor</i>
HCM	: <i>Hypertrophic Cardiomyopathy</i>
HLHS	: <i>Hypoplastic Left Heart Syndrome</i>
HTX	: <i>Heterotaxy</i>
IAA	: <i>Interrupted Aortic Arch</i>
IFE	: <i>Impaired Fetal Environment</i>
IK	: <i>Indeks Kepercayaan</i>
IKM	: <i>Ilmu Kesehatan Masyarakat</i>
IL-6	: <i>Interleukin-6</i>

IL-17	: <i>Interleukin-17</i>
kb	: <i>kilobase</i>
KFM	: <i>Konsultan Fetomaternal</i>
KSM	: <i>Kelompok Staf Medik</i>
L-TGA	: <i>congenitally-corrected transposition of great arteries</i>
LVO	: <i>Left Ventricular Outflow Obstruction</i>
LVOT	: <i>Left Ventricle Outflow Tract</i>
LVOTO	: <i>Left Ventricular Outflow Tract Obstruction</i>
mL	: <i>mililiter</i>
MMP	: <i>matrix metalloproteinase</i>
MR	: <i>Mitral Regurgitation</i>
mRNA	: <i>messenger RNA</i>
MVP	: <i>Mitral Valve Prolapse</i>
NADPH	: <i>nicotinamide adenine dinucleotide phosphate</i>
NFAT	: <i>Nuclear Factor of Activated T-Cells</i>
NFM	: <i>Neurofibromin</i>
NLR	: <i>Negative Likelihood Ratio</i>
NPV	: <i>Negative Predictive Value</i>
OR	: <i>Odds Ratio</i>
PAPP-A	: <i>Pregnancy-Associated Plasma Protein A</i>
PAPVR	: <i>Partially Anomalous Pulmonary Venous Return</i>
PDA	: <i>Patent Ductus Arteriosus</i>
pg	: <i>pikogram</i>
PIGF	: <i>Placental Growth Factor</i>
PJK	: <i>Penyakit Jantung Kongenital</i>
PKC	: <i>Protein Kinase C</i>
PLR	: <i>Positive Likelihood Ratio</i>
PPS	: <i>Peripheral Pulmonary Stenosis</i>
PPV	: <i>Positive Predictive Value</i>
PS	: <i>Pulmonary Stenosis</i>
PVS	: <i>Pulmonary Valve Stenosis</i>
RNA	: <i>ribonucleic acid</i>
RNN	: <i>Recurrent Neural Network</i>
ROC	: <i>Receiver Operating Characteristics</i>
RSUP	: <i>Rumah Sakit Umum Pusat</i>
RVOT	: <i>Right Ventricle Outflow Tract</i>
sCD40L	: <i>Soluble CD40 Ligand</i>
SNP	: <i>Single Nucleotide Polymorphism</i>
Sp.OG	: <i>spesialis obstetri dan ginekologi</i>
SST	: <i>Serum Separating Tube</i>
SVAS	: <i>Supravalvular Aortic Stenosis</i>
sVEGFR-1	: <i>Soluble VEGFR Receptor-1</i>
TA	: <i>Truncus Arteriosus</i>
TAPVR	: <i>Total Anomalous Pulmonary Venous Return</i>
TGA	: <i>Transposition of Great Arteries</i>
TGFbR	: <i>Transforming Growth Factor B Receptor</i>

TGFb	: <i>Transforming Growth Factor B</i>
TNF	: <i>Tumor Necrosis Factor</i>
TNFR1	: <i>Tumor Necrosis Factor Receptor 1</i>
ToF	: <i>Tetralogy of Fallot</i>
TR	: <i>Tricuspid Regurgitation</i>
UA	: <i>Umbilical Artery</i>
UDGH	: <i>UDP-Glucose Dehydrogenase</i>
UDPG	: <i>UDP-Glucose</i>
UDPGA	: <i>UDP-Glucuronic Acid</i>
USG	: <i>ultrasonografi</i>
VEGF	: <i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>
VEGF-D	: <i>Vascular Endothelial Growth Factor-D</i>
VSD	: <i>Ventricular Septal Defect</i>
Wnt	: <i>Wingless type</i>
XAI	: <i>Explainable Artificial Intelligence</i>

وَمَا أُوتِيتُمْ مِّنَ الْعِلْمِ إِلَّا قَلِيلًا

Dan kamu diberikan pengetahuan dari-Nya hanya sedikit

“QS Al-Isra ayat 85”

لِلَّهِ يَعْلَمُ مَا تَحْمِلُ كُلُّ أُنْثَىٰ وَمَا تَغِيضُ الْأَرْحَامُ وَمَا
تَزْدَادُ وَكُلُّ شَيْءٍ عِنْدَهُ بِمِقْدَارٍ

Allah mengetahui apa yang dikandung oleh setiap perempuan, apa yang kurang sempurna dan apa yang bertambah dalam rahim dan segala sesuatu ada ukuran di sisi-Nya.

“QS Ar-Ra’d ayat 8”

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Secara global, Penyakit Jantung Kongenital (PJK) ditemukan pada 8 dari setiap 1.000 kelahiran hidup. Setiap tahunnya terdapat 1,35 juta anak yang lahir dengan kelahiran jantung kongenital.^{1,2} Angka PJK di Asia lebih tinggi dibandingkan dengan rerata global, mencapai 9,3 kasus per 1.000 kelahiran hidup.² *Ventricular Septal Defect* (VSD), *Atrial Septal Defect* (ASD), dan *Patent Ductus Arteriosus* (PDA) menyumbang 57,9% kasus penyakit jantung kongenital secara global.³

Penyakit jantung kongenital dapat berupa defek dinding septum yang memungkinkan *shunt* darah dari ruang jantung kanan ke kiri maupun sebaliknya. Penyakit jantung kongenital yang menyebabkan *shunt* antar atrium maupun antar ventrikel meliputi ASD, VSD, dan AVSD. *Atrial septal defect* dicirikan melalui adanya defek pada atrium.¹ *Ventricular septal defect* adalah kelainan jantung yang berupa adanya hubungan antara ventrikel kanan dan ventrikel kiri jantung. Sementara itu, *atrioventricular septal defect* dicirikan dengan adanya temuan ASD dan VSD secara bersama-sama.^{1,4} Mayoritas fetus yang mengalami penyakit jantung kongenital tidak memiliki gejala gagal jantung *in utero* karena sirkulasi plasenta menyediakan nutrisi dan oksigen.⁵

Oleh karena penyakit jantung kongenital pada janin sering dijumpai dan dapat memengaruhi tumbuh kembang janin, perlu dilakukan skrining yang akurat oleh dokter. Ultrasonografi telah digunakan secara luas untuk mendeteksi penyakit jantung kongenital pada usia kehamilan 18–22 minggu.^{6,7} Di Inggris Raya, tingkat deteksi penyakit jantung kongenital hanya sekitar 35%, sementara di Irlandia Utara angka deteksi sebesar 32%. Di Skotlandia, angka deteksi mencapai 36%, dan di Wales mencapai 52%.⁷

Sejauh ini, beberapa *biomarker* telah diduga berperan sebagai prediktor penyakit jantung kongenital. *Biomarker* yang diketahui meliputi TNF-alfa, VEGF-D, dan HB-EGF. Ketiga *biomarker* tersebut merupakan sitokin proinflamasi yang berkaitan dengan gagal jantung.^{8,9} Dalam penelitian yang dilakukan Miyoshi dkk., nilai titik potong untuk TNF-alfa adalah 68 pg/mL (sensitivitas 50%, spesifisitas 93,4%, nilai prediksi positif 7,6, dan nilai prediksi negatif 0,5). VEGF-D memiliki nilai titik potong 1.156 pg/mL (sensitivitas 50%, spesifisitas 93,4%, nilai prediksi positif 7,6, dan nilai prediksi negatif 0,5). *Biomarker* lain, HB-EGF, memiliki nilai titik potong 90 pg/mL (sensitivitas 83,3%, spesifisitas 83,6%, nilai prediksi positif 5,1, dan nilai prediksi negatif 0,2). Jika ketiga *biomarker* tersebut digabungkan, maka nilai sensitivitas yang diperoleh adalah 100%, dengan spesifisitas 80,3%, nilai prediksi positif 5,1, dan nilai prediksi negatif sebesar 0.⁸

Pada individu yang sehat, kadar TNF-alfa pada jantung rendah dan tidak mempengaruhi fungsi kontraktilitas. Kehadiran protein dan transkrip TNF-alfa biasanya terbatas pada pembuluh mikro di jantung normal. Namun, miosit jantung manusia mengekspresikan fungsi TNFR1 sebagai respons terhadap TNF-alfa.¹⁰

TNF-alfa menurunkan regulasi ekspresi protein kontraktil, seperti rantai berat alfa-miosin dan alfa-aktin jantung. Selain mengurangi kontraktilitas, TNF-alfa meningkatkan transkripsi gen hipertrofik pada gagal jantung. Bersama dengan peningkatan apoptosis miosit jantung dan fibrosis jantung, efek hipertrofik ini berkontribusi pada perubahan struktural dan gagal jantung. Akibatnya, netralisasi TNF-alfa yang bertahan lama terbukti melemahkan hipertrofi miosit jantung dan perubahan otot jantung yang merugikan pada model tikus dengan gagal jantung.¹⁰

Seiring dengan perkembangan teknologi, selain melalui pemeriksaan ultrasonografi dan *biomarker*, *Artificial Intelligence* (AI) dapat digunakan untuk pengembangan diagnosis kelainan jantung kongenital *in utero* sehingga dapat meningkatkan akurasi diagnostik dan mempersiapkan pemberian terapi. Pada kelainan jantung kongenital, AI akan melaksanakan

pembelajaran dari masukan berupa gambaran bentuk jantung normal sehingga pola dari bentuk jantung normal akan didapatkan.

Artificial intelligence dapat digunakan untuk mengembangkan dan mengimplementasikan protokol pencitraan sehingga dapat mempersingkat waktu pencitraan dan mengurangi biaya.¹¹ Analisis ekokardiografi secara otomatis dapat meningkatkan akurasi pengenalan struktur jantung dan mampu mengenali berbagai gambaran bentuk jantung yang ada.¹²⁻¹⁴

Dalam praktik sehari-hari, beberapa kelainan jantung kongenital tetap menjadi tantangan tersendiri bagi pemeriksa. Oleh karenanya, dengan adanya perangkat lunak yang dikembangkan dalam penelitian ini, operator dengan pelatihan minimal diharapkan dapat melakukan skrining penyakit jantung kongenital pada janin dengan angka deteksi positif mencapai 60% melalui ekokardiografi fetus dan pemeriksaan *biomarker*. Oleh karena itu, tim perinatologi dan kardiovaskular anak dapat mempersiapkan terapi yang optimal untuk mengurangi morbiditas dan mortalitas perinatal akibat penyakit jantung kongenital.

1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian di atas, beberapa rumusan masalah yang akan dibahas dalam penelitian ini adalah:

1. Apakah diagnosis penyakit jantung kongenital janin secara USG oleh Dokter Spesialis Obstetri dan Ginekologi Konsultan Fetomaternal (KFM) sesuai dengan prediksi AI?
2. Apakah terdapat hubungan antara kadar TNF-alfa maternal dan penyakit jantung kongenital pada janin?
3. Apakah terdapat hubungan antara kadar VEGF-D maternal dan penyakit jantung kongenital pada janin?
4. Apakah terdapat hubungan antara kadar HB-EGF maternal dan penyakit jantung kongenital pada janin?

1.3. Batasan masalah

Seluruh ibu hamil dengan penyakit jantung kongenital pada janin dilakukan pemeriksaan USG 2 Dimensi oleh dua orang KFM dan AI dengan metode *Explainable Artificial Intelligence (XAI)* serta pemeriksaan *biomarker* serum maternal (TNF-alfa, VEGF-D dan HB-EGF).

1.4. Tujuan penelitian

1.4.1. Tujuan Umum

Secara umum, penelitian ini bertujuan untuk mengembangkan suatu metode diagnostik PJK janin melalui kombinasi pemeriksaan gambar USG 2 Dimensi dengan menggunakan AI dan pemeriksaan *biomarker* serum maternal (TNF-alfa, VEGF-D dan HB-EGF).

1.4.2. Tujuan Khusus

1. Mengembangkan metode skrining PJK dengan menggunakan AI.
2. Menilai kesesuaian antara pemeriksaan dokter KFM dan AI.
3. Menilai hubungan antara peningkatan VEGF-D maternal dan penyakit jantung kongenital pada janin.
4. Menilai hubungan antara penurunan TNF-alfa maternal dan penyakit jantung kongenital pada janin.
5. Menilai hubungan antara peningkatan HB-EGF maternal dan penyakit jantung kongenital pada janin.

1.5. Manfaat Penelitian

1.5.1. Bagi Pengembangan Penelitian

1. Penelitian ini diharapkan mampu menguatkan teori sebelumnya mengenai AI dan *biomarker* dalam bidang deteksi PJK.
2. Penelitian ini diharapkan mampu menjadi rujukan penelitian berikutnya pada bidang deteksi kelainan jantung kongenital *in utero*.

1.5.2. Bagi Pengembangan Pendidikan

Penelitian ini diharapkan mampu berkontribusi dalam penilaian dan deteksi dini kelainan jantung kongenital secara *in utero*.

1.5.3. Bagi Pelayanan Masyarakat

1. Penelitian ini diharapkan mampu memberikan pengetahuan bagi rekan sejawat, khususnya sejawat spesialis obstetri dan ginekologi dan dokter umum, mengenai metode skrining penyakit kongenital, khususnya PJK.
2. Penelitian ini diharapkan mampu mengembangkan sebuah perangkat lunak yang aplikatif untuk menilai risiko PJK pada skrining ekokardiografi janin.
3. Perangkat lunak yang didesain dalam penelitian ini diharapkan mampu meningkatkan deteksi penyakit jantung kongenital hingga setidaknya 80% pada skrining ekokardiografi janin.

1.6. Kebaruan Penelitian

Penelitian ini berusaha mencari kebaruan dalam deteksi dini kelainan jantung kongenital melalui ekokardiografi janin. Kebaruan dalam penelitian ini adalah:

1. Penerapan metode komputerasi (AI) untuk memprediksi risiko penyakit jantung kongenital melalui ekokardiografi janin.
2. Kombinasi metode komputerasi dan pemeriksaan *biomarker* untuk menilai risiko PJK.
3. Pemeriksaan TNF-alfa, VEGF-D, dan HB-EGF untuk memprediksi PJK.

1.7. Hipotesis Penelitian

1. Terdapat kesesuaian yang baik antara dua pemeriksa ahli fetomaternal yang independen dan AI.

2. Terdapat hubungan antara penurunan TNF-alfa maternal dan peningkatan risiko PJK pada janin.
3. Terdapat hubungan antara peningkatan VEGF-D maternal dan peningkatan risiko PJK pada janin.
4. Terdapat hubungan antara peningkatan HB-EGF maternal dan peningkatan risiko PJK pada janin.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Penyakit Jantung Kongenital

2.1.1. Definisi

Penyakit jantung kongenital merupakan abnormalitas struktural pada jantung dan/atau pembuluh darah besar yang dapat ditemukan pada saat kelahiran. Penyakit jantung kongenital dapat ditemukan di seluruh dunia dan menyebabkan masalah kesehatan pada jutaan bayi yang lahir setiap tahunnya. Penyakit jantung kongenital menyumbang sepertiga kasus penyakit kongenital yang ditemukan di seluruh dunia.² Delapan penyakit jantung kongenital teratas meliputi *ventricular septal defect (VSD)*, *atrial septal defect (ASD)*, *patent ductus arteriosus (PDA)*, *pulmonary stenosis*, *tetralogy of Fallot (ToF)*, *transposition of great arteries (TGA)*, *atrioventricular septal defect (AVSD)*, dan *coarctation of aorta*.^{3,15}

2.1.2. Epidemiologi dan Beban Kesakitan

Prevalensi penyakit jantung kongenital bervariasi seiring waktu. Penyakit jantung kongenital ditemukan pada 0,6 kelahiran per 1.000 kelahiran hidup pada tahun 1930 hingga 9,1 kelahiran per 1.000 kelahiran hidup setelah 1995. Peningkatan ini terjadi secara mencolok pada 1930–1960, diikuti stabilisasi (sekitar 5,3 kelahiran per 1.000 kelahiran hidup) pada 1961–1975, dan peningkatan mencolok kembali pada 1975–1995.^{2,3}

VSD, ASD, dan PDA menyumbang angka kesakitan terbesar. Ketiga lesi ini menyumbang 57,9% kasus penyakit jantung kongenital secara global dan menunjukkan peningkatan dari tahun 1970–1974 (49,2%) ke tahun 2010–2017 (65,3%).³ Penyakit jantung kongenital juga memiliki variasi daerah, dimana di Asia lebih umum ditemukan

obstruksi *outflow* pulmonal dan lebih jarang obstruksi *outflow* ventrikel kiri. Selain itu, di Asia lebih jarang ditemukan TGA dibandingkan dengan Eropa, Amerika Utara, Amerika Selatan, dan Oseania.²

Tabel 1. Prevalensi Global Penyakit Jantung Kongenital

Sub tipe penyakit jantung kongenital	Prevalensi per 1.000 kelahiran hidup (95% CI)	Persentase subtype (95% CI)
<i>Ventricular septal defect</i>	3,071 (2,845–3,305)	35,568 (33,876–37,278)
<i>Atrial septal defect</i>	1,441 (1,215–1,687)	15,378 (13,492–17,363)
<i>Patent ductus arteriosus</i>	1,004 (0,803–1,228)	10,172 (8,519–11,954)
<i>Pulmonary stenosis</i>	0,546 (0,485–0,611)	6,233 (5,703–6,784)
<i>Tetralogy of Fallot</i>	0,356 (0,326–0,387)	4,422 (4,064–4,794)
<i>Transposition of great arteries</i>	0,295 (0,269–0,322)	3,819 (3,446–4,210)
<i>Atrioventricular septal defect</i>	0,290 (0,265–0,316)	3,595 (3,302–3,900)
<i>Coarctation of the aorta</i>	0,287 (0,261–0,314)	3,570 (3,273–3,879)

Dikutip dari: Liu dkk.³

2.1.3. Faktor Risiko

Penyakit jantung kongenital memiliki berbagai faktor risiko. Dalam sebuah penelitian di Pakistan, faktor risiko utama yang diketahui meliputi pernikahan sedarah (OR 2,34; IK 95% 1,61–3,38), riwayat keluarga yang menderita penyakit jantung kongenital (OR 9,43; IK 95% 3,30–27,02), komorbiditas maternal (OR 3,9; IK 95% 1,2–5,6), dan berat badan lahir rendah (OR 3,11; IK 95% 1,84–5,29).¹⁶

Sementara itu, dalam penelitian di India, faktor risiko penyakit jantung kongenital adalah usia ayah di atas 25 tahun (OR 1,943; IK 95% 1,421–2,658), tidak adanya asupan multivitamin selama kehamilan (OR 2,853; IK 95% 2,089–3,895), riwayat demam pada trimester pertama (OR 3,717; IK 95% 1,625–8,501), riwayat obstetri yang buruk (OR 2,454; IK 95% 1,565–3,848), dan usia ibu di atas 30 tahun (OR 2,868; IK 95% 1,255–6,555).¹⁷

Hasil yang ditemukan dalam penelitian di Shaanxi, China, juga menunjukkan hasil yang serupa. Faktor risiko penyakit jantung kongenital meliputi kehamilan multipel, riwayat keluarga penyakit jantung kongenital, usia ibu yang lebih tua, dan paritas menjadi faktor risiko penyakit jantung kongenital.¹⁸

Selain faktor-faktor tersebut, faktor genetik, termasuk faktor kromosomal dan berbagai sindrom diketahui berperan sebagai faktor risiko penyakit jantung kongenital. Mutasi familial dapat bersifat autosomal dominan, resesif, maupun terkait kromosom X. Sejauh ini telah diketahui ratusan mutasi yang berkaitan dengan penyakit jantung kongenital. Sebagian lainnya bersifat mutasi *de novo* yang menghasilkan kasus penyakit jantung kongenital yang bersifat sporadis. Mutasi somatik atau autosomal resesif pada awal perkembangan jantung dapat menimbulkan munculnya kasus penyakit jantung kongenital.¹⁹

Aneuploidi kromosom menjadi patogenesis utama hingga saat ini. Penyakit jantung kongenital ditemukan pada 40–50% kasus trisomi 21, 20–50% kasus sindrom Turner, dan di hampir seluruh kasus trisomi 13 dan trisomi 18. Malformasi jantung kongenital tidak disebabkan oleh perubahan genomik dalam skala global, tetapi terjadi melalui perubahan jumlah gen tertentu. Delesi atau amplifikasi segmen DNA tertentu yang timbul dari rekombinasi yang tidak sempurna selama meiosis dapat menimbulkan penyakit jantung kongenital.¹⁹

Mutasi yang ada dapat menyebabkan penyakit jantung kongenital yang bersifat sindromik. Contohnya, delesi pada kromosom 22q11 dapat bersifat sindromik. Perubahan jumlah *TBX1*, suatu faktor transkripsi yang mempengaruhi proliferasi sel pada *secondary heart field*, menjadi penyebab dari 15% kasus ToF yang ditemukan. Delesi pada kromosom 7q11.23 dapat menyebabkan sindrom Williams-Beuren melalui gangguan pada gen *ELN* yang mengatur protein elastin.¹⁹

Beberapa mutasi meliputi gen penyakit jantung kongenital yang diketahui, seperti mutasi pada faktor transkripsi jantung *GATA4*, yang diliputi kromosom 8p23.1. Mutasi pada 20p12.2 dan 9q34.3 juga mempengaruhi faktor sinyal, *JAG1* dan *NOTCH1*. Mutasi lain juga meliputi gen yang menyandi faktor transkripsi, seperti gen *CHD7* pada kromosom 8q12.1 yang menyebabkan sindrom CHARGE.²⁵

Mutasi titik yang meningkatkan atau menurunkan kerja gen selama fase perkembangan dan organonegesis dapat menimbulkan penyakit jantung kongenital yang bersifat sindromik. Sindrom Alagille disebabkan oleh mutasi dominan dari gen *JAG1* atau *NOTCH2*. Mutasi ini menyebabkan penurunan persinyalan Notch, suatu jalur yang digunakan dalam penentuan *lineage* dan nasib sel selama masa perkembangan. Sindrom Holt-Oram dapat muncul dari mutasi dominan pada gen *TBX5*, suatu faktor transkripsi. Mutasi tersebut menurunkan kerja protein TBX5 fungsional. Sindrom Noonan muncul karena mutasi dari beberapa gen yang mengendalikan jalur transduksi sinyal RAS-MAPK yang berperan dalam proliferasi, diferensiasi, dan kesintasan sel.¹⁹

Berbagai faktor risiko genetik yang diketahui akan disajikan di tabel di bawah.

Tabel 2. Faktor Sindromik Penyakit Jantung Kongenital

Sindrom	Penyakit genetik/ kromosom	Lesi yang umum	Proporsi penyakit yang ditemukan
Down	Trisomi 21	AVSD, ASD, VSD, TOF	40–50%
Edwards	Trisomi 18	VSD, ASD, DORV, TOF, CoA, HLHS	90–100%
Patau	Trisomi 13	ASD, VSD, DORV, HLHS, L-TGA, AVSD, TAPVR, dekstrokardia, PDA	80%
Turner	Monosomi X	CoA, AS, HLHS, PAPVR	25–35%
Klinefelter	47, XXY	ASD, PDA, MVP	50%
<i>Cat eye</i>	Tetrasomi 22p	TAPVR, PAPVR	50%
Pallister-Kilian	Tetrasomi 12p	VSD, CoA, PDA, ASD, AS	25%
<i>Velocardiofacial</i>	Del 22q11.2	IAA(B), TA, TOF, anomali arkus aorta	75–85%
Williams	Del 7q11.23	SVAS±PVS, PS, PPS	50–80%
Alagille	<i>JAG1</i> , <i>NOTCH1</i> (del 20p12)	PPS, TOF, ASD, PS	85–95%
Noonan	<i>PTPN11</i> , <i>SOS1</i> , <i>KRAS</i> , <i>RAF1</i>	PVS, ASD, CoA, HCM	80–90%
Holt-Oram	<i>TBX5</i>	ASD, VSD, AVSD, TOF	80%
Char	<i>TFAP2B</i>	PDA	60%
Ellis-van Creveld	<i>EVC</i> , <i>EVC2</i>	ASD primum, <i>common atrium</i> , AVSD	60%
Smith-Lemli-Opitz	<i>DHCR7</i>	AVSD, ASD primum, VSD, PAPVR	45%
CHARGE	<i>CHD7</i> , <i>SEMA3E</i>	ASD, VSD, penyakit katup	50–80%
Kabuki	<i>MLL2</i>	CoA, ASD, VSD	40%
<i>Heterotaxy</i>	<i>ZIC3</i>	Dekstrokardia, L-TGA, AVSD, TAPVR	90–100%

ASD: *atrial septal defect*; AS: *aortic stenosis*; AVSD: *atrioventricular septal defect*; CoA: *coarctation of aorta*; DORV: *double outlet right ventricle*; HCM: *hypertrophic cardiomyopathy*; HLHS: *hypoplastic left heart syndrome*; IAA(B): *interrupted aortic arch (type B)*; L-TGA: *congenitally corrected transposition of great arteries*; MVP: *mitral valve prolapse*; PAPVR: *partial anomalous pulmonary venous return*; PDA: *patent ductus arteriosus*; PPS: *peripheral pulmonary stenosis*; PS: *pulmonary stenosis*; PVS: *pulmonary valve stenosis*; SVAS: *supravalvular aortic stenosis*; TA: *truncus arteriosus*; TAPVR: *total anomalous pulmonary venous return*; TOF: *tetralogy of Fallot*; VSD: *ventricular septal defect*

Dikutip dari: Blue dkk.²⁰

Selain faktor sindromik, berbagai penyakit jantung kongenital juga dapat disebabkan oleh mutasi genetik nonsindromik. Berbagai faktor genetik nonsindromik tersebut akan dipaparkan di tabel di bawah.

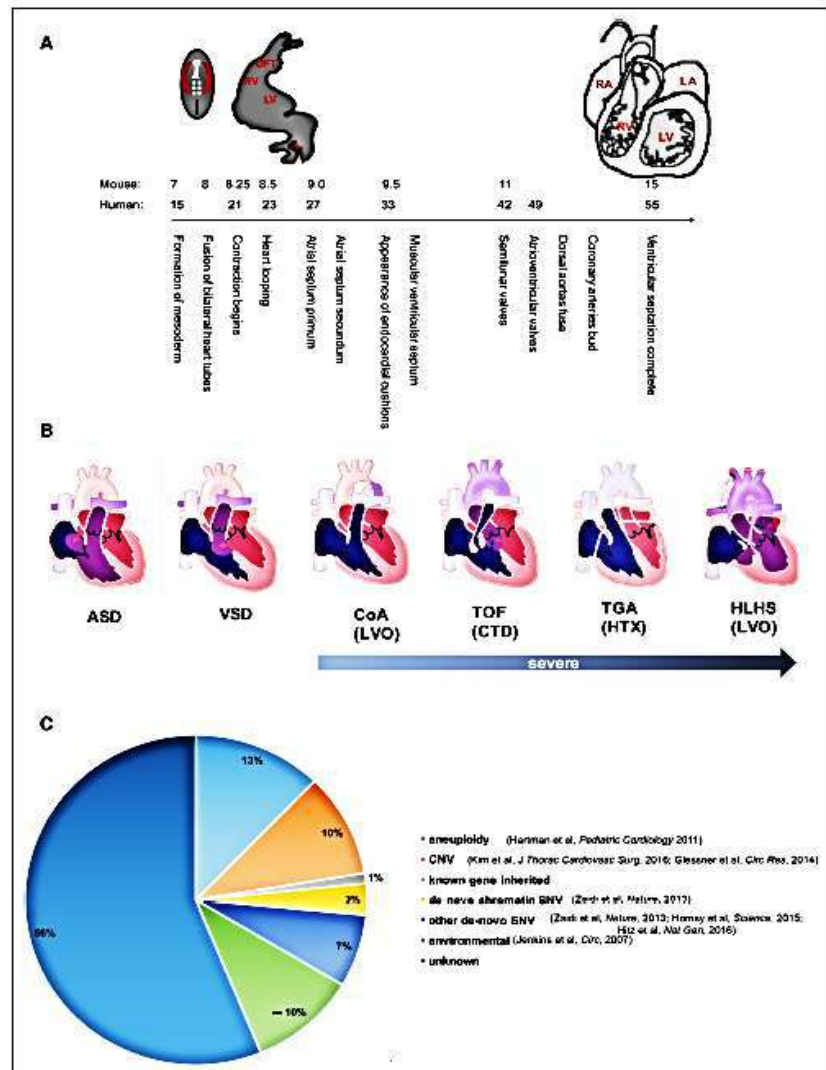
Tabel 3. Faktor Genetik Nonsindromik Penyakit Jantung Kongenital

Gen	Fungsi	Lesi yang ditemukan
<i>NKX2-5</i>	Faktor transkripsi	ASD-AV blok, TF, HLHS, TGA, DORV, anomali Ebstein, VSD
<i>NKX2-6</i>	Faktor transkripsi	TA
<i>GATA4</i>	Faktor transkripsi	ASD±PS, TOF, VSD, DORV
<i>GATA6</i>	Faktor transkripsi	TA, TOF, AVSD
<i>TBX1</i>	Faktor transkripsi	IAA, anomali arkus aorta, VSD
<i>TBX5</i>	Faktor transkripsi	ASD, VSD, AVSD, anomali konduksi
<i>TBX20</i>	Faktor transkripsi	ASD, VSD, penyakit katup, LVOTO
<i>CITED2</i>	Faktor transkripsi	ASD, VSD, TOF, TGA
<i>ZIC3</i>	Faktor transkripsi	Heterotaksi, ASD, AVSD, TGA, VSD, TAPVR, PS
<i>ZFPM2</i>	Faktor transkripsi	TOF
<i>FOXH1</i>	Faktor transkripsi	TOF, VSD
<i>HAND1</i>	Faktor transkripsi	HLHS (mutase somatik)
<i>TFAP2B</i>	Faktor transkripsi	PDA
<i>NOTCH1</i>	Reseptor membran-ligand	AS, BAV
<i>NODAL</i>	Reseptor membran-ligand	Heterotaksi, TGA
<i>JAG1</i>	Reseptor membran-ligand	PS, TOF
<i>CFC1</i>	Reseptor membran-ligand	Heterotaksi, TGA, DORV, TOF
<i>MYH6</i>	Protein sarkomer	ASD
<i>MYH7</i>	Protein sarkomer	ASD, anomali Ebstein
<i>MYH11</i>	Protein sarkomer	PDA
<i>ACTC1</i>	Protein sarkomer	ASD, VSD
<i>GJA1</i>	Protein <i>gap junction</i>	HLHS (mutase somatik)
<i>GJA5</i>	Protein <i>gap junction</i>	TOF
<i>CRELD1</i>	Protein matriks seluler	AVSD, dekstrocardia
<i>ELN</i>	Protein sktruktural	SVAS
<i>VEGFA</i>	Mitogen	TOF

ASD: *atrial septal defect*; AS: *aortic stenosis*; AV: *atrioventricular*; AVSD: *atrioventricular septal defect*; BAV: *bicuspid aortic valve*; DORV: *double outlet right ventricle*; HLHS: *hypoplastic left heart syndrome*; IAA: *interrupted aortic arch*; LVOTO: *left ventricular outflow tract obstruction*; PDA: *patent ductus arteriosus*; PS: *pulmonary stenosis*; SVAS: *supravalvular aortic stenosis*; TA: *truncus arteriosus*; TAPVR: *total anomalous pulmonary venous return*; TGA: *transposition of great arteries*; TOF: *tetralogy of Fallot*; VSD: *ventricular septal defect*.

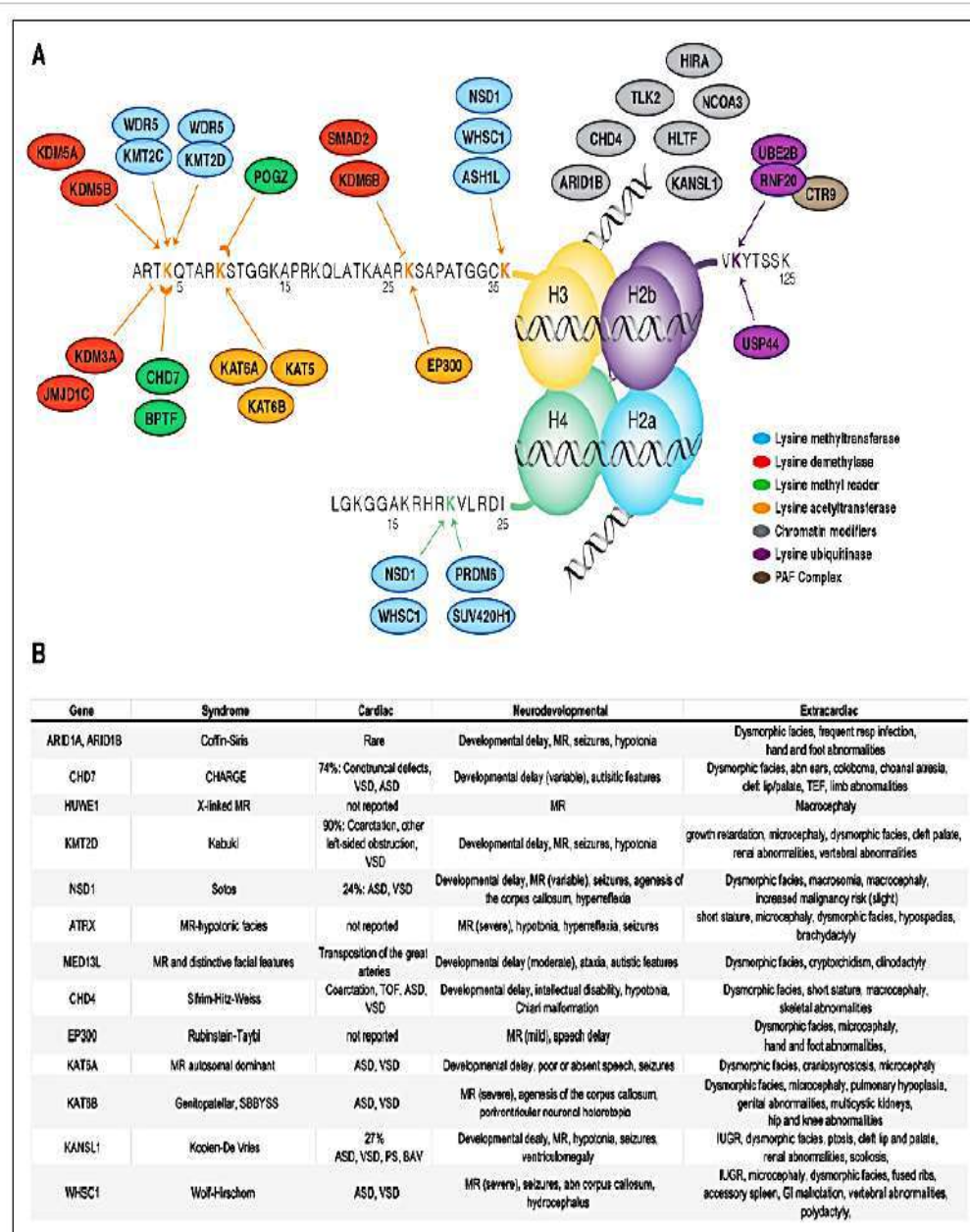
Dikutip dari: Blue dkk.²⁰

Penyakit jantung kongenital dapat juga dicetuskan oleh faktor lingkungan dan penyakit infeksi. Berbagai faktor tersebut dipaparkan di Tabel 4 di bawah.



Gambar 1. Garis Besar Perkembangan Jantung Manusia. Sumbu x menunjukkan hari-hari kehamilan manusia dan tikus. B, Spektrum penyakit jantung kongenital dari ringan sampai berat. Lesi yang diindikasikan sebagai "parah" diperkirakan membutuhkan intervensi pada tahun pertama kehidupan. Klasifikasi PJK berdasarkan mekanisme perkembangan-genetik yang diusulkan ditunjukkan dalam tanda kurung. C, penyebab genetik dari PJK diidentifikasi. *ASD*, atrial septal defect; *CHD*, congenital heart disease; *CoA*, coarctation of the aorta; *CTD*, conotruncal defect; *HLHS*, hypoplastic left heart syndrome; *HTX*, heterotaxy; *LVO*, left ventricular outflow obstruction; *TGA*, transposition of the great arteries; *TOF*, tetralogy of Fallot; and *VSD*, ventricular septal defect.

Dikutip dari: Zaidi S, dkk.²¹



Gambar 2. Gen Remodeling Kromatin di Penyakit Jantung Kongenital. A, gen remodeling kromatin dengan mutasi yang diidentifikasi pada pasien dengan PJK sampai saat ini, menyoroti hubungan antara PJK dan gen *NDD*. Nukleosom dengan metilasi atau asetilasi *H3K4*, *H3K9*, *H3K27*, *H3K36*, dan *H4K20*, dan ubikuitilasi *H2BK120* ditampilkan. B, Sindrom yang terkait dengan mutasi gen remodeling ulang kromatin dan kelainan perkembangan saraf dan PJK terkait. Dikutip dari: Zaidi S, dkk.²¹

Tabel 4. Faktor Lingkungan Penyakit Jantung Kongenital

Teratogen	Lesi yang umum dijumpai	Persentase risiko
Diabetes maternal	VSD, ASD, L-TGA, AVSD, TAPVR, CoA, TOF, TGA	5%
Rubela maternal	PDA, VSD, ASD, PS, TOF	30–60%
Fenilketonuria maternal	TOF, VSD, PDA, lesi jantung kiri	15–50%
<i>Systemic lupus erythematosus</i>	Blok jantung total	Tidak diketahui
Demam selama kehamilan	PS, defek obstruksi sisi kiri dan sisi kanan, atresia trikuspid, VSD	Tidak diketahui
Thalidomid	TOF, ASD, VSD, TA	Hingga 30%
Asam retinoat	TA, TOF, IAA, DORV	25%
Antikonvulsan	Defek yang mungkin terjadi	Tidak diketahui
Litium	Anomali Ebstein, atresia trikuspid	Tidak diketahui
<i>Selective serotonin reuptake inhibitors</i>	VSD, ASD, TOF	Tidak diketahui
Alkohol	VSD, ASD, TOF	Tidak diketahui
Marijuana	VSD, anomali Ebstein	Tidak diketahui

ASD: *atrial septal defect*; AS: *aortic stenosis*; AV: *atrioventricular*; AVSD: *atrioventricular septal defect*; BAV: *bicuspid aortic valve*; CoA: *coarctation of aorta*; DORV: *double outlet right ventricle*; HLHS: *hypoplastic left heart syndrome*; IAA: *interrupted aortic arch*; LVOTO: *left ventricular outflow tract obstruction*; PDA: *patent ductus arteriosus*; PS: *pulmonary stenosis*; SVAS: *supravalvular aortic stenosis*; TA: *truncus arteriosus*; TAPVR: *total anomalous pulmonary venous return*; TGA: *transposition of great arteries*; TOF: *tetralogy of Fallot*; VSD: *ventricular septal defect*.

Dikutip dari: Blue dkk.²⁰

Untuk melakukan pemeriksaan genetik prenatal, terdapat beberapa alternatif yang dapat dilakukan. Selain pemeriksaan genetik dari pihak orang tua bayi, dapat dilakukan *chorionic villus sampling* maupun amniosentesis untuk mendapatkan sampel secara prenatal. *Chorionic villus sampling* dapat dilakukan pada usia kehamilan 10–12 minggu. Akan tetapi, metode ini invasif dan dapat membahayakan janin. Untuk itu, sebuah metode pemeriksaan DNA dari darah ibu telah dikembangkan. Pemeriksaan ini adalah pemeriksaan *cell-free fetal DNA testing* dan mengambil sampel DNA bebas dari janin yang bersirkulasi pada darah ibu.²²

Cell-free fetal DNA (cffDNA) berasal dari plasenta. Berbagai penelitian telah membuktikan bahwa cffDNA berasal dari sel trofoblas. Oleh karena itu, cffDNA memiliki potensi sebagai sumber materi genetik pada pemeriksaan DNA prenatal noninvasif. Sumber DNA yang beredar telah dilacak melalui pemeriksaan polimorfisme *mapsin* yang berbeda antara janin dan ibu. Meskipun cffDNA dapat terdeteksi selama kehamilan, cffDNA akan dibersihkan dari sistem sirkulasi ibu dalam 24 jam setelah persalinan. Petunjuk mengenai asal dari cffDNA yang beredar dapat ditemukan melalui pemeriksaan metilasi *RASSF1*.²²

Pemeriksaan genetik membuktikan bahwa porsi *cell-free DNA* yang beredar pada sirkulasi ibu yang berasal dari bayi adalah 9,7% (pada usia kehamilan 12–14 minggu), 9% (pada usia kehamilan 17–22 minggu), dan 20,4% (pada usia kehamilan 38–40 minggu). Beberapa faktor, seperti usia kehamilan, berat badan ibu, aneuploidi, penyakit ibu, dan jumlah janin, mempengaruhi fraksi cffDNA yang beredar pada sirkulasi.³¹ Oleh karena rendahnya fraksi cffDNA pada sirkulasi maternal, terkadang sulit untuk mendeteksi kelainan genetik pada janin, terutama pada kondisi tertentu dimana fraksi cffDNA lebih rendah.²²

Beberapa penyakit genetik janin diketahui mengubah jumlah cffDNA yang beredar dalam sirkulasi maternal. Trisomi 21 meningkatkan jumlah cffDNA tetapi trisomi 18 dan trisomi 13 menurunkan jumlah cffDNA (yang diduga disebabkan oleh penurunan volume plasenta pada trisomi 18 atau trisomi 13). Selain itu, pada kehamilan dikorionik, terjadi peningkatan jumlah cffDNA karena peningkatan massa plasenta yang ada.²²

Beberapa penyakit pada ibu dapat mengubah fraksi cffDNA yang terdeteksi. Hipertensi, preeklamsi simtomatis, dan ibu yang memiliki peningkatan risiko preeklamsi, memiliki peningkatan jumlah cffDNA yang terdeteksi. Peningkatan cffDNA yang tajam pada minggu ke-32 kehamilan dapat menandakan persalinan *preterm*. Selain itu, plasenta

previa dan hiperemesis gravidarum juga meningkatkan kadar cffDNA yang ada.²²

Terdapat beberapa penggunaan pemeriksaan cffDNA yang telah diteliti. Salah satu penggunaan pemeriksaan ini adalah untuk pemeriksaan janin yang berisiko mengidap *hemolytic disease of the fetus and newborn*. Selain itu, pemeriksaan cffDNA dapat dimanfaatkan untuk pemeriksaan kelainan genetik *Y-linked*. Pemeriksaan cffDNA juga dapat dilakukan pada janin dengan peningkatan risiko kelainan genetik lain yang ditemukan melalui pemeriksaan *pedigree* atau ultrasonografi.²²

Pada kelainan genetik yang diwariskan secara autosomal dominan, pemeriksaan yang dilakukan cukup mudah karena hanya melihat keberadaan mutasi pada sampel *cell-free DNA* pada plasma. Sementara itu, pada kelainan resesif, perlu dilakukan *targeted sequencing*. Jika salah orang tua janin diketahui menjadi karier kelainan genetik tertentu, kemungkinan besar janin hanya memiliki risiko sebagai karier. Selain itu, pemeriksaan genetik khusus dapat dilakukan jika kedua orang tua janin adalah karier suatu kelainan genetik.²²

Jika kedua orang tua janin memiliki mutasi yang sama atau memiliki kelainan genetik terkait kromosom X atau memiliki kelainan kromosom X yang bersifat dominan, diagnosis yang ada menjadi lebih rumit. Pendekatan *relative mutation dosage* dapat dilakukan, dimana target sekuens tertentu digunakan untuk menjadi *probe* untuk membedakan antara *cell-free DNA* dari maternal atau janin. Sebagai tambahan, dapat dilakukan *sequential probability ratio testing* untuk melihat signifikansi dari ketidakseimbangan jumlah kelainan genetik yang ditemukan dari pemeriksaan *relative mutation dosage analysis*. Pada pemeriksaan ini, sampel maternal dan paternal mendapat *genotyping* untuk mendeteksi perbedaan kelainan genetik yang ada dari pihak paternal maupun maternal. Sayangnya, pemeriksaan *sequential probability ratio testing* memerlukan sampel dari kedua orang tua dan

memakan waktu lama sehingga pemeriksaan ini belum dapat dilakukan secara rutin. Selain itu, dapat juga dilakukan *whole genome sequencing* dari kedua orang tua untuk menegakkan diagnosis kelainan genetik tertentu yang ditemukan di cffDNA tetapi biaya yang diperlukan sangat tinggi.²²

Pemeriksaan genetik cffDNA memiliki akurasi yang baik. Untuk trisomi 21, pemeriksaan ini memiliki sensitivitas 99% dan spesifisitas 99,9%. Sementara itu, pada trisomi 18, sensitivitas yang ada adalah 96,8% dan spesifisitas yang ditemukan adalah 99,9%. Pada trisomi 13, sensitivitas yang dimiliki adalah 92,1%, dengan spesifisitas 99,8%. Pada populasi umum, ditemukan bahwa angka deteksi trisomi 21 adalah 93,7% dan angka positif palsu sebesar 0,23%. Pada kehamilan kembar, dapat ditemukan aneuploidi pada satu janin dan euploidi pada janin lain sehingga pemeriksaan amniosentesis diperlukan untuk mengkonfirmasi kelainan genetik yang ada.²²

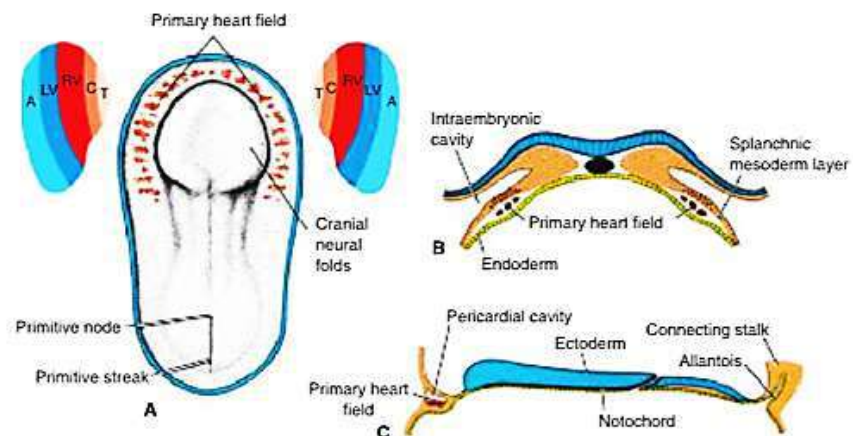
Positif palsu atau negatif palsu dapat ditemukan pada kasus *confined placental mosaicism*, terutama pada trisomi 18 atau trisomi 13. Negatif palsu juga dapat disebabkan oleh kurangnya fraksi cffDNA yang ditemukan. Selain itu, *true mosaicism* juga dapat menyebabkan perbedaan hasil. Dalam kasus yang langka, keganasan pada ibu dapat menyebabkan positif palsu. Tumor dari maternal dapat menyebabkan pelepasan *cell-free DNA* yang memiliki abnormalitas kromosom. Selain itu, *mosaicism* maternal juga dapat menyebabkan timbulnya positif palsu.²²

Pemeriksaan cffDNA juga dapat dilakukan untuk menyingkirkan beberapa kelainan genetik, seperti sindrom Turner (monosomi X), sindrom Klinefelter (47, XXY atau 48, XXYY), *triple X syndrome* (47, XXX), dan kromosom Y ganda (47, XYY). Angka deteksi aneuploidi kromosom seks adalah sebesar 90,3% dan angka positif palsu sebesar 0,14–0,23%. Pemeriksaan cffDNA juga menjanjikan untuk kasus

mikrodelesi atau mikroduplikasi, meskipun masih diperlukan penelitian lanjutan dalam bidang ini.²²

2.1.4. Embriologi

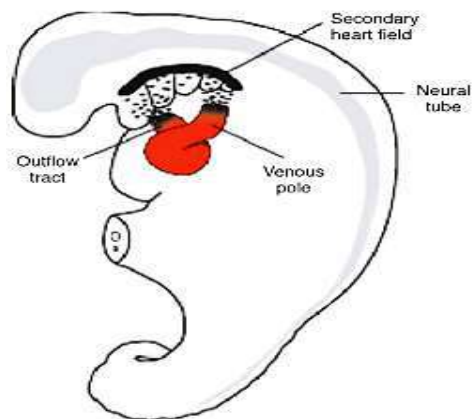
Jantung mulai terbentuk pada minggu ketiga kehamilan. Sel jantung berasal dari sel lapisan mesodermal pada daerah kranial yang kemudian bermigrasi ke *primary heart field* di sebelah kranial dari *neural folds* untuk membentuk sebagian atrium dan seluruh ventrikel kiri. Ventrikel kanan dan *outflow* berasal dari *secondary heart field* yang berasal dari sisi viseral dari mesoderm.^{23,24}



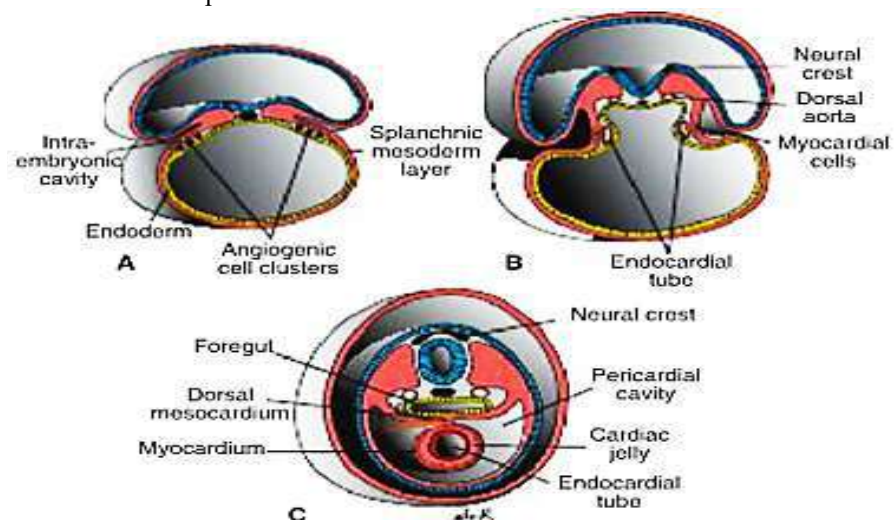
Gambar 3. Gambaran Embriologi Jantung. A: Pandangan dorsal dari embrio berusia 18 hari. Sel progenitor untuk jantung bermigrasi dan membentuk *primary heart field* berbentuk tapal kuda. *Primary heart field* membentuk sisi jantung kanan dan kiri, termasuk kedua atrium dan seluruh ventrikel kiri. Ventrikel kanan, *outflow*, dan *truncus arteriosus* terbentuk dari *secondary heart field*. B: pandangan transversal yang menunjukkan letak *primary heart field* pada lapisan mesoderm viseral. C: irisan lateral pada embrio menunjukkan posisi *primary heart field*. Dikutip dari: Sadler²³

Pada awalnya, bagian sentral dari area kardiogenik berada pada daerah anterior dari membran orofaringeal dan *neural plate*. Seiring penutupan *neural tube* dan pembentukan vesikel otak, membran orofaringeal tertarik ke arah depan dan menyebabkan jantung bergerak ke arah servikal sebelum bermigrasi ke toraks.^{23,24} Bersamaan perkembangan embrio ke arah sefalokaudal, embrio juga melipat ke

arah lateral dan menyebabkan pembentukan *outflow* dan ventrikel jantung. Sejalan dengan perkembangan embrio, jantung membentuk tabung utuh yang terdiri dari endotel dan otot miokardium. Sejalan dengan perkembangan jantung lebih lanjut, bagian tengah mesokardium menghilang, membentuk *transverse pericardial sinus* yang menghubungkan kedua sisi *cavum pericardium*.²⁴

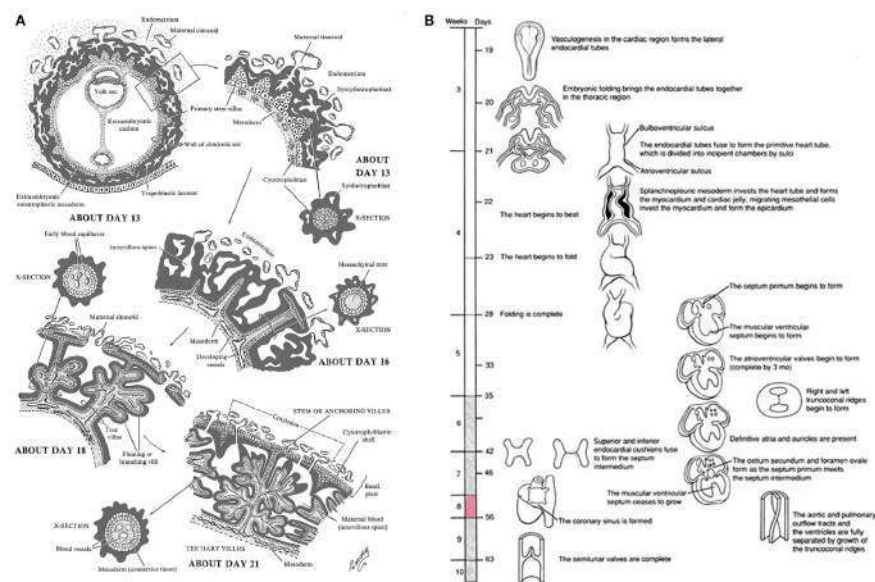


Gambar 4. Gambaran *Secondary Heart Field* pada Mesoderm Viseral. *Secondary heart field* menjadi sel yang memperpanjang kutub arteri dan vena, yang meliputi ventrikel kanan dan *outflow* (*conus cordis* dan *truncus arteriosus*), juga atrium dan *sinus venosus*. Gangguan *secondary heart field* menyebabkan pemendekan dan defek *outflow*.
Dikutip dari: Sadler²³



Gambar 5. Potongan Lintang Embrio dalam Tahap Perkembangan Jantung. **A:** Embrio berusia 17 hari. **B:** Embrio berusia 18 hari. **C:** Embrio 22 hari. Fusi terjadi pada daerah kaudal dari tabung. *Outflow* dan sebagian besar daerah ventrikel berasal dari pertumbuhan daerah tapal kuda yang ada sebelumnya.
Dikutip dari: Sadler²³

Jantung mengalami pemanjangan dari sel yang berasal dari *secondary heart field* untuk membentuk ventrikel kanan dan *outflow*. Tahap ini adalah tahap krusial karena dapat terjadi defek *outflow*, termasuk VSD, ToF, atresia pulmonal, dan stenosis pulmonal.²⁴ Seiring pemanjangan *outflow*, terjadi lekukan *cardiac tube* pada hari ke-23 yang berubah menjadi *cardiac loop* yang selesai pada hari ke-28.^{23,24}

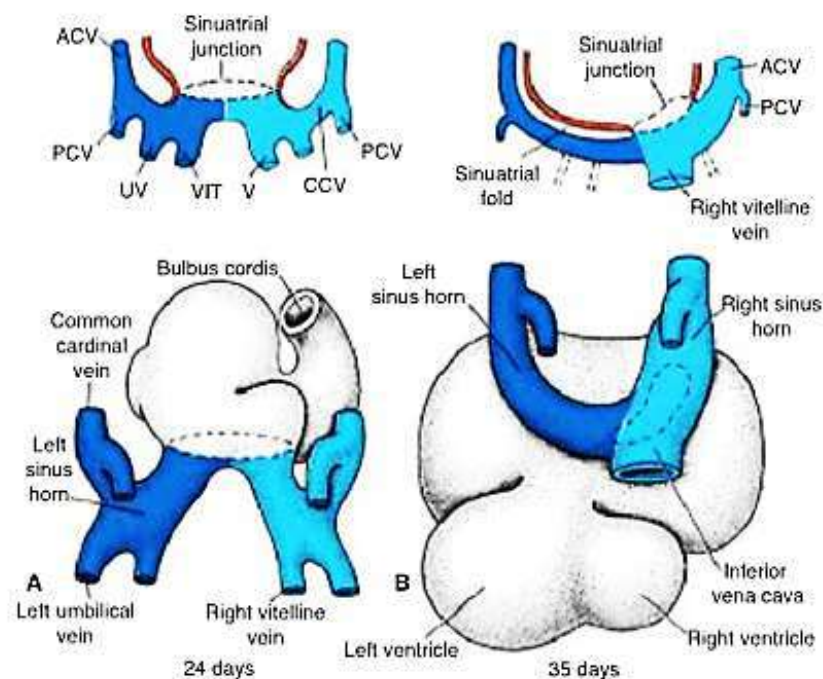


Gambar 6. Perkembangan Jantung dan Plasenta Normal. A) Perkembangan plasenta normal manusia. Pada minggu ke-3 terbentuk vili primer yang terdiri dari inti sitotrofoblas yang tertutup sinsitium. Mesoderm ekstraembrionik atau sitotrofoblas menembus inti vili primer dan berkembang ke arah desidua untuk membentuk vili sekunder, dan pada akhir minggu ke-3 sel mesoderm berdiferensiasi menjadi sel darah dan pembuluh darah kecil, membentuk sistem kapiler vili, dan membentuk vili tersier. Pada minggu ke-4, kapiler vili tersier terhubung dengan kapiler mesoderm *chorionic plate* dan pada akhirnya terhubung ke sirkulasi embrio. Pada minggu ke-4, seiring perkembangan jantung, vili plasenta dapat menyuplai embrio dengan oksigen dan nutrisi. B) Perkembangan jantung normal manusia. Pada hari ke-18 dan ke-19, seiring sinyal induksi dari endoderm, mesoderm membentuk *cardiogenic cords* yang menghasilkan *endocardial tube*. Seiring pelipatan lateral embrio, *endocardial tube* berfusi menjadi *primitive heart tube* yang akan berkembang menjadi 5 regio berbeda. Dikutip dari: Depierreux dkk.²⁵

Dalam minggu keempat, *sinus venosus* menerima darah dari *cornu sinusus* kanan dan kiri. Setiap kornu menerima darah dari *vena*

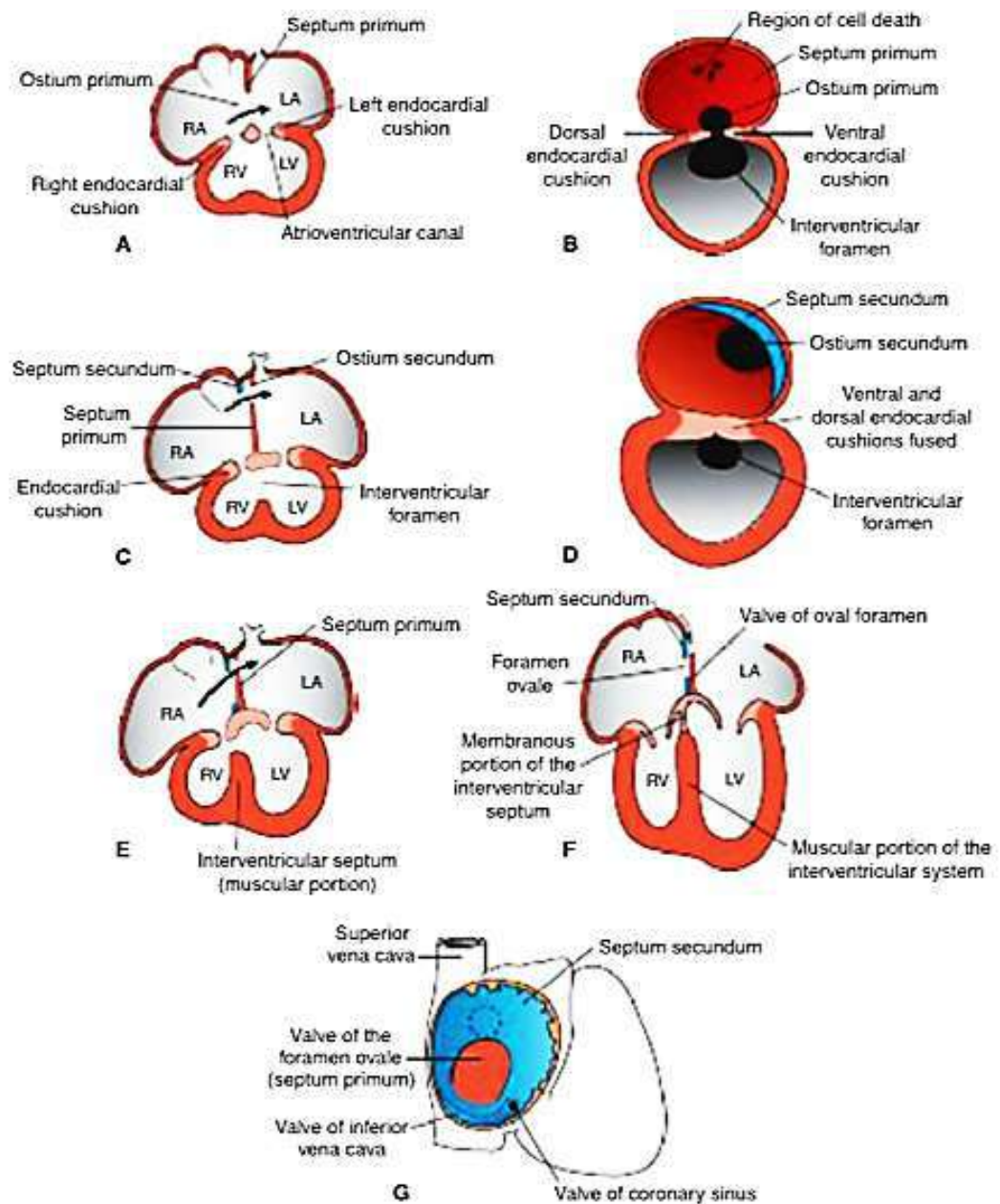
omphalomesenterica, *vena umbilicalis*, dan *vena cardinalis communis*. Seiring hilangnya fungsi berbagai vena primitif, *cornu sinusus* kiri yang tersisa hanya *vena obliquus* pada ventrikel kiri dan *sinus coronaria*.^{23,24}

Sementara itu, *cornu sinusus* kanan berkembang besar dan masuk ke dalam atrium kanan. Seiring waktu, bagian inferior dari *cornu sinusus* kanan membentuk katup *vena cava inferior* dan katup dari *sinus coronaria*.²⁴



Gambar 7. Pembentukan Sinus Venosus. A: 24 hari. B: 35 hari.
Dikutip dari: Sadler²³

Septum jantung terbentuk pada hari ke-27 hingga hari ke-37. Pertumbuhan jaringan yang ada membentuk *endocardial cushions* yang berkembang di area atrioventrikular dan konotrunkal untuk membentuk septum atrium dan ventrikel juga kanal dan katup atrioventrikular. Gangguan pada tahap ini menyebabkan ASD, VSD, TGA, dan ToF.^{23,24}



Gambar 8. Septum Atrium pada Berbagai Tahap Perkembangan. A, B: 30 hari. C, D: 33 hari. E: 37 hari. F, G: neonatus.
Dikutip dari: Sadler²³

Tabel 5. Tahap Perkembangan yang Menimbulkan Penyakit Jantung Kongenital

Jaringan	Proses sel	Efek normal	Penyakit kongenital
<i>Primary heart field</i> (hari ke-16 hingga 18)	Pembentukan lateralitas dan <i>patterning</i>	Pembentukan keempat kamar jantung	DORV, TGA, ASD, VSD, isomerisme atrium, inversi ventrikel, dekstrokardia
<i>Heart tube</i> (hari ke-22 hingga 28)	Sinyal genetik untuk <i>loop</i> normal	<i>Loop</i> jantung	Dekstrokardia
<i>Atrioventricular canal, endocardial cushions</i> (hari ke-26 hingga 35)	Pembentukan <i>endocardial cushions</i> , proliferasi dan migrasi sel	Pembagian <i>atrioventricular canal</i> ke kanal kanan dan kiri; pembentukan katup mitral dan trikuspid septum interventrikuler	VSD, defek mitral dan trikuspid
<i>Secondary heart field</i> (hari ke-22 hingga 28)	Mesoderm viseral dari ventral faring dan sinyal dari <i>neural crest cells</i>	Pemanjangan dan pemisahan <i>outflow</i> menjadi kanal aorta dan pulmonal	ToF, TGA, atresia pulmonal, stenosis pulmonal
<i>Outflow tract</i> (hari ke-36 hingga 49)	Migrasi <i>neural crest cell</i> , proliferasi	Pembentukan <i>conotruncal cushions</i> dan pembagian <i>outflow</i>	<i>Common truncus arteriosus</i> dan defek <i>outflow</i>
Arkus aorta (hari ke-22 hingga 42)	Migrasi <i>neural crest cell</i> , proliferasi	Pembentukan lengkung aorta menjadi arteri besar	<i>Anomalous right pulmonary artery</i>

Dikutip dari: Sadler²³

2.2. Deteksi Penyakit Jantung Kongenital *In Utero*

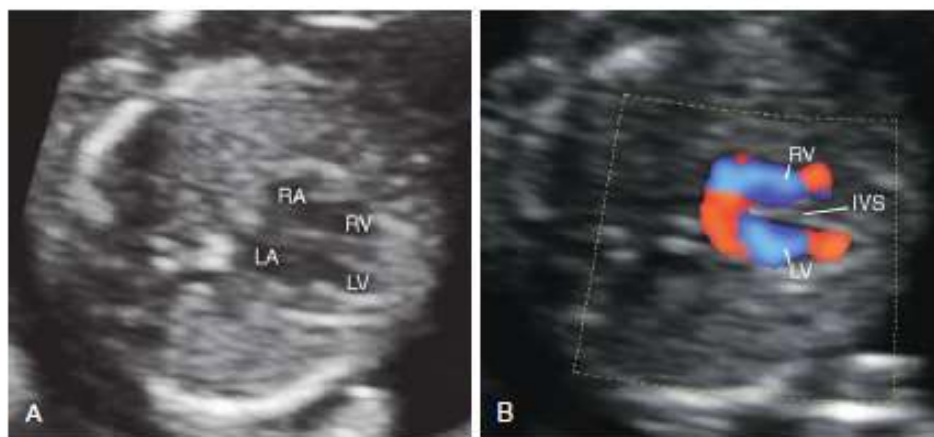
Ultrasonografi digunakan untuk mendeteksi penyakit jantung kongenital pada pemeriksaan antara 18–20 minggu kehamilan.^{6,7} Di Inggris Raya, tingkat deteksi penyakit jantung kongenital hanya sekitar 35%. Di Inggris, 35% penyakit jantung kongenital dapat dideteksi, sementara di Irlandia Utara angka deteksi sebesar 32%. Di Skotlandia, angka deteksi mencapai 36%, sementara di Wales mencapai 52%. Hal ini masih jauh di bawah target skrining penyakit jantung kongenital yang mencapai 60%.⁷

Dalam sebuah skrining skala nasional di Czech oleh Marek J, dkk.⁶ (2011), sepertiga dari seluruh penyakit jantung kongenital dapat dideteksi secara prenatal. Angka deteksi yang didapat mencapai 77,3% untuk *double outlet right ventricle*, 50,6% untuk hipoplasia jantung kiri, 50% untuk anomali Ebstein, 42,9% untuk AVSD, dan 42,5% untuk ventrikel tunggal.

Akan tetapi, deteksi untuk ASD, VSD, dan stenosis pulmonal sangat rendah, mencapai 0,8%, 2,4%, dan 3,2% secara berurutan.⁶

Dalam sebuah penelitian di Brazil, angka deteksi penyakit jantung kongenital mencapai 9,96%. Dari angka ini, 48,1% di antaranya merupakan kasus kompleks (hipoplasia jantung kiri, atresia trikuspid, anomali Ebstein, trunkus arteriosus, dan lain sebagainya), 18,5% merupakan kasus yang signifikan (ToF, VSD besar, displasia trikuspid, stenosis pulmonal besar), 7,4% berupa minor (VSD kecil), dan 26% di antaranya tidak tergolongkan (kardiomiopati, disritmia, dan lain sebagainya).²⁶

Skrining penyakit jantung kongenital dapat dimulai sejak usia kehamilan 11 minggu melalui *4-chamber view*. Selain itu, skrining dapat dilakukan pada trimester kedua untuk *follow-up* defek septum dan defek perkembangan. Sensitivitas deteksi penyakit jantung kongenital dapat mencapai 92% pada minggu ke-13.⁴



Gambar 9. *Four-chamber View* pada Awal Kehamilan. A: *four-chamber view* pada usia 13 minggu. B: *four-chamber view* dengan Doppler pada usia 13 minggu. Dikutip dari: Norton dkk.⁴

Skrining pada trimester kedua bertujuan untuk mendeteksi penyakit jantung kongenital. Skrining umumnya dilakukan pada usia kehamilan 18–22 minggu. Skrining bertujuan untuk menilai detak jantung, ukuran jantung, posisi jantung, keempat ruang jantung, perikardium, atrium, ventrikel, *atrioventricular junction*, dan *ventriculoatrial junction*. Deteksi penyakit

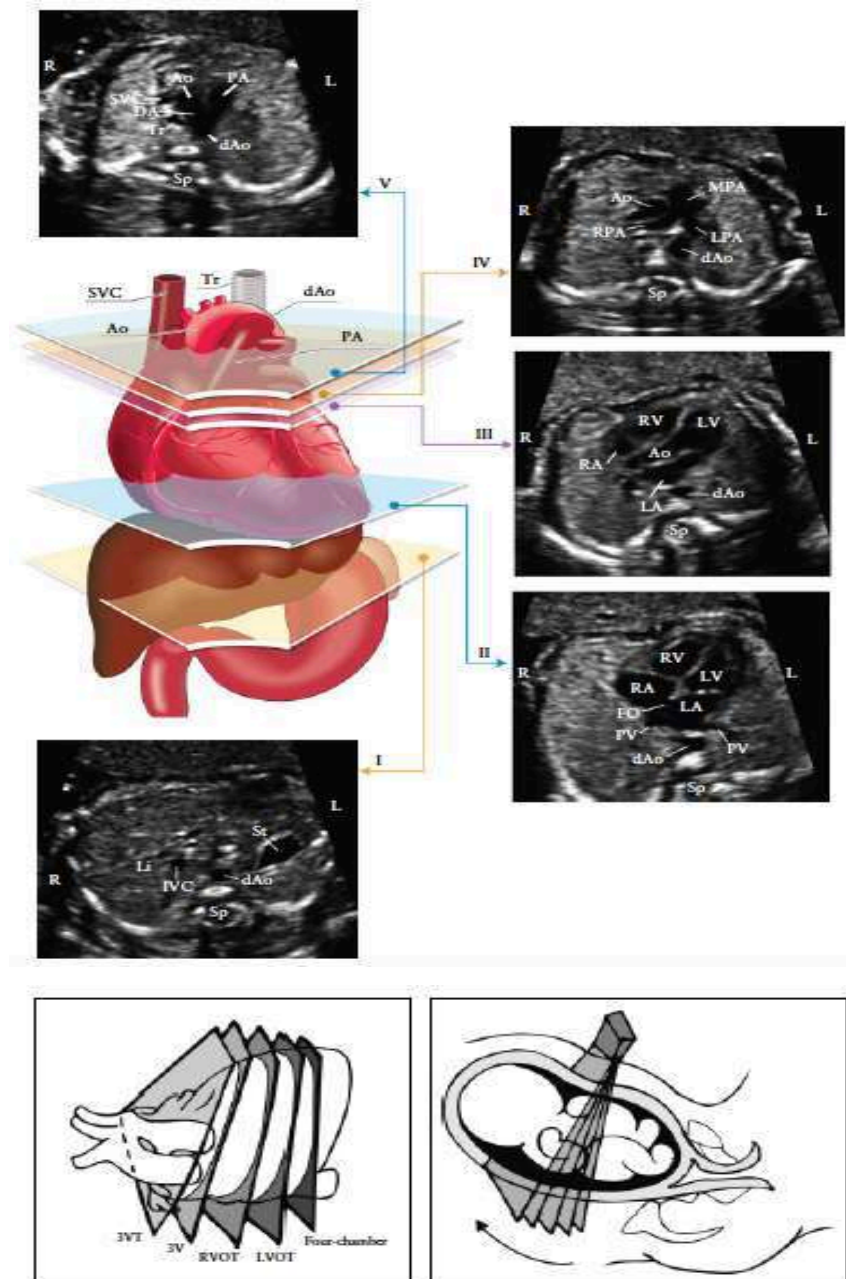
jantung kongenital diperlukan karena berbagai komplikasi klinis yang dapat terjadi segera setelah lahir.⁴

Ekokardiografi Doppler menjadi media diagnostik utama pada pasien kelainan jantung kongenital karena memiliki spesifisitas dan sensitivitas yang cukup baik pada operator terlatih, aman pada janin dan ibu serta bersifat noninvasif.^{5,27} Pemeriksaan ekokardiografi dimulai dari penentuan lokasi jantung, kemudian diikuti dengan pemeriksaan *four-chamber view* dari jantung, *left ventricular outflow tract view*, *right ventricular outflow tract view*, dan *three-vessel view* atau *three-vessel tracheal view*.⁵ Tujuan dari keseluruhan pemeriksaan ini adalah untuk menilai bentuk jantung dan abnormalitas yang mungkin ada.²⁸

Pemeriksaan letak jantung bertujuan untuk menilai orientasi jantung. Pada jantung yang berada pada sisi kanan (*situs inversus*), dapat dicurigai berbagai kelainan jantung lain sehingga pemeriksaan perlu dilakukan dengan lebih seksama. Letak jantung yang abnormal juga dapat disebabkan oleh abnormalitas pada rongga toraks, seperti hernia diafragma atau hipoplasia paru.²⁸ *Four-chamber view* bertujuan untuk melihat letak jantung dan anomali jantung secara keseluruhan, lesi pada jaringan sekitar, ToF, kardiomegali, dan kelainan septum maupun katup.^{5,29} Selain itu, *four-chamber view* juga berguna untuk menilai irama dan detak jantung janin. Bradikardia yang permanen dapat menunjukkan blokade jantung.²⁸

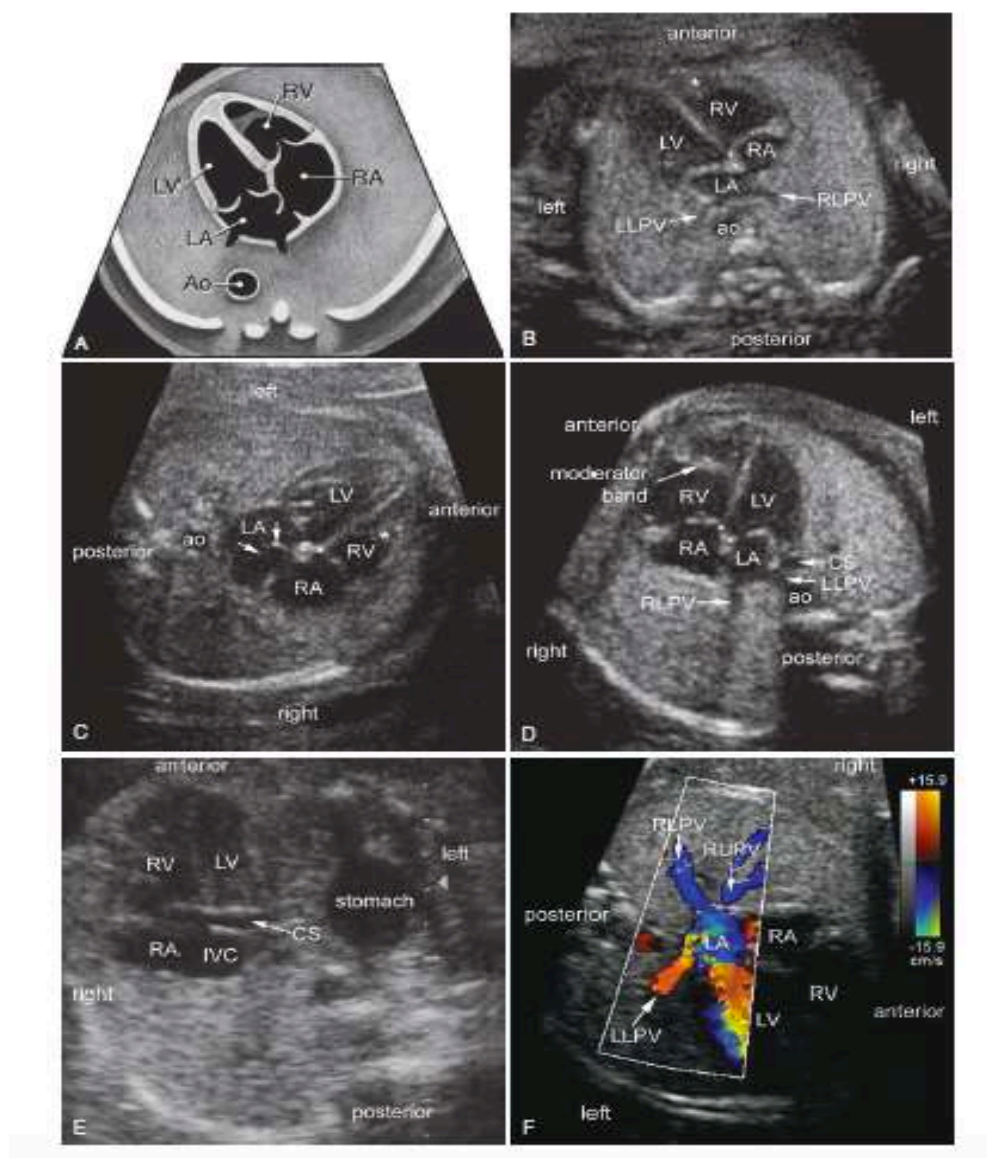
Left ventricular outflow tract view bertujuan untuk mendeteksi kelainan katup, kelainan aorta, dan kelainan septum ventrikel. *Right ventricular outflow tract view* bertujuan untuk menilai *outflow* jantung kanan ke paru, termasuk kelainan katup pulmonal, stenosis pulmonal, dan TGA.^{5,27-29}

Three-vessel view dan *three-vessel tracheal view* bertujuan untuk menilai kelainan jantung kongenital dan mengkonfirmasi temuan dari *four-chamber view*. Selain itu, *three-vessel view* dapat digunakan sebagai pembantu diagnosis kelainan kromosomal yang bersifat sindromik.^{5,27,29}



Gambar 10. Sumbu Utama Skrining Jantung Janin. I: bidang paling kaudal, menunjukkan lambung janin (St), potongan lintang aorta desendens (dAo), tulang belakang (Sp), dan hati janin (Li). II: *four-chamber view* jantung janin, menunjukkan ventrikel kanan dan kiri (RV, LV), atrium (RA, LA), foramen ovale (FO), dan vena pulmonaris di sisi kanan dan kiri aorta desendens. III: *left ventricular outflow tract view*, menunjukkan aorta (Ao), LV, RV, LA, dan RA dan potongan lintang aorta desendens (dAo). IV: posisi lang sedikit lebih sefalad (*right ventricular outflow tract view*) menunjukkan arteri pulmonalis (MPA) dan percabangannya (RPA dan LPA), aorta asendens (Ao), dan aorta desendens (dAo). V: *three vessels tracheal view* menunjukkan vena cava superior (SVC), arteri pulmonaris (PA), *ductus arteriosus* (DA), arkus aorta (Ao-dAo), dan trakea (Tr).
Dikutip dari: ISUOG²⁸

Pemeriksaan lanjutan dapat diindikasikan pada berbagai kondisi. Indikasi maternal meliputi keberadaan antibodi autoimun, riwayat kelainan dalam keluarga, fertilisasi *in vitro*, penyakit metabolik ibu, atau paparan terhadap teratogen. Sementara itu, indikasi dari janin meliputi hasil skrining yang abnormal, riwayat keluarga dengan kelainan jantung bawaan, irama atau denyut jantung abnormal, abnormalitas kromosom, anomali ekstrakardial, hidrops, atau kembar monokorionik.³⁰



Gambar 11. Four-chamber View Trimester Kedua. A: diagram; B-F: gambaran ultrasonografi.
Dikutip dari: Norton dkk.⁴

Tabel 6. Lesi Penyakit Jantung Kongenital dan Gambaran Klinisnya

Lesi	Prevalensi per 10.000 kelahiran hidup	Hipoksemia	Bergantung dengan <i>ductus arteriosus</i>
Defek outflow			
<i>Tetralogy of Fallot</i>	5,1	Sebagian besar	Jarang
<i>Transposition of great arteries</i>	4,0	Semua	Jarang
<i>Double-outlet right ventricle</i>	1,7	Sebagian	Tidak
<i>Truncus arteriosus</i>	1,0	Semua	Tidak
<i>Total anomalous pulmonary venous connection</i>	1,2	Semua	Tidak
<i>Ebstein anomaly</i>	0,6	Sebagian	Sebagian
Defek obstruksi kanan			
Atresia trikuspid	0,5	Semua	Sebagian
Atresia pulmonal, septum intak	0,8	Semua	Semua
Stenosis/atresia pulmonal	6,3	Sebagian	Sebagian
Defek obstruksi kanan			
Hipoplasia jantung kanan	3,3	Semua	Semua
<i>Coarctation of aorta</i>	4,7	Sebagian	Sebagian
Atresia/hipoplasia <i>aortic arch</i>	1,0	Sebagian	Semua
Stenosis katup aorta	1,6	Jarang	Sebagian
Defek jantung lain	12,4	Sebagian	Sebagian

Dikutip dari: Norton dkk.⁴

2.3. Manajemen Penyakit Jantung Kongenital

2.3.1. Patofisiologi

Atrial Septal Defect, VSD, dan PDA merupakan lesi umum yang menyebabkan *shunt* dari kiri ke kanan. Pada ASD, besarnya aliran *shunt* ditentukan dari ukuran defek dan derajat resistensi paru. Pada *shunt* yang kecil, tidak ada pembesaran ruang jantung, sementara *shunt* ukuran besar menyebabkan dilatasi atrium kanan dan ventrikel kanan, murmur mid diastolik pada trikuspid, dan murmur sistolik karena peningkatan aliran darah ke paru.^{31,32}

Shunt pada VSD dan PDA memiliki patofisiologi yang serupa. Derajat *shunt* ditentukan dari ukuran defek dan resistensi vaskuler paru. Karena ada penurunan resistensi vaskuler paru pada usia 6–8 minggu, pasien VSD dengan defek yang besar umumnya baru menunjukkan gejala pada usia ini. Defek yang berukuran kecil tidak menyebabkan pembesaran ruang jantung atau perubahan pada gambaran EKG dan

rontgen toraks, sementara pada defek yang lebih besar terdapat pembesaran atrium kiri dan ventrikel kiri.³¹ Pada PDA, dapat ditemukan pembesaran aorta dan arkus aorta. Seiring peningkatan resistensi vaskuler paru, dapat ditemukan sianosis yang nyata pada tungkai.^{31,32}

2.3.2. Penegakan Diagnosis

Rontgen toraks menjadi pemeriksaan penunjang yang penting. Pemeriksaan ini memungkinkan penilaian kardiomegali dan bentuk jantung yang patognomonis. Selain itu, *rontgen* toraks memungkinkan ukuran penilaian pembuluh darah besar untuk melihat penyakit yang ada.^{31,33}

Ekokardiografi memungkinkan penilaian bentuk jantung, penilaian fungsi jantung melalui ekokardiografi Doppler, dan visualisasi defek secara langsung.³¹ Selain ekokardiografi, MRI memungkinkan rekonstruksi model 3 dimensi dari jantung untuk melihat defek yang ada sehingga perencanaan tindakan operasi dapat berlangsung dengan lebih baik.^{31,33}

Selain itu, kita dapat menilai CVP (*Cardiovascular Profile*). *Cardiovascular Profile* digunakan untuk menilai keparahan klinis dari penyakit jantung kongenital *in utero*. Skor CVP > 7 menunjukkan tidak ada gagal jantung, 6–7 menunjukkan gagal jantung sedang, dan < 6 menunjukkan gagal jantung berat (Tabel 7).⁸

Tabel 7. Kriteria skor CVP

Penilaian	Normal	- 1 poin	- 2 poin
Efusi janin	Efusi tidak ditemukan	Efusi abdominal, pleura, atau perikardial	Edema kulit
Doppler vena	Normal	Aliran balik pada duktus <i>arteriosus</i>	Aliran pulsatil pada vena umbilikal
Ukuran jantung	CTAR < 35%	CTAR antara 35–50%	CTAR > 50%
Fungsi jantung	Normal	TR holosistolik, atau FS ventrikel < 28%	MR atau CAVVR holosistolik, atau pola <i>inflow</i> monofasik
Doppler arteri	Normal	Tidak ada aliran UA akhir diastolik	Aliran UA akhir diastolik terbalik

CAVVR: *common atrioventricular valve regurgitation*; CHD: *congenital heart defect*; CTAR: *cardiothoracic area ratio*; CVP: *cardiovascular profile*; FS: *fractional shortening*; MR: *mitral regurgitation*; TR: *tricuspid regurgitation*; UA: *umbilical artery*.
Dikutip dari: Miyoshi dkk.⁸

2.3.3. Manajemen Penyakit Jantung Kongenital

Berbagai manajemen bedah telah ditemukan untuk gagal jantung. Tabel di bawah menyajikan manajemen yang diperlukan segera pada penyakit jantung kongenital.

Tabel 8. Manajemen Penyakit Jantung Kongenital

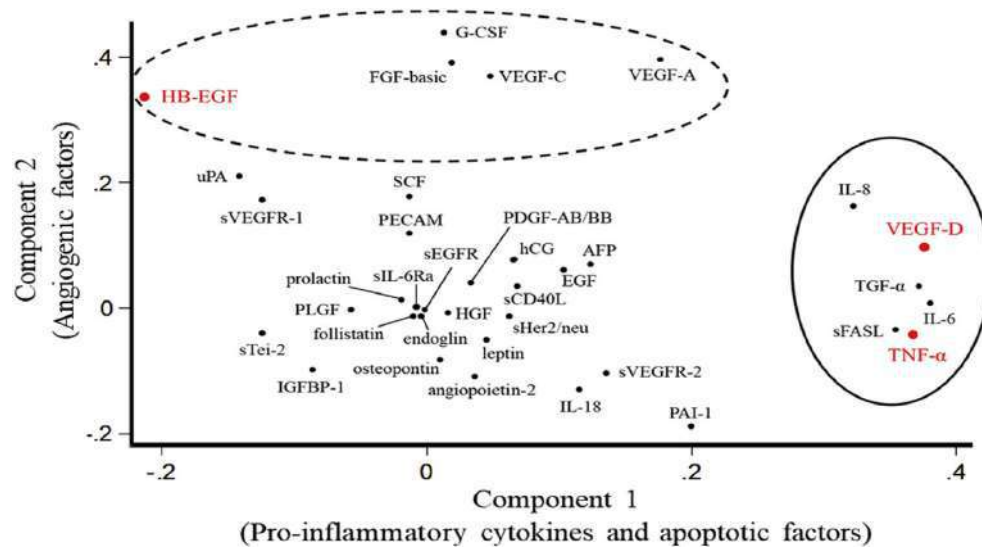
Lesi jantung	Komplikasi potensial	Intervensi potensial
<i>Simple TGA</i>	Asidosis metabolik Hipoksemia berat	<i>Urgent balloon atrial septostomy</i>
<i>Hypoplastic heart syndrome</i> atau stenosis aorta berat	Hipoksemia berat Asidosis metabolik	<i>Urgent balloon atrial septostomy, surgical septostomy</i>
<i>Total anomalous pulmonary venous drainage</i>	Hipoksemia berat	Intervensi bedah segera
<i>Absent pulmonary valve syndrome</i>	Kompresi jalan napas Gagal napas <i>Air trapping</i>	Ventilasi mekanis <i>Plication of pulmonary arteries</i>
<i>Ebstein anomaly</i> berat	Hipoplasia pulmoner Gagal napas Hipoksemia berat Manajemen hidrops	Terapi oksigen Ventilasi mekanis <i>Nitric oxide</i> inhalasi Drainase efusi pleura atau asites
<i>Complete heart block</i>	Gagal jantung Hidrops	Terapi dengan agen kronotropik <i>Heart pacing</i> sementara Drainase efusi pleura atau asites

Dikutip dari: Holst dkk.³⁴

2.4. Biomarker Penyakit Jantung Kongenital

Sejauh ini, beberapa *biomarker* telah ditemukan untuk mendeteksi penyakit jantung kongenital. *Biomarker* yang diketahui meliputi TNF-alfa, VEGF-D, dan HB-EGF. Ketiga *biomarker* tersebut merupakan sitokin proinflamasi yang berkaitan dengan gagal jantung.^{8,9} Terdapat dua komponen: komponen proinflamasi dan komponen angiogenik (Gambar 12).⁸

Dalam sebuah penelitian, nilai titik potong untuk TNF-alfa adalah 68 pg/mL (sensitivitas 50%, spesifisitas 93,4%, nilai prediksi positif 7,6, dan nilai prediksi negatif 0,5). Sementara itu, VEGF-D memiliki nilai titik potong 1156 pg/mL (sensitivitas 50%, spesifisitas 93,4%, nilai prediksi positif 7,6, dan nilai prediksi negatif 0,5). *Biomarker* lain, HB-EGF, memiliki nilai titik potong 90 pg/mL (sensitivitas 83,3%, spesifisitas 83,6%, nilai prediksi positif 5,1, dan nilai prediksi negatif 0,2). Sementara itu, jika ketiga *biomarker* inflamasi tersebut digabungkan, maka nilai sensitivitas yang diperoleh adalah 100%, dengan spesifisitas 80,3%, nilai prediksi positif 5,1, dan nilai prediksi negatif sebesar 0.⁸



Gambar 12. Biomarker yang terlibat dalam penyakit jantung kongenital. Terdapat dua komponen: komponen proinflamasi dan komponen angiogenik. Lingkaran putus-putus menunjukkan FGF-basic, G-CSF, HB-EGF, VEGF-A, dan VEGF-C yang utamanya berperan sebagai faktor angiogenik. Lingkaran utuh menunjukkan IL-8, VEGF-D, TGF-alfa, IL-6, sFASL, dan TNF-alfa yang menjadi komponen proinflamasi. Dikutip dari: Miyoshi T dkk.⁸

Tabel 9. Perbandingan antara AUC dari sitokin maternal dan kombinasinya pada gagal jantung janin

Variabel	Sens.	Spes.	PLR	NLR	PPV	NPV	AUC	IK 95%
TNF-alfa	50,0	93,4	7,63	0,54	42,9	95,0	0,50	0,08–0,92
VEGF-D	50,0	93,4	7,63	0,54	42,9	95,0	0,62	0,30–0,94
HB-EGF	83,8	83,6	5,08	0,20	33,3	98,1	0,82	0,68–0,97
TNF-alfa + VEGF-D	50,0	93,4	7,63	0,54	42,9	95,0	0,62	0,30–0,94
TNF-alfa + HB- EGF	83,3	83,6	5,08	0,20	33,3	98,1	0,83	0,69–0,96
VEGF-D + HB- EGF	83,3	83,6	5,08	0,20	33,3	98,1	0,84	0,70–0,99
TNF-alfa +VEGF- D + HB- EGF	100	80,3	5,08	0,00	33,3	100	0,90	0,81–0,98

Dikutip dari: Miyoshi dkk.⁸

TNF-alfa diketahui mengalami perubahan pada gagal jantung janin *in utero*. TNF-alfa meningkat pada gagal jantung janin diduga karena respons maternal terhadap inflamasi sistemik. Meskipun patogenesisnya belum diketahui secara jelas, diduga bahwa sitokin dari plasenta yang mengalami hidrops dengan kerusakan trofoblas menyebabkan peningkatan vasopermeabilitas. Oleh karena itu, TNF-alfa, VEGF-D, dan HB-EGF berkaitan dengan gagal jantung janin.⁸

Mirror syndrome adalah gambaran edema kulit dan paru pada ibu yang terjadi pada gagal jantung janin *in utero*. Patogenesisnya belum jelas tetapi diduga terjadi akibat efek dari sitokin yang dilepaskan dari hidrops yang disertai kerusakan trofoblas yang meningkatkan permeabilitas vaskular ibu. Selain itu, diketahui bahwa *natriuretic peptides* meningkat pada darah tali pusat dan terkait dengan derajat keparahan gagal jantung janin. Peningkatan ini terjadi akibat peningkatan tekanan vena sentral yang sekunder dari aritmia atau gagal jantung janin yang menyebabkan regurgitasi trikuspid. Oleh karena itu, diduga peningkatan tekanan vena sentral janin menyebabkan kerusakan trofoblas plasenta dan pada gilirannya meningkatkan sitokin proinflamasi yang menyebabkan peningkatan permeabilitas vaskular ibu dan plasenta.⁸

Peningkatan sVEGFR-1 diketahui terjadi pada *mirror syndrome*. Peningkatan sVEGFR-1 menyebabkan aktivasi VEGF dan pada gilirannya menyebabkan disfungsi endotel sistemik. Akan tetapi, tidak seluruh kasus gagal jantung janin meningkatkan VEGF. Meskipun demikian, peningkatan sVEGFR-1 menyebabkan peningkatan sitokin proinflamasi IL-6 dan TNF-alfa maternal. Selain itu, faktor angiogenik VEGF-D dan HB-EGF diketahui terkait dengan gagal jantung janin. Peningkatan faktor angiogenik diketahui terkait dengan kerusakan dan perbaikan jaringan. Diduga, peningkatan sitokin angiogenik terkait dengan kerusakan trofoblas yang menyebabkan inflamasi. Ketidakseimbangan faktor antiangiogenik dan faktor angiogenik terkait dengan gangguan perkembangan jantung. Derajat gagal jantung janin

terkait dengan peningkatan sitokin proinflamasi tetapi peningkatan sitokin proinflamasi tidak terkait dengan abnormalitas anatomis dari jantung janin.⁸

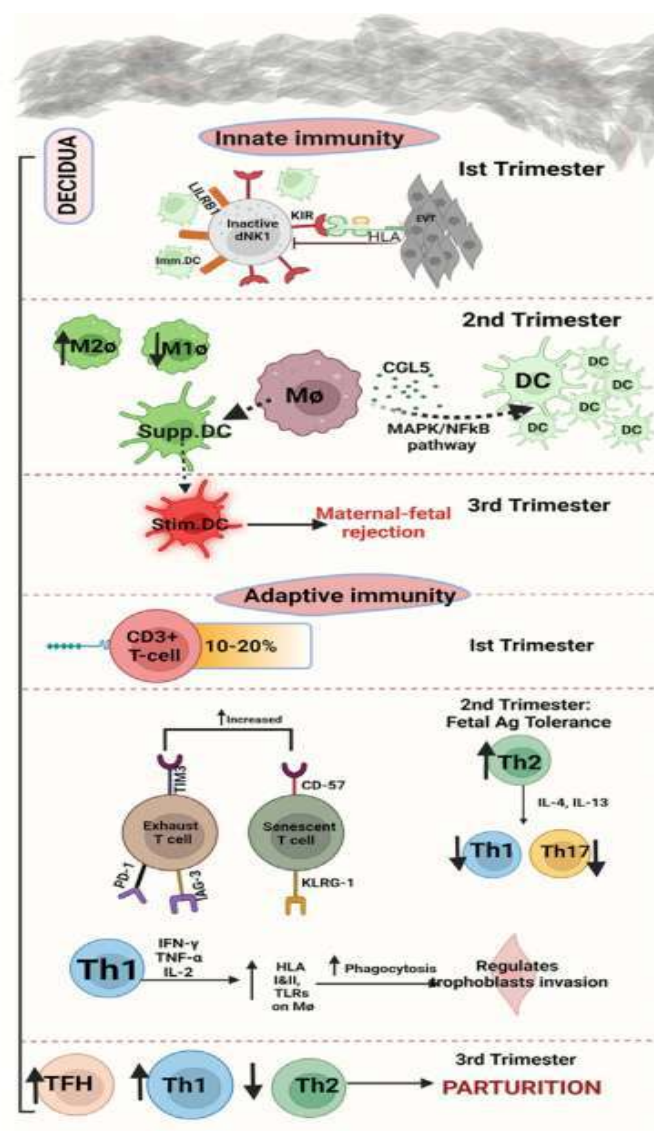
Peningkatan kadar sCD40L maternal terkait dengan aritmia janin jika janin tidak memiliki gagal jantung. Protein sCD40L adalah protein transmembran yang terlepas dari platelet yang teraktivasi dan terlibat dalam aktivasi sel endotel. Ikatan sCD40L terhadap CD40L menyebabkan ekspresi CD62P dan melepaskan isi dari granula yang terlibat dalam rekrutmen dan aktivasi leukosit. Akan tetapi, kadar sCD40L yang tinggi tidak serta-merta terkait dengan respons inflamasi. Oleh karenanya, kaitan antara sCD40L dan respons inflamasi masih belum diketahui pasti. Sejauh ini, kadar sCD40L maternal meningkat pada aritmia janin tanpa penyakit jantung kongenital jika dibandingkan dengan janin dengan kelainan jantung kongenital maupun kontrol. Diduga, aritmia janin tanpa gagal jantung *in utero* menyebabkan kerusakan trofoblas dan mempengaruhi interaksi endotel-platelet.⁸

Diketahui bahwa penyakit jantung kongenital sisi kiri pada janin menyebabkan peningkatan *biomarker* yang terkait dengan *remodeling*. Penyakit jantung kongenital sisi kiri pada janin meningkatkan kadar TGF-beta. Di sisi lain, penyakit jantung kongenital sisi kiri yang memberikan luaran yang buruk menunjukkan gambaran peningkatan *biomarker* yang terkait dengan kompensasi dan proangiogenik, yang terutama terwujud sebagai peningkatan kadar NT-proBNP dan penurunan kadar sFlt1.³⁵

Menurut teori terbaru, terdapat dua jaras apoptotik, yaitu jaras ekstrinsik dan jaras intrinsik. Jaras ekstrinsik melibatkan *death receptor*, sementara jaras intrinsik melibatkan mitokondria. Jaras ekstrinsik diaktivasi melalui ikatan TNF-alfa dengan *death receptor*, yang diikuti *recruitment* protein adaptor dan pro-kaspase, memunculkan *death-inducing signal complex* (DISC). Sementara itu, jaras intrinsik dicetuskan oleh sinyal apoptotik berupa kerusakan DNA dan stres oksidatif, yang menyebabkan pelepasan sitokrom c dari mitokondria ke sitoplasma, yang kemudian mengaktifkan kompleks apoptosis. *Biomarker* TNF-alfa berperan pada embrio karena mencegah lahirnya embrio dengan abnormalitas struktural

melalui sinyal kematian untuk membunuh embrio jika terdapat kerusakan pada embrio, seperti pada malformasi kongenital.³⁶

Selain itu, ikatan antara angiotensin, trombin, dan ET-1 akan mengaktifasi reseptor *Nox1 NADPH oxidase* yang melepaskan *reactive oxygen species*, kalsium, dan PKC yang pada gilirannya mengaktifasi MMP. MMP akan menyebabkan pelepasan HB-EGF yang berikatan dengan EGFR untuk mengaktifasi berbagai sinyal faktor transkripsi.³⁷



Gambar 13. Model Immunologis Tiap Trimester
Dikutip dari: Devvanshi dkk.³⁸

Ventricular Septal Defect (VSD) merupakan penyakit jantung kongenital yang paling umum saat lahir, tidak terjadi hanya *isolated*, tetapi juga sering menjadi bagian dari kelainan jantung yang lebih kompleks. Meskipun beberapa kelainan genomik dan gen tunggal, seperti kromosom delesi 22q11 (Del22q11), delesi 6p (Del6p), *NKX2.5*, mutasi *TBX5*, dan *GATA4*, hanya ditemukan pada beberapa kasus VSD, baik yang *isolated* atau sebagai komponen malformasi jantung kompleks. Sekitar 2–5% etiologi genetik pada sebagian besar kasus ini masih belum diketahui. Sejauh ini, VSD bersifat multigenetik dan multipatogenesis, namun tidak terdapat faktor predileksi yang telah ditemukan.²¹

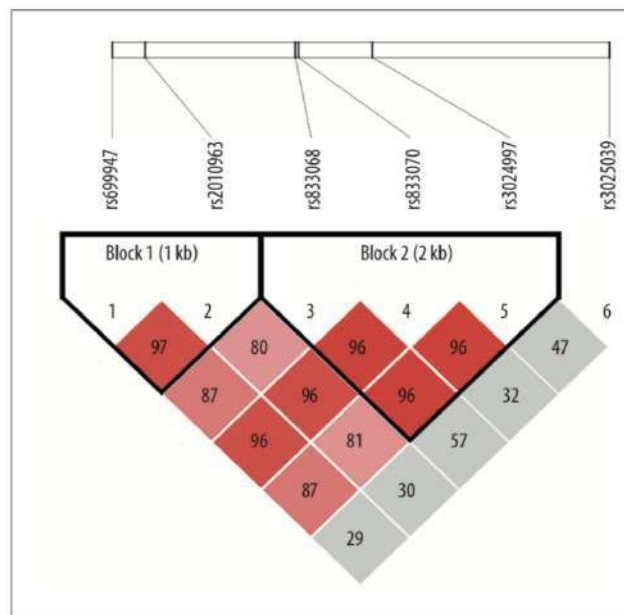
Biomarker VEGF merupakan regulator angiogenik multifungsi yang terlibat dalam angiogenesis, mitogenesis, proliferasi sel epitel dan kelangsungan hidup sel endotel. Ekspresi VEGF terdisregulasi telah terlibat dalam patogenesis sejumlah penyakit. VEGF juga memainkan peran penting dalam perkembangan embrionik jantung, meski fungsi rinci VEGF masih belum jelas saat ini. Studi sebelumnya di model hewan telah mengungkapkan dua kemungkinan mekanisme disregulasi VEGF yang menyebabkan VSD.³⁹

Beberapa studi menyatakan ekspresi VEGF yang berubah, yang mengarah ke salah satunya di atas atau di bawah produksi VEGF, dapat mengganggu perkembangan *cushion* endokardium dan berkontribusi terhadap defek septum dan katup. Sementara itu, VEGF, sebagai pengubah, berinteraksi dengan gen *TBX1* menjadi memediasi pola aparatus faring, termasuk aliran keluar perkembangan septum, kelainan yang mengakibatkan defek jantung mirip sindrom Del22q11.12.³⁹

Studi asosiasi genetik telah mengidentifikasi beberapa *single nucleotide polymorphism* (SNP) yang berhubungan dengan variasi dalam produksi protein VEGF. Tiga di antaranya, C2578A, G1154A, dan G634C (atau G405C) telah dilaporkan memberikan peningkatan risiko *Tetralogy of Fallot* (TOF) dan kelainan jantung valvuloseptal. Dua SNP (posisi 2578 dan 1154) berada di promotor VEGF yang terkait dengan situs awal transkripsi VEGF, 15 dan satu SNP (posisi -634) di 50-UTR yang mempengaruhi VEGF

ekspresi pada tingkat transkripsi dan translasi.⁴⁰ Secara keseluruhan, hasil ini menunjukkan adanya keterlibatan VEGF dalam pengembangan *endocardial cushion* dan septum *outflow tract*. Gangguan penyusunan dari tiga komponen septum (septum *outflow tract*, septum ventrikel, dan *endocardial cushion* jaringan atrioventrikuler) dapat menyebabkan VSD di daerah perimembran. Studi sebelumnya menunjukkan bahwa VSD perimembran dapat terjadi sebagai salah satu manifestasi klinis sindrom Del22q11. Oleh karena itu, dapat diduga bahwa disregulasi VEGF mungkin berkontribusi pada proses patologis VSD.³⁹

Eksresi VEGF berubah secara dinamis selama perkembangan jantung dan terlibat dalam sistem sinyal yang mempengaruhi pola pembentukan pembuluh darah. Pada tikus, ekspresi VEGF yang meningkat menyebabkan abnormalitas perkembangan jantung.⁴¹ Pada manusia, ditemukan peningkatan ekspresi mRNA VEGF pada janin dengan penyakit jantung kongenital. VEGF diperlukan dalam aktivasi, proliferasi, dan *remodeling* dari *cushion cells* menjadi katup jantung. Kesalahan dalam sistem sinyal selama fase embriogenesis berperan dalam penyakit jantung kongenital.²¹



Gambar 14. Analisis *Linkage Disequilibrium* (LD) dari SNPs. [-2578C>A (rs699947), -634C>G (rs2010963), dan +936C>T (rs3025039)] pada gen VEGF. Nilai dalam kotak adalah LD di antara penanda tunggal. Dikutip dari: Li dkk.⁴²

Pada model hewan dari penyakit jantung kongenital, ditemukan bahwa terjadi angiogenesis yang abnormal pada penyakit jantung kongenital. Ekspresi VEGF-A berperan dalam pembentukan pembuluh darah. Terjadi peningkatan sebanyak dua hingga tiga kali lipat ekspresi VEGF-A pada penyakit jantung kongenital.⁴²

Vascular Endothelial Growth Factor termasuk dalam subfamili dari faktor pertumbuhan yang diturunkan trombosit dan merupakan mitogen spesifik sel endotel yang menonjol dan pemicu permeabilitas vaskular, dan merupakan molekul persinyalan penting yang terlibat dalam vaskulogenesis dan angiogenesis. Dalam jaringan angiogenik, VEGF sejauh ini merupakan karakteristik terbaik dan telah terlibat dalam patogenesis penyakit arteri koroner dan dalam komplikasinya, infark miokard akut. Sebagai sitokin multifungsi, VEGF memberikan berbagai efek biologis penting pada endotel vaskular.⁴³

Vascular Endothelial Growth Factor menginduksi angiogenesis dalam berbagai kondisi fisiologis dan patologis, seperti embriogenesis normal, angiogenesis kompensasi, penyembuhan luka, dan pertumbuhan tumor serta metastasis. Hipoksia mengatur ekspresi gen VEGF, yang memiliki implikasi fisiologis yang luar biasa untuk berbagai macam kondisi patologis pada manusia. Kadar VEGF serum yang memadai sangat penting untuk perkembangan jantung, dan perubahan dalam kadar VEGF dapat menyebabkan cacat perkembangan kardiovaskular. Dalam konteks ini, tingkat VEGF yang diatur ke atas, selama perkembangan saluran keluar ventrikel kanan, mengakibatkan perkembangan abnormal dari kedua bantalan dan struktur miokardium.⁴³

Gen VEGF terletak pada kromosom 6p21.3 dan terdiri dari 8 ekson dan 7 intron. Penelitian sebelumnya telah menunjukkan bahwa ada 5 polimorfisme genetik umum yang terlibat dalam berbagai penyakit manusia: -2578C>A (rs699947), -460T>C (rs833061), -634G>C (rs2010963), +405>G (rs2010963), dan + 936C>T (rs3025039). Terdapat korelasi genotipe VEGF 634CC dengan produksi VEGF yang lebih tinggi konsisten dengan

asosiasi genetik dari alel 634C.⁴⁰ Polimorfisme gen VEGF -2549 (rs3034659) telah dilaporkan terkait dengan variasi konsentrasi plasma VEGF dan dengan kerentanan terhadap gangguan, seperti retinopati diabetik, nefropati diabetik, dan penyakit kardiovaskular.⁴⁰

HB-EGF adalah salah satu ligan dari reseptor EGF (EGFR). Tikus yang memiliki mutasi HB-EGF menunjukkan abnormalitas katup aorta dan perkembangan ventrikel dan penurunan kesintasan.³⁷

Tabel 10. Hubungan Gen Kandidat AVSD dengan VEGF-A

Gen	Kaitan
<i>COL6A1</i>	Ekspresi bersifat responsif terhadap VEGF-A
<i>COL6A2</i>	Ekspresi bersifat responsif terhadap VEGF-A
<i>CRELD1</i>	Memodulasi respons selular terhadap VEGF-A
<i>FBLN2</i>	<i>Downregulation</i> VEGF-A
<i>FRZB</i>	Regulator <i>upstream</i> dari ekspresi VEGF-A
<i>GATA5</i>	Regulasi transkripsi dari ekspresi VEGF-A

Dikutip dari: Ackerman C dkk.³⁹

Terdapat beberapa *biomarker* lain yang potensial sebagai prediktor penyakit jantung kongenital pada urin. Kadar glutarat, kolin, metionin, format, dan aminobutirat pada urin memiliki AUC 0,815 (IK 95% 0,711–0,919), dengan sensitivitas sebesar 80,6% dan spesifisitas sebesar 78% pada salah satu penelitian. Kombinasi dari *four-chamber view*, histamin, kolin, glukosa, format, metionin, dan karnitin memiliki AUC 0,894 (IK 95% 0,814–0,973) dengan sensitivitas 83,8% dan spesifisitas 87,8% untuk penyakit jantung kongenital berdasarkan model penelitian tersebut. Oleh karena itu, deteksi metabolit tersebut di urin dapat menjadi salah satu prediktor penyakit jantung kongenital pada janin.⁴⁵

Faktor yang paling berperan sebagai prediktor penyakit jantung kongenital adalah peningkatan kadar metionin karena metionin terlibat dalam jalur metabolisme folat yang diketahui berperan penting dalam penyakit jantung kongenital. Metionin diaktivasi menjadi *5-adenosylmethionine*, yang akan dikonversi menjadi *S-adenosylhomocysteine* yang berperan dalam metilasi gen dalam organogenesis, diferensiasi sel, dan apoptosis. Oleh

karena PJK disebabkan oleh disfungsi selama organogenesis, metabolisme folat yang terganggu menjadi prediktor yang baik untuk PJK. Selain itu, diketahui bahwa suplementasi folat selama kehamilan menurunkan risiko PJK.⁴⁵

Tabel 11. Mutasi Genetik dan Fenotipe

Gen	Lokasi	Kelainan jantung
<i>ALK2</i>	2q23-24	ASD, MVP
<i>BMPR2</i>	2q33	AVSD, ASD, PDA, PAPVR + PAH
<i>CFC1</i>	2q21.1	Heterotaksi, TGA, DORV, <i>common AV canal</i> , hipoplasia AA, atresia pulmonal, DIRV
<i>Cited2</i>	6q23.3	TOF, VSD, ASD, TAPVR, obstruksi RVOT
<i>CRELD1</i>	22p13	AVSD, <i>cleft mitral valve</i> , ASD, heterotaksi
<i>Elastin</i>	7q11.2	AoS supravulvar
<i>FOG2</i>	8q23	TOF
<i>GATA4</i>	8p23.1-p22	ASD, AVSD, penebalan katup pulmonal, insufisiensi katup jantung
<i>JAG1</i>	20p12	TOF, VSD dengan dekstroposis aorta, PPS
<i>KRAS</i>	12p12.1	AS, VSD, PS valvular, HCM, HOCM, MVP, TVP, LVH
<i>MYH6</i>	14q12	ASD
<i>NKx2.5</i>	5q34	ASD, VSD, TOF, AoS, atresia pulmonal, anomali mitral, gangguan konduksi
<i>NKx2.6</i>	8p21	TA
<i>NOTCH1</i>	9q34.3	Katup aorta bikuspid, stenosis katup mitral, TOF, VSD
<i>PROSIT240</i>	12q24	TGA
<i>TBX1</i>	22q11.2	TA, anomali arkus aorta
<i>TBX5</i>	12q24.1	ASD, AVSD
<i>Zic3</i>	Xq26.2	TGA, DORV, ASD, AVSD

Dikutip dari: Joziase IC, dkk.⁴⁴

Disregulasi lipid diketahui terlibat dalam PJK. Faktor utama dari gangguan metabolisme lipid yang terlibat dalam PJK adalah gangguan biosintesis fosfolipid, fosfatidilkolin, fosfatidiletanolamin, dan asam lemak. Gangguan metabolisme fosfolipid berperan penting karena fosfolipid adalah penentu utama keutuhan membran sel. Selain itu, fosfolipid juga terlibat dalam berbagai reaksi biokimia yang penting. Sintesis fosfatidilkolin yang terganggu menyebabkan gangguan integritas miosit yang meningkatkan kerentanan terhadap regangan mekanis dan apoptosis. Fosfatidiletanolamin berperan penting dalam fungsi selular, termasuk fusi membran, integrasi protein ke membran, dan fungsi respirasi mitokondria.⁴⁵

Secara histologis, janin dengan kelainan jantung kongenital lebih umum menunjukkan gambaran gangguan pertukaran nutrisi di plasenta. Pada kasus HLHS, dapat ditemukan deposit fibrin, hipoplasia vili distal, penurunan luasan vaskular, dan penurunan jumlah membran vaskulosinsial. Pada kelompok lain PJK, dapat ditemukan trombosis plasenta, infark plasenta, korioangiosis, infark, dan hambatan maturasi vili.⁴⁶

Biomarker angiogenik, seperti *placental growth factor* (PlGF) dan *pregnancy-associated plasma protein A* (PAPP-A) diproduksi di trofoblas plasenta. Perubahan produksi *biomarker* angiogenik pada PJK dapat mempengaruhi jaras vaskular plasenta. Kadar PlGF dan PAPP-A yang lebih rendah ditemukan di serum ibu dengan janin yang menderita PJK. *Biomarker* antiangiogenik, seperti sFlt-1 dan sEng, lebih banyak ditemukan pada serum ibu dengan PJK dan pada darah umbilikus bayi dengan penyakit jantung kongenital. Gangguan ekspresi faktor angiogenik dan antiangiogenik menunjukkan terjadinya disfungsi plasenta dan terganggunya perfusi plasenta yang dapat menjelaskan rendahnya berat badan lahir dan berat plasenta bayi dengan PJK.⁴⁶

Perubahan ekspresi mRNA dan gen yang terkait dengan perkembangan dan fungsi jantung dapat ditemukan pada jaringan plasenta dan serum ibu dari janin dengan PJK. Banyak gen yang terganggu yang berperan penting dalam fungsi intraseluler dan ekstraseluler. Perubahan ekspresi gen yang ada terkait dengan perkembangan trofoblas, plasenta, dan janin. Hal ini menunjukkan kaitan antara ekspresi gen plasenta, PJK, dan fungsi kongenital. Pada plasenta janin dengan PJK, ditemukan perubahan ekspresi dan mutasi gen yang berperan dalam angiogenesis plasenta.⁴⁶

Hipoksia dan penurunan perfusi organ pada PJK dapat mempengaruhi perkembangan otak karena otak sangat terpengaruh oleh hipoksia. Pada janin dengan PJK, dapat ditemui gangguan perkembangan otak dan disregulasi angiogenesis. Selain itu, cedera otak pascalahir (seperti cedera *substantia alba*, perdarahan intraserebral, perdarahan intraventrikular, dan perdarahan subdural) lebih umum ditemukan pada bayi dengan kelainan jantung

kongenital yang disertai dengan abnormalitas histologi plasenta. Oleh karena itu, PJK, perkembangan plasenta yang abnormal, gangguan angiogenesis, dan perkembangan otak janin sangat saling terkait.⁴⁶

Hambatan perkembangan plasenta juga sangat terkait dengan peningkatan kerentanan resistensi insulin di masa dewasa. Perkembangan plasenta yang abnormal terkait dengan hambatan perkembangan janin dan berat badan lahir rendah, yang kemudian di masa dewasa sangat terkait dengan diabetes, obesitas, hipertensi, dan penyakit jantung koroner. Oleh karena PJK terkait dengan perkembangan plasenta yang abnormal, janin dengan PJK mungkin lebih rentan terhadap penyakit metabolik di masa dewasa.⁴⁶

Pada pemeriksaan metabolit yang didapat dari amniosentesis, asam urat menjadi metabolit yang memiliki perbedaan yang mencolok pada kelompok PJK jika dibandingkan dengan kontrol. Kadar asam urat cairan amnion memiliki kemampuan prediksi yang sedang. Peningkatan kadar asam urat cairan amnion berkaitan erat dengan PJK janin (OR 7,69; IK 95% 1,18–50,13). Meskipun demikian, pemeriksaan ini invasif dan sebaiknya hanya dilakukan jika terdapat indikasi lain untuk amniosintesis.⁴⁷

Asam urat berperan penting dalam PJK. Asam urat merupakan metabolit akhir dari metabolisme purin. Asam urat dapat meningkatkan diferensiasi jantung dari sel punca. Selain itu, asam urat adalah faktor risiko penyakit kardiovaskular dan gagal jantung. Li dkk. menemukan bahwa kadar asam urat pada cairan amnion trimester kedua meningkat secara bermakna pada janin dengan kelainan jantung kongenital. Di satu sisi, asam urat membantu perkembangan jantung, tetapi di sisi lain asam urat dapat merusak jaringan jantung.⁴⁷

2.5. Pembentukan Katup Atrioventrikular

Selama perkembangan embrionik, katup atrioventrikular tampak pada usia kehamilan sekitar hari ke-22, setelah terjadinya *looping* jantung. Bantalan jantung merupakan proses yang dicirikan oleh *epithelial-*

mesenchymal transdifferentiation (EMT). Selama EMT, subset dari sel endotel yang berada di atas tempat katup masa depan ditentukan untuk delaminasi, diferensiasi dan migrasi ke dalam jeli jantung (matriks ekstraseluler, di antara endokardium dan miokardium. Pada hari ke-40 (E12.5), EMT mereda dan bantalan mulai menipis dan membentuk struktur katup yang matang.²³

2.5.1. Protein Matriks Ekstraseluler

Asam hialuronat (*hyaluronic acid/HA*) disintesis oleh sintase asam hialuronat (Has). Manusia memiliki tiga gen Has: *Has1*, *Has2*, dan *Has3*. Hanya *Has2* yang telah diidentifikasi berperan penting dalam sintesis HA selama perkembangan jantung, terutama dalam pembentukan bantalan atrioventrikular. Mutasi pada gen ini mematikan di E9.5 dan tikus nol menunjukkan edema perikardium, pertumbuhan pembuluh darah yang tidak teratur dan tidak adanya jeli jantung, dengan fenotipe terakhir ini kemungkinan bertanggung jawab atas kurangnya bantalan endokardium yang dapat diamati.⁴⁴

Asam hialuronat dapat mengaktifkan reseptor ErbB2/ErbB3 (faktor pertumbuhan epidermal) secara tidak langsung melalui heterodimerisasi, yang pada gilirannya mengaktifkan jalur Ras. Tikus yang kekurangan ErbB2 memiliki kelainan jantung yang parah, meskipun saat ini tidak jelas apakah fenotipe jantung ini dimediasi oleh HA atau oleh HB-EGF. Jalur Ras penting dalam kaskade persinyalan formasi bantalan atrioventrikular dan dapat langsung memulai EMT.⁴⁴

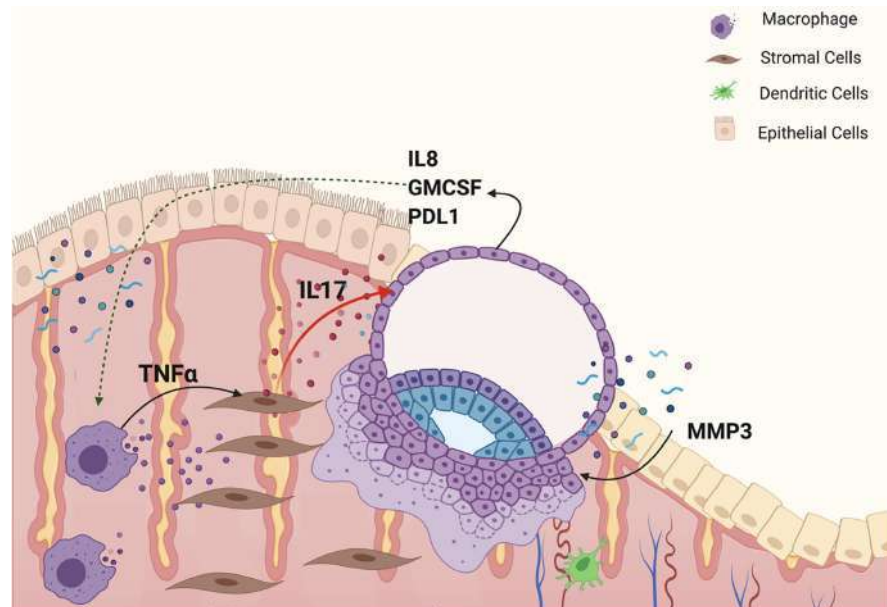
2.5.2. Faktor Pertumbuhan

Heparin-Binding Epidermal Growth Factor (HB-EGF) adalah ligan yang disintesis sebagai protein trans-membran tipe I (proHB-EGF). *Biomarker* HB-EGF diperlukan untuk sejumlah proses fisiologis dan patologis seperti hipertrofi jantung dan penyembuhan luka. HB-EGF mengaktifkan beberapa reseptor, baik secara langsung (*Epidermal*

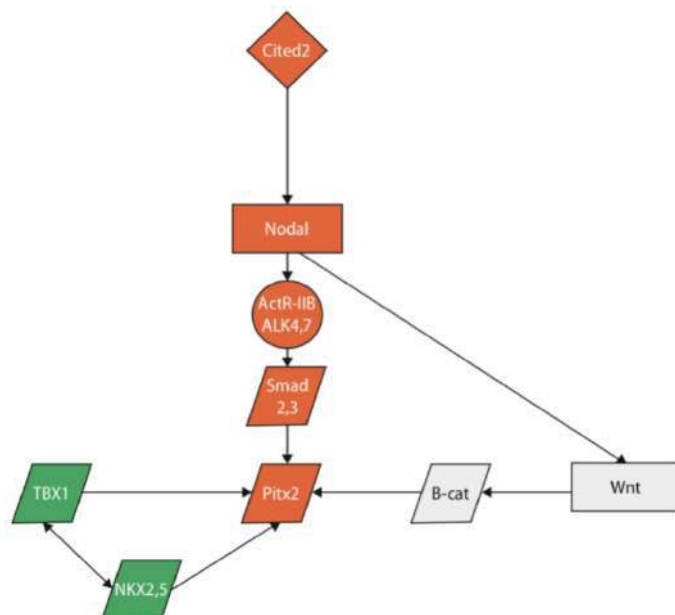
Growth Factor Receptor [EGFR / ErbB1 / HER1] dan ErbB4 / HER4) atau secara tidak langsung, dengan heterodimerisasi (ErbB2 dan ErbB3). HB-EGF menyebabkan tikus mengalami gagal jantung parah yang disebabkan oleh fungsi jantung yang berkurang, ruang ventrikel yang membesar, dan katup jantung yang membesar. Menariknya, tikus yang tidak memiliki reseptor faktor pertumbuhan epidermal (EGFR) dan penghapusan ErbB2 khusus jantung memiliki kelainan jantung yang serupa. Hasil ini menyiratkan bahwa persinyalan yang dimediasi HB-EGF oleh ErbB2 dan EGFR sangat penting untuk perkembangan jantung. Selain itu, reseptor EGF lainnya (ErbB3 dan ErbB4) telah terbukti penting untuk morfogenesis jantung karena tikus yang kekurangan ErbB3 menunjukkan malformasi katup jantung dan tikus nol ErbB4 mati lebih awal dalam uterus karena trabekularisasi ventrikel yang abnormal.⁴⁴

2.5.3. Sinyal *Wingless type* (Wnt)

Jalur Wnt non-kanonik berfungsi secara independen dari β -katenin dan belum terbukti sama pentingnya dalam perkembangan katup jantung. Persinyalan Wnt non-kanonik diperlukan untuk adhesi sel yang dimediasi kaderin pada miosit jantung neonatus dan pengembangan yang tepat dari saluran keluar proksimal. Telah disarankan bahwa Wnt non-kanonik juga berkontribusi pada penghambatan persinyalan β -katenin.⁴⁴



Gambar 15. Model inflamasi selama implantasi. Makrofag M1 menyekresikan TNF-alfa yang berikatan dengan reseptor TNFR1 di hESC dan meningkatkan ekspresi sitokin proinflamasi IL-17 yang bekerja pada trofoblas untuk meningkatkan kemampuan adhesi, migrasi, dan invasi jaringan endometrium. Dikutip dari: You dkk.⁴⁸



Gambar 16. Interaksi Nodal dan Jalur Wnt di jalur Cited2/Pitx2 (oranye). Dalam gambar hijau (jalur umum), terdapat protein sinyal genetik bersama (faktor transkripsi). Di jalur Wnt (abu-abu), ligan digambarkan berbentuk persegi panjang. Lingkaran menandakan reseptor. Jajaran genjang merupakan faktor transkripsi. Ketupat adalah beragam jenis faktor. B-Cat: b-katenin. Nama yang umum digunakan: ALK4/ActR-IB.

Dikutip dari: Joziase IC, dkk.⁴⁴

2.6. *Neural Learning* untuk Deteksi Kelainan Jantung Kongenital

Teknologi kedokteran berkembang sangat pesat seiring dengan perkembangan teknologi komputer. *Artificial intelligence* sendiri, menurut John McCarthy pada tahun 1955, adalah kemampuan mesin untuk mempelajari dan menampilkan kepintaran mesin yang menyerupai kepintaran hewan atau manusia. Metode AI dapat digunakan untuk pengembangan diagnosis kelainan jantung kongenital *in utero* sehingga dapat meningkatkan akurasi terapi dan memperbaiki kecepatan terapi. Pada kelainan jantung kongenital, AI akan melaksanakan pembelajaran dari masukan berupa gambaran bentuk jantung normal sehingga pola dari bentuk jantung normal akan didapatkan. Dengan demikian, kecerdasan buatan melalui *machine learning* mampu mempelajari informasi yang diperoleh, mengolah data yang ada, mengambil keputusan berdasarkan informasi yang ada, dan mempelajari keputusan tersebut sehingga meningkatkan akurasi pengolahan data pada proses selanjutnya. Dengan demikian, pengambilan keputusan dapat terjadi secara efektif dan efisien seiring waktu dan seiring banyaknya masukan yang ada sehingga mampu mengurangi kesalahan diagnosis, yang efeknya secara keseluruhan akan menekan mortalitas dan morbiditas pasien.⁴⁹

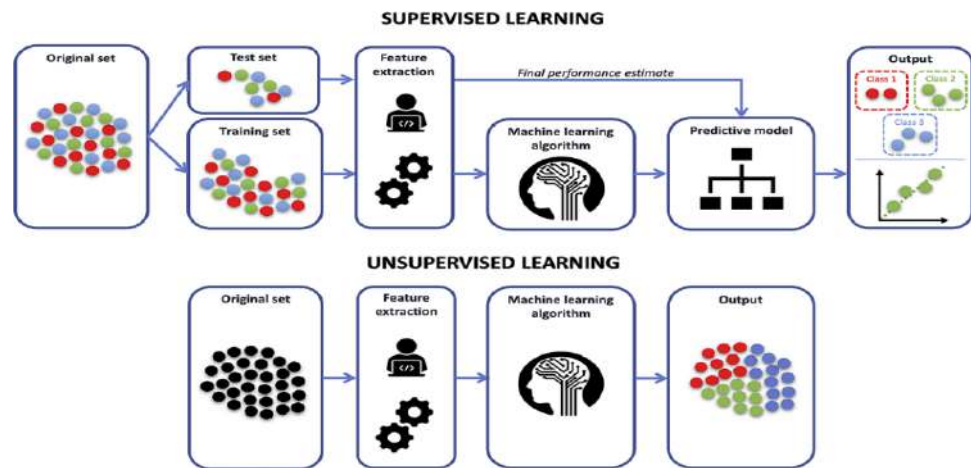
Salah satu manfaat AI yang paling umum dalam perawatan kesehatan adalah *computer-aided diagnosis* (CAD) yang telah digunakan dalam diagnosis kanker prostat, kanker payudara, dan pencitraan jantung.⁵⁰⁻⁵² *Machine learning* adalah suatu metode pemodelan komputer yang mengajarkan kepada komputer untuk melakukan suatu tugas dengan tujuan tertentu tanpa secara eksplisit memberikan perintah kepada komputer untuk melakukan tugas tersebut.⁵² Metode AI dapat digunakan untuk mengembangkan dan mengimplementasikan protokol pencitraan sehingga dapat mempersingkat waktu pencitraan dan mengurangi biaya.¹¹ *Computer-aided diagnosis* juga menjadi alat dalam membantu dokter membuat keputusan tentang protokol yang diterapkan dalam perawatan pasien tertentu.⁵³ *Artificial intelligence* membantu para dokter spesialis dalam

bidang diagnosis, prediksi risiko, terapi terbaik, dan mempercepat *workflow* pada suatu sistem kesehatan. Metode AI menjanjikan terapi dan prognosis yang lebih akurat.⁵⁴

Penggunaan *neural network learning* sangat membantu akurasi USG obstetri. Penggunaan perangkat komputer menunjukkan akurasi setara jika dibandingkan dengan akurasi dari skrining USG yang dilakukan oleh dokter terlatih. Analisis ekokardiografi secara otomatis dapat meningkatkan akurasi pengenalan struktur jantung dan mampu mengenali berbagai gambaran bentuk jantung yang ada.^{12,13,55}

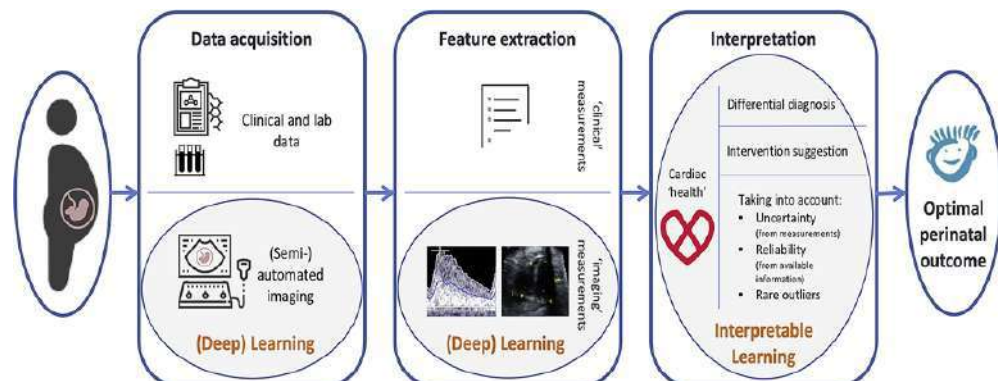
Neural network learning dapat dimanfaatkan untuk mendeteksi penyakit jantung kongenital. Dalam sebuah penelitian menggunakan *deep network learning*, sensitivitas komputer untuk mendiagnosis TOF mencapai 75% dan memiliki spesifisitas 76%; perangkat yang sama memiliki sensitivitas 100% dan spesifisitas 90% untuk diagnosis HLHS.⁵⁶

Pada umumnya, algoritma *machine learning* terbagi ke dalam dua pendekatan: *unsupervised* dan *supervised*. Algoritma *machine learning* berupa *deep learning* adalah suatu bentuk khusus *machine learning* yang menggunakan struktur berlapis dari *artificial neural network* untuk mengolah data yang tidak terstruktur. *Unsupervised learning* melakukan pembelajaran melalui contoh yang telah ada dan diharapkan mampu mengenali pola atau kesamaan yang ada dalam berbagai data. Sementara itu, *supervised learning* memerlukan tujuan *ground truth* yang telah disiapkan sebelumnya dan algoritma yang ada dapat dioptimalkan selama pelatihan *machine learning*. Oleh sebab itu, *supervised learning* umum digunakan saat tujuan akhir pengolahan data telah diketahui, sementara *unsupervised learning* bertujuan untuk mengeksplorasi data dan tujuan akhirnya mengikuti analisis dari data yang telah didapatkan.⁵⁷



Gambar 17. Alur Diagram *Unsupervised* dan *Supervised Learning*
Dikutip dari: Garcia-Canadilla dkk.⁵¹

Model *neural networks* terbagi menjadi *convolutional neural networks*, *fully convolutional neural networks*, *recurrent neural networks*, *autoencoders*, *generative adversarial networks*, dan *advanced building blocks for improved segmentation*. Pelatihan *neural networks* memerlukan dataset yang mengandung gambar dan label yang dapat digunakan untuk pelatihan dan uji coba, *optimizer*, dan fungsi *loss* untuk memperbarui parameter model dan mempertimbangkan kesalahan prediksi *network* selama pelatihan, sekaligus memberikan sinyal bagi *optimizer* untuk memperbaiki parameter *network*.⁵⁷



Gambar 18. Proses *Machine Learning* pada Kelainan Jantung Kongenital. Dalam jangka pendek, *machine learning* mampu membantu operator mengenali gambaran jantung fetus secara cepat sehingga meningkatkan kualitas dan pemahaman data. *Machine learning* dapat digunakan untuk mengekstrak poin-poin penting dari data sehingga meningkatkan standarisasi dan efisiensi.
Dikutip dari: Garcia-Canadilla dkk.⁵¹

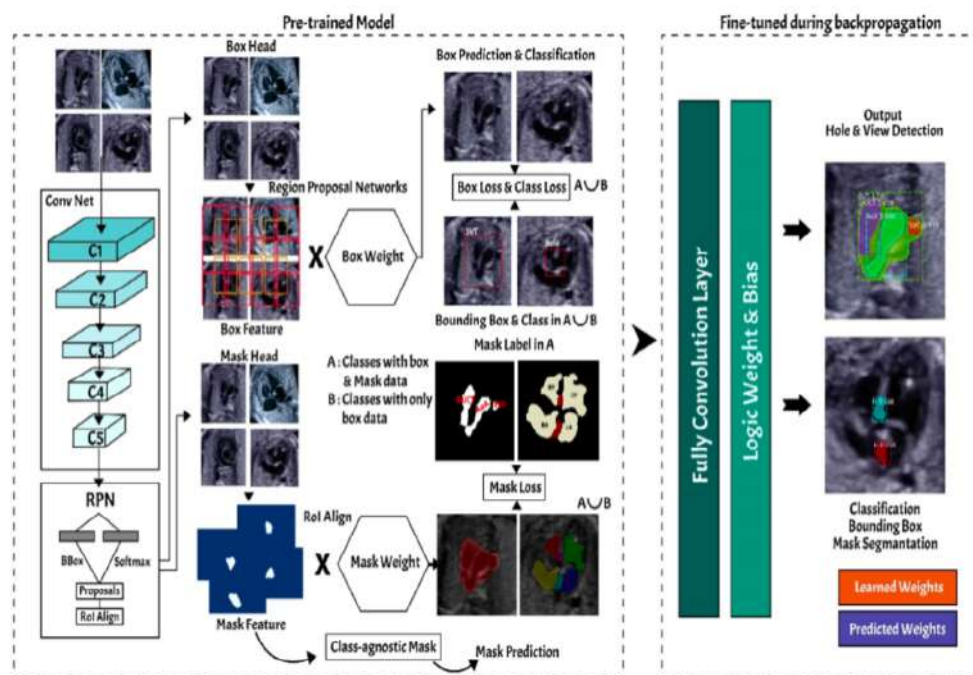
Machine learning dalam bentuk *supervised learning* dapat digunakan untuk mengidentifikasi pandangan jantung fetus, melakukan segmentasi dan pengukuran struktur jantung, dan membedakan bentuk jantung normal dari bentuk jantung abnormal. Dalam sebuah penelitian, hasil terbaik didapatkan dari pembedaan HLHS dan jantung normal, dengan sensitivitas mencapai 100% dan spesifisitas 90%. Akan tetapi, masih diperlukan lebih banyak data untuk memvalidasi temuan ini.⁵¹

Convolutional neural networks (CNN) menjadi jenis *deep neural network* yang paling umum untuk analisis gambar dan terdiri dari *input layer*, *output layer*, dan beberapa *stack* dari *functional layer* yang mengubah input menjadi output dalam bentuk khusus. *Fully convolutional neural networks* (FCN) merupakan suatu bentuk khusus CNN yang tidak memiliki *layer* yang terhubung. *Recurrent neural networks* (RNN) adalah jenis khusus *neural network* yang digunakan untuk data yang bersifat sekuensial, seperti MRI dan USG dan memiliki kemampuan melakukan pembelajaran dari kejadian yang ada sebelumnya. *Autoencoders* (AE) adalah jenis *neural network* yang didesain untuk mempelajari representasi laten data tanpa supervisi. *Generative adversarial networks* (GAN) digunakan untuk pemodelan data dan memunculkan data baru. *Advanced building blocks* bertujuan untuk memberikan pembelajaran *neural networks* untuk segmentasi yang presisi, melalui agregasi fitur model konvolusional, *kernel* konvolusional adaptif, dan koneksi *interlayer* untuk menggunakan fungsi *layer* sebelumnya.⁵⁷

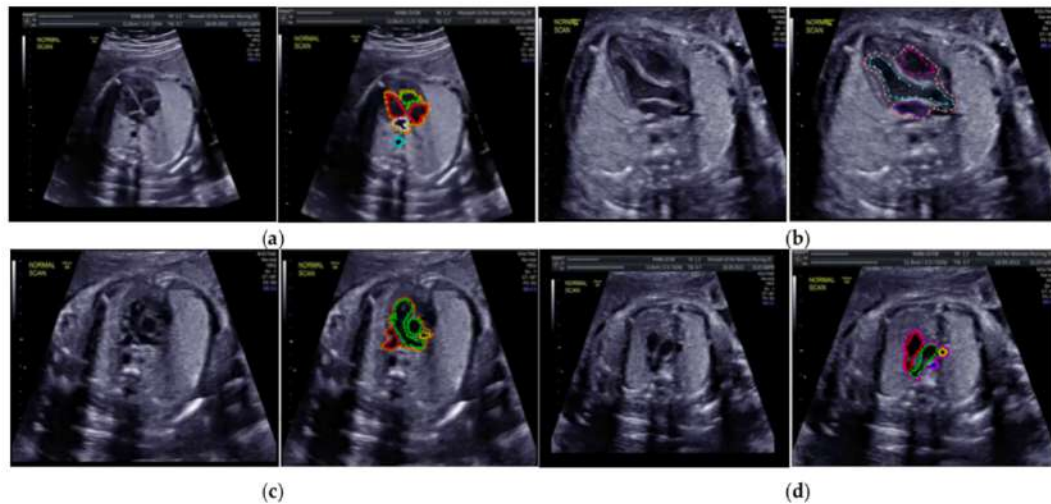
Kualitas gambar USG sangat dipengaruhi oleh keterampilan operator. Oleh karenanya, perangkat lunak berbasis *deep convolutional network* telah dikembangkan untuk menilai pengukuran biometri. Perangkat lunak ini juga memiliki kemampuan yang setara dengan penilaian oleh dokter yang terlatih.⁹³ Menurut Bridge dkk., penilaian deteksi kelainan jantung kongenital dapat diperbaiki melalui penggunaan perangkat lunak. Perangkat lunak tersebut mampu mengenali gambaran jantung yang ada, memisahkan gambaran jantung dari struktur anatomis yang berada di sekitarnya, dan menilai gambaran kelainan jantung kongenital yang ada.¹⁴

Artificial intelligence menjanjikan kemampuan untuk memprediksi prognosis sehingga meningkatkan efisiensi sistem kesehatan. Algoritma berbasis komputer dapat membantu klinisi untuk mengambil keputusan yang lebih baik dalam berbagai kondisi. Akan tetapi, pembelajaran berbasis komputer dapat mengurangi kebutuhan tenaga kesehatan untuk mengerjakan suatu tugas.⁵⁴

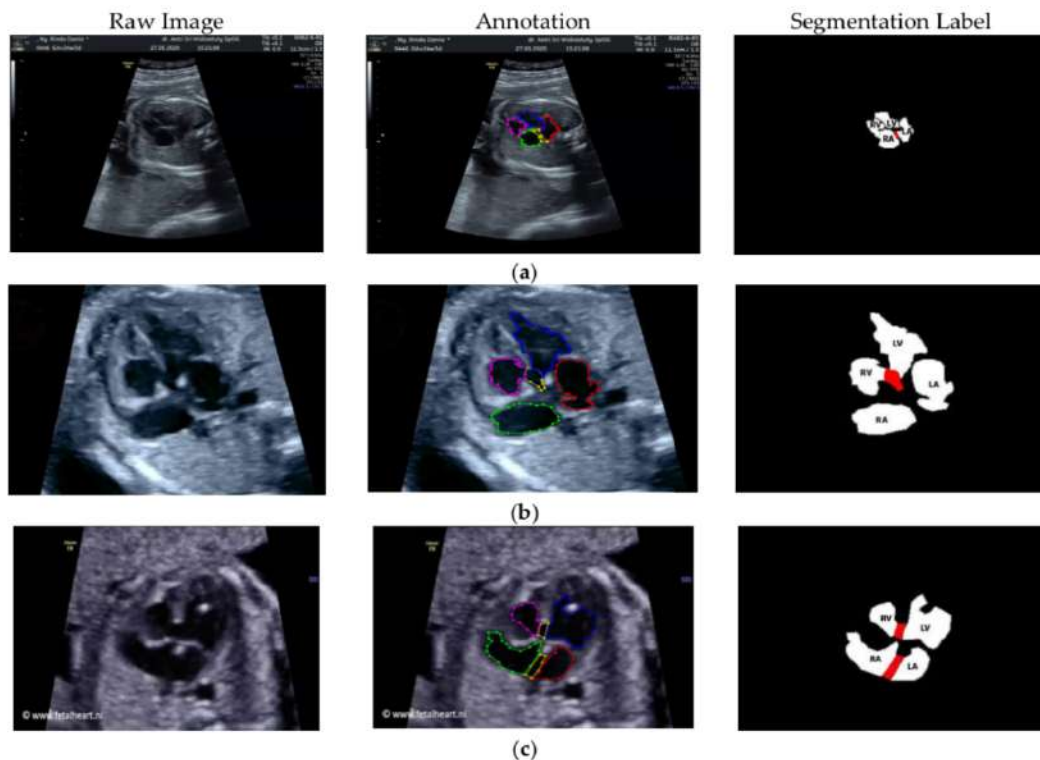
Salah satu contoh alur kerja oleh Nurmaini Siti, dkk. yang terbagi menjadi 5 proses utama, yaitu pengambilan data, persiapan data, anotasi gambar, model *deep learning*, dan evaluasi mode.⁵⁸



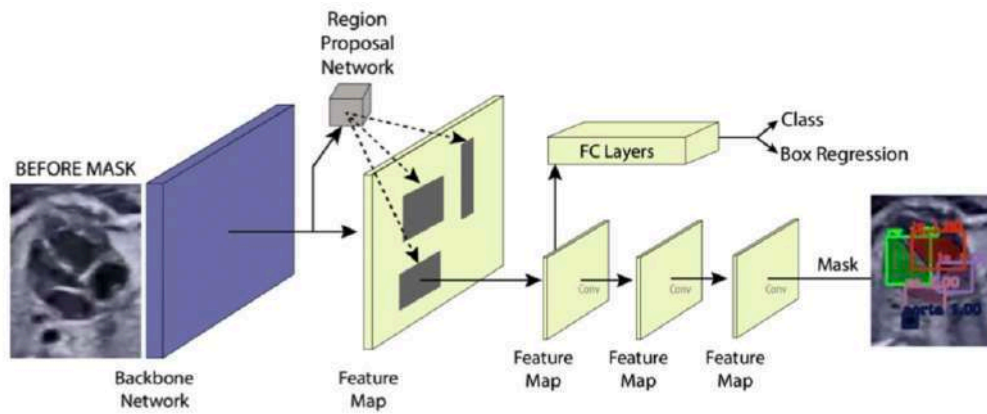
Gambar 19. Alur segmentasi tampilan standar jantung janin untuk deteksi defek jantung dengan contoh pendekatan segmentasi. Dikutip dari: Nurmaini Siti, dkk.⁵⁸



Gambar 20. Contoh gambar yang dianotasi oleh konsultan fetomaternal untuk tampilan segmentasi jantung bayi. (A) 4CH (oranye: tampilan, hijau kebiruan: AoA, merah: LA, abu-abu: RA, hijau: LV, dan merah: RV); (b) LVOT (oranye: tampilan, hijau kebiruan: LA, ungu: RV, dan biru: LV); (c) RVOT (oranye: tampilan, hijau: MPA, merah: DUCT, dan kuning: SVC); dan (d) 3VT (ungu: tampilan, kuning: AoA, hijau: SVC, dan merah: DUCT); berdasarkan anatomi normal. Dikutip dari: Nurmaini Siti, dkk.⁵⁸

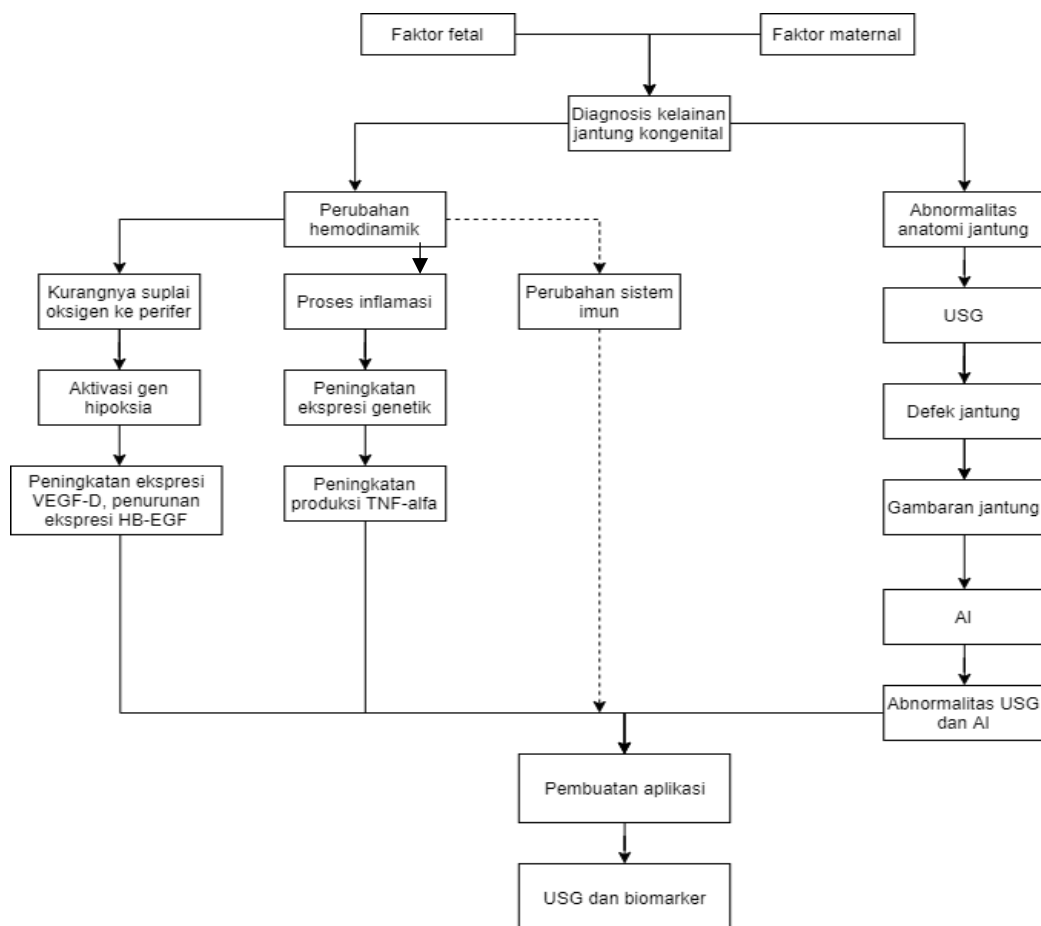


Gambar 21. Contoh gambar yang dianotasi oleh konsultan fetomaternal deteksi defek jantung pada beberapa kasus. (a) ASD; (b) VSD; dan (c) AVSD. Pada anotasi, garis hijau merupakan RA, garis merah merupakan LA, garis ungu merupakan RV, garis biru merupakan LV, dan garis kuning merupakan defek. Dikutip dari: Nurmaini Siti, dkk.⁵⁸



Gambar 22. Contoh pendekatan segmentasi
Dikutip dari: Nurmaini Siti, dkk.⁵⁸

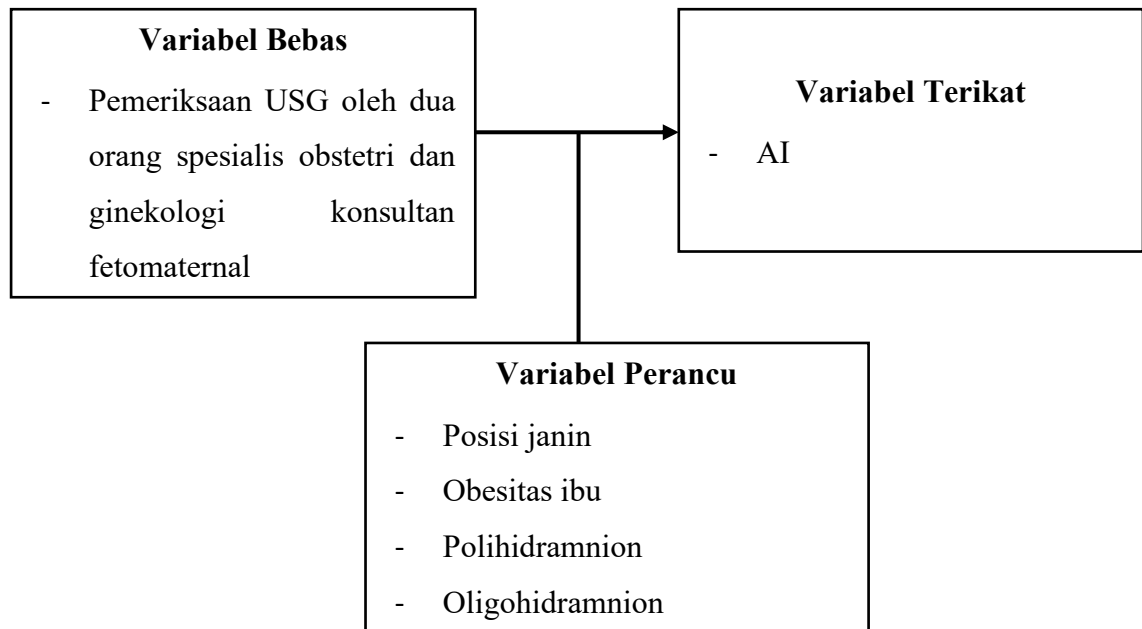
2.7. Kerangka Teori



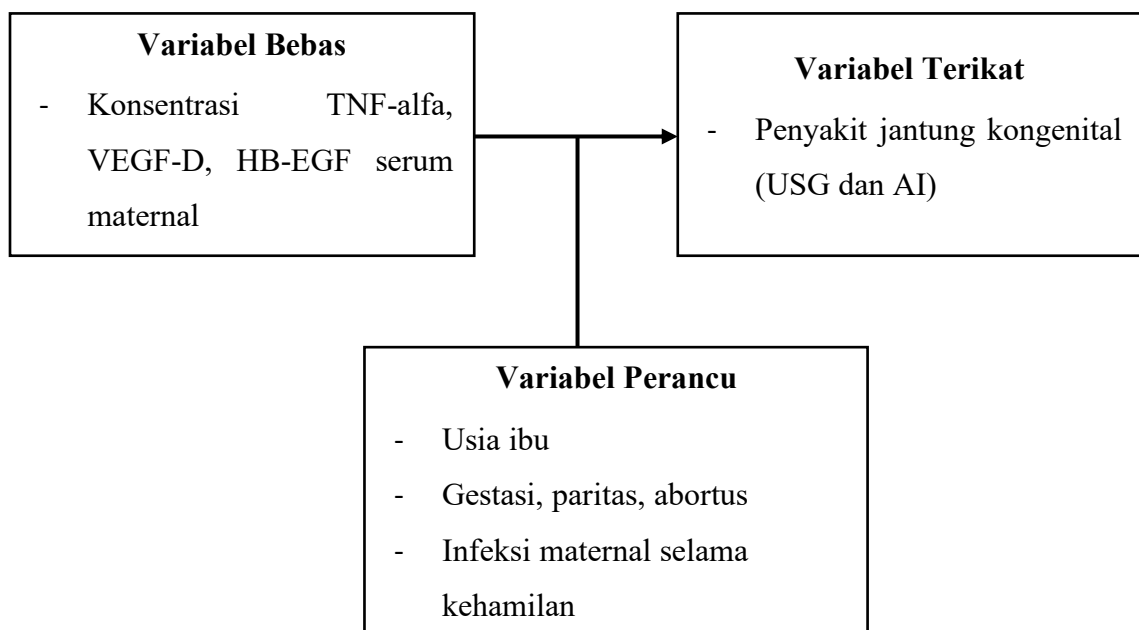
Gambar 23. Kerangka Teori Penelitian

2.8. Kerangka Konsep

2.8.1. Fase Pertama



2.8.2. Fase Kedua



Gambar 24. Kerangka Konsep Penelitian

BAB III

METODE PENELITIAN

3.1. Jenis Penelitian

Penelitian ini terdiri atas 2 fase. Fase pertama berupa penelitian deskriptif eksploratif melalui pembuatan suatu model interpretasi sebagai metode deteksi risiko kelainan jantung kongenital *in utero*. Fase kedua untuk mengukur kadar *biomarker* pada subjek kasus dan kontrol sebagai penelitian analitik observasional dengan desain potong lintang (*cross-sectional study*). Selanjutnya, dilanjutkan dengan analisis untuk melihat kesesuaian antara dua orang pemeriksa ahli fetomaternal dengan AI.

3.2. Tempat dan Waktu Penelitian

3.2.1. Tempat Penelitian

Sampel dikumpulkan dari subjek di KSM/Bagian Obstetri Ginekologi, RSUP Dr. Mohammad Hoesin/Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya Palembang. Pemeriksaan *biomarker* dengan ELISA dilakukan di Laboratorium Pusat Prodia, Jakarta. Pembuatan model AI dilakukan di ISysRG, Fakultas Ilmu Komputer, Universitas Sriwijaya. Uji statistik dilakukan di Subbagian Epidemiologi dan Biostatistik, Bagian Ilmu Kesehatan Masyarakat dan Ilmu Kesehatan Keluarga, Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya.

3.2.2. Waktu Penelitian

Tinjauan pustaka dilakukan dari Agustus 2019 hingga Desember 2021. Proposal penelitian disetujui pada bulan Desember 2021 dan pengambilan data dilaksanakan pada bulan Januari hingga Juni 2022. Pemeriksaan laboratorium dan pembuatan model AI dilakukan pada bulan Juni 2022. Analisis data dan penulisan laporan akhir dilakukan pada bulan Juni hingga Juli 2022.

3.3. Populasi dan Sampel

3.3.1. Populasi

Populasi penelitian ini adalah seluruh ibu hamil yang datang memeriksakan kehamilan secara rutin pada KSM/Bagian Obstetri Ginekologi, RSUP Dr. Mohammad Hoesin/Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya Palembang.

3.3.2. Sampel

Sampel penelitian ini adalah seluruh ibu hamil yang datang untuk menjalani pemeriksaan kehamilan secara rutin pada KSM/Bagian Obstetri Ginekologi, RSUP Dr. Mohammad Hoesin/Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya Palembang yang telah memenuhi kriteria inklusi dan menandatangani *informed consent*.

3.3.3. Besar Sampel

Besaran sampel penelitian dihitung menggunakan rumus untuk menghitung besar sampel *Cohen's Kappa*:⁹⁷

$$m_k = 4 \times \frac{(1 - \kappa)}{W_k^2} \left((1 - \kappa)(1 - 2\kappa) + \frac{\kappa(2 - \kappa)}{2\pi_{Dis}(1 - \pi_{Dis})} \right) Z_{1-\alpha/2}^2$$

Keterangan:

W_k = rentang IK

κ = presisi (10%)

Z = derajat kepercayaan

Penelitian ini menggunakan tingkat kemaknaan sebesar 0,05 dan interval kepercayaan sebesar 95% ($Z_\alpha = 1,96$).

Dengan demikian, jumlah sampel minimum yang diperlukan adalah 60 sampel. Dengan mempertimbangkan *drop-out* sebesar 20%, maka diperlukan 72 sampel.

3.3.4. Cara Pengambilan Sampel

Pada tahun 2019 terdapat 1.537 persalinan, pada tahun 2020 terdapat 1.628 persalinan, pada tahun 2021 terdapat 1.385 persalinan di RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang. Dengan mempertimbangkan estimasi prevalensi kelainan jantung kongenital sebesar 9,3 per 1.000 kelahiran hidup, dapat diperkirakan terdapat 16 kasus kelainan jantung kongenital dalam satu tahun. Penelitian ini menggunakan *consecutive sampling*, dimana setiap calon responden yang memenuhi kriteria inklusi diminta kesediaannya untuk terlibat dalam penelitian yang dilakukan.

Pada penelitian ini, selama bulan Januari hingga Juli 2022 didapati 24 kasus dari 23 subjek dan 56 subjek kontrol dari ibu yang bersedia terlibat dan memenuhi kriteria inklusi. Jumlah subjek kasus yang terlibat di atas perkiraan sejumlah 16 kelainan dalam 1 tahun, sementara jumlah subjek secara keseluruhan melampaui jumlah subjek minimum sebesar 72 sampel. Dari 56 subjek kontrol, 1 subjek menolak memberikan darah sehingga subjek tidak dilibatkan dalam analisis data.

3.3.5. Kriteria Inklusi

- a. Bagi subjek dengan kehamilan tanpa PJK: seluruh ibu hamil yang menjalani pemeriksaan kehamilan secara rutin pada KSM/Bagian Obstetri dan Ginekologi RSUP dr. Mohammad Hoesin/Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya Palembang selama periode penelitian.
- b. Bagi subjek dengan kehamilan dengan PJK: seluruh ibu hamil yang menjalani pemeriksaan kehamilan secara rutin pada KSM/Bagian Obstetri dan Ginekologi RSUP dr. Mohammad Hoesin/Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya Palembang selama periode penelitian.
- c. Bersedia untuk ikut penelitian, yang dibuktikan melalui tanda tangan pada *informed consent* untuk terlibat dalam penelitian.

3.3.6. Kriteria Eksklusi

- a. Ibu hamil dengan eklamsia.
- b. Ibu hamil yang atas pertimbangan peneliti memiliki risiko yang dapat membahayakan jika menjalani pemeriksaan yang diperlukan, misalnya ibu hamil dengan asma akut, edema paru, serangan jantung, dan sedang transfusi darah.
- c. Kondisi yang memerlukan terminasi kehamilan segera, misalnya gawat janin.

3.3.7. Kriteria *Drop-out*

- a. Ibu yang menolak mengikuti seluruh tahap penelitian.
- b. Pelanggaran utama terhadap protokol penelitian.
- c. Keadaan lain yang membahayakan subjek jika subjek tetap berpartisipasi dalam studi.

3.4. Bahan dan Alat

1. Kuesioner yang mencakup:
 - a. Usia ibu
 - b. Riwayat gestasi
 - c. Riwayat paritas
 - d. Riwayat abortus
 - e. Indeks massa tubuh
 - f. Infeksi maternal selama kehamilan
 - g. Kelainan jantung dalam keluarga
 - h. Pernikahan sedarah
2. Penyakit jantung kongenital
 - a. Mesin USG 2 dimensi merek GE® Voluson™ E-6 (*General Electric, Austria*)
3. Konsentrasi TNF-alfa ibu pada serum
 - a. ELISA kit TNF-alfa merek Quantikine® HS (*R&D Systems, Minneapolis, Amerika Serikat*)

4. Konsentrasi VEGF-D ibu pada serum
 - b. ELISA kit VEGF-D merek Quantikine® ELISA Kit (R&D Systems, Minneapolis, Amerika Serikat)
5. Konsentrasi HB-EGF ibu pada serum
 - a. ELISA kit HB-EGF merek *Human HB-EGF Assay Kit* (IBL®, Jerman)

3.5. Variabel Penelitian

3.5.1. Variabel Penelitian

A. Fase Pertama

Variabel Bebas

- a. Pemeriksaan USG oleh 2 konsultan fetomaternal

Variabel Terikat

- a. AI

Variabel Perancu

- a. Obesitas ibu
- b. Posisi janin
- c. Oligohidramnion
- d. Polihidramnion

B. Fase Kedua

Variabel Bebas

- a. Konsentrasi TNF-alfa serum maternal
- b. Konsentrasi VEGF-D serum maternal
- c. Konsentrasi HB-EGF serum maternal

Variabel Terikat

- a. Penyakit jantung kongenital (USG dan AI)

Variabel Perancu

- a. Usia ibu
- b. Gestasi, paritas, abortus
- c. Infeksi maternal selama kehamilan

3.5.2. Definisi Operasional

Tabel 12. Definisi Operasional

No.	Variabel	Definisi	Alat ukur	Cara ukur	Hasil ukur	Skala
1.	Penyakit jantung kongenital	Penyakit jantung kongenital pada janin	USG abdomen <i>Artificial intelligence</i>	Dilakukan pemeriksaan USG abdomen dan AI pada janin oleh dokter spesialis obstetri ginekologi konsultan fetomaternal yang akan menilai ada atau tidaknya penyakit jantung kongenital	0: tidak 1: ya	Kategorik
2.	IMT ibu	Indeks massa tubuh ibu	Pengukuran berat badan dan tinggi badan ibu	Berat badan dibagi dengan tinggi badan dalam kilogram kuadrat dalam meter. Hasilnya < 18,5 atau > 22,9 kg/m ²	0: IMT normal 1: IMT <i>underweight</i> atau <i>overweight</i>	Kategorik
3.	Usia ibu	Usia ibu pada saat konsepsi	Kuesioner	Dilakukan anamnesis untuk mengetahui usia ibu sewaktu konsepsi	0: ≤ 35 tahun 1: > 35 tahun	Kategorik
4.	Gestasi	Riwayat gestasi ibu	Kuesioner	Dilakukan anamnesis untuk mengetahui riwayat gestasi ibu	Riwayat gestasi ibu	Numerik
5.	Paritas	Riwayat paritas ibu	Kuesioner	Dilakukan anamnesis untuk mengetahui riwayat paritas ibu	Riwayat paritas ibu	Numerik
6.	Abortus	Riwayat abortus ibu	Kuesioner	Dilakukan anamnesis untuk mengetahui riwayat abortus ibu	Riwayat abortus ibu	Numerik
7.	Infeksi maternal selama kehamilan	Infeksi yang dialami ibu selama kehamilan, khususnya selama trimester pertama	Kuesioner	Dilakukan anamnesis untuk mengetahui riwayat infeksi yang dialami ibu selama kehamilan, khususnya selama trimester pertama yang meliputi riwayat demam, ISPA, diare, ISK, dan	Riwayat infeksi ISPA, diare, ISK, dan hepatitis selama kehamilan: ya/tidak	Kategorik

No.	Variabel	Definisi	Alat ukur	Cara ukur	Hasil ukur	Skala
				hepatitis selama kehamilan		
8.	Konsentrasi TNF-alfa serum ibu	Konsentrasi TNF-alfa pada serum darah ibu	ELISA kit TNF-alfa merek Quantikine® HS (R&D System)	Dilakukan pengambilan darah ibu, selanjutnya konsentrasi TNF-alfa dari serum ibu diperiksa untuk menilai TNF-alfa	Kadar TNF-alfa	Numerik
9.	Konsentrasi VEGF-D serum ibu	Konsentrasi VEGF-D pada serum darah ibu	ELISA kit VEGF-D merek Quantikine® ELISA Kit (R&D System)	Dilakukan pengambilan darah ibu, selanjutnya konsentrasi VEGF-D dari serum ibu diperiksa untuk menilai VEGF-D	Kadar VEGF-D	Numerik
10.	Konsentrasi HB-EGF serum ibu	Konsentrasi HB-EGF pada serum darah ibu	ELISA kit HB-EGF merek Human HB-EGF Assay Kit (IBL)	Dilakukan pengambilan darah ibu, selanjutnya konsentrasi HB-EGF dari serum ibu diperiksa untuk menilai HB-EGF	Kadar HB-EGF	Numerik
11.	<i>Data cleaning</i>	Pembersihan <i>frame</i> gambar	Pengamatan langsung	<i>Frame</i> gambar yang tidak relevan atau berkualitas buruk akan dihilangkan	<i>Data set</i> berbentuk <i>frame</i>	Numerik
12.	<i>Data setting</i>	Segmentasi manual untuk <i>ground truth</i>	Pengamatan langsung	<i>Frame</i> gambar disegmentasi ke dalam <i>data set</i>	<i>Data set</i> berbentuk segmen gambar	Kategorik
13.	<i>Ground truth</i>	Validasi bentuk jantung normal	Pengamatan langsung	Segmen gambar jantung normal dan abnormal diverifikasi kebenarannya	Kategorisasi bentuk jantung normal atau abnormal	Kategorik
14.	Proses AI	Pengenalan mesin untuk kategorisasi jantung manual	Pengamatan komputer yang dibandingkan dengan pengamat manusia	Hasil kategorisasi jantung normal atau abnormal oleh model komputer diverifikasi kebenarannya dengan pengamatan langsung	Akurasi model komputer dibandingkan dengan pengamat	Kategorik
15.	Validasi	Paparan mesin dengan berbagai gambaran jantung	Perbandingan hasil komputer dengan pengamat manusia	Kebenaran model komputer divalidasi oleh pengamat manusia	Akurasi model komputer dibandingkan dengan pengamat	Kategorik

3.6. Cara Kerja dan Teknik Pengumpulan Data

1. Pengumpulan data

Pada tahap pengumpulan data, dilakukan beberapa hal:

- a. Subjek mendapat penjelasan secara terperinci dari peneliti mengenai maksud, tujuan, manfaat, dan risiko penelitian.
- b. Subjek menandatangani *informed consent* untuk membuktikan kesediaan subjek untuk terlibat dalam penelitian.
- c. Melakukan anamnesis untuk mengetahui hari pertama haid terakhir (HPHT) pasien, usia ibu, paritas, riwayat merokok atau terpapar asap rokok, asupan multivitamin, riwayat PJK dalam keluarga, dan riwayat infeksi maternal selama kehamilan.
- d. Melakukan pengambilan darah vena subjek dari vena mediana kubiti sebanyak 10 mL guna pemeriksaan *biomarker*.
- e. Melakukan pemeriksaan USG abdomen untuk menilai PJK pada janin.
- f. Melakukan penyimpanan data gambaran USG abdomen.

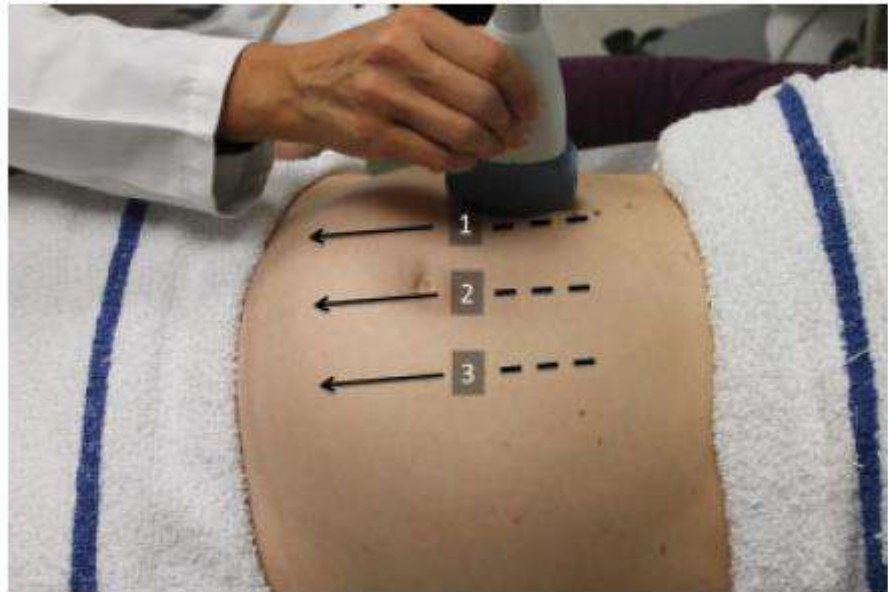
2. Dilakukan pengambilan darah dari vena mediana kubiti sebanyak 10 mL

- a. Subjek dipersilakan duduk dengan lengan subjek diposisikan pada permukaan rata dalam posisi lengan ekstensi.
- b. Dipasang turniket 10 cm di atas vena mediana kubiti sambil subjek mengepalkan tangan.
- c. Dilakukan tindakan aseptik-antiseptik dengan *alcohol swab* pada lokasi pengambilan darah.
- d. Dilakukan penusukan spuit pada sudut 15–30° mengikuti alur vena.
- e. Dilakukan penarikan *plunger* spuit hingga darah terkumpul sebanyak 10 mL pada spuit.
- f. Turniket dilepas sembari menarik jarum lepas dari pembuluh darah.

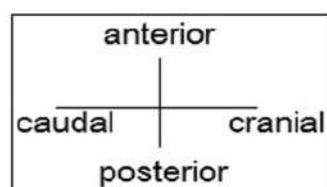
- g. Pada bekas lokasi pengambilan darah dipasang plester untuk menutup luka.
 - h. Darah yang terkumpul dipindah ke tabung SST.
 - i. Sampel darah disimpan dalam *ice box* sebelum dibawa ke laboratorium.
3. Dilakukan pemeriksaan USG janin
- a. Responden yang sudah menandatangani formulir *informed consent* untuk menjalani pemeriksaan USG obstetri.
 - b. Data responden dimasukkan terlebih dahulu ke dalam sistem informasi mesin USG. Data yang dimasukkan meliputi nama responden, tanggal lahir, HPHT, paritas, dan nama pemeriksa.
 - c. Responden berbaring terlentang dengan ditutupi selimut pada bagian bawah perut sampai menutupi seluruh kaki.



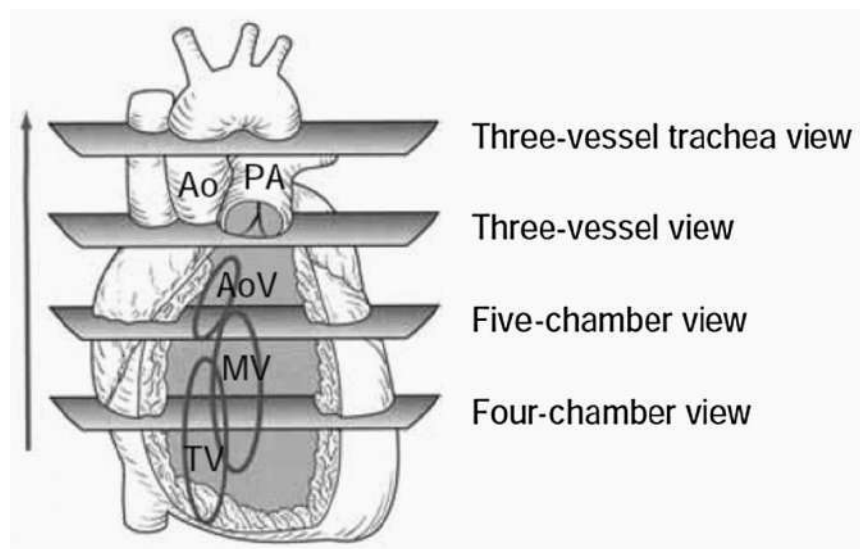
- d. Perut responden ditampakkan mulai dari batas atas simfisis pubis sampai ke batas bawah prosesus *xiphoideus*.
- e. Dipasang tisu pelapis di bagian bawah dan bagian atas daerah pemeriksaan.
- f. Perut responden dilumuri dengan jeli USG secukupnya.

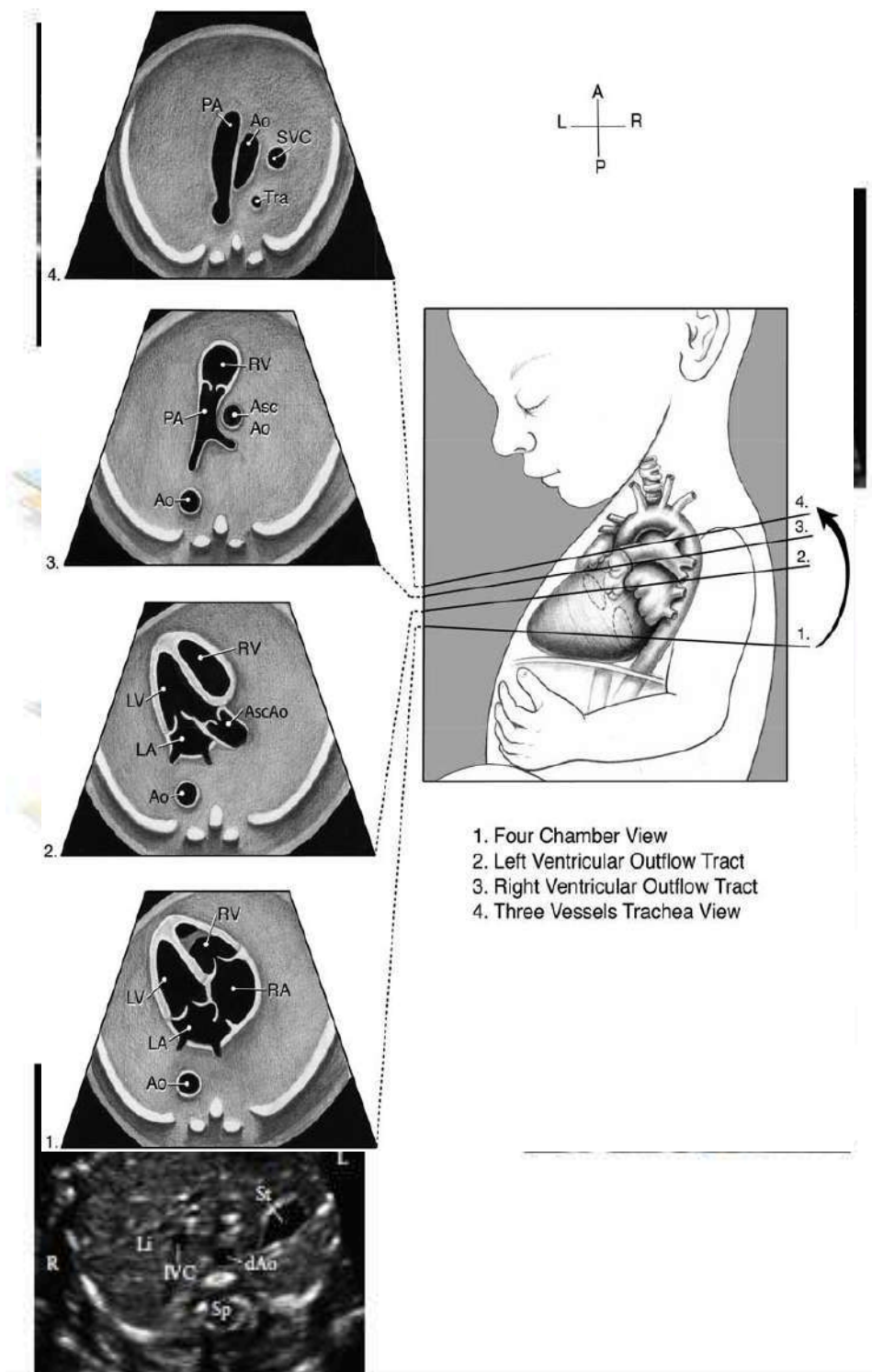


- g. Pemeriksa mulai memeriksa dengan menggunakan *probe* USG 2 dimensi. Pemeriksaan dimulai dengan melakukan pemeriksaan secara umum terhadap janin dan uterus, yang meliputi kepala, rongga dada, rongga perut, ekstremitas, plasenta, ketuban, uterus, dan adneksa.



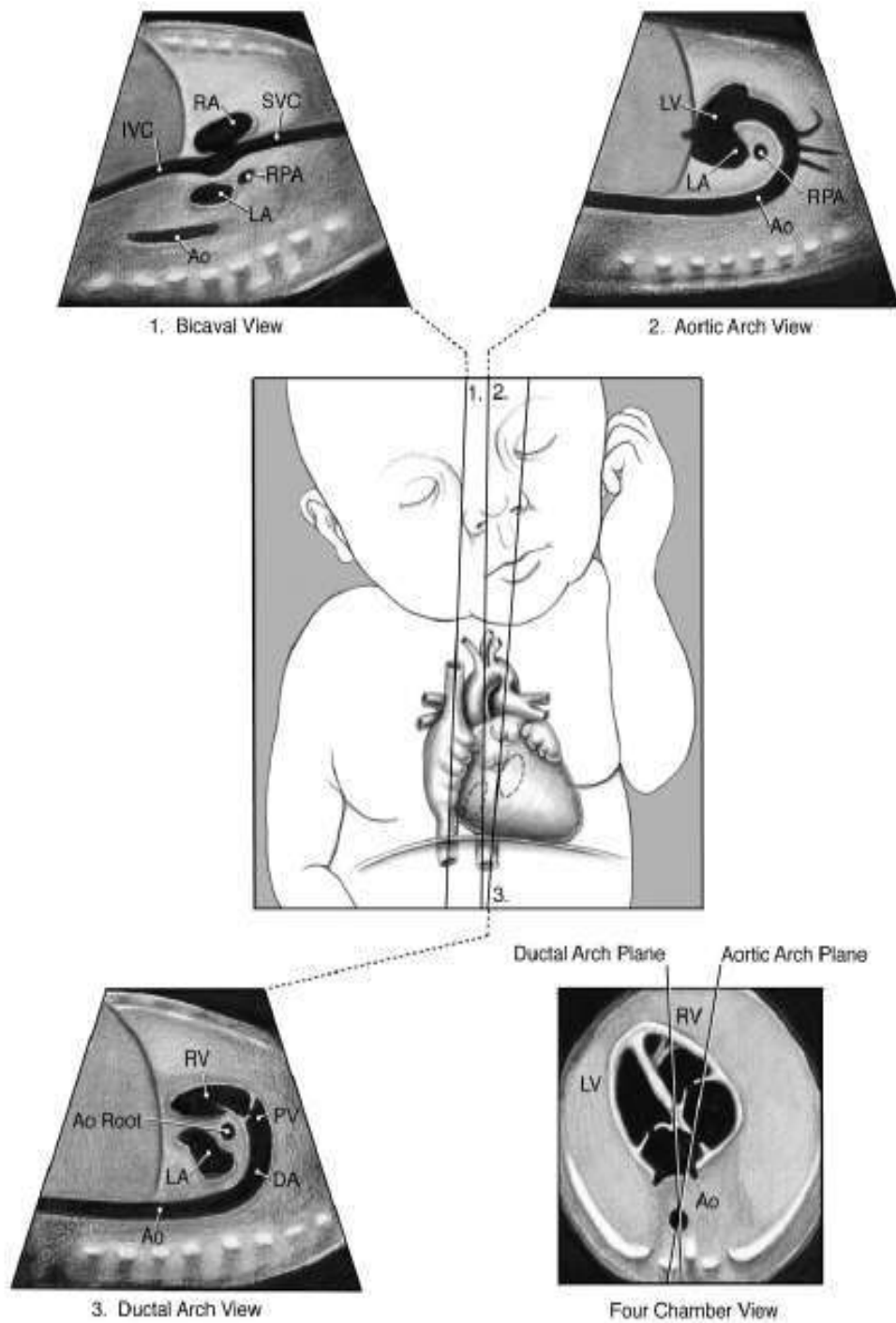
- h. Pemeriksaan USG dilanjutkan dengan pengukuran kepala (diameter biparietal dan lingkaran kepala), lingkaran perut, dan panjang tulang paha.

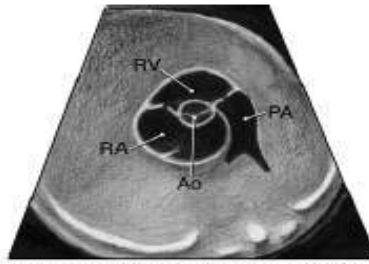




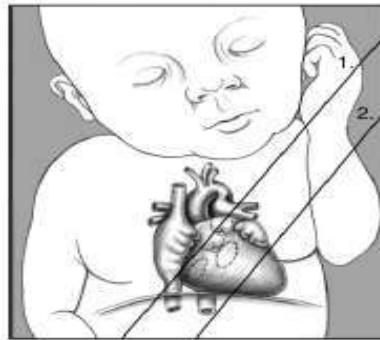
- i. Pemeriksaan USG dilanjutkan dengan pemeriksaan khusus daerah jantung janin.

- j. Pengaturan mesin USG diubah menjadi pengaturan untuk pemeriksaan kardiologi.

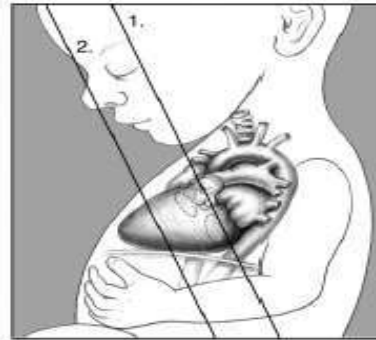




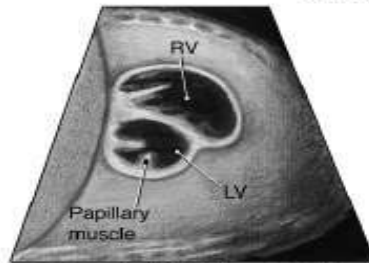
1. High Short Axis View - Great Arteries



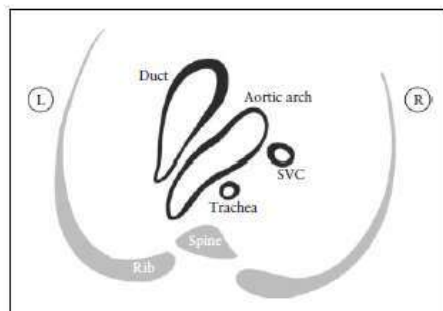
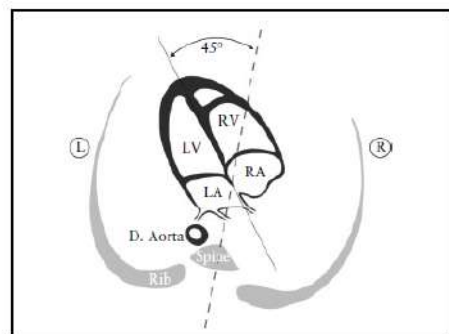
Fetal Heart - Coronal View



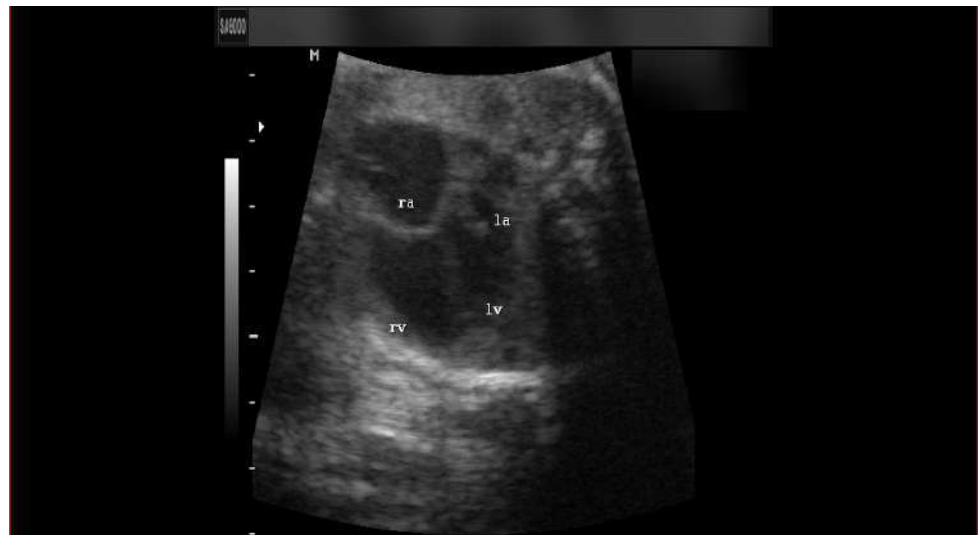
Fetal Heart - Sagittal View



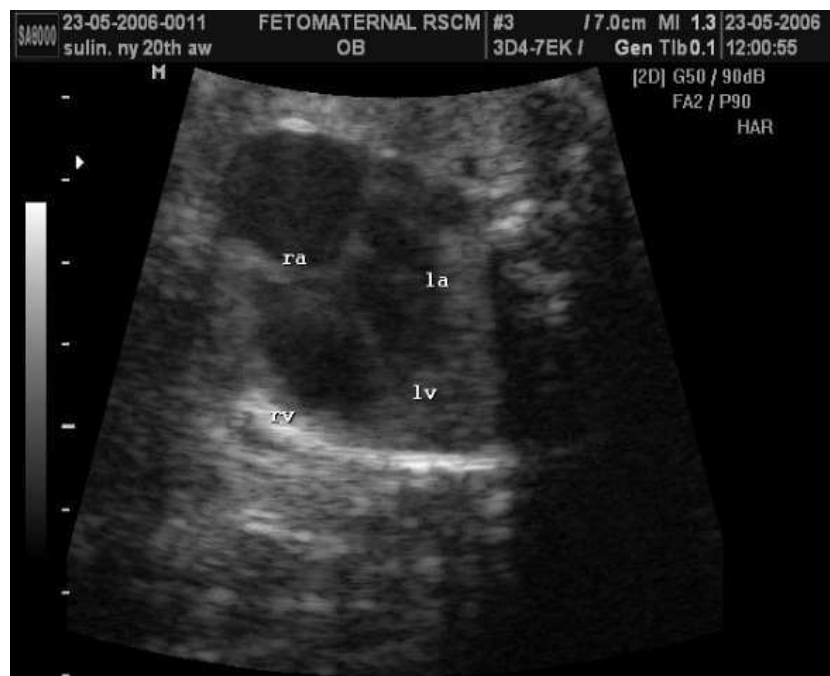
2. Low Short Axis View - Ventricles



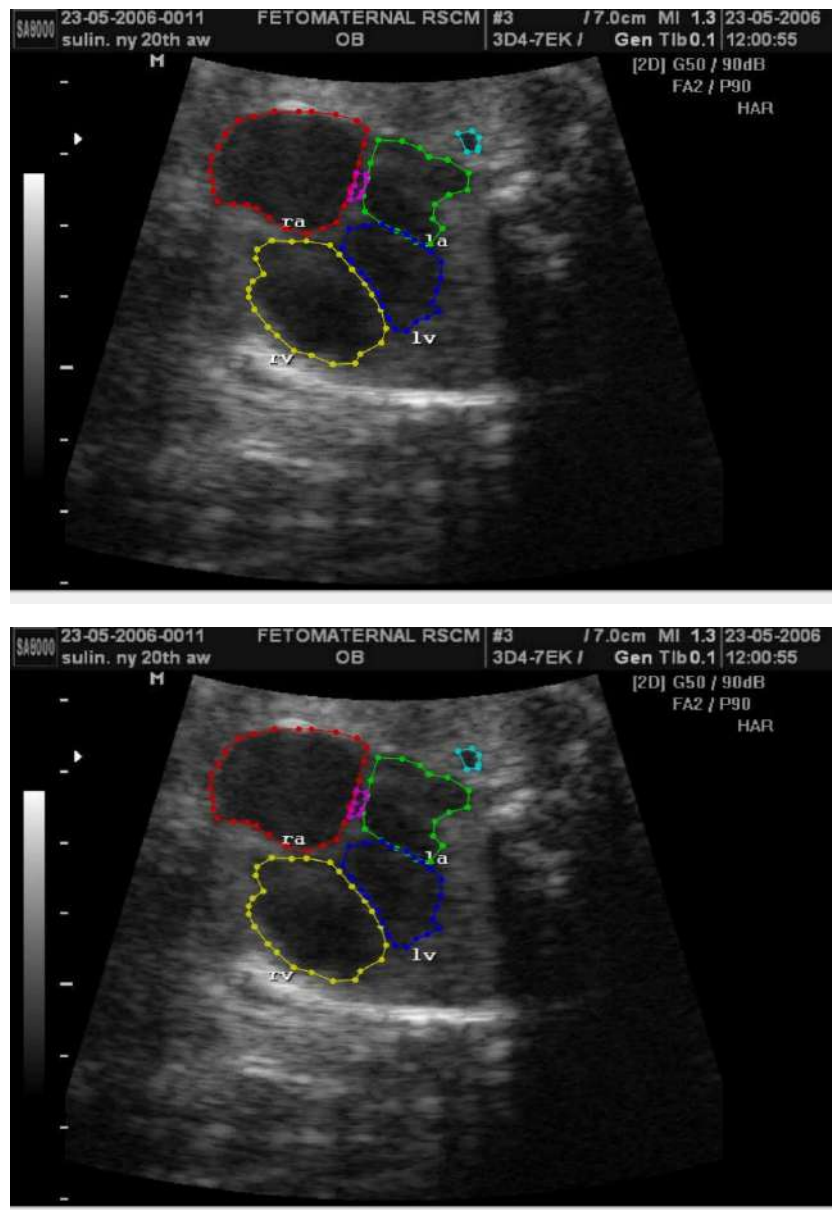
- k. Jantung janin diperiksa dengan mengambil gambaran *four chamber view* (4CV), *left ventricle outflow tract* (LVOT), *right ventricle outflow tract* (RVOT), dan *three vessels view* (3VV).
 - l. Layar gambar diperbesar sampai 80% layar monitor, supaya didapatkan gambar yang jelas.
 - m. Hasil pemeriksaan direkam dalam bentuk video.
 - n. Video pemeriksaan jantung yang dikonfirmasi oleh dua dokter obstetri-ginekologi konsultan fetomaternal untuk menilai keberadaan PJK.
 - o. Hasil video kemudian diolah dengan bantuan AI.
4. Persiapan data
- Selama proses persiapan data, dilakukan beberapa hal:
- a. Rekaman gambaran jantung janin diubah menjadi *frame* gambar.



- b. *Data cleaning*. Dalam fase ini, *frame* gambar dibersihkan untuk menghasilkan data set yang berbentuk *frame*.

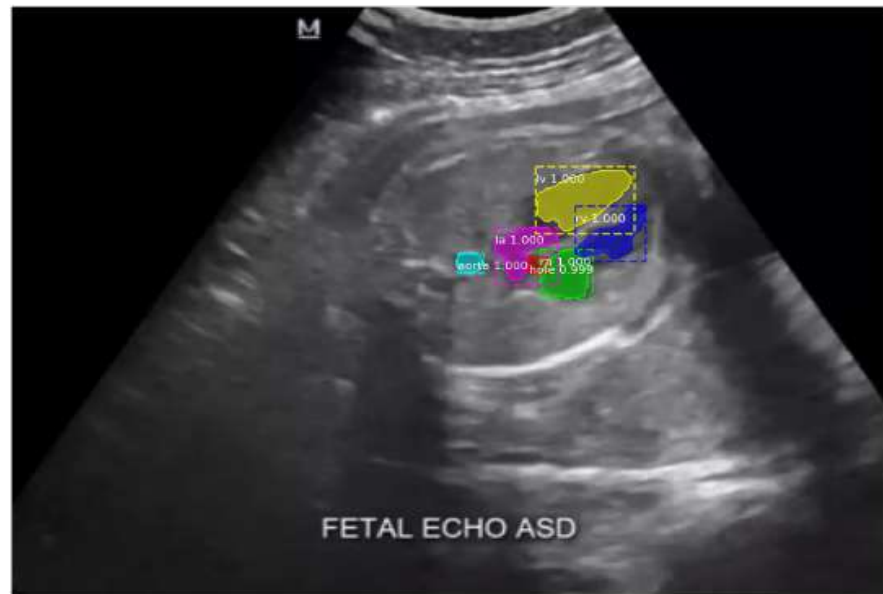


- c. *Data setting.* Dalam fase ini, dilakukan segmentasi manual untuk persiapan *ground truth*.



- d. *Ground truth*. Pada fase ini dilakukan validasi gambaran bentuk jantung normal. Proses ini diperlukan supaya mesin dapat melakukan *automatic segmentation* sewaktu proses pembelajaran (*machine learning*).
5. Proses AI
Tahap ini meliputi *automatic segmentation*, deteksi, dan klasifikasi. *Automatic segmentation* adalah proses melatih AI untuk mengenali gambaran jantung normal yang sama dengan gambar selama proses

ground truth. Tahap deteksi melibatkan pengenalan mesin terhadap berbagai gambaran jantung normal. Tahap interpretasi melibatkan AI yang mengklasifikasi seluruh data yang telah digabungkan untuk menentukan gambaran bentuk jantung normal dan abnormal.



6. Validasi

Selama tahap ini, mesin dipaparkan dengan berbagai gambar USG dari berbagai bentuk jantung normal. Pada tahap ini, mesin membuat pola

bentuk jantung normal dan dipasang perangkat lunak pada mesin untuk mengetahui bentuk jantung yang normal. Kemudian, model AI yang paling sesuai dipilih dan divalidasi oleh konsultan fetomaternal. Metode yang digunakan yaitu XAI dengan target sensitivitas, spesifisitas, dan akurasi dari AI ini sebesar 80%.

7. Interpretasi

Pada tahap ini, dilakukan interpretasi korelasi berbagai variabel penelitian dengan hasil deteksi jantung normal yang dilakukan oleh AI.

8. Penarikan kesimpulan

Pada tahap ini, terdapat beberapa kesimpulan yang dapat ditarik:

- a. Jika tidak ditemukan gambaran jantung abnormal, janin berisiko rendah untuk memiliki PJK.
- b. Jika ditemukan adanya gambaran PJK, janin berisiko tinggi untuk memiliki PJK.

9. Melakukan analisis konsentrasi TNF-alfa, VEGF-D, dan HB-EGF pada serum darah ibu

10. Pemeriksaan konsentrasi TNF-alfa serum dilakukan menggunakan ELISA kit TNF-alfa merek Quantikine® HS (*R&D Systems*) dilakukan sebagai berikut:

- a. Menggunakan SST, biarkan sampel untuk mengendap selama 30 menit pada suhu ruangan. Lakukan sentrifugasi selama 15 menit dengan kecepatan 1000G. Pisahkan serum dan simpan pada suhu -20°C.
- b. Reagen didiamkan hingga mencapai suhu ruangan.
- c. Dilakukan pengocokan *Wash Buffer* hingga kristal terlarut. Dilakukan penambahan akuades pada 40 mL konsentrat *Wash Buffer* hingga mencapai jumlah 1000 mL.
- d. Dilakukan pencampuran *Color Reagent A* dan B.
- e. Dilakukan penambahan 0,215 mL *Streptavidin Polymer-HRP* pada diluen.

- f. Dilakukan rekonstitusi *Human TNF-alfa HS Standard* menggunakan akuades.
- g. Dilakukan pengenceran *Calibrator Diluent RD6S* hingga tercapai konsentrasi 10 pg/mL, 5 pg/mL, 2,5 pg/mL, 1,25 pg/mL, 0,625 pg/mL, 0,313 pg/mL, dan 0,156 pg/mL.
- h. Tambahkan 50 μ L *Assay Diluent RD 1-40* ke setiap sumuran.
- i. Tambahkan 50 μ L sandar, kontrol, atau sampel ke setiap sumuran. Tutup dengan penutup yang ada. Inkubasi selama 2 jam pada suhu ruangan di atas *orbital microplate shaker* yang diatur pada 500 rpm.
- j. Buang cairan dari setiap sumuran dan cuci, lakukan sebanyak 4 kali. Cuci sumuran menggunakan *Wash Buffer* sebanyak 400 μ L. Pada tahap pencucian terakhir, buang *Wash Buffer* dengan sempurna. Keringkan menggunakan tisu.
- k. Tambahkan 200 μ L *Human TNF-alfa HS Conjugate* pada setiap sumuran. Tutup menggunakan penutup baru. Inkubasi selama 1 jam pada suhu ruangan di atas *shaker*.
- l. Cuci kembali sumuran seperti tahap j.
- m. Tambahkan 200 μ L *Streptavidin Polymer-HRP* pada setiap sumuran. Tutup menggunakan penutup baru. Inkubasi selama 30 menit pada suhu ruangan di atas *shaker*.
- n. Cuci kembali sumuran seperti tahap j.
- o. Tambahkan 200 μ L *Substrate Solution* pada setiap sumuran. Inkubasi selama 30 menit pada suhu ruangan. Jauhkan dari cahaya.
- p. Tambahkan 50 μ L *Stop Solution* pada setiap sumuran. Larutan akan berubah menjadi kuning. Perhatikan perubahan warna yang terjadi. Ketuk perlahan pada setiap sumuran untuk memastikan pencampuran yang merata.
- q. Tentukan *optical density* pada setiap sumuran setelah 30 menit, menggunakan *microplate reader* yang diatur pada panjang

gelombang 450 nm dengan koreksi pada panjang gelombang 540 nm atau 570 nm.

11. Pemeriksaan konsentrasi VEGF-D serum menggunakan ELISA kit VEGF-D merek Quantikine® ELISA Kit (*R&D Systems*) dilakukan sebagai berikut:
 - a. Menggunakan *serum separator tube*, biarkan sampel untuk mengendap selama 30 menit pada suhu ruangan. Lakukan sentrifugasi selama 15 menit dengan kecepatan 1000G. Pisahkan serum dan simpan pada suhu -20°C.
 - b. Biarkan 8, *Washing buffer Conc.* pada suhu ruangan, kocok perlahan. Encerkan 50 mL 8, *Washing buffer Conc.* menggunakan 1950 mL akuades. Campur hingga merata.
 - c. Encerkan 2, *Labeled antibody Conc.* menggunakan 5, *Solution for Labeled antibody* hingga tercapai pengenceran sebanyak 30 kali.
 - d. Campurkan 0,5 mL akuades pada vial 3, *Standard* dan campur hingga merata.
 - e. Siapkan 8 tabung untuk 3, *Standard*. Masukkan 230 µL 4, *EIA buffer* pada setiap tabung. Encerkan pada konsentrasi 22 nmol/L, 11 nmol/L, 5,5 nmol/L, 2,75 nmol/L, 1,38 nmol/L, 0,69 nmol/L, 0,34 nmol/L, dan 0 nmol/L.
 - f. Encerkan sampel menggunakan 4, *EIA buffer* hingga mencapai jumlah 2 kali lipat.
 - g. Biarkan reagen hingga mencapai suhu ruang selama 30 menit. Kocok perlahan hingga tercampur merata.
 - h. Masukkan 100 µL 4, *EIA buffer* ke dalam sumuran.
 - i. Masukkan 100 µL sampel dan kontrol ke dalam sumuran.
 - j. Tutup sumuran dan inkubasi selama 12 jam pada suhu 2–8°C.
 - k. Buang cairan yang ada di sumuran, kemudian masukkan *buffer* dan guncangkan sumuran. Buang *buffer* yang ada. Lakukan sebanyak 4 kali. Keringkan menggunakan tisu.

- l. Masukkan 100 μ L larutan antibodi ke dalam sumuran yang digunakan.
 - m. Tutup dan inkubasi sumuran selama 60 menit pada suhu 2–8°C.
 - n. Cuci setiap sumuran sebanyak 5 kali sesuai tahap k.
 - o. Ambil 6, *Chromogen* dan masukkan ke dalam tabung reaksi. Ambil 100 μ L 6, *Chromogen* dan masukkan ke setiap sumuran.
 - p. Inkubasi selama 30 menit pada suhu ruangan. Jauhkan dari cahaya. Larutan akan berubah menjadi biru.
 - q. Tambahkan 100 μ L 7, *Stop solution* pada setiap sumuran. Ketuk perlahan pada setiap sumuran untuk memastikan bahwa larutan tercampur secara merata.
 - r. Baca menggunakan *plate reader* setelah 30 menit. Panjang gelombang yang digunakan adalah 450 nm.
12. Pemeriksaan konsentrasi HB-EGF serum menggunakan ELISA kit HB-EGF merek Human HB-EGF Assay Kit (IBL®) dilakukan sebagai berikut:
- a. Pisahkan serum menggunakan SST, biarkan sampel mengendap selama 30 menit. Sentrifugasi selama 15 menit dengan kecepatan 1000G. Simpan sampel pada suhu -20°C.
 - b. Siapkan reagen hingga mencapai suhu ruangan. Kocok perlahan *Wash Buffer*. Tambahkan 20 mL *Wash Buffer Concentrate* pada akuades hingga tercapai jumlah 500 mL *Wash Buffer*.
 - c. Campurkan *Color Reagents A* dan B.
 - d. Kocok perlahan *Calibrator Diluent RD6U*. Campurkan dengan *Human VEGF Standard*.
 - e. Ambil 500 μ L *Calibrator Diluent RD6U* dan masukkan ke dalam tabung reaksi. Encerkan hingga tercapai konsentrasi 1000 pg/mL, 500 pg/mL, 250 pg/mL, 125 pg/mL, 62,5 pg/mL, dan 31,3 pg/mL.
 - f. Masukkan 100 μ L *Assay Diluent RD1W* ke setiap sumuran.
 - g. Tambahkan 100 μ L sampel ke setiap sumuran. Tutup dan inkubasi selama 2 jam pada suhu ruangan.

- h. Buang cairan pada setiap sumuran dan cuci menggunakan 400 μL *Wash Buffer*. Buang cairan yang ada. Ulangi sebanyak 2 kali. Buang *Wash Buffer* yang tersisa. Keringkan menggunakan tisu.
- i. Masukkan 200 μL *Human VEGF Conjugate* ke dalam setiap sumuran. Tutup dan inkubasi selama 2 jam pada suhu ruangan.
- j. Cuci kembali sumuran seperti tahap h.
- k. Tambahkan 200 μL *Substrate Solution*. Jauhkan dari cahaya. Inkubasi selama 25 menit pada suhu ruangan.
- l. Tambahkan 50 μL *Stop Solution* pada setiap sumuran. Ketuk perlahan sumuran untuk memastikan larutan tercampur merata.
- m. Baca *optical density* setelah 30 menit menggunakan *microplate reader* pada panjang gelombang 450 nm dengan koreksi pada panjang gelombang 540 nm atau 570 nm.

3.7. Analisis Data

Analisis data pada penelitian menggunakan *software* STATA versi 15 dan Medcalc. Analisis statistik yang digunakan antara lain:

1. Analisis deskriptif untuk menggambarkan distribusi frekuensi karakteristik ibu, variabel independen, dan variabel dependen.
2. Analisis inferensial yang digunakan adalah:
 - a. *Chi-square* untuk melihat perbedaan proporsi pada data kategorik baik variabel karakteristik ibu dan variabel independen terhadap variabel dependen.
 - b. Uji Kappa digunakan untuk memvalidasi hasil temuan peneliti dengan konsultan fetomaternal, dengan rumus sebagai berikut:

$$k = \frac{p_o - p_e}{1 - p_e}$$

Keterangan:

Po = persentase pengukuran yang konsisten antar penilai

Pe = persentase perubahan pengukuran antar penilai

Nilai Kappa yang diperoleh kisaran antara 0 hingga 1 dengan derajat sebagai berikut:

Nilai Kappa	Derajat kesesuaian
$\leq 0,2$	Buruk
0,21-0,40	Cukup
0,41-0,60	Sedang
0,61-0,80	Baik
0,81-1,00	Sangat baik/hampir sempurna

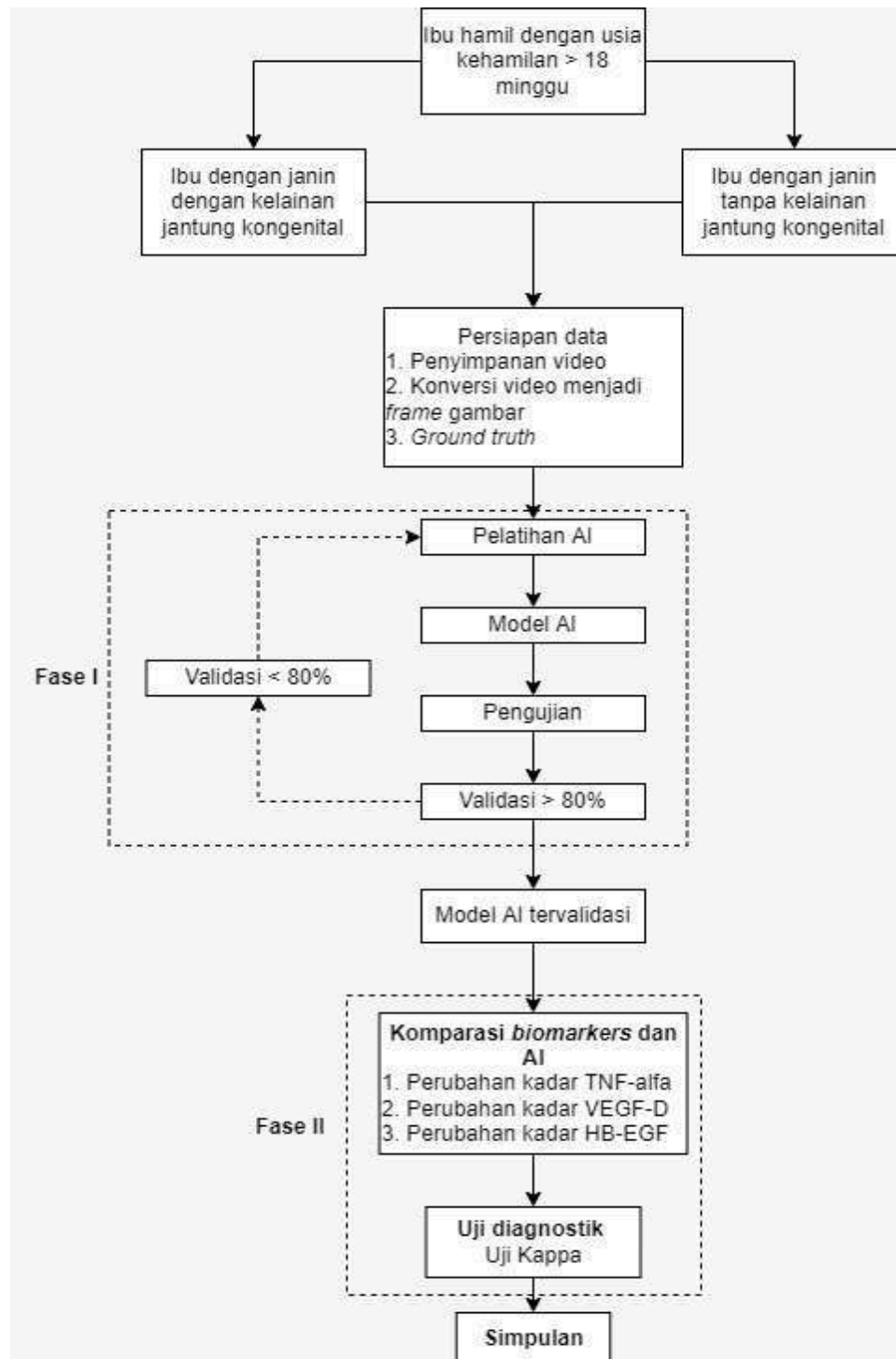
3. *ROC Analysis* digunakan untuk mencari titik potong dari *biomarker* yang meliputi TNF-alfa, VEGF-D, HB-EGF berdasarkan hasil ELISA.
4. Kemudian, dilakukan uji diagnostik untuk menilai akurasi AI dengan USG sebagai baku emas dalam mendiagnosis penyakit jantung kongenital. Nilai diagnostik yang dihitung adalah nilai keterandalan suatu instrumen yang terdiri atas Sn, Sp, dan akurasi.
 - a. Sensitivitas (Sn) adalah proporsi subjek sakit dengan hasil uji diagnostik positif dibanding seluruh subjek yang sakit atau seberapa baik suatu uji untuk mendeteksi individu yang sakit.
 - b. Spesifisitas (Sp) adalah proporsi subjek sehat yang menunjukkan hasil uji diagnostik negatif dibandingkan seluruh subjek yang tidak sakit atau seberapa baik suatu uji dapat mendeteksi individu yang tidak sakit.
 - c. *Positive predictive value* (PPV) adalah probabilitas seseorang benar-benar menderita penyakit bila hasil uji diagnostik positif.
 - d. *Negative predictive value* (NPV) adalah probabilitas seseorang tidak menderita penyakit bila hasil uji diagnostik negatif.
 - e. *Positive likelihood ratio* (PLR) adalah perbandingan antara proporsi subjek yang sakit yang memberi hasil uji positif dengan proporsi subjek sehat yang memberi hasil uji positif.
 - f. *Negative likelihood ratio* (NLR) adalah perbandingan antara proporsi subjek yang sakit dengan hasil uji negatif dengan

subjek sehat yang memberi hasil uji negatif.

3.8. Implikasi Etik Penelitian

Penelitian ini dilakukan pada seluruh ibu hamil yang memeriksakan kehamilan di KSM Obstetri dan Ginekologi RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang. Penelitian ini telah diajukan dan disetujui oleh Komisi Etika Penelitian RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang melalui Surat Keterangan Layak Etik No. 18/kepkrsmh/2022 yang terlampir.

3.9. Alur Penelitian



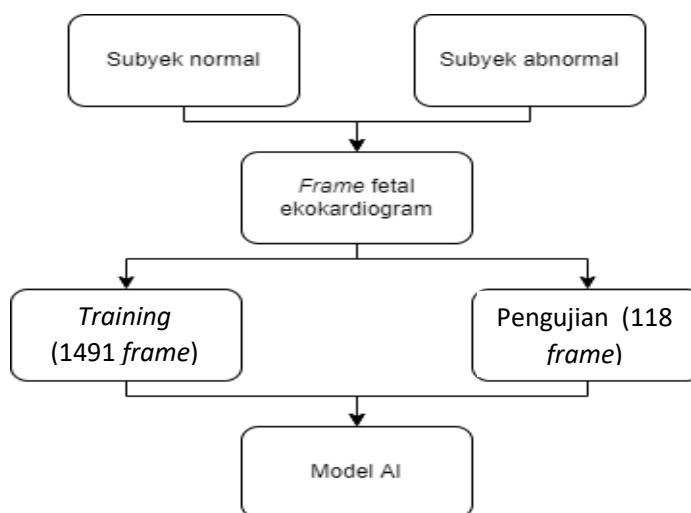
Gambar 25. Diagram Alur Penelitian

BAB IV

HASIL PENELITIAN

4.1. Fase 1: Pembuatan Model AI

Pada fase 1, dilakukan pembuatan model AI sebagaimana tergambar secara ringkas dalam Gambar 26 di bawah.



Gambar 26. Diagram Alir Pembuatan AI

Pertama-tama, dilakukan pembuatan model yang terdiri dari 7 kelas kelainan jantung dan 1 kelas video ekokardiografi janin yang normal. Masing-masing kelas melibatkan 3 video yang sudah terverifikasi. Setiap kelas model melibatkan 104–157 *frame* untuk pembuatan model dan 20 *frame* untuk uji pendahuluan sehingga terdapat 969 *frame* untuk *training* dan 160 *frame* untuk pengujian yang dipilih secara acak.

Tabel 13. Jumlah *Frame* untuk Pengembangan Awal Model AI

Penggunaan	Kelas Kelainan								Total
	HLHS	ASD	AVSD	EA	Normal	TGA	TOF	VSD	
<i>Training</i>	106	128	125	114	157	104	113	122	969
Uji	20	20	20	20	20	20	20	20	160
Total	126	148	145	134	177	124	133	142	1129

Setelahnya, dilakukan pembuatan model menggunakan empat arsitektur CNN, yaitu ResNet50, ResNet101, DenseNet121, dan DenseNet201 sebagaimana tercantum pada tabel di bawah. Setelah melalui proses *training*, didapati hasil yang memuaskan untuk seluruh arsitektur dengan nilai akurasi, sensitivitas, dan spesifisitas mencapai 100% untuk seluruh kelas kelainan dan jantung normal.

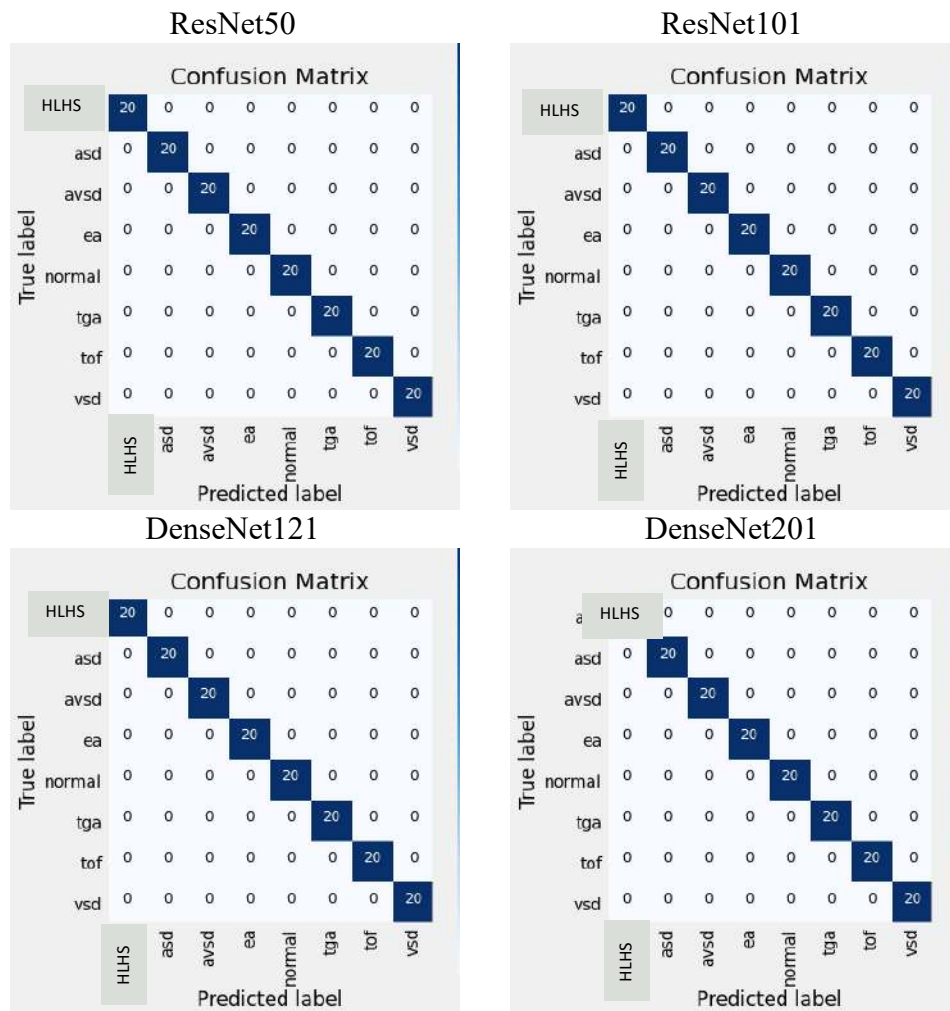
Tabel 14. Hasil Uji Pelatihan Pendahuluan Model AI

Poin Uji	Kelas	Model AI			
		ResNet50	ResNet101	DenseNet121	DenseNet201
Akurasi	HLHS	100%	100%	100%	100%
	ASD	100%	100%	100%	100%
	AVSD	100%	100%	100%	100%
	EA	100%	100%	100%	100%
	NORMAL	100%	100%	100%	100%
	TGA	100%	100%	100%	100%
	TOF	100%	100%	100%	100%
	VSD	100%	100%	100%	100%
Sensitivitas	HLHS	100%	100%	100%	100%
	ASD	100%	100%	100%	100%
	AVSD	100%	100%	100%	100%
	EA	100%	100%	100%	100%
	NORMAL	100%	100%	100%	100%
	TGA	100%	100%	100%	100%
	TOF	100%	100%	100%	100%
	VSD	100%	100%	100%	100%
Spesifisitas	HLHS	100%	100%	100%	100%
	ASD	100%	100%	100%	100%
	AVSD	100%	100%	100%	100%
	EA	100%	100%	100%	100%
	NORMAL	100%	100%	100%	100%
	TGA	100%	100%	100%	100%
	TOF	100%	100%	100%	100%
	VSD	100%	100%	100%	100%

Sebagaimana terlihat dalam *confusion matrix* di bawah, tidak ada *frame* yang dipakai untuk pengujian yang diklasifikasikan ke dalam kelas yang salah

sehingga pengujian pendahuluan yang dilakukan terhadap model AI memberikan hasil yang memuaskan.

Tabel 15. Confusion Matrix Arsitektur ResNet50, ResNet101, DenseNet121, DenseNet201



Setelahnya, model AI dilatih kembali terhadap video *unseen* dari subjek yang telah dikumpulkan dan melibatkan 24 video abnormal dari 7 kelas yang ada beserta 24 video jantung normal. Dari 24 video abnormal, dibuat 725 *frame* untuk *training*, 42 *frame* untuk pengujian model beserta 28 *frame* yang bersifat *unseen*. Sementara itu, dari 24 video normal dibuat 766 *frame* untuk *training*, 76 *frame* untuk pengujian, dan 20 *frame* sisanya adalah data *unseen*. Secara total, terdapat 1491 *frame* untuk *training*, 118 *frame* untuk uji, dan 48 *frame* data *unseen* sebagaimana tercantum dalam tabel di bawah.

Tabel 16. Jumlah *Frame* untuk Klasifikasi Normal dan Abnormal

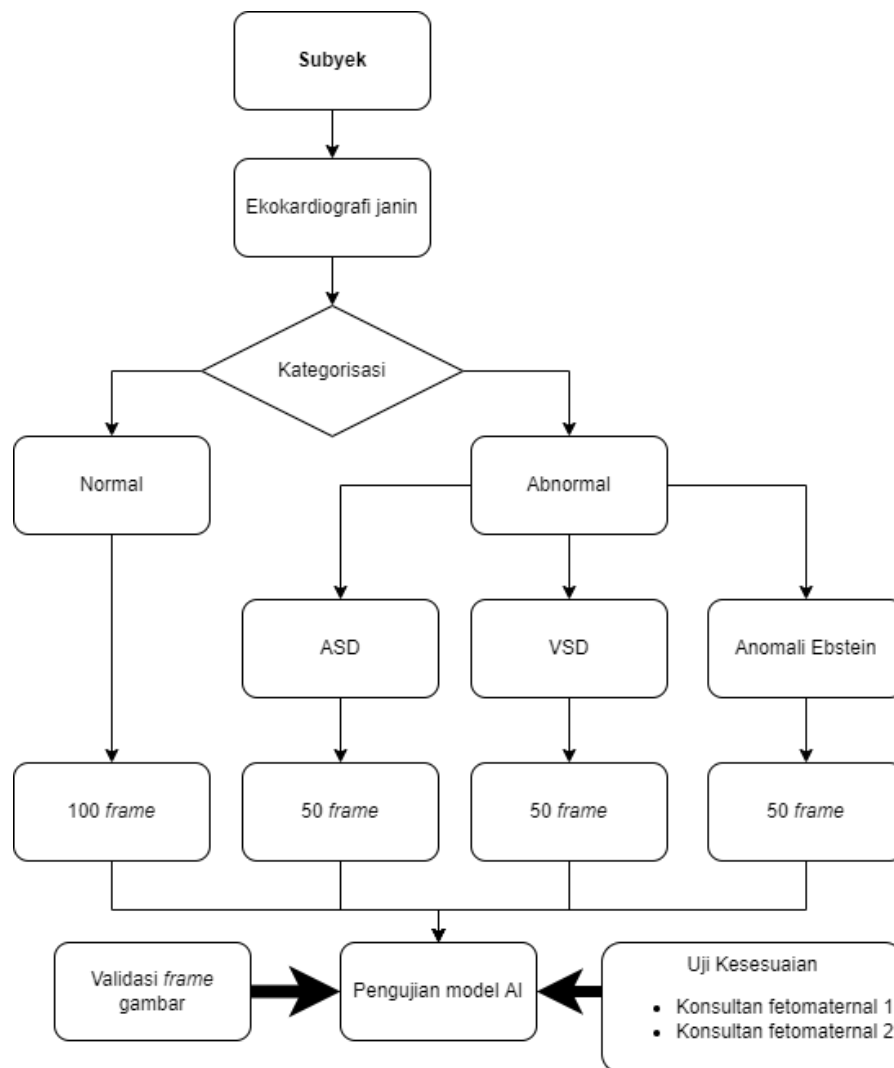
Penggunaan	Abnormal	Normal	Total
<i>Training</i>	725	766	1491
Uji	42	76	118
<i>Unseen</i>	28	20	48
Total	795	862	1657

Model AI yang dibuat memberikan hasil akurasi, sensitivitas, dan spesifisitas di atas 90% untuk seluruh model. Untuk kepentingan pengujian, dipilih arsitektur DenseNet121 dan DenseNet201 memberikan hasil terbaik dengan akurasi, sensitivitas, dan spesifisitas di atas 95%.

Tabel 17. Nilai Akurasi, Sensitivitas, Spesifisitas Dua Kelas

Poin Uji	DenseNet121	DenseNet201
Akurasi	97%	100%
Sensitivitas	97%	100%
Spesifisitas	98%	100%

Selanjutnya, karena arsitektur DenseNet201 memberikan hasil terbaik, maka arsitektur tersebut dipilih untuk diuji ke tahap berikutnya, menggunakan video 3 kelas kelainan (ASD, VSD, dan anomali Ebstein) yang melibatkan 150 *frame* dan 2 video normal dengan 100 *frame*. Alur pengujian terlihat dalam Gambar 27 di bawah.



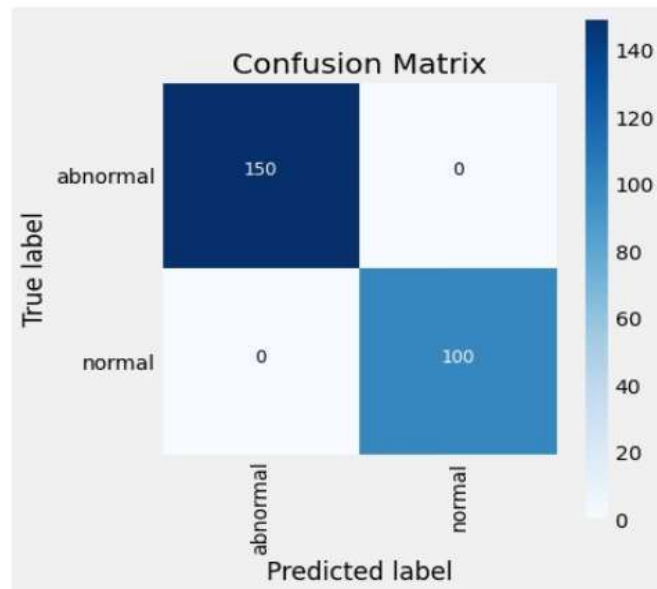
Gambar 27. Diagram Alir Pengujian Model AI

Hasil uji yang ada memberikan hasil yang sangat memuaskan dengan akurasi, sensitivitas, presisi, dan spesifisitas mencapai 100%.

Tabel 18. Uji Final DenseNet201

Poin Uji	DenseNet201
Akurasi	100%
Sensitivitas	100%
Presisi	100%
Spesifisitas	100%

Dengan demikian, dari 3 kelas kelainan yang berbeda tidak ada kelainan yang salah dikategorikan ke dalam kelas yang salah. Seluruh kelainan dikategorikan ke dalam kategori abnormal sementara seluruh *frame* normal dikategorikan ke dalam kategori normal sebagaimana terlihat dalam *confusion matrix* pada Gambar 28 di bawah.



Gambar 28. Confusion Matrix Final DenseNet201

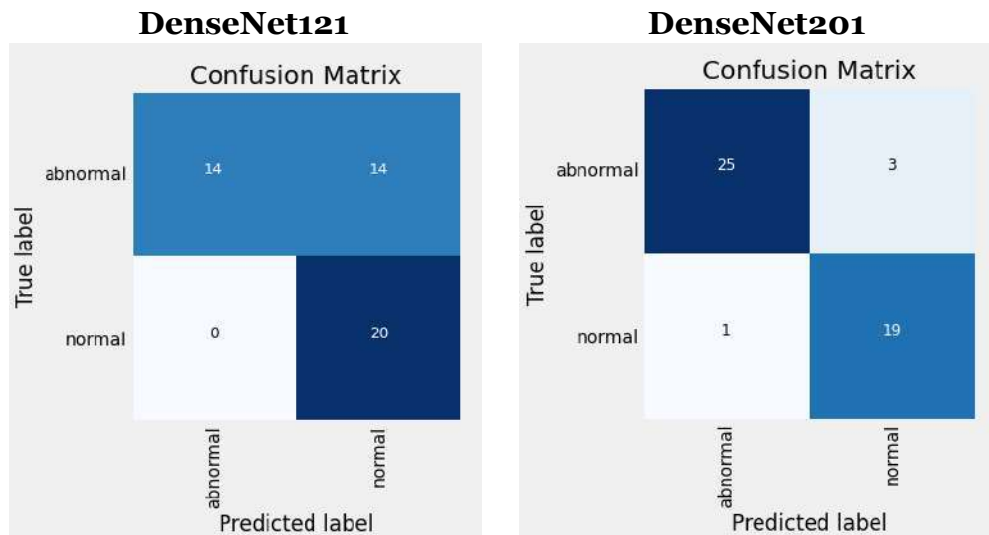
Setelahnya, seluruh arsitektur diuji terhadap data *unseen*. Untuk memastikan bahwa model DenseNet201 memberikan hasil terbaik, maka DenseNet201 dibandingkan dengan DenseNet121. Dapat disimpulkan dari kedua arsitektur, DenseNet201 memberikan hasil yang paling baik dengan akurasi 92%, sensitivitas 91%, dan spesifisitas yang mencapai 92% sebagaimana tercantum dalam tabel di bawah.

Tabel 19. Hasil Uji Berbagai Arsitektur terhadap Data *Unseen*

Poin Uji	DenseNet121	DenseNet201
Akurasi	71%	92%
Sensitivitas	79%	91%
Spesifisitas	75%	92%

Terlihat dari *confusion matrix*, model DenseNet201 memberikan kemampuan yang baik untuk uji.

Tabel 20. Confusion Matrix Data Unseen



4.1.1. Karakteristik Umum Subjek Penelitian

Karakteristik umum subjek penelitian tiap kelompok dapat dilihat pada Tabel 21. Subjek yang terlibat berjumlah 80 ibu hamil, dengan satu subjek yang dieliminasi (*drop-out*) karena subjek tidak bersedia diambil darahnya untuk pemeriksaan. Oleh karena itu, untuk analisis data, subjek yang terlibat adalah 79 ibu hamil. Subjek yang tergabung dalam kelompok kasus sebanyak 23 ibu hamil dan subjek yang tergolong ke dalam kontrol sebanyak 56 ibu hamil. Satu subjek dalam kelompok kasus memiliki kehamilan gemelli sehingga data subjek tersebut dianalisis sebagai dua subjek. Terdapat 20 subjek (9 kasus dan 11 kontrol, 37,5% dan 19,64%) yang bergabung ke dalam penelitian pada trimester kedua (16–26 minggu) dan 60 subjek (15 [62,5%] kasus dan 45 [80,36%] kontrol) yang bergabung di trimester ketiga kehamilan (> 26 minggu). Tidak terdapat perbedaan usia kehamilan subjek yang bermakna secara statistik ($p = 0,091$) melalui analisis *chi-square*. Berdasarkan klasifikasi usia, ibu hamil terbagi ke dalam kelompok usia di bawah 35 tahun sebanyak 19 (79,17%) kasus dan 45 (80,36%)

kontrol. Pada kelompok usia di atas 35 tahun, terdapat 5 (20,83%) kasus dan 11 (19,64%) kontrol. Tidak terdapat perbedaan usia subjek yang bermakna pada kedua kelompok yang dibuktikan melalui analisis *chi-square* ($p = 0,903$). Setelah dianalisis lebih lanjut, ditemukan rasio *odds* sebesar 1,08 (0,26–3,95) yang menunjukkan kecenderungan yang tidak bermakna secara statistik bahwa usia ibu menjadi faktor risiko kelainan jantung pada janin.

Pada kelompok kasus, terdapat 5 (20,83%) dan 19 (79,17%) subjek yang terbagi ke dalam IMT 18,5–22,9 (*normoweight*) dan < 18,5 atau > 22,9 (*abnormal weight*) secara berturut-turut. Pada kelompok kontrol, terdapat 12 (21,43%) dan 44 (78,57%) subjek yang tergolong ke dalam kelompok IMT berat badan normal dan abnormal secara berturut-turut. Tidak terdapat perbedaan yang bermakna secara statistik antara kelompok kasus dan kontrol berdasarkan IMT melalui analisis *chi-square* ($p = 0,952$). Rasio *odds* tidak menunjukkan kecenderungan bahwa IMT ibu menjadi faktor risiko yang tidak bermakna secara statistik dengan nilai sebesar 1,04 (0,29–4,29).

Berdasarkan riwayat gestasi, terdapat 69 subjek dengan gravida 1–4 yang menjadi subjek pada penelitian ini (terbagi ke dalam 23 [95,83%] ibu hamil di kelompok kasus dan 46 [82,14%] ibu hamil di kelompok kontrol). Terdapat 1 (4,17%) subjek di kelompok kasus dan 10 (17,86%) subjek di kelompok kontrol yang memiliki gravida lebih dari 4. Tidak terdapat perbedaan yang bermakna secara statistik pada kedua kelompok melalui analisis *chi-square* ($p = 0,103$). Jumlah gestasi menjadi faktor protektif yang tidak bermakna secara statistik, dengan nilai rasio *odds* sebesar 0,2 (0,004–1,59).

Berdasarkan paritas, di kelompok kasus terdapat 9 (37,5%) dan 15 (62,5%) subjek nulipara dan multipara secara berturut-turut. Di kelompok kontrol, terdapat 13 (23,21%), 49 (71,43%), dan 3 (5,36%) subjek nulipara, multipara, dan grandemultipara secara berturut-turut. Secara statistik, kelompok kasus dan kontrol tidak menunjukkan

perbedaan yang bermakna secara statistik setelah dianalisis menggunakan *chi-square* antara kelompok nulipara dan multipara dengan nilai $p = 0,243$. *Odds ratio* sebesar 0,54 (0,17–1,77) menunjukkan bahwa paritas menjadi faktor protektif yang tidak bermakna secara statistik.

Sebanyak 19 (79,17%) subjek tidak pernah mengalami abortus pada kelompok kasus dan 37 (66,07%) ibu hamil tidak pernah mengalami abortus pada kelompok kontrol. Riwayat abortus satu kali, dua kali, tiga, dan empat kali ditemukan masing-masing sebanyak 11 (19,64%) subjek, 5 (8,93%) subjek, 2 (3,57%) dan 1 (1,79%) subjek pada kelompok kontrol. Melalui analisis *chi-square*, tidak ditemukan perbedaan yang bermakna secara statistik ($p = 0,684$).

Tabel 21. Karakteristik Umum Subjek Penelitian

Karakteristik	Kasus		Kontrol		Nilai <i>p</i>	<i>Odds Ratio</i> (IK 95%)
	Frekuensi (n)	Persentase (%)	Frekuensi (n)	Persentase (%)		
Usia						
• 20–35 tahun	19	79,17	45	80,36	0,903	1,08
• > 35 tahun	5	20,83	11	19,64		(0,26 – 3,95)
IMT						
• <i>Normoweight</i>	5	20,83	12	21,43	0,952	1,04
• <i>Abnormal weight</i>	19	79,17	44	78,57		(0,29 – 4,29)
Trimester						
• Kedua	13	54,2	22	39,3	0,219	
• Ketiga	11	45,8	34	60,7		
Gestasi						
• 1–4	23	95,83	46	82,14	0,103	0,20
• > 4	1	4,17	10	17,86		(0,004 – 1,59)
Paritas						
• 0	9	37,5	13	23,21	0,243	0,54
• 1–4	15	62,5	40	71,43		(0,17 – 1,77)
• > 4	0	0	3	5,36		
Abortus						
• Tidak pernah	19	79,17	37	66,07	0,684	
• Satu	4	16,67	11	19,64		
• Dua	1	4,17	5	8,93		
• Tiga	0	0	2	3,57		
• Empat	0	0	1	1,79		

4.1.2. Karakteristik Klinis Subjek Penelitian

Riwayat klinis subjek yang disajikan pada Tabel 22 menunjukkan bahwa 6 (25%) subjek di kelompok kasus dan 19 (33,93%) subjek di kelompok kontrol mengalami demam selama kehamilan. Tidak terdapat perbedaan bermakna dengan nilai $p = 0,43$ melalui uji *chi-square* dan rasio *odds* senilai 0,65 (0,18–2,09). Dengan demikian, demam pada kehamilan tidak menjadi faktor risiko yang bermakna untuk kelainan jantung pada janin. Penyakit ISPA ditemukan pada 9 (37,5%) subjek di kelompok kasus dan 22 (39,29%) subjek di kelompok kontrol ($p = 0,881$) yang menunjukkan hubungan tidak bermakna melalui analisis *chi-square* dengan rasio *odds* 0,93 (0,3–2,74).

Riwayat diare ditemukan pada 3 (12,5%) subjek di kelompok kasus dan 12 (21,43%) subjek di kelompok kontrol. Riwayat diare tidak menjadi faktor risiko yang bermakna secara statistik ($p = 0,348$) melalui uji *Fisher's exact* dengan rasio *odds* sebesar 0,52 (0,09–2,26). Infeksi saluran kemih yang ditemukan pada 4 (16,67%) subjek di kelompok kasus dan 2 (3,57%) subjek di kelompok kontrol menjadi faktor risiko yang tidak bermakna secara statistik ($p = 0,042$) dan rasio *odds* sebesar 5,4 (0,69–62,48).

Riwayat hepatitis ditemukan pada 1 (1,79%) subjek pada kelompok kontrol. Riwayat hepatitis menjadi faktor risiko yang tidak bermakna secara statistik melalui uji *Fisher's exact* ($p = 0,51$). Riwayat keluarga untuk penyakit jantung ditemukan pada 1 (4,17%) subjek di kelompok kasus dan 3 (5,36%) subjek di kelompok kontrol. Dengan uji statistik *Fisher's exact test*, terdapat hubungan yang tidak bermakna dengan nilai $p = 0,823$ dan rasio *odds* sebesar 0,77 (0,01–10,19). Riwayat pernikahan sedarah tidak ditemukan pada seluruh subjek.

Tabel 22. Karakteristik Riwayat Subjek Penelitian**a) Karakteristik Klinis**

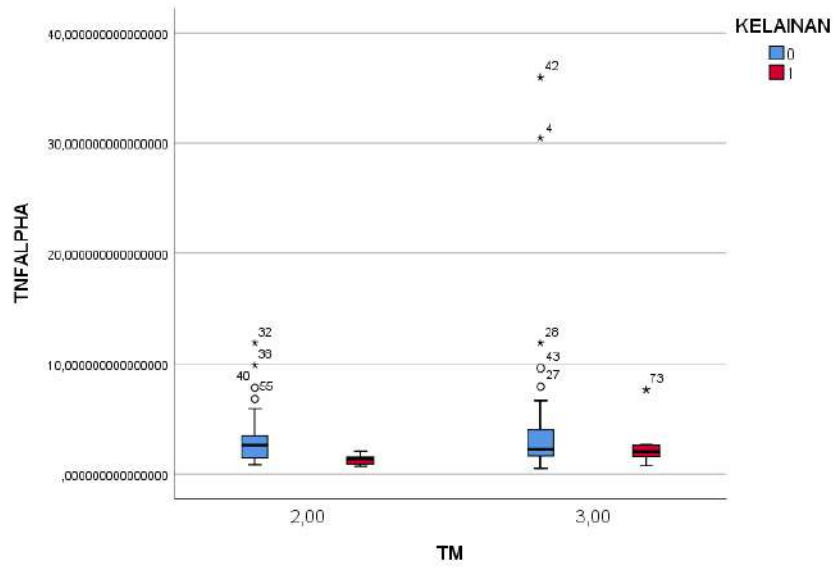
Karakteristik	Kasus		Kontrol		Nilai <i>p</i>	Odds Ratio (IK 95%)
	Frekuensi (n)	Persentase (%)	Frekuensi (n)	Persentase (%)		
Demam						
• Ya	6	25	19	33,93	0,43	0,65 (0,18–2,09)
• Tidak	18	75	37	66,07		
ISPA						
• Ya	9	37,5	22	39,29	0,881	0,93 (0,3–2,74)
• Tidak	15	62,5	34	60,71		
Diare						
• Ya	3	12,5	12	21,43	0,348	0,52 (0,09–2,26)
• Tidak	21	87,5	44	78,57		
ISK						
• Ya	4	16,67	2	3,57	0,042	5,4 (0,69–62,48)
• Tidak	20	83,33	54	96,43		
Hepatitis						
• Ya	0	0	1	1,79	0,51	
• Tidak	24	100	55	98,21		

b) Karakteristik Riwayat

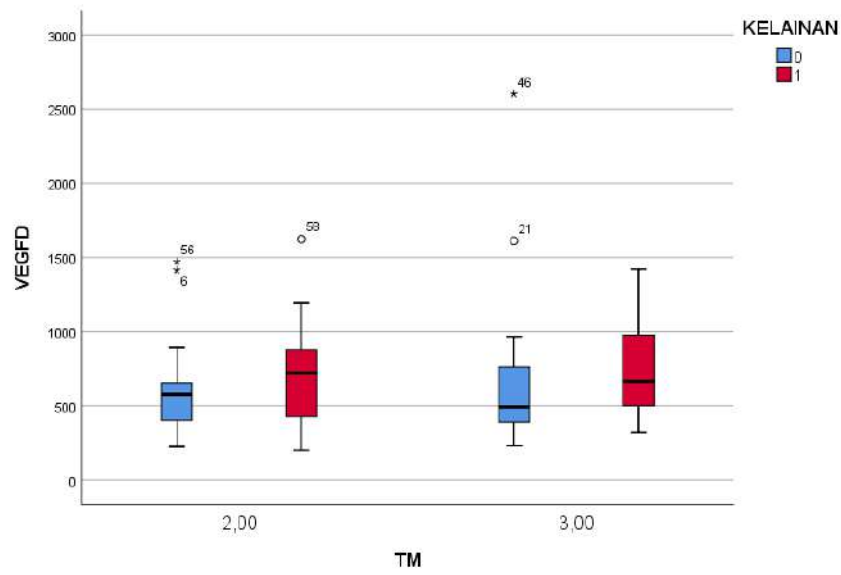
Karakteristik	Kasus		Kontrol		Nilai <i>p</i>	Odds Ratio (IK 95%)
	Frekuensi (n)	Persentase (%)	Frekuensi (n)	Persentase (%)		
Riwayat keluarga						
• Ya	1	4,17	3	5,36	0,823	0,77 (0,01–10,19)
• Tidak	23	95,83	53	94,64		

4.2. Fase 2: Pemeriksaan *Biomarker* Subjek Penelitian

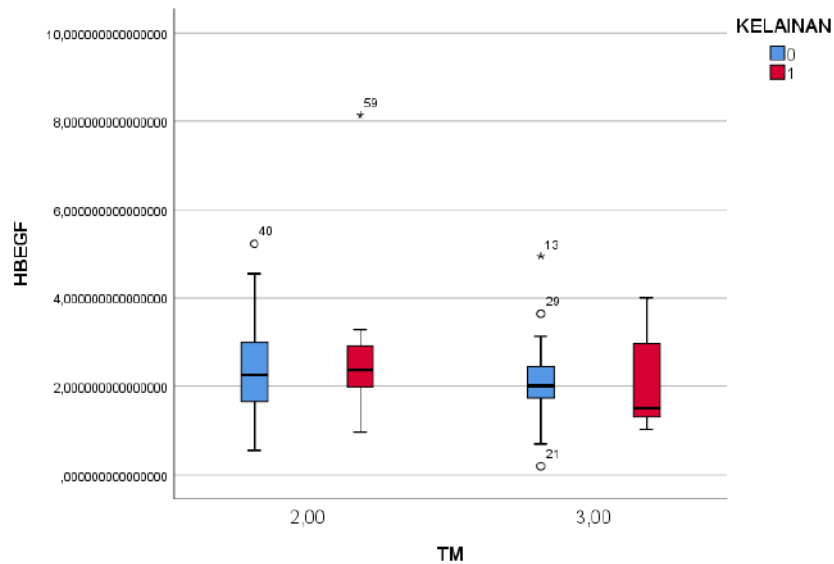
Pada kelompok kasus, nilai TNF-alfa, VEGF-D, dan HB-EGF sebesar 1,502 (0,663–7,609) pg/mL, 709 (199–1624) pg/mL, dan 2,192 (0,956–8,143) nmol/L (46,032 [20,076–171,003] pg/mL); sementara pada kelompok kontrol sebesar 2,357 (0,464–35,961) pg/mL, 540,5 (228–2603) pg/mL, dan 42,861 [4,053–109,704] pg/mL secara berturut-turut. Satuan HB-EGF dikonversi dari nmol/L menjadi pg/mL dengan mempertimbangkan bahwa berat molekul HB-EGF adalah sebesar 21 kDa.



a) TNF-alfa



b) VEGF-D

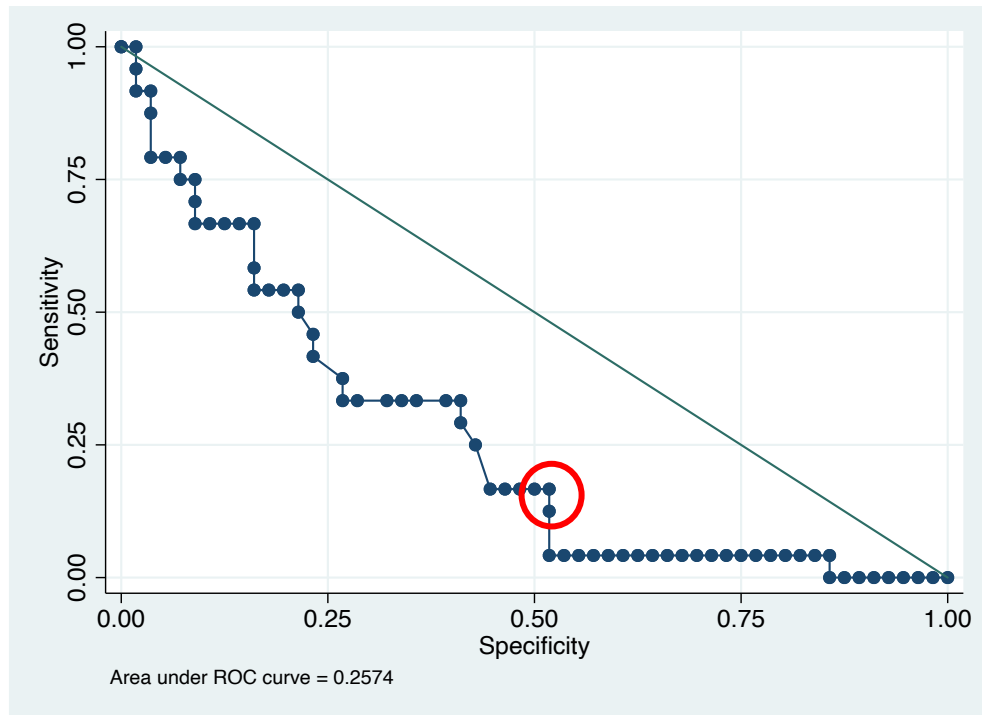


c) **HB-EGF**

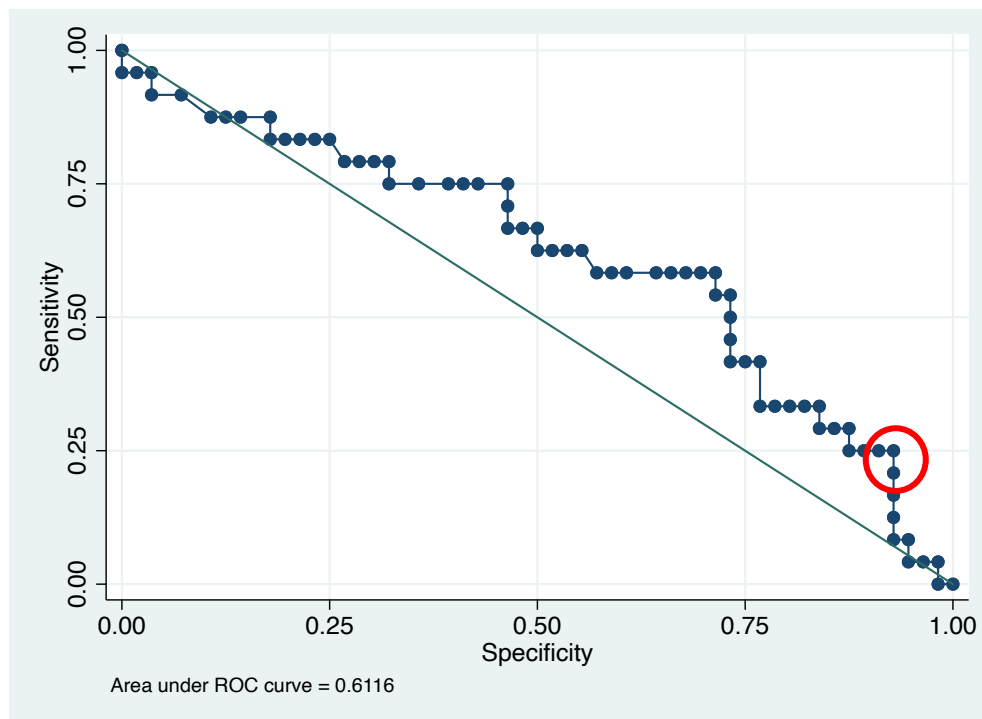
Gambar 29. Sebaran Data *Biomarker* Berdasarkan Trimester dan Kelainan. Kasus: 24 subjek; kontrol: 56 subjek

Tabel 23. Karakteristik *Biomarker* Subjek Penelitian

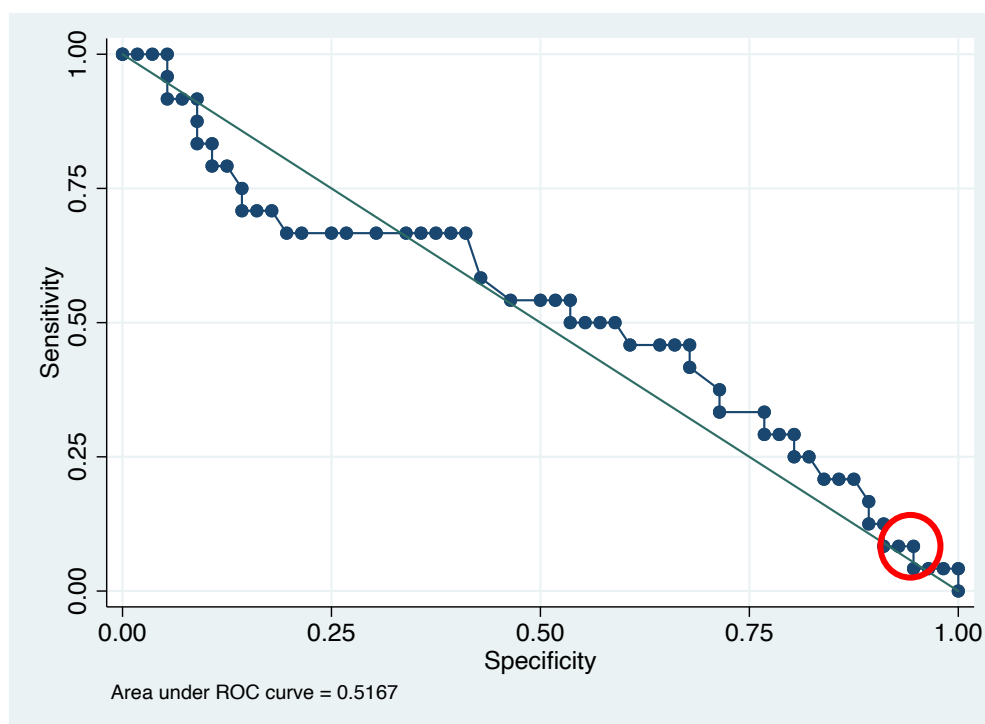
	TNF-alfa (pg/mL)		VEGF-D (pg/mL)		HB-EGF (pg/mL)	
	Kasus n = 24	Kontrol n = 56	Kasus n = 24	Kontrol n = 56	Kasus n = 24	Kontrol n = 56
Median	1,502	2,3507	709	540,5	2,192	2,041
Minimum	0,663	0,464	199	228	0,956	0,193
Maksimum	7,609	35,961	1624	2603	8,143	5,224



a) TNF-alfa



b) VEGF-D



c) **HB-EGF**

Gambar 30. Kurva ROC. a) TNF-alfa; b) VEGF-D; c) HB-EGF

Melalui kurva ROC (*receiver operating characteristics*) di Gambar 30, didapatkan nilai titik potong dengan sensitivitas dan spesifisitas yang paling baik dan disajikan secara ringkas pada Tabel 24. Nilai titik potong yang digunakan untuk TNF-alfa sebesar 2,474 pg/mL, dengan sensitivitas 16,67% dan spesifisitas 50%. Untuk VEGF-D, didapatkan nilai sensitivitas sebesar 33,33% dan spesifisitas 83,93% pada titik potong 880 pg/mL. Sementara itu, untuk HB-EGF, didapati nilai sensitivitas 29,17% dan spesifisitas 80,36% pada titik potong 2,922 pg/mL.

Tabel 24. Nilai Titik Potong dari *Biomarker* Subjek Penelitian

Karakteristik	Titik potong (pg/mL)	Sensitivitas	Spesifisitas	AUC
TNF-alfa	2,474	16,67%	50%	0,257
VEGF-D	880	33,33%	83,93%	0,612
HB-EGF	2,922	29,17%	80,36%	0,517

Dengan menggunakan titik potong pada Tabel 24, terdapat data subjek yang dikelompokkan berdasarkan nilai titik potong untuk kadar masing-masing *biomarker*. Pada kelompok kasus, terdapat 4 (16,67%), 8 (33,33%), dan 7 (29,17%) subjek dengan nilai TNF-alfa, VEGF-D, dan HB-EGF abnormal. Sementara pada kelompok kontrol, terdapat 28 (50%), 9 (16,07%), dan 11 (19,64%) subjek dengan nilai TNF-alfa, VEGF-D, dan HB-EGF abnormal. Oleh karena itu, kadar TNF-alfa yang rendah menjadi faktor protektif yang bermakna secara statistik dengan rasio *odds* sebesar 0,2 (0,45–0,72) dan nilai $p = 0,005$ sehingga hipotesis penurunan TNF-alfa terkait dengan kelainan jantung kongenital diterima. Sementara itu, kadar VEGF-D yang tinggi menjadi faktor risiko yang tidak bermakna secara statistik dengan rasio *odds* sebesar 2,61 (0,73–9,07) dan nilai $p = 0,084$ sehingga hipotesis peningkatan VEGF-D terkait dengan kelainan jantung kongenital ditolak. Kadar HB-EGF yang tinggi menjadi faktor risiko yang tidak bermakna secara statistik dengan rasio *odds* sebesar 1,68 (0,47–5,7) dan nilai $p = 0,35$ sehingga hipotesis peningkatan HB-EGF terkait dengan kelainan jantung kongenital ditolak.

Tabel 25. Karakteristik *Biomarker* Subjek Penelitian per Kategori

Karakteristik	Kasus		Kontrol		Nilai p	OR (IK 95%)
	Frekuensi (n)	Persentase (%)	Frekuensi (n)	Persentase (%)		
TNF-alfa						
• $\geq 2,474$ pg/mL	4	16,67	27	48,21	0,008	4,66 (1,3 – 20,77)
• $< 2,474$ pg/mL	20	83,33	29	51,79		
VEGF-D						
• ≥ 880 pg/mL	8	33,33	9	16,07	0,084	2,61 (0,73 – 9,07)
• < 880 pg/mL	16	66,67	47	83,93		
HB-EGF						
• $\geq 2,922$ pg/mL	7	29,17	11	19,64	0,35	1,68 (0,47 – 5,7)
• $< 2,922$ pg/mL	17	70,83	45	80,36		

Mengingat TNF-alfa menunjukkan perbedaan yang signifikan secara statistik, maka uji statistik lanjutan menggunakan uji Mann-Whitney terhadap TNF-alfa dilanjutkan untuk melihat titik perbedaan yang signifikan. Terlihat pada Tabel 24. didapat bahwa pada kelompok kontrol tidak terdapat perbedaan kadar TNF-alfa yang bermakna secara statistik antara trimester kedua dan ketiga ($p = 0,37$), sementara pada kelompok kasus terdapat perbedaan yang signifikan antara trimester kedua dan ketiga ($p = 0,046$).

Tabel 26. Perbedaan Kadar TNF-alfa pada Kasus dan Kontrol Sesuai Trimester

Kelompok	TNF-alfa Tiap Trimester		Nilai p
	Kedua (pg/mL)	Ketiga (pg/mL)	
Kasus	1,195 (0,847 – 1,542)	2,103 (1,194 – 3,013)	0,046
Kontrol	4,356 (1,864 – 6,847)	4,381 (2,351 – 6,412)	0,37

4.3. Perbandingan AI dengan Pemeriksa

Pada Tabel 27, disajikan perbandingan antara dua pemeriksa independen yang tidak terlibat dalam penelitian dengan AI dalam kemampuannya mengategorisasikan abnormalitas. Menggunakan 767 *frame* video kelainan dan 835 *frame* video normal untuk tiap pemeriksa, dilakukan uji kesesuaian. Nilai Kappa yang didapat adalah 0,912 untuk pemeriksa pertama dan 0,54 untuk pemeriksa kedua hingga hipotesis adanya kesesuaian yang baik antara dua pemeriksa ahli fetomaternal yang independen dengan AI diterima sebagian.

Tabel 27. Kesesuaian AI dan Pemeriksa

	Abnormal		Normal		Total	Nilai Kappa
	Sesuai AI	Tidak sesuai AI	Sesuai AI	Tidak sesuai AI		
Pemeriksa 1	765	2	766	69	1602	0,912
Pemeriksa 2	709	317	524	59	1609	0,54

Dapat disimpulkan bahwa AI memberikan hasil yang baik dibandingkan dengan ahli fetomaternal. Selanjutnya, karena hanya TNF-alfa yang menunjukkan perbedaan signifikan antara kelompok kasus dan kontrol, maka dilakukan uji lanjutan untuk membandingkan TNF-alfa dan AI. Hasil yang diperoleh menunjukkan bahwa pemeriksaan *biomarker* TNF-alfa memberikan hasil yang lebih buruk dibandingkan AI yang hasilnya disajikan pada Tabel 28. Terlihat bahwa dibandingkan AI, TNF-alfa memiliki akurasi 41,25%, sensitivitas 16,67%, dan spesifisitas 50%.

Tabel 28. Perbandingan *Biomarker* dengan AI

Poin Uji	TNF-alfa	VEGF-D	HB-EGF	AI
Akurasi	41,25%	68,75%	65%	92%
Sensitivitas	16,67%	33,33%	29,17%	91%
Spesifisitas	50%	83,93%	80,36%	92%

BAB V

PEMBAHASAN

5.1. Karakteristik Klinis Subjek Penelitian

Karakteristik umum subjek penelitian tiap kelompok dapat dilihat pada Tabel 21. Subjek yang terlibat berjumlah 80 ibu hamil, dengan satu subjek yang dieliminasi (*drop-out*) karena subjek tidak bersedia diambil darahnya untuk pemeriksaan. Oleh karena itu, untuk analisis data, subjek yang terlibat adalah 79 ibu hamil. Subjek yang tergabung dalam kelompok kasus sebanyak 23 ibu hamil dan subjek yang tergolong ke dalam kontrol sebanyak 56 ibu hamil. Satu subjek dalam kelompok kasus memiliki kehamilan gemelli sehingga data subjek tersebut dianalisis sebagai dua subjek. Terdapat 20 subjek (9 [37,5%] kasus dan 11 [19,64%] kontrol) yang bergabung ke dalam penelitian pada trimester kedua (16–26 minggu) dan 60 subjek (15 [62,5%] kasus dan 45 [80,36%] kontrol) yang bergabung di trimester ketiga kehamilan (> 26 minggu). Tidak terdapat perbedaan usia kehamilan subjek yang bermakna secara statistik ($p = 0,091$) melalui analisis *chi-square*. Penelitian ini berbeda dengan penelitian dari Steurer dkk.⁵⁹ yang mengidentifikasi angka kejadian PJK tertinggi terdiagnosis usia kehamilan 29 hingga 31 minggu (0,9%) dan terendah pada 39–42 minggu (0,2%) pada 6.903 dari 2.968.566 (0,23%) bayi dengan PJK. Terdapat perbedaan antara studi ini dan studi oleh Steurer dkk. karena penelitian ini melibatkan seluruh responden yang datang ke poliklinik fetomaternal tanpa memandang usia kehamilan. Diagnosis PJK dapat ditegakkan pada usia kehamilan yang berbeda dengan Steurer dkk. karena seusia dengan usia kehamilan saat subjek datang.

Morbiditas atau mortalitas neonatus gabungan pada bayi dengan dan tanpa PJK adalah 82,8% dan 57,9% pada < 29 minggu dan menurun menjadi 10,9% dan 0,1% pada usia kehamilan 39–42 minggu. Pada bayi dengan PJK sindromik, persalinan pada 34–36 minggu dikaitkan dengan risiko kematian atau morbiditas yang lebih tinggi daripada lahir pada 37 hingga 38 minggu

(*adjusted absolute risk difference* 9,1%, IK 95% 5,5–12,7%) dan persalinan pada 37 hingga 38 minggu dikaitkan dengan risiko kematian atau morbiditas yang lebih tinggi daripada 39 hingga 42 minggu (*adjusted absolute risk difference* 3,2%, IK 95% 1,6–4,9%). Penelitian Steurer dkk. yang lainnya yang melibatkan 6.863 bayi dengan PJK menunjukkan *Impaired Fetal Environment* (IFE) pada 25,1% kasus. Bayi dengan IFE memiliki risiko kematian yang lebih tinggi dibandingkan bayi tanpa IFE (16,6% berbanding 11,1%; *hazard ratio* 1,55, IK 95% 1,34–1,78). Hanya SGA (*hazard ratio* 1,76, IK 95% 1,50–2,05) dan solusio plasenta (*hazard ratio* 1,70, IK 95% 1,17–2,48) yang terkait dengan peningkatan risiko kematian neonatus secara signifikan. Sementara itu, preeklamsi dan hipertensi gestasional tidak berkaitan secara signifikan dengan risiko kematian neonatus.⁶⁰

Berdasarkan klasifikasi usia, ibu hamil terbagi ke dalam kelompok usia di bawah 35 tahun sebanyak 19 (79,17%) kasus dan 45 (80,36%) kontrol. Pada kelompok usia di atas 35 tahun, terdapat 5 (20,83%) kasus dan 11 (19,64%) kontrol. Tidak terdapat perbedaan usia subjek yang bermakna pada kedua kelompok yang dibuktikan melalui analisis *chi-square* ($p = 0,903$). Setelah dianalisis lebih lanjut, ditemukan rasio *odds* sebesar 1,08 (0,26–3,95) yang menunjukkan kecenderungan yang tidak bermakna secara statistik bahwa usia ibu menjadi faktor risiko kelainan jantung pada janin. Penelitian ini sejalan dengan penelitian kasus kontrol yang dilakukan oleh Hashim dkk.⁶¹ di Arab Saudi yang menunjukkan tidak adanya bukti yang mengaitkan usia ibu dengan kejadian PJK. Namun, penelitian Hashim dkk. tersebut menemukan hubungan antara usia ibu dan jenis PJK. Ibu yang berusia 35 tahun atau lebih muda lebih cenderung memiliki bayi dengan ASD sedangkan bayi dari ibu yang berusia lebih dari 35 tahun kebanyakan mengalami VSD dan PDA. Penelitian yang dilakukan oleh Zhang dkk., wanita usia 35 tahun (OR 1,06, IK 95% 0,77–1,46) memiliki risiko yang lebih tinggi secara tidak signifikan untuk memiliki janin dengan PJK dibandingkan dengan kehamilan pada usia 21–34 tahun. Selain itu, tingkat keparahan PJK juga terkait dengan usia ibu. Namun, data mengenai pengaruh usia ibu yang lebih muda pada PJK

masih terbatas dan standar klasifikasi usia juga berbeda sehingga hasilnya sulit dianalisis. Penelitian ini sejalan dengan Hashim dkk. dan Zhang dkk., dimana Zhang dkk. menyatakan bahwa usia ibu tidak meningkatkan risiko secara signifikan (OR: 1,08 [0,26 – 3,96] dalam penelitian ini dan OR: 1,06 [0,77 – 1,46] dalam Zhang dkk.).⁶²

Pada kelompok kasus, terdapat 5 (20,83%) dan 19 (79,17%) subjek yang terbagi ke dalam IMT 18,5–22,9 (*normoweight*) dan < 18,5 atau > 22,9 (*abnormal weight*) secara berturut-turut. Pada kelompok kontrol, terdapat 12 (21,43%) dan 44 (78,57%) subjek yang tergolong ke dalam kelompok IMT berat badan normal dan abnormal secara berturut-turut. Tidak terdapat perbedaan yang bermakna secara statistik antara kelompok kasus dan kontrol berdasarkan IMT melalui analisis *chi-square* ($p = 0,952$). Rasio *odds* tidak menunjukkan kecenderungan bahwa IMT ibu menjadi faktor risiko yang tidak bermakna secara statistik dengan nilai sebesar 1,04 (0,29–4,29). Pada penelitian yang dilakukan oleh Yuan dkk.,⁶³ IMT ibu rendah sebelum hamil (IMT < 18,5) atau IMT rata-rata rendah (< 21,25) meningkatkan risiko janin dengan PJK secara signifikan daripada IMT rata-rata yang tinggi (IMT > 21,25). Melalui regresi logistik bertingkat, ditemukan *adjusted* OR 1,53 (IK 95% 1,13–2,08) untuk ibu kurus, 1,44 (IK 95% 1,10–1,89) untuk IMT rendah dan 1,29 (IK 95% 0,84–1,97) untuk kelebihan berat badan atau obesitas (IMT > 24,0). Ibu dengan IMT sebelum hamil < 21,25 memiliki risiko lebih besar melahirkan anak dengan defek septum sedangkan ibu dengan IMT rata-rata rendah berisiko lebih besar melahirkan anak dengan defek konotrunkal dan defek septum. Bagaimana mekanisme berat badan sebelum hamil dapat meningkatkan risiko PJK masih belum diketahui secara pasti tetapi diduga malnutrisi atau ketidakseimbangan nutrisi dapat mengganggu perkembangan embrio dan plasenta. Malnutrisi atau ketidakseimbangan nutrisi juga dapat menunda perkembangan organ janin selain menyebabkan kelainan endokrin ibu.⁶⁴ Malnutrisi atau ketidakseimbangan nutrisi ibu dapat membahayakan fungsi organ janin bahkan setelah organ tersebut terbentuk sempurna.⁶⁵ Beberapa penelitian lain menunjukkan bahwa malnutrisi atau

ketidakseimbangan malnutrisi ibu terkait dengan displasia atau malformasi organ janin lain seperti displasia bronkopulmonal atau defek tabung saraf.⁶⁶ Pada penelitian ini, perbedaan IMT tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna karena rasio *normoweight* dan *abnormal weight* pada kelompok kasus dan kontrol hampir sama (79,17% berbanding 78,57%). Selain itu, tidak terdapat perbedaan yang bermakna antara status gizi subjek pada kelompok kasus dan kontrol. Mekanisme kelainan jantung kongenital pada janin di penelitian ini tidak dapat dijelaskan oleh ketidakseimbangan nutrisi pada ibu mengingat tidak adanya perbedaan IMT yang bermakna.⁶⁶

Berdasarkan riwayat gestasi, terdapat 69 subjek dengan gravida 1–4 yang menjadi subjek pada penelitian ini (terbagi ke dalam 23 [95,83%] ibu hamil di kelompok kasus dan 46 [82,14%] ibu hamil di kelompok kontrol). Terdapat 1 (4,17%) subjek di kelompok kasus dan 10 (17,86%) subjek di kelompok kontrol yang memiliki gravida lebih dari 4. Tidak terdapat perbedaan yang bermakna secara statistik pada kedua kelompok melalui analisis *chi-square* ($p = 0,103$). Jumlah gestasi menjadi faktor protektif yang tidak bermakna secara statistik, dengan nilai rasio *odds* sebesar 0,2 (0,004–1,59). Sementara itu, berdasarkan paritas, di kelompok kasus terdapat 9 (37,5%) dan 15 (62,5%) subjek nulipara dan multipara secara berturut-turut. Di kelompok kontrol, terdapat 13 (23,21%), 49 (71,43%), dan 3 (5,36%) subjek nulipara, multipara, dan grandemultipara secara berturut-turut. Secara statistik, kelompok kasus dan kontrol tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna secara statistik setelah dianalisis menggunakan *chi-square* antara kelompok nulipara dan multipara dengan nilai $p = 0,243$. *Odds ratio* sebesar 0,54 (0,17–1,77) menunjukkan bahwa paritas menjadi faktor protektif yang tidak bermakna secara statistik. Sejalan dengan penelitian Feng dkk., risiko relatif PJK pada wanita multipara dibandingkan nulipara adalah 1,01 (IK 95% 0,97–1,06; $p = 0,006$) dan terdapat hubungan yang signifikan antara jumlah paritas tertinggi dan terendah, dengan RR keseluruhan 1,20 (IK 95% 1,10–1,31, $p = 0,001$).⁶⁷ Terdapat hubungan positif antara paritas ibu dan risiko PJK serta keseluruhan peningkatan risiko relatif per satu kelahiran hidup

adalah 1,06 (IK 95% 1,02–1,09, $p = 0,001$). Meskipun mekanisme spesifik yang mendasari paritas ibu dan risiko PJK masih belum jelas, terdapat beberapa hipotesis yang telah diajukan. Deplesi nutrisi lebih mungkin terjadi pada ibu yang pernah melahirkan janin hidup dibandingkan ibu yang tidak pernah melahirkan. Asam folat merupakan salah satu nutrisi yang penting dan defisiensi folat akan menyebabkan malformasi kongenital yang berat, terutama PJK dan defek tabung saraf.^{68,69} Selain itu, ibu yang melahirkan lebih banyak janin lebih cenderung memiliki interval antar kehamilan yang lebih pendek yang dapat meningkatkan risiko malformasi kongenital, termasuk PJK. Hal ini seperti penelitian Strzelecka dkk. yang menyatakan bahwa risiko PJK berulang meningkat seiring interval antar-kehamilan yang lebih pendek.⁷⁰ Terdapat dugaan bahwa cadangan nutrisi yang penting untuk perkembangan janin normal tidak kembali pulih secara sempurna akibat kehamilan yang berdekatan.^{70,71} Selain itu, multiparitas akan menyebabkan peningkatan beban keluarga dan peningkatan tekanan mental pada orang tua. Hal ini sejalan dengan studi Zhu dkk.⁷² yang menyatakan bahwa ibu yang terpapar stres selama kehamilan memiliki peningkatan risiko memiliki keturunan dengan PJK. Pada penelitian ini, perbedaan yang tidak bermakna secara statistik antara riwayat paritas kelompok kasus dan kontrol tidak sesuai dengan hasil studi Strzelecka dkk. dan Feng dkk. yang mengaitkan efek dari jumlah gestasi maupun paritas dengan PJK melalui efeknya terhadap deplesi nutrisi.^{67,70} Hal tersebut juga dibuktikan dari perbedaan IMT yang tidak bermakna secara statistik antara kelompok kasus dan kontrol. Oleh karena itu, hipotesis bahwa jumlah gestasi dan paritas berkaitan dengan status gizi tidak terbukti dalam penelitian ini.

Sebanyak 19 (79,17%) subjek tidak pernah mengalami abortus pada kelompok kasus dan 37 (66,07%) ibu hamil tidak pernah mengalami abortus pada kelompok kontrol. Riwayat abortus satu kali ditemukan sebanyak 4 (16,67%) subjek pada kelompok kasus dan 11 (19,64%) subjek pada kelompok kontrol. Riwayat abortus dua kali ditemukan pada 1 (4,17%) subjek di kelompok kasus dan 5 (8,93%) subjek di kelompok kontrol. Sementara itu,

riwayat abortus tiga dan empat kali ditemukan pada 2 (3,57%) dan 1 (1,79%) subjek di kelompok kontrol. Melalui analisis *chi-square*, tidak ditemukan perbedaan yang bermakna secara statistik ($p = 0,684$). Bayi lahir dari ibu dengan abortus spontan sebelumnya atau lahir mati, terutama abortus berulang, meningkatkan risiko PJK pada janin. Hal ini terbukti dari proporsi PJK antara ibu dengan abortus spontan dan janin lahir mati jauh lebih tinggi dibandingkan bayi lahir hidup. Perbedaan ini diduga disebabkan oleh fenotipe PJK yang terkait genetik sehingga risiko PJK pada anak lahir hidup setelah riwayat ibu mengalami abortus spontan atau lahir mati lebih tinggi. Studi terbaru menunjukkan bahwa varian genetik yang terkait dengan jalur sintesis nikotinamida adenin dinukleotida, molekul biologis yang berpartisipasi dalam banyak reaksi metabolisme yang menyebabkan malformasi kongenital dan abortus spontan pada manusia dan tikus menunjukkan bahwa abortus spontan dan PJK dapat berbagi kelainan genetik yang sama.⁷³ Selain itu, abortus spontan sebelumnya mungkin terkait dengan defek plasenta dan defek plasenta mungkin terkait dengan perkembangan fenotipe PJK.^{74,75} Riwayat abortus antara kedua kelompok pada penelitian ini tidak berbeda secara bermakna sehingga faktor genetik yang terkait abortus berulang dalam penelitian ini diduga tidak berperan dalam kasus PJK. Sejalan dengan itu, dengan adanya perbedaan yang bermakna antara kadar TNF-alfa pada kelompok kasus dan kontrol tetapi tidak adanya perbedaan yang bermakna antara riwayat abortus pada kedua kelompok, dapat diduga bahwa kadar TNF-alfa tidak menjadi faktor risiko yang berperan dalam riwayat abortus pada subjek.

Sekitar 20% ibu hamil mengalami demam selama kehamilan. Pada penelitian terhadap kelainan kongenital, demam menjadi masalah kesehatan umum yang diketahui memiliki efek teratogenik pada manusia dan hewan. Studi sebelumnya melaporkan juga bahwa demam dapat mengganggu proses sintesis protein yang mengakibatkan ruptur vaskular, kematian sel, dan infark plasenta. Demam selama kehamilan berhubungan dengan peningkatan risiko terjadinya PJK pada bayi. Berdasarkan studi meta-analisis oleh Yang dkk.,

demam secara signifikan meningkatkan risiko PJK pada bayi, berupa *conotruncal defect* (OR = 1,38, IK 95% 1,01–1,89; $p = 0,04$), ASD (OR = 1,48, IK 95% 1,01–2,17, $p = 0,04$), TGA (OR = 1,81, IK 95% 1,14–2,88, $p = 0,01$), dan obstruksi RVOT (OR = 1,66, IK 95% 1,04–2,65, $p = 0,03$).⁷⁶ Namun, dalam meta-analisis ini, *Tetralogy of Fallot* (ToF) tidak berhubungan secara bermakna dengan demam selama kehamilan (OR = 1,11, IK 95% 0,94–1,32, $p = 0,22$). Studi oleh Guo dkk. yang melibatkan 1.842 sampel (614 sampel kasus dan 1.228 sampel kontrol) dengan 27 sampel kasus (4,40%) dan 36 sampel kontrol (2,93%) yang mengalami pilek disertai demam selama kehamilan. Kejadian PJK meningkat secara signifikan baik pada kelompok ibu hamil dengan pilek disertai demam dan kelompok ibu hamil yang hanya mengalami pilek.⁷⁷ Hasil dari studi Guo dkk. ini konsisten dengan meta-analisis oleh Yang dkk. Namun, penelitian kohort dari 100.418 ibu hamil oleh Sass dkk. menunjukkan hasil berbeda. Dari 8.321 ibu hamil yang mengalami demam selama trimester pertama kehamilan terdapat 2.876 bayi dengan malformasi kongenital, 656 bayi di antaranya memiliki PJK.⁷⁸ Tidak terdapat hubungan yang bermakna secara statistik antara demam pada trimester pertama dan PJK janin pada ibu dengan demam trimester pertama jika dibandingkan dengan angka kejadian PJK pada janin dari ibu yang tidak mengalami demam pada trimester pertama (*adjusted* OR 1,01, IK 95% 0,79–1,29). Hasil penelitian tersebut menyatakan jika demam selama kehamilan tidak berhubungan dengan risiko terjadinya kelainan kongenital pada bayi. Kemungkinan penyebab dari inkonsistensi hasil pada penelitian ini karena mayoritas malformasi kongenital pada bayi baru lahir yang tidak terdeteksi juga diinklusi.^{76–78} Faktor inflamasi maternal yang disertai demam yang terjadi selama kehamilan diduga tidak berperan secara bermakna dalam penelitian ini, terbukti dari tidak adanya perbedaan yang bermakna antara kelompok kasus dan kontrol. Demam tidak menjadi faktor risiko yang bermakna pada penelitian ini dapat disebabkan oleh *recall* yang tidak tepat oleh subjek maupun akibat peningkatan suhu pada subjek yang tidak dianggap sebagai demam oleh subjek yang bersangkutan. Oleh karena

inflamasi selama kehamilan dapat meningkatkan kadar TNF-alfa, perbedaan kadar TNF-alfa antara subjek dalam kelompok kasus dan kontrol disebabkan oleh mekanisme lain yang tidak terkait dengan perbedaan kejadian inflamasi pada kelompok kasus dan kontrol.

Pada penelitian ini, penyakit ISPA ditemukan pada 9 (37,5%) subjek pada kelompok kasus dan 22 (39,29%) subjek pada kelompok kontrol ($p = 0,881$) yang menunjukkan hubungan tidak bermakna melalui analisis *chi-square* dengan rasio *odds* 0,93 (0,3–2,74). Penyakit ISPA dan influenza selama kehamilan diduga berhubungan dengan kejadian PJK meskipun masih kontroversial. Menurut penelitian oleh Xia dkk., ISPA selama awal kehamilan merupakan faktor risiko yang signifikan terhadap PJK berdasarkan model regresi univariat.⁷⁹ Hasil analisis multivariat menunjukkan hasil yang sama bahwa infeksi saluran pernapasan maternal selama kehamilan meningkatkan risiko PJK sederhana (OR = 3,43, IK 95% 2,12–5,54) dan kompleks (OR = 2,43, IK 95% 1,54–4,45). *European Surveillance of Congenital Anomalies* (EUROCAT) melaporkan bahwa prevalensi total kelainan kongenital sekitar 23,9 per 1.000 kelahiran hidup selama tahun 2003–2007.⁸⁰ Sementara itu, PJK merupakan anomali kongenital yang paling umum ditemukan. Infeksi saluran pernapasan atas selama trimester awal ibu hamil merupakan faktor risiko independen terjadinya PJK. Kohort retrospektif oleh Liang dkk. menunjukkan bahwa trimester awal merupakan masa penting dalam perkembangan sistem kardiovaskular fetus.⁸¹ Influenza selama periode perikonsepsional secara signifikan berkaitan dengan kejadian *right-sided obstructive heart defect*. Kemungkinan hal ini terjadi selain akibat paparan virus tetapi juga dapat diakibatkan oleh paparan antibiotik. Meskipun demikian, paparan antibiotik terhadap kejadian PJK masih belum jelas. Penelitian ini memiliki kelemahan tidak adanya kuesioner terkait konsumsi obat selama trimester pertama. Influenza selama kehamilan umumnya disertai dengan hipertermia dan saat ini hipertermia dianggap sebagai teratogen. Dalam studi yang meneliti tentang beberapa faktor risiko yang berhubungan dengan insidensi PJK, beberapa faktor risiko yang ada yaitu demam selama

kehamilan, diabetes gestasional, influenza, dan abortus iminens, penggunaan antibiotik, usia maternal, status sosioekonomi rendah, dan konsumsi alkohol selama kehamilan. Demam disertai pilek merupakan faktor risiko terkuat terhadap kejadian PJK.^{79,81,82} Serupa dengan demam, perbedaan yang tidak bermakna antara kelompok kasus dan kontrol dalam riwayat ISPA menunjukkan bahwa inflamasi selama kehamilan pada penelitian ini bukan menjadi faktor risiko PJK dan perbedaan kadar TNF-alfa disebabkan oleh mekanisme lain.

Riwayat diare ditemukan pada 3 (12,5%) subjek pada kelompok kasus dan 12 (21,43%) subjek pada kelompok kontrol. Riwayat diare tidak menjadi faktor risiko yang bermakna secara statistik ($p = 0,348$) melalui uji *Fisher's exact* dengan rasio *odds* sebesar 0,52 (0,09–2,26). *Coeliac disease* (CD) sering dijumpai pada pasien usia reproduktif. *The British Society of Gastroenterology* merekomendasikan untuk melakukan pemeriksaan untuk mendiagnosis CD pada pasien dengan diare kronik. Penyakit ini memiliki dampak terhadap risiko anomali kongenital pada ibu hamil dan dapat meningkatkan risiko kejadian PJK sebanyak 1,58 kali (IK 95% 1,12–2,22) dan meningkatkan risiko *urinary defects* pada bayi sekitar 1,56 kalinya (IK 95% 1,06–2,32). *Coeliac disease* yang tidak terdiagnosis menyebabkan malabsorpsi, inflamasi mukosa, dan peningkatan sitokin proinflamasi yang dapat mengganggu perkembangan organ, sehingga menyebabkan defek lahir.⁸³ Penelitian di Afrika menyebutkan bahwa malnutrisi merupakan hal yang banyak terjadi pada anak dengan PJK, meskipun penyebab malnutrisi juga bersifat multifaktorial. Sekitar 30% anak dengan PJK termasuk ke dalam kelompok *wasted* (gizi buruk/gizi kurang). Kejadian PJK pada bayi juga dihubungkan dengan adanya penyakit metabolik maternal lain, misalnya diabetes melitus ($p = 0,058$), hipertensi ($p = 0,041$), dan riwayat abnormalitas pada sistem reproduksi ($p = 0,008$). Namun, penelitian ini tidak menemukan hubungan yang bermakna antara diare dengan risiko terjadinya PJK.^{83–85} Perbedaan yang tidak bermakna juga menjelaskan bahwa diare yang dialami oleh subjek tidak mengubah kadar TNF-alfa secara signifikan sehingga kadar

TNF-alfa yang berbeda antara kedua kelompok bukan disebabkan oleh perbedaan angka kejadian diare. Sebagai negara berkembang, diare yang terjadi di Indonesia juga sebagian besarnya disebabkan oleh infeksi sehingga perbedaan yang tidak bermakna menunjukkan bahwa inflamasi karena infeksi tidak menjadi faktor risiko yang bermakna secara statistik dalam penelitian ini.

Infeksi saluran kemih yang ditemukan pada 4 (16,67%) subjek di kelompok kasus dan 2 (3,57%) subjek di kelompok kontrol menjadi faktor risiko yang tidak bermakna secara statistik ($p = 0,042$) dan rasio *odds* sebesar 5,4 (0,69–62,48). Beberapa studi menunjukkan adanya hubungan antara ISK dengan 2 fenotipe penyakit jantung kongenital, yaitu ASD dan obstruksi LVOT. Beberapa anomali kongenital berhubungan secara bermakna dengan ISK, seperti ensefalokel, katarak kongenital, labioskizis, atresia esofagus, atresia duodenum, atresia intestinal, atresia kolon, *conoventricular* VSD, AVSD, HLHS, dan ASD sekundum. Dari 11 anomali tersebut, ISK paling berhubungan dengan kejadian HLHS dan atresia duodenum, intestinal serta kolon. Terdapat respons imun dan perubahan ekspresi mediator imun dan sitokin pada traktus genitalia perempuan mungkin menjadi dasar terjadinya gangguan perkembangan embrio melalui mekanisme apoptosis sel.^{86,87} Akan tetapi, inflamasi tidak menjadi faktor risiko yang bermakna dalam penelitian ini.

Riwayat hepatitis ditemukan pada 1 (1,79%) subjek pada kelompok kontrol. Riwayat hepatitis menjadi faktor risiko yang tidak bermakna secara statistik melalui uji *Fisher's exact* ($p = 0,51$). Penelitian mengenai efek infeksi virus maternal terhadap PJK pada bayi, penyakit infeksi akibat virus lain, seperti virus hepatitis B (VHB), *human cytomegalovirus* (CMV), dan *herpes simplex virus* (HSV) juga masuk ke dalam komponen penelitian dalam beberapa studi. Infeksi virus hepatitis B pada trimester awal kehamilan berkaitan dengan kejadian PJK meskipun setelah dilakukan penyesuaian terhadap variabel perancu, seperti indeks massa tubuh ibu (IMT), diabetes melitus sebelum kehamilan, usia, dan etnis. Infeksi hepatitis B tetap secara

bermakna meningkatkan risiko PJK (RR 2,21, IK 95% 1,66–2,95). Penting untuk mengetahui status infeksi hepatitis B selama kehamilan untuk menurunkan risiko transmisi perinatal dan risiko persalinan *preterm*, abortus, hipertensi yang disebabkan oleh kehamilan, gawat janin, dan makrosomia. Hipertensi dapat meningkatkan mortalitas dalam kehamilan hingga 10% dan berperan sebagai faktor risiko solusio plasenta dan insiden kardiak.^{88–90} Hubungan yang tidak bermakna antara kelainan jantung kongenital dan riwayat hepatitis selama kehamilan pada penelitian ini dapat disebabkan oleh rendahnya angka kejadian hepatitis yang ditemukan sehingga menyebabkan *power* dalam penelitian ini kurang untuk menilai apakah hepatitis selama kehamilan terkait dengan PJK pada janin.

Pada penelitian ini, riwayat keluarga untuk penyakit jantung ditemukan pada 1 (4,17%) subjek di kelompok kasus dan 3 (5,36%) subjek di kelompok kontrol. Dengan uji statistik *Fisher's exact test*, terdapat hubungan yang tidak bermakna ($p = 0,823$) dan rasio *odds* sebesar 0,77 (0,01–10,19). Sekitar 80% perempuan dengan PJK diduga berpotensi untuk melahirkan bayi dengan PJK pula. Penyakit jantung terbanyak pada ibu hamil dalam sebuah penelitian berdasarkan pemeriksaan ekokardiografi adalah Penyakit Jantung Rematik (PJR). Diagnosis lainnya berupa PJK, kardiomiopati dilatasi, aritmia primer, dan hipertensi pulmonal. Konishi dkk. menyebutkan adanya PJK berulang pada anak yang lahir dari ibu dengan PJK.⁹¹ Tiga dari 25 ibu dari sampel penelitian memiliki dua anak dengan PJK, di antaranya satu orang ibu dengan VSD memiliki dua anak yang juga mengalami VSD, satu orang ibu lainnya memiliki anak dengan VSD dan CoA, dan 1 orang ibu sisanya memiliki anak dengan *tetralogy of Fallot* (TOF) dan CoA. Persentase untuk memiliki anak dengan PJK adalah sekitar 12%. Persentase PJK pada anak dengan ibu yang memiliki PJK meningkat hingga tiga sampai sembilan kalinya dibandingkan dengan ibu yang memiliki jantung normal. Penelitian lainnya menyatakan bahwa angka mortalitas neonatus yang lahir dari ibu dengan PJK secara signifikan meningkat (40,5% berbanding 31,5% pada kelompok kontrol, $p < 0,001$). Selain itu, rekurensi kejadian PJK pada bayi yang dilahirkan oleh ibu

dengan PJK 6,1 kali lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok bayi yang lahir dari ibu tanpa PJK ($p < 0,0001$).^{91,92} Oleh karena faktor genetik yang terkait PJK juga dapat dikaitkan dengan kejadian abortus, faktor genetik tidak menjadi faktor yang berperan signifikan dalam PJK meskipun jumlah subjek dengan riwayat keluarga positif untuk PJK terlalu rendah untuk memberikan *power* yang bermakna dalam penelitian ini.

Riwayat pernikahan sedarah tidak ditemukan pada seluruh subjek sehingga analisis tidak dilakukan. Akan tetapi, sebuah studi di Denmark telah menunjukkan bahwa risiko relatif untuk semua jenis PJK meningkat 3 kali lipat pada perkawinan sedarah terhadap keluarga yang mengalami PJK. Namun, studi lain juga melaporkan bahwa kontribusi riwayat keluarga PJK terhadap prevalensi keseluruhan cacat ini hanya 2–4%, menunjukkan bahwa sebagian besar kasus pada populasi Denmark, yang memiliki prevalensi perkawinan sedarah $< 1\%$, tidak memiliki riwayat keluarga PJK. Terdapat peningkatan risiko perkawinan sedarah terhadap PJK termasuk VSD dan ASD yang menunjukkan kemungkinan kontribusi genetik yang bersifat resesif meskipun mekanisme yang jelas masih belum dipahami seluruhnya.⁹³

5.2. *Biomarker* Subjek Penelitian

Tidak terdapat perbedaan yang signifikan pada kadar VEGF-D dan HB-EGF maternal antara kelompok kasus dan kontrol pada nilai titik potong yang dipilih. Sementara itu, terdapat perbedaan yang signifikan pada kadar TNF-alfa. Penelitian Miyoshi dkk. menunjukkan hasil yang signifikan pada seluruh *biomarker* yang dipilih tetapi pada penelitian ini hanya TNF-alfa yang signifikan. Akan tetapi, serupa dengan Miyoshi dkk., TNF-alfa bersifat sebagai faktor protektif dan VEGF-D menjadi faktor risiko. Akan tetapi, HB-EGF pada penelitian ini bersifat sebagai risiko sementara Miyoshi dkk. menyatakan bahwa HB-EGF bersifat protektif meskipun pada penelitian ini hasilnya tidak signifikan.⁸ Nilai sensitivitas dan spesifisitas untuk TNF-alfa pada penelitian ini tidak memuaskan. Sementara itu, sensitivitas VEGF-D dan HB-EGF masih sangat rendah meskipun spesifisitasnya cukup baik.

TNF-alfa diketahui menjadi faktor proteksi embrio dari toksin teratogenik pada mencit. Pada mencit dengan *knockout* gen TNF-alfa, diketahui terjadi peningkatan apoptosis dan penurunan proliferasi sel pada mencit *knockout*.⁹⁴ TNF-alfa diketahui penting untuk membatasi invasi trofoblas secara berlebihan dan berperan melindungi plasenta secara *in vitro*.⁹⁵ Selain itu, TNF-alfa membatasi aktivitas *plasminogen activator inhibitor-1* (PAI-1) bersama dengan IFN-gamma.³⁸ Oleh karena itu, penurunan TNF-alfa yang signifikan menunjukkan kemungkinan terjadinya hipoksia pada janin akibat PJK yang menyebabkan terjadinya peningkatan invasi trofoblas ke dalam endometrium.

Inflamasi berperan penting untuk implantasi karena inflamasi pada stroma uterus yang melibatkan makrofag, sel DC, dan sel NK berperan penting dalam neovaskularisasi dan diferensiasi. Biopsi endometrium menyebabkan inflamasi yang meningkatkan kesuksesan kehamilan akibat peningkatan sitokin proinflamasi, termasuk TNF-alfa. Pada fase awal implantasi, TNF-alfa berperan penting dan diekspresikan oleh epitel endometrium. Reseptor TNFR1 dan TNFR2 meningkatkan rekrutmen monosit dan diferensiasinya menjadi sel DC, yang meningkatkan jumlah molekul adhesi dan menurunkan faktor anti adesi.⁴⁸

Vaskularisasi plasenta terdiri dari vaskulogenesis di mesenkim vili sekunder sebelum infiltrasi pembuluh darah janin ke plasenta oleh sel progenitor dari mesenkim plasenta. Setelahnya, sel Hofbauer (makrofag plasenta) berkembang di vili di sekitar sel prekursor vaskular pada tahap awal vaskulogenesis plasenta. Dalam fase ini, VEGF diekspresikan dalam jumlah besar di sitotrofoblas dan sel Hofbauer. Seiring pelepasan VEGF dan reseptornya, terjadi maturasi vaskularisasi vili. Secara simultan, *looping* jantung terjadi pada minggu ke-4 dan dikendalikan oleh gen yang mengontrol orientasi kanan-kiri. Septum dan katup jantung kemudian terbentuk dan menjalani transisi selama minggu ke-5. Seiring migrasi, sel trofoblas menginvasi endometrium yang dimediasi oleh TNFR1/2. TNF-alfa meregulasi ekspresi dan sekresi sitokin proinflamasi dari sel stroma

endometrium dan menyebabkan peningkatan migrasi dan invasi trofoblas. *Knockout* sinyal hESC yang dimediasi oleh TNF-alfa diketahui mengganggu invasi trofoblas. Oleh karena itu, sel imun, hEC, dan hESC berperan penting pada endometrium manusia pada fase awal implantasi melalui sinyal interseluler. Sitokin, seperti IL-1beta, TNF-alfa, CSF-1, IL-6, LIF, IL-17, dan prostaglandin diekspresikan selama implantasi dan menyebabkan pembentukan lingkungan yang mendukung reseptivitas endometrium.⁴⁸ Morfogenesis jantung terjadi secara serempak bersamaan dengan sinyal dari epikardium ke miokardium. Pada hari ke-25 hingga hari ke-60, terjadi maturasi vaskular janin meskipun hanya terjadi sedikit sirkulasi fetal-plasenta sebelum akhir trimester pertama. Setelah terbentuk, sinyal antara plasenta dan organ janin melalui sirkulasi plasenta-janin dapat mempengaruhi pertumbuhan dan *remodeling* jantung janin dan plasenta.²⁵

Pada janin dengan PJK fenotipe TGA dan HLHS, *sequencing* RNA menghasilkan gambaran *downregulation* jaras yang terlibat dalam *looping* jantung dan perkembangan otot dibandingkan kontrol. Selain itu, disfungsi plasenta dapat berkembang menjadi PJK melalui mekanisme yang belum diketahui sepenuhnya. Hambatan aliran darah ke jantung janin, termasuk implantasi abnormal dan perkembangan vili abnormal dapat berperan dalam PJK.²⁵

Remodeling jantung terjadi sebagai respons hipoksia yang meningkatkan VegFR-3 (Flt4) dan VegFC. Jaras ini terlibat dalam vaskulogenesis, angiogenesis, dan perkembangan jantung janin. Hipoksia jantung selama iskemia menyebabkan apoptosis kardiomyosit, fibrosis, dan disfungsi ventrikel kiri. Sementara itu, hipoksia yang terjadi pada plasenta menyebabkan migrasi trofoblas yang buruk. Implantasi plasenta yang terganggu, deposisi fibrin, dan penurunan vaskularisasi plasenta mempengaruhi oksigenisasi janin dan dapat menyebabkan *remodeling* jantung janin.²⁵

Selama implantasi, sinyal dari ibu mempengaruhi invasi desidua dan imunitas maternal mempengaruhi kedalaman invasi trofoblas. Gangguan

sinyal uterus atau aktivitas berlebih dari imun ibu dapat menghambat invasi, menyebabkan insufisiensi plasenta, dan kelainan jantung yang terjadi melalui mekanisme yang telah dijelaskan di atas. Setelah sirkulasi plasenta dan janin terhubung, teratogen dari luar dapat mempengaruhi perkembangan jantung janin dan plasenta secara langsung akibat sinyal yang tidak sempurna dari plasenta yang disfungsional.²⁵

Mengingat pentingnya TNF-alfa selama kehamilan, diduga penurunan TNF-alfa menjadi penanda terjadinya hipoksia pada janin. TNF-alfa yang signifikan lebih rendah pada kasus PJK pada penelitian ini menguatkan dugaan bahwa hipoksia menurunkan kadar TNF-alfa untuk menjaga agar tidak terjadi *remodeling* berlebihan dari arteri spiralis endometrium sehingga menjaga agar suplai oksigen dan nutrisi pada janin tetap bertahan. Makrofag desidua adalah sumber penting ekspresi TNF-alfa bersama dengan epitel glandular dan dikendalikan oleh steroid ovarium. Seiring implantasi, kadar TNF-alfa menurun dan diikuti dengan penurunan ekspresi IL-17 seiring diferensiasi stroma menjadi desidua dan terbentuknya lingkungan yang anti inflamasi. Akan tetapi, IL-17 sendiri berperan memfasilitasi migrasi dan invasi trofoblas di mana kadar IL-17 yang rendah diketahui terlibat dalam abortus spontan.⁴⁸

Oleh karena PJK umumnya didiagnosis di trimester kedua, aliran darah yang terhambat yang terjadi pada trimester pertama dan dapat mempengaruhi pembentukan jantung mungkin sudah tidak dapat terdeteksi dan *remodeling* jantung dapat menjadi mekanisme kompensasi aliran darah yang terganggu.²⁵

Abnormalitas plasenta dapat ditemukan pada janin dengan HLHS maupun TGA karena kapasitas transpor plasenta yang menurun di HLHS dan perubahan mikrovaskular di TGA maupun HLHS. Meskipun abnormalitas dari USG Doppler tidak ditemukan pada PJT dan disregulasi plasenta, perkembangan plasenta yang abnormal tetap ditemukan pada PJK dan diduga bahwa gangguan yang ada mencerminkan vaskularisasi abnormal selama fase awal kehamilan.²⁵

Pada kehamilan normal, ketidakseimbangan HLA pada trofoblas ekstravili (EVT) menekan sel NK pada trimester pertama, meningkatkan ekspresi *M2 \emptyset* , merekrut sel dendritik (DC) yang disertai peningkatan kadar CCL5, dan diikuti oleh sel dendritik imatur yang bersifat immunosupresif di desidua untuk mempertahankan kehamilan. Diferensiasi sel dendritik immunosupresif menjadi immunostimulator berperan penting dalam proses yang terjadi di trimester 3.³⁸ Selain itu, pada kehamilan normal, mikropartikel sinsitiotrofoblas pada sirkulasi maternal berikatan dengan APC dan mengaktifasi pelepasan sitokin proinflamasi dan memicu inflamasi sistemik derajat rendah. Sitokin tersebut menstimulasi limfosit. Akan tetapi, karena IL-18 rendah, produksi IFN-gamma terhambat sehingga mempertahankan tingkat inflamasi yang rendah.⁹⁶

Kadar VEGF-D dan HB-EGF sendiri terkait dengan gagal jantung pada janin dan bekerja sebagai faktor angiogenik yang sangat poten. VEGF-D diekspresikan di sitotrofoblas selama angiogenesis dan berperan penting dalam maturasi vili korionik.⁷⁵ Gen *VEGF* juga sejauh ini diketahui berperan penting dalam perkembangan jantung janin karena mutasi *VEGF* mengganggu valvulogenesis dan pembentukan septum jantung yang normal.^{44,97} Pada penelitian di mencit, ekspresi HB-EGF meningkat selama implantasi karena HB-EGF sendiri diketahui berperan dalam angiogenesis dan perkembangan plasenta yang normal.⁹⁸ Bukti lain diajukan melalui studi pada mencit *knockout* yang menemukan bahwa mencit *HB-EGF-null* memberikan gambaran fenotipe jantung yang abnormal selama perkembangannya.⁹⁹⁻¹⁰¹

Biomarker VEGF berperan penting dalam angiogenesis dan kesintasan vaskular dan degenerasi jaringan dapat terjadi jika terjadi stres fisiologis pada trofoblas yang melewati kemampuan VEGF dalam menjaga kesintasan sel trofoblas. Peningkatan kadar VEGF terkait dengan penurunan *biomarker* yang terkait dengan stres pada retikulum endoplasma pada penelitian oleh Mochan dkk.¹⁰² Selain itu, peningkatan ekspresi VEGF terjadi saat terjadi hipoksia pada penelitian di otak janin domba.¹⁰³ *Vascular Endothelial*

Growth Factor merupakan faktor angiogenik yang penting dan selama perkembangan pembuluh plasenta, rendahnya kadar oksigen di jaringan plasenta akan menyebabkan hipoksia yang pada gilirannya meningkatkan sekresi VEGF. Hipoksia pada plasenta dan janin meningkatkan sekresi faktor-faktor angiogenesis.¹⁰⁴ Karena kadar VEGF-D dan HB-EGF yang tidak meningkat secara bermakna pada kelompok kasus di penelitian ini, diduga hipoksia yang terjadi pada janin dengan kelainan jantung kongenital dapat dicegah hanya melalui penurunan kadar TNF-alfa yang bermakna untuk menurunkan tingkat apoptosis plasenta tanpa meningkatkan angiogenesis yang jika angiogenesis tersebut terjadi akan ditandai dengan peningkatan VEGF-D dan HB-EGF.

Pada penelitian ini, angiogenesis tidak terganggu secara signifikan oleh PJK janin karena tidak adanya hipoksia dan gagal jantung janin yang signifikan pada kelainan septum seperti yang diutarakan oleh Hunter dan Seale.⁵ Hipoksia yang terjadi telah terkompensasi melalui penurunan kadar TNF-alfa pada ibu yang berbeda signifikan. Penelitian yang dilakukan juga menguatkan dugaan bahwa tidak adanya gagal jantung pada janin karena ventrikel kanan menyuplai sepertiga volume darah pada sirkulasi sistemik janin melalui foramen ovale dan duktus arteriosus serta ventrikel kiri menyuplai dua pertiga sisanya akibat sifat sirkulasi janin yang bersifat paralel. Oleh karena sirkulasi janin yang unik ini, defek septum tidak menyebabkan gagal jantung *in utero* karena secara praktis kedua ventrikel jantung janin bekerja secara simultan untuk menyuplai darah ke sirkulasi sistemik.¹⁰⁵

5.3. Perbandingan antara Model AI dan *Biomarker*

Dengan melihat perbandingan dari model AI dan *biomarker*, model AI menjanjikan hasil yang jauh lebih baik dengan sensitivitas, spesifisitas, presisi, dan akurasi yang baik dibandingkan dengan pemeriksa (nilai Kappa gabungan 0,912 dan 0,54). Sementara itu, penggunaan *biomarker* memiliki sensitivitas dan spesifisitas yang rendah sehingga tidak cocok digunakan

sebagai uji diagnostik. Selain itu, *biomarker* sendiri tidak memberikan hasil yang sama dengan penelitian terdahulu yang dilakukan oleh ahli di bidang ekokardiografi janin dengan tingkat deteksi mencapai 80%. Oleh karena itu, *biomarker* sendiri memiliki kemampuan yang lebih rendah dalam mendeteksi penyakit jantung dibandingkan dengan ahli yang terlatih di bidang ekokardiografi janin.

Dari perbandingan antara *biomarker* dan AI terhadap standar baku emas ahli fetomaternal, didapati fakta bahwa AI memberikan nilai Kappa sebesar 0,912 dengan pemeriksa pertama, nilai Kappa sebesar 0,54 dengan pemeriksa kedua yang dilakukan oleh ahli fetomaternal yang independen sementara *biomarker* memiliki akurasi yang rendah. Oleh karena itu, peran ahli fetomaternal belum tergantikan lewat pemeriksaan *biomarker* TNF-alfa, HB-EGF, dan VEGF-D untuk menegakkan diagnosis PJK pada janin. Penegakan diagnosis PJK pada janin harus melibatkan ahli obstetri untuk menghasilkan akurasi yang baik meskipun AI memberikan hasil yang cukup baik dibandingkan dengan ahli fetomaternal.

Dibandingkan dengan pemeriksaan yang dilakukan oleh ahli fetomaternal, pemeriksaan *biomarker* menjanjikan nilai sensitivitas dan spesifisitas yang lebih buruk. Sementara itu, jika dibandingkan dengan model AI, pemeriksaan *biomarker* memberikan hasil yang kurang memuaskan karena sensitivitas 16,67%, 33,33%, dan 29,17% dengan spesifisitas 50%, 83,93%, dan 80,36% menggunakan *biomarker* TNF-alfa, VEGF-D, dan HB-EGF secara berturut-turut. Model AI yang dibuat dalam penelitian ini sejauh ini hanya mampu mendeteksi abnormalitas tetapi belum mampu menggolongkan abnormalitas ke dalam berbagai kategori. Selanjutnya, penelitian ini akan dilanjutkan untuk membuat model AI yang dapat digunakan untuk penegakan diagnosis.

Meskipun kadar TNF-alfa memberikan hasil yang signifikan, kadar TNF-alfa dapat meningkat pada infeksi maternal, abortus spontan, preeklamsi, persalinan *preterm*, dan endometriosis.¹⁰⁶ Kadar TNF-alfa dan reseptor terlarutnya meningkat secara bermakna pada sel sitotrofoblas dari

pasien preeklamsi.^{106,107} Selain itu, inflamasi, yang salah satunya ditandai dengan peningkatan TNF-alfa juga diketahui terkait dengan persalinan preterm.¹⁰⁸ Ditambah dengan tidak adanya nilai titik potong yang berlaku secara nasional, sulit untuk menentukan apakah kadar TNF-alfa yang ada pada subjek dengan janin yang memiliki PJK maupun subjek dengan kehamilan normal tergolong ke dalam nilai rendah, normal, atau tinggi. Oleh karena infeksi maternal maupun persalinan sendiri dapat meningkatkan TNF-alfa dan TNF-alfa meningkat pada trimester ketiga maka dapat disimpulkan bahwa TNF-alfa tidak dapat menjadi faktor yang independen untuk memvalidasi PJK dibandingkan dengan pemeriksa maupun AI mengingat bahwa kadar TNF-alfa dapat berubah karena berbagai faktor yang tidak terkait kelainan jantung kongenital.

Dalam pemodelan dengan AI, terjadi kesesuaian yang sangat baik antara AI dan kedua pemeriksa. Sementara itu, pemodelan AI memiliki sensitivitas 100% (85,75–100%), spesifisitas 100% (93,62–100%), nilai prediksi positif 100%, nilai prediksi negatif 100%, dan akurasi 100% (95,49–100%) tabel terhadap data *testing*. Matriks *confusion* menunjukkan adanya kesesuaian yang sempurna antara prediksi model AI dan gambar yang sebenarnya.

Standar baku emas untuk deteksi PJK adalah melalui ekokardiografi janin dengan tingkat deteksi mencapai 80%. Penelitian ini mengembangkan model AI melalui CNN karena dapat digunakan untuk deteksi objek dan segmentasi yang berlangsung secara otomatis. Metode CNN menjanjikan pengenalan pola (*pattern recognition*) yang baik, terutama pada data dua dimensi seperti pada hasil ultrasonografi. Model CNN berguna untuk melakukan analisis data dalam jumlah besar dan menarik kesimpulan dari pola sejumlah besar data. Selain itu, metode CNN dapat dilatih ulang dengan mudah jika terjadi kesalahan dan untuk optimasi model.⁵⁷ Penelitian ini memakai DenseNet121 dan DenseNet201 dengan lapisan data sejumlah 121 dan 201 secara berturut-turut. Oleh karena itu, model yang dihasilkan memiliki akurasi yang baik.

Dalam studi ini, arsitektur DenseNet201 dipilih karena sensitivitas, spesifisitas, nilai prediksi positif, dan prediksi negatif yang lebih baik dari arsitektur ResNet50, ResNet 101, dan DenseNet121. Penelitian dari Jepang oleh Sakai dkk. yang menggunakan metode *deep neural network* dari gambar *four-chamber view* dan *3-vessel trachea view* mampu membantu peningkatan deteksi kelainan jantung janin jika dibandingkan dengan pemeriksa saja.¹⁰⁹ Metode yang dilakukan menggunakan 13 kasus dan 26 video abnormal beserta 134 kasus dan 292 video normal sebagai *training*. Melalui kombinasi AI dengan pemeriksa, didapatkan peningkatan performa menggunakan AI dibandingkan hanya AI atau hanya pemeriksa. Penelitian ini memberikan hasil yang hampir setara dengan penelitian Sakai dkk., menguatkan argumen dalam penelitian ini bahwa AI dapat diterapkan sebagai pemeriksaan untuk PJK.

Nurmaini dkk. melalui model *mask-RCNN* untuk PJK pada janin menunjukkan bahwa terdapat presisi rerata yang mencapai 96,59% dengan arsitektur ResNet 50, 91,85% pada arsitektur ResNet 101, dan 94,87% pada arsitektur Mobilenetv1.⁵⁸ Model yang dikembangkan dalam penelitian ini lebih baik dari penelitian Nurmaini dkk. dengan tingkat presisi mencapai 100%.

Setelah itu, model yang ada dapat digunakan sebagai panduan untuk memberikan kejelasan atas kasus-kasus yang meragukan dimana seorang ahli tidak yakin akan diagnosis yang ada. Model ini diharapkan mampu berguna bagi sejawat obstetri dan ginekologi yang mengalami kesulitan dalam menegakkan diagnosis sehingga mampu meningkatkan akurasi diagnosis penyakit jantung kongenital dari 40% pada skrining awal.

Dengan nilai Kappa antara AI dan pemeriksa yang mencapai 0,912 pada pemeriksa terbaik maka *artificial intelligence* memiliki kemampuan yang hampir setara dengan ahli fetomaternal untuk menegakkan diagnosis PJK pada janin. Hasil ini menjanjikan peningkatan kesesuaian yang baik dalam praktik klinis sebagai alat diagnostik pendukung untuk menegakkan diagnosis. Akan tetapi, pemeriksa 2 menunjukkan nilai Kappa yang lebih

rendah. Walaupun pemeriksa 1 dan 2 sama-sama terbiasa menggunakan Doppler pada pemeriksaan ekokardiografi janin, faktor lain seperti faktor “manusia” dapat mempengaruhi hasil pemeriksaan terkait dengan jam terbang dan pengalaman klinis yang didapat selama proses belajar dan praktik sehari-hari selama bertahun-tahun. Oleh karena metode AI yang dihasilkan dari penelitian ini belum mampu menginterpretasikan video maupun gambaran ekokardiografi Doppler, faktor “manusia” tersebut mampu memberikan hasil yang kurang memuaskan untuk nilai Kappa antara AI dengan pemeriksa 2.

Model yang dikembangkan telah memberikan hasil yang memuaskan untuk mengenali abnormalitas jantung sehingga dapat digunakan sebagai metode skrining awal oleh spesialis obstetri dan ginekologi di daerah dengan segala keterbatasannya. Selanjutnya, jika ditemukan abnormalitas pada jantung janin setelah video yang ada dipaparkan dengan program AI, pasien dapat menjalani pemeriksaan lanjutan sebagai skrining awal sekaligus menjadi panduan bagi ahli fetomaternal untuk melakukan skrining khusus pada jantung janin sehingga diagnosis kelainan jantung dapat ditegakkan. Melalui penegakan diagnosis kelainan jantung secara prenatal, tim ahli neonatologi dapat merencanakan tindakan yang tepat bagi neonatus sehingga meningkatkan harapan hidup janin dengan kelainan jantung kongenital.

Selain itu, model AI yang dikembangkan ternyata memberikan hasil yang lebih baik dibandingkan dengan pemeriksaan *biomarker* TNF-alfa. Terlihat bahwa dibandingkan AI, TNF-alfa memiliki akurasi 58,75% (IK 95%: 47,18%–69,65%), sensitivitas 40,82% (IK 95%: 27%–55,79%), dan spesifisitas 87,1% (IK 95%: 70,17%–96,37%) dalam menegakkan diagnosis PJK pada janin. Perbedaan ini sesuai dengan uraian sebelumnya mengenai peran TNF-alfa dalam kehamilan, dimana TNF-alfa sendiri berperan menjaga plasenta abnormal. Akan tetapi, TNF-alfa secara alami meningkat seiring usia kehamilan dan TNF-alfa merupakan *biomarker* inflamasi yang nonspesifik sehingga peningkatan TNF-alfa dapat disebabkan oleh berbagai kondisi klinis dalam kehamilan yang tidak terkait dengan PJK janin. Dengan demikian,

mengingat sensitivitas TNF-alfa yang hanya sedikit di atas 40%, terdapat peluang yang besar bagi TNF-alfa untuk memberikan hasil negatif palsu jika dibandingkan dengan AI.

5.4. Kebaruan Penelitian

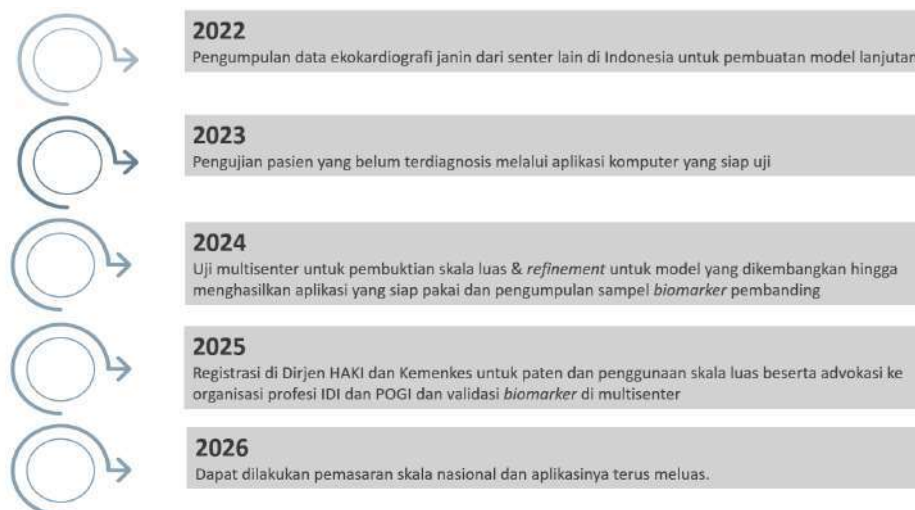
Kebaruan penelitian ini adalah penggunaan CNN untuk *deep learning* dari pemeriksaan ekokardiografi janin menggunakan gambaran klinis yang ada. Penelitian ini juga menolak penelitian sebelumnya terkait akurasi *biomarker* sebagai alat bantu diagnostik PJK. Selain itu, penelitian ini memperkuat penelitian sebelumnya yang menunjukkan bahwa infeksi selama kehamilan tidak terkait secara signifikan dengan PJK sehingga menunjukkan adanya dugaan bahwa terdapat faktor lain yang terlibat.

5.5. Keterbatasan Penelitian

Penelitian ini terbatas dalam variasi data yang ada karena hanya mengandalkan satu senter pemeriksaan dan hanya mampu membedakan adanya kelainan jantung maupun tidak adanya PJK pada janin. Oleh karena metode ini memerlukan data dalam jumlah besar, diperlukan data lanjutan dari senter lain untuk memperbaiki model AI sehingga mampu menghasilkan model yang mampu mengenali berbagai jenis kelainan dan membantu penegakan diagnosis secara spesifik. Dalam keseharian, perbedaan kelainan yang ada dapat bermakna secara khusus karena pada kelainan yang bersifat *ductus-dependent*, diperlukan sarana dan tenaga ahli yang tersedia saat persalinan untuk membantu penanganan neonatus. Selain itu, model ini perlu diuji secara multisenter untuk melihat kemampuannya di tempat lain dan pada alat USG yang lain. Penelitian ini tidak menguji kadar TNF-alfa berdasarkan nilai rujukan nasional karena sampai penelitian ini dilakukan belum ada nilai rujukan TNF-alfa nasional selama kehamilan. Penelitian ini juga tidak menguji *biomarker* lain yang mungkin berperan dalam PJK janin.

5.6. Linimasa Teknologi AI

Linimasa yang diharapkan untuk pengembangan model AI untuk pemanfaatan secara massal adalah sebagai berikut. Pada tahun 2022, diharapkan terdapat lebih banyak data ekokardiografi janin dari senter lain di Indonesia sehingga tercipta model yang dapat mengenali berbagai jenis kelainan jantung. Di tahun 2023, setelah model AI dikembangkan, diharapkan akan dilakukan pengujian pada pasien yang belum terdiagnosis sebelumnya melalui aplikasi komputer yang siap uji. Untuk tahun 2024, melalui uji multisenter, diharapkan dapat dilakukan pembuktian skala luas dan *refinement* untuk model yang dikembangkan hingga menghasilkan aplikasi yang siap pakai. Bersamaan dengan itu, dilakukan pengambilan sampel *biomarker* untuk perbandingan dengan penelitian ini. Pada tahun 2025, diharapkan dilakukan registrasi di Dirjen HAKI (Hak Kekayaan Intelektual) dan Kemenkes (Kementerian Kesehatan) untuk menghasilkan paten dan registrasinya untuk penggunaan skala luas dan sambil dilakukan advokasi ke organisasi profesi IDI (Ikatan Dokter Indonesia) dan POGI (Perkumpulan Obstetri dan Ginekologi Indonesia). Melalui penelitian multisenter, pemeriksaan *biomarker* diharapkan memberikan hasil yang memvalidasi penelitian ini. Setelah itu, pada tahun 2026, diharapkan dapat dilakukan pemasaran skala nasional dan aplikasinya terus meluas.



Gambar 31. Linimasa Teknologi AI

BAB VI

SIMPULAN DAN SARAN

6.1. Simpulan

1. Model AI untuk pemeriksaan PJK dari data ekokardiografi janin berdasarkan arsitektur DenseNet201 telah berhasil dikembangkan dan mampu memberikan performa sensitivitas, spesifisitas, dan akurasi yang berkisar antara 91–92% terhadap PJK pada janin berdasarkan data rekaman video ultrasonografi.
2. Nilai Kappa antara kedua ahli fetomaternal dan model AI mencapai 0,912 dan 0,54 (*almost perfect agreement* dan *moderate agreement*).
3. Terdapat hubungan yang bermakna antara kadar TNF-alfa ibu yang rendah dan risiko PJK.
4. Tidak terdapat hubungan yang bermakna antara kadar VEGF-D yang tinggi dan PJK.
5. Tidak terdapat hubungan yang bermakna antara kadar HB-EGF yang tinggi dan PJK.

6.2. Saran

1. Perlu dilakukan pengembangan model AI untuk membantu penegakan diagnosis dalam beragam kategori yang dilanjutkan dengan uji coba secara multisenter untuk model AI yang dikembangkan.
2. Perlu dilakukan pengujian kesesuaian antara model AI yang dibuat dengan ahli fetomaternal secara multisenter yang dilanjutkan dengan optimasi lanjutan dari data *real-life* pada pasien lain hingga tercipta aplikasi yang siap pakai di perangkat komputer untuk mempermudah interpretasi ekokardiografi janin.
3. Perlu dibuat penelitian secara multisenter pada senter dengan angka kejadian yang tinggi untuk menilai peran perbedaan TNF-alfa maternal,

VEGF-D maternal, dan HB-EGF maternal dengan melibatkan sampel dalam jumlah yang lebih besar terhadap PJK pada janin.

DAFTAR PUSTAKA

1. Cunningham F. Gary, Kenneth JL, Steven LB, Jodi SD, Barbara LH, Brian MC, et al. Williams obstetrics. 25th edition. New York: McGraw-Hill Education, 2018.
2. van Der Linde D, Konings EEM, Slager MA, Witsenburg M, Helbing WA, Takkenberg JJM, et al. Birth prevalence of congenital heart disease worldwide: A systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58(21):2241-7.
3. Liu Y, Chen S, Zühlke L, Black GC, Choy MK, Li NX, et al Global birth prevalence of congenital heart defects 1970-2017: Updated systematic review and meta-analysis of 260 studies. *Int J Epidemiol.* 2019;48(2):455-63.
4. Norton ME, Scoutt LM, Feldstein VA. Callen's ultrasonography in obstetrics and gynecology. 6th edition. Philadelphia: Elsevier, 2017.
5. Hunter LE, Seale AN. Educational series in congenital heart disease: Prenatal diagnosis of congenital heart disease. *Echo Res Pract.* 2018;5(3):R81-R100.
6. Marek J, Tomek V, Škovránek J, Povýšilová V, Šamánek M. Prenatal ultrasound screening of congenital heart disease in an unselected national population: A 21-year experience. *Heart.* 2011;97(2):124-30.
7. Singh Y, McGeoch L. Fetal anomaly screening for detection of congenital heart defects. *J Neonatal Biol.* 2016;05(02):1-5.
8. Miyoshi T, Hosoda H, Nakai M, Nishimura K, Miyazato M, Kangawa K, et al. Maternal biomarkers for fetal heart failure in fetuses with congenital heart defects or arrhythmias. *Am J Obstet Gynecol.* 2019;220(1):104.e1-104.e15.
9. Biró O, Rigó J, Nagy B. Noninvasive prenatal testing for congenital heart disease—cell-free nucleic acid and protein biomarkers in maternal blood. *J Matern Neonatal Med.* 2020;33(6):1044-50.
10. Urschel K, Cicha I. TNF- α in the cardiovascular system: From physiology to therapy. *Int J Interf Cytokine Mediat Res.* 2015;7:9-25.
11. Pesapane F, Volonté C, Codari M, Sardanelli F. Artificial intelligence as a medical device in radiology: Ethical and regulatory issues in Europe and the United States. *Insights Imaging.* 2018;9(5):745-53.
12. Yu L, Guo Y, Wang Y, Yu J, Chen P. Segmentation of fetal left ventricle in echocardiographic sequences based on dynamic convolutional neural networks. *IEEE Trans Biomed Eng.* 2017;64(8):1886-95.
13. Dong S, Luo G, Wang K, Cao S, Li Q, Zhang H. A combined fully convolutional networks and deformable model for automatic left ventricle segmentation based on 3D echocardiography. *Biomed Res Int.* 2018;1-16.
14. Bridge CP, Ioannou C, Noble JA. Automated annotation and quantitative description of ultrasound videos of the fetal heart. *Med Image Anal.* 2017;36:147-61.
15. Hoffman JIE. The global burden of congenital heart disease. *Cardiovasc J Afr.* 2013;24(4):141-5.

16. Haq FU, Jalil F, Hashmi SK, Jumani MI, Imdad A, Jabeen M, et al. Risk factors predisposing to congenital heart defects. *Ann Pediatr Cardiol.* 2011;4(2):117-21.
17. Abqari S, Gupta A, Shahab T, Rabbani MU, Ali SM, Firdaus U. Profile and risk factors for congenital heart defects: A study in a tertiary care hospital. *Ann Pediatr Cardiol.* 2016;9(3):216-21.
18. Pei L, Kang Y, Zhao Y, Yan H. Prevalence and risk factors of congenital heart defects among live births: A population-based cross-sectional survey in Shaanxi province, Northwestern China. *BMC Pediatr.* 2017;17(1):1-8.
19. Fahed AC, Gelb BD, Seidman JG, Seidman CE. Genetics of congenital heart disease: The glass half empty. *Circ Res.* 2013;112(4):707-20.
20. Blue GM, Kirk EP, Sholler GF, Harvey RP, Winlaw DS. Congenital heart disease: Current knowledge about causes and inheritance. *Med J Aust.* 2012;197(3):155-9.
21. Zaidi S, Brueckner M. Genetics and genomics of congenital heart disease. *Circ Res.* 2017;120(6):923-40.
22. Drury S, Hill M, Chitty LS. Cell-free fetal DNA testing for prenatal diagnosis. London: Elsevier. 2016: 1-25.
23. Sadler TW. *Langman's Medical Embryology.* 14th ed. Philadelphia: Wolters Kluwers; 2019.
24. Moorman A, Webb S, Brown NA, Lamers W, Anderson RH. Development of the heart: Formation of the cardiac chambers and arterial trunks. *Heart.* 2003;89(7):806-14.
25. Depierreux DM, Kieckbusch J, Shreeve N, Hawkes DA, Marsh B, Bielloch R, et al. Beyond maternal tolerance: Education of uterine natural killer cells by maternal MHC drives fetal growth. *Front Immunol.* 2022;13(5):1-12.
26. Rocha LA, Araujo Júnior E, Rolo LC, Barros FSB, da Silva KP, Leslie ATFS, et al. Prenatal detection of congenital heart diseases: One-year survey performing a screening protocol in a single reference center in Brazil. *Cardiol Res Pract.* 2014;2014: 175635.
27. Truong UT, Kutty S, Broberg CS, Sahn DJ. Multimodality imaging in congenital heart disease: An update. *Curr Cardiovasc Imaging Rep.* 2012;5(6):481-90.
28. Carvalho JS, Allan LD, Chaoul R, Copel JA, Devore GR, Hecher K, et al. ISUOG Practice Guidelines (updated): Sonographic screening examination of the fetal heart. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013;41(3):348-59.
29. Rajiah P, Mak C, Dubinksy TJ, Dighe M. Ultrasound of fetal cardiac anomalies. *Am J Roentgenol.* 2011;197(4):747-60.
30. American Institute of Ultrasound in Medicine. AIUM practice guideline for the performance of fetal echocardiography. *J Ultrasound Med.* 2013;32(6):1067-82.
31. Subramaniam KG, Solomon N. The Basis of management of congenital heart disease. *Princ Pract Cardiothorac Surg.* 2013; 221-71.
32. Seghaye MC. Management of children with congenital heart defect: State of the art and future prospects. *Future Cardiol.* 2017;13(1):65-79.
33. Puri K, Allen HD, Qureshi AM. Congenital heart disease. *Pediatr Rev.*

- 2017;38(10):471-84.
34. Holst KA, Said SM, Nelson TJ, Cannon BC, Dearani JA. Current interventional and surgical management of congenital heart disease: Specific focus on valvular disease and cardiac arrhythmias. *Circ Res*. 2017;120(6):1027-44.
 35. Soveral I, Antolin E, Liurba E, Alcaide M, Bartha JI, Martinez J, et al. Cord blood cardiovascular biomarkers in left-sided congenital heart disease. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2021;58(1):1-57.
 36. Alijotas-Reig J, Esteve-Valverde E, Ferrer-Oliveras R, Llurba E, Gris JM. Tumor necrosis factor-alpha and pregnancy: Focus on Biologics. An updated and comprehensive review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2017;53(1):40-53.
 37. Makki N, Thiel KW, Miller FJ. The epidermal growth factor receptor and its ligands in cardiovascular disease. *Int J Mol Sci*. 2013;14(10):20597-613.
 38. Devvanshi H, Kachhwaha R, Manhwita A, Bhatnagar S, Kshetrapal P. Immunological changes in pregnancy and prospects of therapeutic plaxosomes in adverse pregnancy outcomes. *Front Pharmacol*. 2022;13:1-27.
 39. Ackerman C, Locke AE, Feingold E, Reshey B, Espana K, Thusberg J, et al. An excess of deleterious variants in VEGF-A pathway genes in down-syndrome-associated atrioventricular septal defects. *Am J Hum Genet*. 2012;91(4):646-59.
 40. Xie J, Yi L, Xu ZF, Mo XM, Hu YL, Wang DJ, et al. VEGF C-634G polymorphism is associated with protection from isolated ventricular septal defect: Case-control and TDT studies. *Eur J Hum Genet*. 2007;15(12):1246-51.
 41. He JR, Ramakrishnan R, Lai YM, Li WD, Zhao X, Hu Y, et al. Predictions of preterm birth from early pregnancy characteristics: Born in Guangzhou cohort study. *J Clin Med*. 2018;7(8):185.
 42. Li X, Liu CL, Li XX, Li QC, Ma LM, Liu GL. VEGF gene polymorphisms are associated with risk of tetralogy of fallot. *Med Sci Monit*. 2015;21:3474-82.
 43. Yin HL, Luo CW, Dai ZK, Shaw KP, Chai CY, Wu CC. Hypoxia-inducible factor-1 α , vascular endothelial growth factor, inducible nitric oxide synthase, and endothelin-1 expression correlates with angiogenesis in congenital heart disease. *Kaohsiung J Med Sci*. 2016;32(7):348-55.
 44. Joziassse IC, van de Smagt JJ, Smith K, Bakkers J, Sieswerda GJ, Mulder BJM, et al. Genes in congenital heart disease: Atrioventricular valve formation. *Basic Res Cardiol*. 2008;103(3):216-27.
 45. Friedman P, Yilmaz A, Ugur Z, Jafar F, Whitten A, Ustun I, et al. Urine metabolomic biomarkers for prediction of isolated fetal congenital heart defect. *J Matern Neonatal Med*. 2021;0(0):1-12.
 46. Snoep MC, Aliasi M, van der Meeren LE, Jongbloed MRM, DeRuijter MC, Haak MC. Placenta morphology and biomarkers in pregnancies with congenital heart disease – A systematic review: Review on congenital heart disease and placenta morphology. *Placenta*. 2021;112(7):189-96.
 47. Li Y, Sun Y, Yang L, Huang M, Zhang X, Wang X, et al. Analysis of biomarkers for congenital heart disease based on maternal amniotic fluid

- metabolomics. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8(6):1-9.
48. You Y, Stelzl P, Joseph DN, Aldo PB, Maxwell AJ, Dekel N, et al. TNF- α regulated endometrial stroma secretome promotes trophoblast invasion. *Front Immunol*. 2021;12: 1-18.
 49. Moon WK, Chen IL, Chang JM, Shin SU, Lo CM, Chang RF. The adaptive computer-aided diagnosis system based on tumor sizes for the classification of breast tumors detected at screening ultrasound. *Ultrasonics*. 2017;76:70-7.
 50. Pereira F, Bueno A, Rodriguez A, Perrin D, Marx G, Cardinale M, et al. Automated detection of coarctation of aorta in neonates from two-dimensional echocardiograms. *J Med Imaging*. 2017;4(1):014502.
 51. Garcia-Canadilla P, Sanchez-Martinez S, Crispi F, Bijmens B. Machine learning in fetal cardiology: What to expect. *Fetal Diagn Ther*. 2020;47(5):363-72.
 52. Kahn CE. Artificial intelligence in radiology: Decision support systems. *Radiographics*. 1994;14(4):849-61.
 53. Wu L, Cheng JZ, Li S, Lei B, Wang T, Ni D. FUIQA: Fetal ultrasound image quality assessment with deep convolutional networks. *IEEE Trans Cybern*. 2017;47(5):1336-49.
 54. Chen C, Qin C, Qiu H, Tarroni G, Duan J, Bai W, et al. Deep learning for cardiac image segmentation: A review. *Front Cardiovasc Med*. 2020;7(3): 1-33.
 55. Sundaresan V, Bridge CP, Ioannou C, Noble JA. Automated characterization of the fetal heart in ultrasound images using fully convolutional neural networks. *Proc - Int Symp Biomed Imaging*. 2017:671-4.
 56. Arnaout R, Curran L, Chinn E, Zhao Y, Moon-Grady A. Deep-learning models improve on community-level diagnosis for common congenital heart disease lesions. *Front Cardiovasc Med*. 2018; 7(25): 1-33.
 57. Dzobo K, Adotey S, Thomford NE, Dzobo W. Integrating artificial and human intelligence: A partnership for responsible innovation in biomedical engineering and medicine. *Omi A J Integr Biol*. 2020;24(5):247-63.
 58. Nurmaini S, Rachmatullah MN, Sapitri AI, Darmawahyuni A, Tutuko B, Firdaus F, et al. Deep learning-based computer-aided fetal echocardiography: Application to heart standard view segmentation for congenital heart defects detection. *Sensors*. 2021;21(23):8007.
 59. Steurer MA, Baer RJ, Keller RL, Oltman S, Chambers CD, Norton ME, et al. Gestational age and outcomes in critical congenital heart disease. *Pediatrics*. 2017;140(4):e20170999.
 60. Steurer MA, Peyvandi S, Baer RJ, Oltman SP, Chambers CD, Norton ME, et al. Impaired fetal environment and gestational age: What is driving mortality in neonates with critical congenital heart disease? *J Am Heart Assoc*. 2019;8(22).
 61. Hashim ST, Alamri RA, Bakraa R, Rawas R, Farahat F, Waggass R. The association between maternal age and the prevalence of congenital heart disease in newborns from 2016 to 2018 in single cardiac center in Jeddah, Saudi Arabia. *Cureus*. 2019;8:e013194.

62. Zhang Y, Zhang W, Xu H, Liu K. Epidemiological aspects, prenatal screening and diagnosis of congenital heart defects in Beijing. *Front Cardiovasc Med.* 2021;8:777899.
63. Yuan X, Liu Z, Zhu J, Yu P, Deng Y, Chen X, et al. Association between prepregnancy body mass index and risk of congenital heart defects in offspring: An ambispective observational study in China. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2020;20(1):444.
64. Kunz LH, King JC. Impact of maternal nutrition and metabolism on health of the offspring. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2007;12(1):71-7.
65. Dean S V, Lassi ZS, Imam AM, Bhutta ZA. Preconception care: Nutritional risks and interventions. *Reprod Health.* 2014;11(S3):S3.
66. Carmichael SL, Kan P, Gould JB, Stevenson DK, Shaw GM, Lee HC. Maternal prepregnancy body mass index and risk of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Res.* 2017;82(1):8-13.
67. Feng Y, Yu D, Chen T, Liu J, Tong X, Yang L, et al. Maternal parity and the risk of congenital heart defects in offspring: A dose-response meta-analysis of epidemiological observational studies. *PLoS One.* 2014;9(10):e108944.
68. Rosenquist TH, Ratashak SA, Selhub J. Homocysteine induces congenital defects of the heart and neural tube: Effect of folic acid. *Proc Natl Acad Sci.* 1996;93(26):15227-32.
69. Czeizel A, Dudás I, Vereczkey A, Bánhidly F. Folate deficiency and folic acid supplementation: The prevention of neural-tube defects and congenital heart defects. *Nutrients.* 2013;5(11):4760-75.
70. Strzelecka I, Słodki M, Chrzanowski J, Rizzo G, Respondek-Liberska M, Collaboration group TIPC. An investigation of the optimal inter-pregnancy interval following pregnancy with a fetus with congenital heart disease. *Arch Med Sci.* 2022; 18(2):388-94.
71. Grisaru-Granovsky S, Gordon ES, Haklai Z, Samueloff A, Schimmel MM. Effect of interpregnancy interval on adverse perinatal outcomes — a national study. *Contraception.* 2009;80(6):512-8.
72. Zhu JL, Olsen J, Sørensen HT, Li J, Nohr EA, Obel C, et al. Prenatal maternal bereavement and congenital heart defects in offspring: A registry-based study. *Pediatrics.* 2013;131(4):e1225-e1230.
73. Shi H, Enriquez A, Rapadas M, Martin EMMA, Wang R, Moreau J, et al . NAD deficiency, congenital malformations, and niacin supplementation. *N Engl J Med.* 2017;377(6):544-52.
74. Yang J, Wang Y, Wang XY, Zhao YY, Wang J, Zhao YY. Adverse pregnancy outcomes of patients with history of first-trimester recurrent spontaneous abortion. *Biomed Res Int.* 2017;2017:1-7.
75. Courtney JA, Cnota JF, Jones HN. The role of abnormal placentation in congenital heart disease; Cause, correlate, or consequence? *Front Physiol.* 2018;9(8):1-8.
76. Yang G, Deng X, Xiao J, Huang P, Zhang K, Li Y. Maternal fever during preconception and conception is associated with congenital heart diseases in offspring: An updated meta-analysis of observational studies. *Medicine (Baltimore).* 2021;100(9):e24899.

77. Guo L, Zhao D, Zhang R, Li S, Liu R, Wang H, et al. A matched case-control study on the association between colds, depressive symptoms during pregnancy and congenital heart disease in Northwestern China. *Sci Rep*. 2019;9(1):1-11.
78. Sass L, Urhoj SK, Kjærgaard J, Dreier JW, Strandberg-Larsen K, Nybo Andersen AM. Fever in pregnancy and the risk of congenital malformations: A cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2017;17(413):1-9.
79. Xia YQ, Zhao KN, Zhao AD, Zhu JZ, Hong HF, Wang YL, et al. Associations of maternal upper respiratory tract infection/influenza during early pregnancy with congenital heart disease in offspring: Evidence from a case-control study and meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord*. 2019;19(1):1-13.
80. Khoshnood B, Loane M, Garne E, Addor MC, Arriola L, Bakker M, et al. Recent decrease in the prevalence of congenital heart defects in Europe. *J Pediatr*. 2013;162(1):108-13.
81. Liang Q, Gong W, Zheng D, Zhong R, Wen Y, Wang X. The influence of maternal exposure history to virus and medicine during pregnancy on congenital heart defects of fetus. *Environ Sci Pollut Res*. 2017;24(6):5628-32.
82. Graham JM. Update on the gestational effects of maternal hyperthermia. *Birth Defects Res*. 2020;112(12):943-52.
83. Auger N, Therrien A, Bilodeau-Bertrand M, Nelson C, Arbour L. Coeliac disease and risk of birth defects in pregnancy. *Gut*. 2021;70(6):1198-99.
84. Zimmerman M, Sable C. Congenital heart disease in low-and-middle-income countries: Focus on sub-Saharan Africa. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet*. 2020;184(1):36-46.
85. Ma FQ, Zhang GY, Gao JB, Fang C, Bo Y, Huang GY, et al. Clinical screening method and risk factors' analysis of congenital cardiovascular defects: A case control study from a Chinese local region. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2017;44(4):515-20.
86. Howley MM, Feldkamp ML, Papadopoulos EA, Fisher SC, Arnold KE, Browne ML. Maternal genitourinary infections and risk of birth defects in the national birth defects prevention study. *Birth Defects Res*. 2018;110(19):1443-54.
87. Jiang D, Wang Q, Shi Z, Sun J. Congenital anomalies of the kidney and urinary tract in children with congenital heart defects. *Kidney Blood Press Res*. 2020;45(2):307-13.
88. Oliveira D, Pereira F, Martins M do R, Castro R, Cordeiro L, Fronteira I. A systematic review of the maternal and neonatal complications in hepatitis B infection. *J Clin Virol*. 2020;133: 104680.
89. Wan Z, Zhou A, Zhu H, Lin X, Hu D, Peng S, et al. Maternal hepatitis B virus infection and pregnancy outcomes. *J Clin Gastroenterol*. 2017;52(1):73-8.
90. Wang T, Li Q, Chen L, Ni B, Sheng X, Huang P, et al. Maternal viral infection in early pregnancy and risk of congenital heart disease in offspring: A prospective cohort study in Central China. *Clin Epidemiol*. 2022;14:71-

- 82.
91. Yokouchi-Konishi T, Yoshimatsu J, Sawada M, Shionoiri T, Nakanishi A, Horiuchi C, et al. Recurrent congenital heart diseases among neonates born to mothers with congenital heart diseases. *Pediatr Cardiol.* 2019;40(4):865-70.
 92. Beaton A, Okello E, Scheel A, DeWyer A, Ssembatya R, Baaka O, et al. Impact of heart disease on maternal, fetal and neonatal outcomes in a low-resource setting. *Heart.* 2019;105(10):755-60.
 93. Bittles AH. Consanguinity in context. In: Bittles AH, Consanguinity in Context. Cambridge: Cambridge University Press, 2012:225-31.
 94. Torchinsky A, Shepshelovich J, Orenstein H, Zaslavsky Z, Savion S, Carp H, et al. TNF- α protects embryos exposed to developmental toxicants. *Am J Reprod Immunol.* 2003;49(3):159-68.
 95. Todt JC, Yang Y, Lei J, Lauria MR, Sorokin Y, Cotton DB, et al. Effects of tumor necrosis factor-alpha on human trophoblast cell adhesion and motility. *Am J Reprod Immunol.* 1996;36(2):65-71.
 96. Sargent IL, Borzychowski AM, Redman CWG. NK cells and human pregnancy - An inflammatory view. *Trends Immunol.* 2006;27(9):399-404.
 97. Vannay A, Vásárhelyi B, Környei M, Treszl A, Kozma G, Gyorffy B, et al. Single-nucleotide polymorphisms of VEGF gene are associated with risk of congenital valvuloseptal heart defects. *Am Heart J.* 2006;151(4):878-81.
 98. Shokrzadeh N, Alivand MR, Abedelahi A, Hessam Shariati MB, Niknafs B. Upregulation of HB-EGF, Msx.1, and miRNA Let-7a by administration of calcitonin through mTOR and ERK1/2 pathways during a window of implantation in mice. *Mol Reprod Dev.* 2018;85(10):790-801.
 99. Jackson LF, Qiu TH, Sunnarborg SW, Chang A, Zhang C, Patterson C, et al. Defective valvulogenesis in HB-EGF and TACE-null mice is associated with aberrant BMP signaling. *EMBO J.* 2003;22(11):2704-16.
 100. Yamazaki S, Iwamoto R, Saeki K, Asakura M, Takashima S, Yamazaki A, et al. Mice with defects in HB-EGF ectodomain shedding show severe developmental abnormalities. *J Cell Biol.* 2003;163(3):469-75.
 101. Iwamoto R, Mekada E. ErbB and HB-EGF signaling in heart development and function. *Cell Struct Funct.* 2006;31(1):1-14.
 102. Mochan S, Dhingra MK, Gupta SK, Saxena S, Arora P, Yadav V, et al. Status of VEGF in preeclampsia and its effect on endoplasmic reticulum stress in placental trophoblast cells. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol X.* 2019;4:100070.
 103. Baburamani AA, Castillo-Melendez M, Walker DW. VEGF expression and microvascular responses to severe transient hypoxia in the fetal sheep brain. *Pediatr Res.* 2013;73(3):310-6.
 104. Ahmed A, Dunk C, Ahmad S, Khaliq A. Regulation of placental vascular endothelial growth factor (VEGF) and placenta growth factor (PIGF) and soluble Flt-1 by oxygen - A review. *Placenta.* 2000;21(1):S16-24.
 105. Thakur V, Fouron JC, Mertens L, Jaeggi ET. Diagnosis and management of fetal heart failure. *Can J Cardiol.* 2013;29(7):759-67.
 106. Haider S, Knöfler M. Human tumour necrosis factor: Physiological and

- pathological roles in placenta and endometrium. 2010;30(2):111-123.
107. Knofler M, Mosl B, Bauer S, Griesinger G, Husslein P. TNF-alpha/ TNFRI in primary and immortalized first trimester cytotrophoblasts. *Placenta*. 2000;21(5-6):525-35.
 108. Cappelletti M, Della BS, Ferrazzi E, Mavilio D, Divanovic S. Inflammation and preterm birth. *J Leukoc Biol*. 2016;99(1):67-78.
 109. Sakai A, Komatsu M, Komatsu R, Matsuoka R, Yasutomi S, Dozen A, et al. Medical professional enhancement using explainable artificial intelligence in fetal cardiac ultrasound screening. *Biomedicines*. 2022;10(3):6-8.

DAFTAR RIWAYAT HIDUP



Nama : dr. Nuswil Bernolian, Sp. OG,
Subsp. KFM, MARS
Jenis Kelamin : Laki-laki
Tempat Tanggal Lahir: Palembang, 27 Februari 1970
Kewarganegaraan : Indonesia
Alamat : Komplek Perumahan Palembang
Regency Nomor A3 Palembang
Nomor Telepon : +6281367645451
Alamat Kantor : KSM/Bagian Obstetri dan
Ginekologi, Rumah Sakit Umum
Pusat dr. Mohammad Hoesin/
Fakultas Kedokteran Universitas
Sriwijaya. Jalan Jend Sudirman,
KM 3,5 Palembang Indonesia
Telepon/Faks : +62711355550
E-Mail : nuswilbernoli@gmail.com

Riwayat Pendidikan

1. Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya, lulus tahun 1995
2. Pendidikan Dokter Spesialis Obstetri dan Ginekologi, Bagian Obstetri dan Ginekologi RSUP Dr. Mohammad Hoesin/Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya, lulus tahun 2003
3. Konsultan Fetomaternal Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, lulus tahun 2010
4. Manajemen Administrasi Rumah Sakit, Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Indonesia, lulus tahun 2017

Pekerjaan:

Staff Divisi Fetomaternal KSM/ Bagian Obstetri dan Ginekologi Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Mohammad Hoesin/ Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya Palembang

Riwayat Pekerjaan

No.	Tahun	Pekerjaan
1.	1995	Dokter honorer di RS Pertamina Prabumulih
2.	1995	Dokter jaga Klinik 24 jam di Jakarta, Tangerang
3.	1995	Dokter <i>offshore</i> di BPPKA Pertamina
4.	1995 – 1998	Dokter PTT di Puskesmas Muara Emburung, Muara Enim, Sumatera Selatan
5.	1998 – 1999	Dokter <i>offshore</i> di BPPKA Pertamina
6.	1999 – 2003	PPDS I Obgin Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya Palembang

No.	Tahun	Pekerjaan
7.	2003 – 2007	Dokter Spesialis Obstetri dan Ginekologi di RSUD Prabumulih
8.	2007– sekarang	Staff Divisi Fetomaternal KSM/ Bagian Obstetri dan Ginekologi Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Mohammad Hoesin/ Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya Palembang
9.	2007 – 2010	PPDS II Fetomaternal Departemen Obstetri dan Ginekologi RSUP dr. Ciptomangunkusumo, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia Jakarta
10.	2015 – 2017	Magister Administrasi Rumah Sakit di Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Indonesia Depok
11.	2019 – 2022	Program Studi Sains Biomedik Program Doktor Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya Palembang

Pengalaman Organisasi

1. Ikatan Dokter Indonesia
2. Perkumpulan Obstetri dan Ginekologi Indonesia (POGI)
3. Pokja Infeksi Saluran Reproduksi PP POGI
4. Pokja In ALARM PP POGI
5. Pokja Mitigasi PP POGI
6. Satgas Plasenta Akreta PP POGI
7. Himpunan Kedokteran Fetomaternal (HKFM)
8. *International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* (ISUOG)
9. *Royal College of Obstetricians and Gynaecologists* (RCOG)
10. Perinasia

Pengalaman Pembicara Internasional (Oral/Poster)

No.	Kegiatan	Tahun	Lokasi
1.	<i>World Congress of Perinatal Medicine</i>	2003	Osaka, Jepang
2.	<i>World Congress of Perinatal Medicine</i>	2004	Jakarta, Indonesia
3.	ISUOG (<i>International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology</i>)	2008	Medan, Indonesia
4.	World Congress ISUOG	2008	Chicago, Amerika Serikat
5.	ISUOG	2015	Palembang, Indonesia
6.	<i>XVIII World Congress on Gestational Trophoblastic Disease</i>	2015	Bali
7.	<i>World Congress of Perinatal Medicine</i>	2017	Belgrad, Serbia

No.	Kegiatan	Tahun	Lokasi
8.	ISSHP (<i>International Society for Study of Hypertension in Pregnancy</i>) II	2017	Solo, Indonesia
9.	ICASH (<i>International Conference on Applied Science and Health</i>)	2017	Mahidol University, Bangkok
10.	ISUOG	2018	Manado, Indonesia
11.	FIGO (<i>The International Federation of Gynecology and Obstetrics</i>)	2018	Rio de Janeiro, Brazil
12.	AOFOG (<i>Asia & Oceania Federation of Obstetrics and Gynecology</i>)	2019	Manila, Filipina
13.	ISUOG	2019	Bandung, Indonesia
14.	Workshop Plasenta Akreta	2019	Surabaya, Indonesia
15.	1 st ICAMS (<i>International Conference on Agromedicine and Medical Sciences</i>)	2020	Bandar Lampung, Indonesia
16.	AOFOG	2022	Bali, Indonesia

Pengalaman Pembicara Nasional

No.	Kegiatan	Tahun	Lokasi
1.	PIT II Himpunan Obstetri dan Ginekologi Sosial Indonesia (HOGSI)	2009	Palembang
2.	Pelatihan Manajemen Laktasi	2010	Palembang
3.	PIT Fetomaternal ke-12	2011	Makassar
4.	PIT POGI ke-19	2011	Jakarta
5.	PIT Fetomaternal ke-13	2012	Palembang
6.	KOGI XV	2012	Yogyakarta
7.	Seminar Nasional Bidan Srikandi	2012–2015	Banda Aceh, Pekanbaru, Dumai, Pangkal Pinang, Tanjung Pandan, Palembang, Lubuk Linggau, Pontianak, Banjarmasin, Samarinda, Pare-Pare
8.	PIT Fetomaternal ke-14	2013	Solo

No.	Kegiatan	Tahun	Lokasi
9.	PIT POGI ke-20	2013	Medan
10.	PIT Fetomaternal ke-15	2014	Padang
11.	PIT POGI ke-21	2014	Bali
12.	PIT Fetomaternal ke-16	2015	Manado
13.	KOGI XVI	2015	Bandung
14.	Kongres Nasional Perinasia	2015	Banjarmasin
15.	Pelatihan Manajemen Konservatif untuk Perdarahan Pasca Persalinan	2015	Palembang
16.	Peran Omega 3 dalam Kehamilan	2016	Palembang
17.	PIT Fetomaternal ke-17	2016	Yogyakarta
18.	PIT POGI ke-22	2016	Solo
19.	Kongres Nasional Perinasia	2016	Banjarmasin
20.	<i>Obstetrics Critical Care</i>	2016	Semarang
21.	PIT Fetomaternal ke-18	2017	Medan
22.	PIT POGI ke-23	2017	Yogyakarta
23.	<i>Role of Protein for Optimal Nutrition Support and Wound Healing Process</i>	2017	Palembang
24.	PIT Fetomaternal ke-19	2018	Medan
25.	KOGI XVII	2018	Semarang
26.	Kongres Nasional Perinasia ke-13	2018	Padang
27.	<i>Seminar on Managing Autoimmune Disorders Good Doctor for Better Autoimmune Treatments</i>	2018	Palembang
28.	Deteksi Dini Infeksi pada Janin di Kongres Nasional Perinasia XIII	2018	Padang
29.	Manajemen Update Penggunaan Antibiotik	2018	Bandar Lampung
30.	Sosialisasi Update Manajemen Infeksi dalam Kehamilan dan Rasionalisasi Penggunaan Antimikroba	2019	Harper Hotel Palembang
31.	<i>Rosade (Regional Obstetrics and Gynecology Update)</i>	2019	Tanjung Pandan
32.	Workshop Studi EP dan Ekokardiografi Fetus	2019	Palembang
33.	Sosialisasi Update Manajemen Infeksi dalam Kehamilan dan	2019	Bengkulu

No.	Kegiatan	Tahun	Lokasi
	Rasionalisasi Penggunaan Antimikroba		
34.	Sosialisasi <i>Update</i> Manajemen Infeksi dalam Kehamilan dan Rasionalisasi Penggunaan Antimikroba	2019	Padang
35.	Sosialisasi <i>Update</i> Manajemen Infeksi dalam Kehamilan dan Rasionalisasi Penggunaan Antimikroba	2019	Banda Aceh
36.	Sosialisasi <i>Update</i> Manajemen Infeksi dalam Kehamilan dan Rasionalisasi Penggunaan Antimikroba	2019	Bandar Lampung
37.	Sosialisasi <i>Update</i> Manajemen Infeksi dalam Kehamilan dan Rasionalisasi Penggunaan Antimikroba	2019	Pangkal Pinang
38.	Sosialisasi <i>Update</i> Manajemen Infeksi dalam Kehamilan dan Rasionalisasi Penggunaan Antimikroba untuk Anggota POGI Jambi	2019	Jambi
39.	Sosialisasi <i>Update</i> Manajemen Infeksi dalam Kehamilan dan Rasionalisasi Penggunaan Antimikroba	2019	Jayapura
40.	Skrining Hepatitis B untuk Wanita Hamil bagi Dokter Fungsional dan Bidan Koordinator Puskesmas di Palembang	2019	Palembang
41.	Manajemen Infeksi pada Kehamilan dan Rasionalisasi Penggunaan Antimikroba	2019	Palembang
42.	PIT POGI ke-24	2019	Surabaya
43.	PIT Fetomaternal ke-20	2019	Bandung
44.	POGI Digital Conference	2021	Jakarta
45.	PIT Fetomaternal ke-21	2020	Surabaya
46.	PIT POGI ke-25	2021	Padang
47.	PIT Fetomaternal ke-22	2022	Bali
48.	Simposium Spektrum Plasenta Akreta	2022	Pangkalpinang

No.	Kegiatan	Tahun	Lokasi
49.	Simposium Spektrum Plasenta Akreta	2022	Bandar Lampung
50.	Simposium Spektrum Plasenta Akreta	2022	Bengkulu
51.	<i>Current Updates</i> Deteksi Dini Triple Eliminasi	2022	Palembang
52.	Pertemuan Sosialisasi Pemeriksaan Tripel Eliminasi Bagi Ibu Hami	2022	Palembang
53.	KOGI XVIII	2022	Pekanbaru, Riau

Pengalaman Pelatih pada Workshop

No.	Kegiatan	Tahun	Lokasi
1.	Kursus USG Madya di Jalan Kimia V	2012 – 2014	Jakarta
2.	BSS I (<i>Basic Surgical Skill</i>)	2012 – sekarang	Padang, Medan, Palembang
3.	Pelatihan USG Dasar Obstetri dan Ginekologi untuk Dokter Umum	2013	Palembang
4.	Workshop Ultrasonografi Transvaginal di Bidang Obstetri dan Ginekologi	2013	Palembang
5.	Workshop In-ALARM	2015	Bandung
6.	<i>Workshop 1st Trimester Ultrasound</i>	2016	Palembang
7.	<i>Ultrasound in Obstetrics and Gynecology on the Advanced Level</i>	2016	Jakarta
8.	<i>Basic Ultrasonography in Obstetrics & Gynecology</i>	2017	Palembang
9.	<i>Ultrasound Workshop in Fetal Cardiology Updates and Beyonds</i>	2017	Palembang
10.	Workshop In-ALARM	2018	Medan
11.	<i>Advanced USG</i>	2018	Medan
12.	<i>Workshop Management of Updated Antibiotic Use</i>	2018	Bandar Lampung
13.	Plasenta Akreta pada PIT POGI ke-24	2019	Surabaya
14.	Workshop In-ALARM di Rosade	2020	Bandar Lampung
15.	AOFOG	2022	Bali

No.	Kegiatan	Tahun	Lokasi
16.	Simposium Spektrum Plasenta Akreta	2022	Pangkalpinang
17.	Simposium Spektrum Plasenta Akreta	2022	Bandar Lampung
18.	Simposium Spektrum Plasenta Akreta	2022	Bengkulu
19.	Deteksi Dini Plasenta Akreta di KOGI XVIII	2022	Pekanbaru
20.	<i>Recent Update on Tropical Infection in Pregnancy</i> di KOGI XVIII	2022	Pekanbaru
21.	USG Obgin Tingkat Dasar Berbasis Kompetensi di KOGI XVIII	2022	Pekanbaru
22.	Workshop In-ALARM di KOGI XVIII	2022	Pekanbaru
23.	<i>Fundamental Critical Care Support Obstetric</i> (FCCS-OB)	2022	Pekanbaru

Penguji

No.	Kegiatan	Lokasi
1.	OSCE (<i>Objective Structured Clinical Examination</i>) pada Uji Kompetensi Mahasiswa Program Profesi Dokter	Palembang, Jakarta
2.	Uji Kompetensi Calon Mahasiswa Program Pendidikan Dokter Spesialis Obstetri dan Ginekologi	Palembang
3.	OSCE pada Uji Kompetensi Mahasiswa Program Pendidikan Dokter Spesialis Obstetri dan Ginekologi	Palembang, Jakarta, Surabaya
4.	Uji Kompetensi Konsultan Fetomaternal	Bandung, Semarang

Peserta Simposium dan Workshop Nasional

No.	Kegiatan	Waktu	Lokasi
1.	Simposium Dampak Klinis dan Diagnosis Endometriosis	2003	Palembang
2.	Kursus Bersertifikasi “Panduan Penatalaksanaan Menopause dan Pemberian Terapi Sulih Hormon (TSH)”	2003	Jakarta
3.	<i>Lunch Symposium</i> Osteoporosis – KOGI XII	2003	Yogyakarta
4.	<i>Workshop Vaginal Surgery</i>	2003	Jakarta
5.	<i>Scientific Meeting “Updates in Obstetrics – Gynecology & Urology”</i>	2003	Jakarta
6.	Simposium Infeksi TORCH dalam Kehamilan	2004	Palembang
7.	Workshop “Prosedur Tindakan dengan Bantuan USG”	2004	Jakarta
8.	Simposium Sehari Penanganan Turun Peranakan	2004	Palembang
9.	Pertemuan Ilmiah Tahunan POGI	2004	Bandung
10.	Seminar Sehari Kesehatan	2004	Prabumulih
11.	Pertemuan Ilmiah Tahunan XV POGI	2005	Batam
12.	Pertemuan Nasional Bedah Ginekologi I <i>Biennial Meeting 2005</i>	2005	Palembang
13.	Malam Klinik “ <i>The Medical & Surgical Treatment of Endometriosis: An Evidence – based Review</i> ”	2005	Jakarta
14.	PIT PANDI ke XV dan PERSANDI ke I	2006	Palembang
15.	Kongres Obstetri & Ginekologi Indonesia XIII	2006	Manado
16.	Kongres Nasional V Perhimpunan Onkologi Indonesia	2006	Palembang
17.	Seminar Kesehatan memperingati Hari Kesehatan Nasional & HUT IDI	2006	Prabumulih
18.	<i>Advanced Obstetric Ultrasound: Fetal Anomaly from Suspect to Diagnosis</i>	2007	Yogyakarta
19.	Pelatihan Thalassemia	2007	Jakarta
20.	PIT Fetomaternal	2007	Yogyakarta
21.	Seminar Siang Klinik POGI	2007	Palembang
22.	<i>Cancer Treatment Update</i> “Fokus pada Kanker Payudara, Ovarium dan Saluran Cerna”	2007	Palembang
23.	Pertemuan Ilmiah <i>Early Pregnancy Medicine</i>	2007	Jakarta

No.	Kegiatan	Waktu	Lokasi
24.	<i>Road Show PAPDI 2007: Which Anti hypertension's Giving The SMART Solution for Asian?</i>	2007	Palembang
25.	Pelatihan Konseling Menyusui Metode 40 Jam WHO	2007	Bandung
26.	Pelatihan Fasilitator Menyusui	2007	Bandung
27.	Temu Ilmiah Akbar "Lustrum IX Dies Natalis ke 45" FK UNSRI	2007	Palembang
28.	Workshop ECG in <i>Daily Practice</i>	2007	Palembang
29.	"Round Table Discussion Prenatal Care: Antiphospholipid Syndrome"	2007	Palembang
30.	<i>Luteal Phase Support, An Evidence Based Assessment</i>	2008	Jakarta
31.	Workshop IUGR	2008	Jakarta
32.	Kupas Tuntas Preeklampsia	2008	Jakarta
33.	Pertemuan Ilmiah Tahunan 9 Fetomaternal	2008	Jakarta
34.	<i>Aging Male</i>	2008	Jakarta
35.	USG Lanjutan	2008	Balikpapan
36.	Sosialisasi Pengisian Buku Log & P2KB	2008	Palembang
37.	<i>Role of Obstetricians in Exclusive Breastfeeding</i>	2008	Jakarta
38.	Workshop Laparoscopi Ginekologi	2008	Palembang
39.	Workshop PPH (<i>Post Partum Hemorrhage</i>) PIT Fetomaternal	2009	Malang
40.	<i>Jakarta International Gynecology and Obstetric Meeting</i>	2009	Jakarta
41.	<i>Contraception Breakthrough: Ultra Low-dose Oral Contraception with Regimen 24/4</i>	2009	Jakarta
42.	<i>Training for Tutor Angkatan ke-XII dalam rangka Pelaksanaan Kurikulum Berbasis Kompetensi (KBK) Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya</i>	2009	Palembang
43.	Pendidikan Kontrasepsi Berkelanjutan	2009	Palembang
44.	Workshop Manajemen Infertilitas Terkini	2009	Palembang
45.	Orientasi Inspeksi Visual Asetat (IVA) untuk Deteksi Dini Kanker leher Rahim	2009	Palembang
46.	Pelatihan Klinik Pelayanan Obstetri Neonatal Emergensi Komprehensif	2009	Palembang
47.	Pelatihan Pelayanan Obstetri Neonatal Emergensi Komprehensif (PONEK)	2009	Palembang

No.	Kegiatan	Waktu	Lokasi
48.	<i>Management in Spine Disorders Update & Teknik Praktis P2KB</i>	2010	Palembang
49.	Simposium Nasional	2010	Palembang
50.	<i>National symposium The Role of Ultrasound in Reducing Maternal & Perinatal Morbidity & Mortality</i>	2010	Semarang
51.	<i>Workshop Basic Gynecologic Ultrasound</i>	2010	Palembang
52.	Biennial Meeting IV HOGI 2010	2010	Palembang
53.	<i>Principle of Gynecologic Surgical Technique</i>	2010	Palembang
54.	<i>The Aspect of Nutrition in Prenatal Care</i>	2010	Jakarta
55.	<i>Updates in Women's Health Related Hormonal Preparation</i>	2010	Yogyakarta
56.	Pertemuan Ilmiah Tahunan POGI XVIII	2010	Jakarta
57.	<i>Early Life Nutrition</i>	2012	Jakarta
58.	<i>The seminar on Office Hysteroscopy</i>	2012	Palembang
59.	Peran Progesteron dalam bidang Obstetri	2012	Palembang
60.	Workshop USG Dasar	2012	Bali
61.	<i>1st Indonesian Meeting of ISSHP 2013</i>	2013	Surabaya
62.	Tips dan Trik Melakukan Tindakan Picu Ovulasi pada Kasus Infertilitas	2013	Palembang
63.	Mini symposium " <i>Update Treatment of UTJ In Pregnancy</i> "	2013	Palembang
64.	Malam Klinik POGI " <i>Cervical Cancer: From Vaccine To Implementation on Adult Women</i> "	2013	Jakarta
65.	<i>TB Update</i>	2014	Palembang
66.	Kemajuan Ilmu dan Teknologi Obstetri Ginekologi	2014	Bali
67.	<i>Ultrasound for Daily Practice</i>	2014	Bandar Lampung
68.	Kursus Keterampilan Bedah Dasar Obstetri dan Ginekologi	2014	Palembang
69.	Pertemuan Ilmiah Tahunan Fetomaternal ke 15	2014	Padang
70.	<i>Ovarian Stimulation: Prediction Factors for Ovarian Function and Protocol of Ovarian Stimulation</i>	2014	Palembang
71.	<i>Management Update Endometriosis and Infertility</i>	2014	Palembang

No.	Kegiatan	Waktu	Lokasi
72.	Workshop Bantuan Hidup Dasar bagi Dokter	2014	Palembang
73.	Seminar <i>Anti Aging</i>	2014	Palembang
74.	Simposium dengan JKN Tingkatkan Kesehatan Masyarakat melalui Peningkatan Peran Dokter di Layanan Primer	2014	Palembang
75.	Seminar Medikolegal POGI Sumsel	2015	Palembang
76.	Pelatihan Pencegahan dan Pengendalian Infeksi (PPI) Dasar Bagi Dokter	2015	Palembang
77.	Simposium Asuhan Prenatal	2015	Palembang
78.	<i>Hemorrhoid & Chronic Venous Disease (Varises) Management in Daily Practice</i>	2015	Palembang
79.	Seminar “ <i>The First 1,000 Days: Diagnosis and Management of Placenta Accreta (Placenta Adhesions)</i> ”	2016	Jakarta
80.	<i>Optimizing Thalassaemia Continuum Care</i>	2017	Palembang
81.	Pelatihan Keselamatan Pasien	2017	Palembang
82.	<i>Invisible Scar</i>	2017	Jakarta
83.	<i>VOLUSON Technology Class</i>	16 Juli 2017	Jakarta
84.	Seminar Perawatan Pasien Paliatif Kanker	2017	Palembang
85.	Pengembangan Keterampilan Dasar Teknik Instruksional (PEKERTI)	2018	Palembang
86.	<i>Simulation Masterclass Obstetric and Neonatal Emergency</i>	2018	Jakarta
87.	Symposium <i>2nd Maternal Fetal Medicine (CME) Maternal & Fetal Heart Disease in Pregnancy</i>	2018	Surabaya
88.	Seminar Deteksi Dini Kanker Serviks	2018	Palembang
89.	Kongres Nasional PERINASIA XIII	2018	Padang
90.	Simposium Preterm	2018	Jakarta
91.	Seminar Manajemen Nyeri “Pelayanan Bebas Nyeri di Rumah Sakit”	2018	Palembang
92.	Pelatihan Manajemen Nyeri	2019	Palembang
93.	<i>Workshop Current Progress Update of Abnormally Invasive Placenta Management</i>	2019	Jakarta
94.	<i>Ian Donald Course</i>	2019	Tanjung Pandan
95.	<i>Fundamental Critical Care Support Obstetric</i>	2019	Bandung

No.	Kegiatan	Waktu	Lokasi
96.	Rosade	2020	Bandar Lampung

Peserta Simposium dan Workshop Internasional

No.	Kegiatan	Waktu	Lokasi
1.	<i>Nuchal Translucency (NT) Course</i>	2004	Singapore
2.	<i>Gynecology Ultrasound</i>	2004	Singapore
3.	<i>Obstetrics Ultrasound</i>	2004	Singapore
4.	<i>Nuchal Translucency (NT) Course</i>	2006	Bali
5.	<i>1st Asia-Pacific Advanced Ultrasound Course in Obstetrics and Gynecology</i>	2006	Bali
6.	<i>Ian Donald Course</i>	2008	Jakarta
7.	<i>XXII European Congress of Perinatal Medicine</i>	2010	Granada, Spanyol
8.	<i>AOFOG Ultrasound for Daily Practice</i>	2010	Palembang
9.	<i>Training of Trainer Basic Ultrasound Certified by AOFOG</i>	2010	Bali
10.	<i>2nd Fetoscopy Workshop</i>	2011	Singapore
11.	<i>Ian Donald Advanced Ultrasound Course</i>	2012	Bali
12.	<i>16th World Congress on Controversies in Gynecology, Infertility & Ultrasound</i>	2012	Singapore
13.	<i>FIGO-SAFOG-SLCOG 2014</i>	2014	Colombo, Sri Lanka
14.	<i>The 6th Asia Pacific Congress on Controversies in Gynecology, Infertility & Ultrasound</i>	2014	Ho Chi Minh City, Vietnam
15.	<i>Women's Health Symposium</i>	2014	Ho Chi Minh City, Vietnam
16.	<i>11th International Society of Ultrasound in Obstetrics & Gynecology Outreach Course (ISUOG-OR) 2015</i>	2015	Singapore
17.	<i>AOFOG</i>	2015	Taipei, Taiwan
18.	<i>World Congress on Controversies in Gynecology, Infertility & Ultrasound</i>	2015	Istanbul, Turki
19.	<i>AOFOG – Ian Donald Ultrasound Update Course</i>	2016	Jakarta
20.	<i>Effective Prenatal Screening of Congenital Heart Disease 2017</i>	2017	London, Inggris
21.	<i>RCOG World Congress 2018</i>	2018	Singapore
22.	<i>28th World Congress on Ultrasound in Obstetrics and Gynecology</i>	2018	Singapore

No.	Kegiatan	Waktu	Lokasi
23.	<i>The 7th Congress of Asia Pacific Pediatric Cardiac Society</i>	2018	Bali
24.	<i>IOTA Certificate</i>	2019	Jakarta
25.	<i>Workshop</i> USG Obstetri dan Ginekologi	2022	Bali

Penghargaan

1. Dokter Teladan Kabupaten Muara Enim tahun 1998.
2. Dokter Teladan Provinsi Sumatera Selatan tahun 1998.
3. Satya Lencana Karya Bhakti Husada tahun 1998.
4. TKHI tahun 1999.
5. Lulusan terbaik ujian nasional PPDS I Maret 2003 di Jakarta.
6. Juara II Tadjuluddin *Award* tahun 2003 di KOGI Yogyakarta.
7. *Best Oral Presenter* in ICASH tahun 2017 di Mahidol University, Bangkok.
8. Satya Lencana Karya Satya 20 tahun pada 2019.

Pengalaman Penelitian

1. Wibowo N, Mose J, Karkata M, Purwaka B, Kristanto H, **Bernolian N**, et al. The status of probiotics supplementation during pregnancy. *Med J Indones*. 2015;24(2):120–30.
2. Adrian R, **Bernolian N**, Fauzi A, Saleh I. The association of bladder wall thickness with severity of symptoms in patients with overactive bladder. *Indones J Obstet Gynecol*. 2017;5(4):219–24.
3. Taufan A, **Bernolian N**, Efendi Y, Bahar A. The risk of sensorineural hearing impairment in preeclampsia. *Indones J Obstet Gynecol*. 2019;7(3):179–82.
4. Novianesari P, **Bernolian N**, Maulani H, Ramadanti A, Theodorus T. Comparison between Leukocyte Esterase Activity (LEA) and histopathology examination in identifying chorioamnionitis cases. *Case Reports in Perinatal Medicine*. 2018;20170045:1–7.
5. Islamy N, **Bernolian N**, Basir F, Theodorus T. The effect of different doses of intraumbilical oxytocin on the third stage of labor. *Int J Gynecol Obstet*. 2018;143(3):158–542 .
6. Mahacakri E, **Bernolian N**, Pangemanan W, Theodorus T. Oral versus vaginal misoprostol for labour induction: A comparative study. *Indones J Obstet Gynecol*. 2018;6(2):89–97.
7. **Bernolian N**. The evaluation of early initiation breastfeeding implementation in dr. Mohammad Hoesin Hospital of Palembang, Indonesia: Complaints and barriers. *GHMJ (Global Health Management Journal)*. 2017;1(2):53.
8. Kesty C, **Bernolian N**, Arjangga KIS. Primigravida 12 weeks pregnant with atrial septal defect secundum and severe pulmonary hypertension single fetal live intrauterine. *Indonesian Journal of Obstetrics & Gynecology Science*. 2019;56–61.

9. **Bernolian N**, Anwar C, Kesty C. Preterm labor predictors: Maternal characteristics, ultrasound findings, biomarker, and artificial intelligence. *Majalah Kedokteran Sriwijaya*. 2020;52(1):260–9.
10. **Bernolian N**, Widodo BW, Kesty C. Current update on congenital heart disease screening in pregnancy. *Majalah Kedokteran Sriwijaya*. 2020;52(2):320–31.
11. **Bernolian N**, Pangemanan WT, Syamsuri AK, Ansyori MH, Mirani P, Lestari PM, et al. Kehamilan pada skar seksio sesaria. *Indonesian Journal of Obstetrics & Gynecology Science*. 2020;3(2):165–75.
12. **Bernolian N**, Pangemanan WT, Syamsuri AK, Ansyori MH, Mirani P, Lestari PM, et al. Preeklamsia pascasalin. *Indonesian Journal of Obstetrics & Gynecology Science*. 2021:23–33.
13. Martadiansyah A, Pangemanan WT, Syamsuri AK, Ansyori MH, **Bernolian N**, Mirani P, et al. Cephalothoracopagus janiceps disymmetros: A comparison between antenatal and postnatal findings. *Int J Gynaecol Obstet*. 2021;153(1):169–170.
14. Karmila A, Zulkarnain M, Martadiansyah A, Mirani P, **Bernolian N**, Gardiner JC, et al. The prevalence and factors associated with prophylactic antibiotic use during delivery: A hospital-based retrospective study in Palembang, Indonesia. *Antibiotics*. 2021;10(8):1004.
15. Lestari PM, Pangemanan WT, Syamsuri AK, Ansyori MH, **Bernolian N**, Mirani P, et al. Comparison of antenatal and postnatal findings of body stalk anomaly. *J South Asian Feder Obs Gynae*. 2022;14(3):325–8.

Publikasi (Penulis, editor, kontributor)

1. Ilmu Kebidanan Sarwono Prawirohardjo. Edisi Keempat. Jakarta: PT. Bina Pustaka Sarwono Prawirohardjo. 2008.
2. Manajemen Tripel Eliminasi. Jakarta: Pokja Infeksi Saluran Reproduksi Perkumpulan Obstetri Ginekologi Indonesia. 2019.
3. Infeksi Tropis dan Sepsis Maternal: Imunisasi dalam Kehamilan. Jakarta: Pokja Infeksi Saluran Reproduksi Perkumpulan Obstetri Ginekologi Indonesia. 2019.
4. Infeksi Luka Operasi dan Antibiotik Rasional. Jakarta: Pokja Infeksi Saluran Reproduksi Perkumpulan Obstetri Ginekologi Indonesia. 2019.
5. Tatalaksana Vulvovaginitis dalam Kehamilan. Jakarta: Pokja Infeksi Saluran Reproduksi Perkumpulan Obstetri Ginekologi Indonesia. 2019.
6. *Update* Rekomendasi Tripel Eliminasi dan Rasionalisasi Antibiotika dalam Praktik Obstetri dan Ginekologi. Jakarta: Pokja Infeksi Saluran Reproduksi Perkumpulan Obstetri Ginekologi Indonesia. 2020.
7. Rekomendasi Tatalaksana Infeksi Virus Corona (COVID-19) pada Maternal (Hamil, Bersalin, Nifas). Jakarta: Pokja Infeksi Saluran Reproduksi Perkumpulan Obstetri Ginekologi Indonesia. 2020.
8. Vaksinasi dalam Kehamilan. Jakarta: Pokja Infeksi Saluran Reproduksi Perkumpulan Obstetri Ginekologi Indonesia. 2020.

9. Toksoplasmosis dalam Kehamilan. Jakarta: Pokja Infeksi Saluran Reproduksi Perkumpulan Obstetri Ginekologi Indonesia. 2022.
10. Infeksi Rubella dalam Kehamilan. Jakarta: Pokja Infeksi Saluran Reproduksi Perkumpulan Obstetri Ginekologi Indonesia. 2022.
11. Infeksi Cytomegalovirus dalam Kehamilan. Jakarta: Pokja Infeksi Saluran Reproduksi Perkumpulan Obstetri Ginekologi Indonesia. 2022.
12. Infeksi Herpes Simplex Virus dalam Kehamilan. Jakarta: Pokja Infeksi Saluran Reproduksi Perkumpulan Obstetri Ginekologi Indonesia. 2022.
13. *Saline Infusion Sonohysterography*. Palembang: Unsri Press. 2021.
14. Sirklase Serviks. Palembang: Unsri Press. 2021.
15. Penyakit Jantung Kongenital. 2021. Palembang: Unsri Press. 2021.
16. Panduan Asuhan Persalinan WHO: Panduan Praktisi. Palembang: Unsri Press. 2021.
17. *Enhanced Recovery After Cesarean Section*. Palembang: Unsri Press. 2021.






Hak Atas Kekayaan Intelektual

1. *Saline Infusion Sonohysterography*. Palembang: Unsri Press. ISBN: 978-979-587-893-3. Nomor HAKI: EC00202131621. 05 Juli 2021.
2. Sirklase Serviks. Palembang: Unsri Press. ISBN: 978-979-587-892-6. Nomor HAKI: EC00202131622. 05 Juli 2021.
3. Penyakit Jantung Kongenital. Palembang: Unsri Press. ISBN: 978-979-587-994-7. Nomor HAKI: EC00202156880. 22 Oktober 2021.
4. Panduan Asuhan Persalinan WHO: Panduan Praktisi. Palembang: Unsri Press. ISBN: 978-623-399-003-5. Nomor HAKI: EC00202156881. 22 Oktober 2021.
5. *Enhanced Recovery After Cesarean Section*. Palembang: Unsri Press. ISBN: 978-979-587-983-1. Nomor HAKI: EC00202144208. 03 September 2021.

Reviewer

1. MJI (*Medical Journal of Indonesia*) Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia
2. INAJOG (*Indonesian Journal of Obstetrics and Gynecology*) Pengurus Pusat POGI
3. MOG (Majalah Obstetri dan Ginekologi) Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga
4. Obgynia (*Indonesian Journal of Obstetrics and Gynecology Science*) Fakultas Kedokteran Universitas Padjajaran
5. Jurnal RSMH

Lampiran 1. Surat Izin Penelitian

	<p>KEMENTERIAN KESEHATAN REPUBLIK INDONESIA DIREKTORAT JENDERAL PELAYANAN KESEHATAN RSUP Dr. MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG</p> <p style="font-size: small;">Jalan Jenderal Sudirman Kilometer 3.5 Palembang 30126 Telepon : (0711) 354088 Faksimile : (0711) 351318 Web : www.rsmh.co.id Email : rsmh@yahoo.co.id</p>			
<table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 60%;"> Nomor : LB.02.03/XVII.2.2/ 265 / 2021 Hal : Izin Penelitian </td> <td style="text-align: right; vertical-align: top;"> 14 FEB 2022 </td> </tr> </table>			Nomor : LB.02.03/XVII.2.2/ 265 / 2021 Hal : Izin Penelitian	14 FEB 2022
Nomor : LB.02.03/XVII.2.2/ 265 / 2021 Hal : Izin Penelitian	14 FEB 2022			
<p>Yth,</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Kepala Instalasi Laboratorium Sentral 2. Kepala Instalasi Gawat Darurat 3. Kepala Instalasi Rawat Inap 4. Kepala Instalasi Graha Eksekutif 5. Kepala Instalasi Rawat Jalan dan Geriatri <p>RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang</p> <p style="margin-top: 20px;">Menindaklanjuti disposisi Direktur SDM, Pendidikan dan Penelitian Nomor : UM.01.05/XVII.2.1/0912/2021 perihal permohonan izin penelitian S3 Program Studi Sains Biomedis Program Doktor staf KSM Obstetrik dan Ginekologi RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang atas nama dr. Nuswil Bernollian, Sp.OG-KFM(K), MARS mohon kiranya dapat memberikan izin dalam pelaksanaan penelitian tersebut di unit terkait dengan prosedur yang berlaku di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang.</p> <p>Demikianlah atas perhatiannya, diucapkan terima kasih..</p> <p style="text-align: right; margin-top: 20px;">Koordinator Kelompok Substansi,</p> <div style="text-align: center; margin-top: 10px;">  </div> <p style="text-align: center; margin-top: 5px;">Dr. Irawan Sastradinata, Sp.OG(K), MARS NIP 196810181996031002</p> <div style="text-align: right; margin-top: 20px;">   </div>				

Lampiran 2. Surat Keterangan Selesai Penelitian



SURAT KETERANGAN

Nomor : LB.02.03 / XVII.2.2 / 1044 / 2022

Yang bertanda tangan dibawah ini, Koordinator Kelompok Substansi Pendidikan dan Penelitian Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Mohammad Hoesin Palembang menerangkan bahwa :

N a m a : dr. Nuswil Bernolian, Sp. OG, Subsp. KFM, MARS
NIP : 04013681924003
Institusi : KSM Obstetrik dan Ginekologi
 RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang

Telah selesai mengumpulkan data Penelitian dengan judul "RANCANGAN SISTEM DETEKSI CERDAS BERBASIS KOMPUTER, Tnf-Alfa, Vegf-D, DAN Hb-Egf PADA PENYAKIT JANTUNG KONGENITAL INTRAUTERIN" di Instalasi Laboratorium Sentral, IGD, Instalasi Rawat Inap, Instalasi Graha Eksekutif, IRJ dan Geriatri pada tanggal 15 Februari s/d 10 Juni 2022.

Demikian surat keterangan diterbitkan, untuk dapat dipergunakan sebagaimana mestinya.

Pih. Koordinator Kelompok Substansi Pendidikan dan Penelitian

Dr. Rizal Zainal, Sp.An, KMN
 NIP 196712082005011001



Lampiran 3. Surat Keterangan Layak Etik



KEMENTERIAN KESEHATAN REPUBLIK INDONESIA
DIREKTORAT JENDERAL PELAYANAN KESEHATAN
RSUP Dr. MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG



Jalan Jenderal Sudirman Kilometer 3,5 Palembang 30126
Telepon : (0711) 354088 Faksimile : (0711) 351318 Web : www.rsmh.co.id Email : rsmh@rsmh.co.id

KETERANGAN LAYAK ETIK DESCRIPTION OF ETHICAL EXEMPTION "ETHICAL EXEMPTION"

No.18/kepkrsmh/2022

Protokol penelitian yang diusulkan oleh :
The research protocol proposed by

Peneliti utama : dr. Nuswil Bernolian, Sp. OG, Subsp.
KFM(K)

Principal In Investigator

Nama Institusi : Divisi Fetomaternal KSM/Bagian Obstetri
Ginekologi RSUP dr. Mohammad Hoesin
Palembang

Name of the Institution

Dengan judul:
Title

**"RANCANGAN SISTEM DETEKSI CERDAS BERBASIS KOMPUTER, TNF-ALFA, VEGF-D,
DAN HB-EGF PADA PENYAKIT JANTUNG KONGENITAL INTRAUTERIN"**

**"DESIGN OF COMPUTER-BASED INTELLIGENT DETECTION SYSTEM, TNF-ALFA, VEGF-D, AND
HB-EGF IN INTRAUTERIN CONGENITAL HEART DISEASE"**

Dinyatakan layak etik sesuai 7 (tujuh) Standar WHO 2011, yaitu 1) Nilai Sosial, 2) Nilai Ilmiah, 3) Pemerataan Beban dan Manfaat, 4) Risiko, 5) Bujukan/Eksploitasi, 6) Kerahasiaan dan Privacy, dan 7) Persetujuan Setelah Penjelasan, yang merujuk pada Pedoman CIOMS 2016. Hal ini seperti yang ditunjukkan oleh terpenuhinya indikator setiap standar.

Declared to be ethically appropriate in accordance to 7 (seven) WHO 2011 Standards. 1) Social Values, 2) Scientific Values, 3) Equitable Assessment and Benefits, 4) Risks, 5) Persuasion/Exploitation, 6) Confidentiality and Privacy, and 7) Informed Consent, referring to the 2016 CIOMS Guidelines. This is as indicated by the fulfillment of the indicators of each standard.

Pernyataan Laik Etik ini berlaku selama kurun waktu tanggal 26 Januari 2022 sampai dengan tanggal 26 Januari 2023.

This declaration of ethics applies during the period January 26, 2022 until January 26, 2023.

January 26, 2022
Professor and Chairperson,



Dr. dr. Anang Tribowo, Sp.M(K)

Lampiran 4. Lembar Persetujuan Keikutsertaan dalam Penelitian

FORMULIR PERSETUJUAN MENGIKUTI PENELITIAN (FORMULIR INFORMED CONSENT)			
Peneliti Utama		: dr. Nuswil Bernolian, Sp.OG-KFM, MARS	
Pemberi informasi		:	
Penerima informasi			
Nama Subjek		:	
Tanggal Lahir (Umur)		:	
Jenis Kelamin		:	
Alamat		:	
No. Telp (HP)		:	
	JENIS INFORMASI	ISI INFORMASI	TANDAII
1.	Judul Penelitian	Rancangan Sistem Deteksi Cerdas Berbasis Komputer, TNF-Alfa, VEGF-D, Dan HB-EGF Pada Penyakit Jantung Kongenital Intrauterin	
2.	Tujuan Penelitian	<ul style="list-style-type: none"> • Menilai peran skrining USG dalam menilai penyakit jantung kongenital. • Menilai faktor risiko yang menjadi prediktor penyakit jantung kongenital. • Mengaplikasikan temuan skrining <i>fetal echocardiography</i> sebagai prediktor penyakit jantung kongenital dalam perangkat lunak untuk menilai risiko penyakit jantung kongenital sebelum kelahiran. • Melihat hubungan antara peningkatan VEGF-D maternal dan penyakit jantung kongenital pada janin. • Melihat hubungan antara peningkatan TNF-alfa maternal dan penyakit jantung kongenital pada janin. • Melihat hubungan antara penurunan HB-EGF maternal dan penyakit jantung kongenital pada janin. 	
3.	Cara dan Prosedur Penelitian	1. Subjek akan dimintai kesediaannya untuk terlibat dalam penelitian. Jika subjek bersedia, maka subjek akan dilibatkan dalam penelitian. Tidak ada paksaan apapun terhadap subjek dan subjek tetap akan mendapatkan layanan yang sama tanpa perbedaan apapun jika subjek	

		<p>menolak terlibat. Subjek berhak mengundurkan diri dari penelitian sepanjang jalannya penelitian dengan alasan apapun.</p> <ol style="list-style-type: none"> 2. Jika subjek bersedia, maka subjek akan menjalani wawancara untuk mengumpulkan data terkait penelitian. 3. Subjek setelahnya akan menjalani serangkaian pemeriksaan ultrasonografi yang dilakukan oleh dokter spesialis obstetri ginekologi konsultan fetomaternal dan hasilnya akan direkam untuk digunakan dalam penelitian. 4. Subjek akan diambil darahnya sebanyak kurang lebih 5 mL untuk pemeriksaan lanjutan terkait <i>biomarkers</i> (penanda biologis). 5. Data yang didapat dari subjek akan dianonimisasi dan data akan diolah untuk mengambil kesimpulan terkait tujuan penelitian. 	
4.	Jumlah subjek	72 subjek	
5.	Waktu Penelitian	Penelitian diharapkan memakan waktu 6 bulan, dari bulan Januari hingga Juli 2022	
7.	Risiko & Efek samping dalam penelitian	Subjek mungkin merasa nyeri atau tidak nyaman saat pengambilan darah. Dapat terbentuk lebam saat pengambilan darah dan telah disiapkan prosedur untuk mengatasinya.	
8.	Ketidaknyaman an subjek penelitian	Subjek mungkin merasa sedikit tidak nyaman saat menjalani pemeriks an ultrasonografi.	
9.	Kompensasi bila terjadi efek samping	Seluruh perawatan dari efek samping yang terjadi akibat penelitian akan ditanggung oleh peneliti hingga subjek sembuh sempurna	
10.	Penjagaan kerahasiaan data	Kerahasiaan data subjek akan dijamin oleh peneliti bahkan hingga subjek meninggal dunia. Data akan dianonimisasi dan tidak akan ada data pribadi subjek yang akan dipublikasikan. Data hanya akan dibuka jika subjek bersedia.	
11.	Biaya yang ditanggung oleh subjek	Tidak ada	

12.	Insentif bagi subjek	Tidak ada	
13.	Nama dan alamat peneliti serta nomor telepon yang dapat dihubungi	dr. Nuswil Bernolian, Sp. OG, Subsp. KFM(K), MARS	

Setelah mendengarkan penjelasan pada halaman 1, 2 dan 3 mengenai penelitian yang akan dilakukan oleh **dr. Nuswil Bernolian, Sp. OG, Subsp. KFM(K), MARS** dengan Judul: **“Rancangan Sistem Deteksi Cerdas Berbasis Komputer, TNF-Alpha, VEGF-D, Dan HB-EGF Pada Penyakit Jantung Kongenital Intrauterin”**, informasi tersebut telah Saya pahami dengan baik.

Dengan menandatangani formulir ini, saya menyetujui untuk diikutsertakan dalam penelitian di atas dengan suka rela tanpa paksaan dari pihak manapun. Apabila suatu waktu saya merasa dirugikan dalam bentuk apapun, Saya berhak membatalkan persetujuan ini.

Tanda Tangan Subjek atau cap jempol

Tanggal

Nama Subjek

Tanda Tangan Saksi/ Wali

Tanggal

Nama Saksi/ Wali

Ket: Tanda tangan saksi/ wali diperlukan bila subjek tidak bisa baca tulis, penurunan kesadaran, mengalami gangguan jiwa, dan berusia dibawah 18 tahun. Saya telah menjelaskan kepada subjek secara benar dan jujur mengenai maksud penelitian, manfaat penelitian, prosedur penelitian, serta resiko dan ketidaknyamanan potensial yang mungkin timbul (penjelasan terperinci sesuai dengan hal yang Saya tandai diatas). Saya juga telah menjawab pertanyaan-pertanyaan terkait penelitian dengan sebaik-baiknya.

Tanda Tangan Peneliti

Tanggal

Nama Peneliti

Lampiran 5. Kuesioner Penelitian

Rancangan Sistem Deteksi Cerdas Berbasis Komputer, TNF- α , VEGF-D, Dan Hb-EGF pada Penyakit Jantung Kongenital Intrauterin

Identitas subjek		
Nama		
Kode responden		
Tanggal lahir	___ / ___ / ___	Usia: ___ tahun
Domisili/tempat tinggal		
Keadaan umum		
Nama pemeriksa		
Berat badan		
Tinggi badan		
IMT		
Tekanan darah		
Riwayat kehamilan		
HPHT		
Usia kehamilan		
Paritas	G	P A
Riwayat infeksi selama kehamilan		
Nama pemeriksa		
Apakah pernah demam selama kehamilan ini?		Ya / Tidak
	Jika ya:	Berapa kali?
		Kapan demam terakhir?
	Apakah pernah demam pada trimester pertama?	
Jika ya:	Berapa kali?	
Apakah pernah batuk/pilek selama kehamilan ini?		Ya / Tidak
	Jika ya:	Berapa kali?
		Kapan batuk/pilek terakhir?
	Apakah pernah batuk/pilek pada trimester pertama?	
Jika ya:	Berapa kali?	
Apakah pernah diare selama kehamilan ini?		Ya / Tidak
	Jika ya:	Berapa kali?
		Kapan diare terakhir?
	Apakah pernah diare selama trimester pertama?	
Jika ya:	Berapa kali?	
Apakah pernah mengalami infeksi saluran kemih selama kehamilan ini?		Ya / Tidak
	Jika ya:	Berapa kali?

		Kapan infeksi saluran kemih terakhir?	
	Apakah pernah mengalami infeksi saluran kemih selama trimester pertama?		Ya / Tidak
	Jika ya:	Berapa kali?	
Apakah pernah terdiagnosis sakit kuning/hepatitis selama kehamilan ini?			Ya / Tidak
	Jika ya:	Kapan terdiagnosis sakit kuning/hepatitis?	
	Apakah sakit kuning/hepatitis terdiagnosis pada trimester pertama?		Ya / Tidak
Apakah pernah terdiagnosis infeksi lain, terutama infeksi pada kelamin?			Ya / Tidak
	Jika ya:	Apa jenis infeksi yang diderita? Sebutkan satu persatu	
		Siapa yang mendiagnosis?	
Riwayat penyakit jantung dalam keluarga			
Apakah pernah terdiagnosis penyakit jantung dalam keluarga?			Ya / Tidak
	Jika ya:	Apa jenis penyakit jantung dalam keluarga?	
Riwayat pernikahan sedarah			
Apakah terdapat riwayat pernikahan sedarah?			Ya / Tidak
Pemeriksaan ultrasonografi			
Nama pemeriksa			
Posisi janin	Normal / Abnormal		
Ukuran janin	Normal / SGA / LGA		
Jenis kelamin janin	Laki-laki / Perempuan / Tidak dapat dinilai		
Jantung janin	Normal?		Ya / Tidak
	Jika tidak normal:	Abnormalitas yang ditemukan (jabarkan secara rinci):	

Biomarkers jantung		
Nama pengambil sampel		
Tanggal pengambilan sampel darah	/ /	
Tanggal pengiriman sampel darah	/ /	
Tanggal pemrosesan sampel darah	/ /	
Konsentrasi TNF-alfa serum maternal		
Konsentrasi VEGF-D serum maternal		
Konsentrasi HB-EGF serum maternal		
AI		
Apakah jantung janin normal?	Ya/Tidak	
Jika tidak normal:	Abnormalitas yang ditemukan (jabarkan secara rinci):	

Catatan tambahan:

Lampiran 6. Data Penelitian

KODE	USIA (TH)	BB (KG)	TB (CM)	IMT	USIA KEHAMILAN (MINGGU)	PARITAS			INFEKSI SELAMA KEHAMILAN					RIWAYAT KELUARGA (0 = TIDAK; 1 = YA)	PERKAWINAN SEDARAH (0 = TIDAK; 1 = YA)	BIOMARKERS (pg/mL)			
						G	P	A	DEMAM (0 = TIDAK; 1 = YA)	ISPA (0 = TIDAK; 1 = YA)	DIARE (0 = TIDAK; 1 = YA)	ISK (0 = TIDAK; 1 = YA)	HEPATITIS (0 = TIDAK; 1 = YA)			VEGF-D	HB-EGF	TNF-ALFA	
N1	43,00	79,00	153,00	28,33	27,00	7	4	2	0	1	0	0	0	0	0	0	463,00	1,71	1,76
N2	33,00	72,00	166,00	29,97	25,71	6	3	2	0	0	0	0	0	0	0	0	228,00	2,30	2,03
N3	27,00	76,00	158,00	30,44	37,71	2	1	0	1	1	0	0	0	1	0	0	673,00	2,45	3,17
N4	25,00	68,00	153,00	29,82	36,57	2	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	728,00	3,14	30,44
N5	28,00	64,00	160,00	25,96	25,14	3	2	0	1	1	0	0	0	0	0	0	575,00	2,22	2,71
N7	25,00	62,00	172,00	23,05	27,00	2	1	0	0	1	1	0	0	0	0	0	1415,00	1,55	1,75
N8	22,00	69,00	154,00	26,95	38,00	1	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	898,00	1,18	1,45
N9	39,00	75,00	151,00	31,22	35,00	7	5	1	0	0	0	0	0	0	0	0	966,00	2,26	2,21
N10	31,00	58,00	165,00	25,78	34,71	3	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	314,00	2,45	1,75
N11	34,00	65,00	156,00	27,41	40,14	3	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	321,00	2,01	2,07
N12	28,00	58,00	158,00	23,83	37,43	2	1	0	0	1	1	0	0	0	0	0	800,00	1,77	1,59
N13	26,00	83,00	165,00	33,67	31,86	1	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	648,00	2,97	1,83
N14	34,00	58,00	156,00	25,10	29,57	3	2	0	0	1	0	0	0	0	0	0	392,00	4,95	4,03
N15	43,00	75,00	154,00	32,04	27,43	2	1	0	0	1	1	0	0	0	0	0	654,00	1,14	1,17
N16	29,00	56,00	130,00	20,32	34,00	6	5	0	1	0	0	0	0	0	0	0	420,00	0,69	0,46
N17	38,00	78,00	153,00	31,24	29,43	3	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	803,00	1,48	1,99
N18	32,00	75,00	153,00	32,04	26,00	4	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	634,00	1,57	1,68
N19	36,00	56,00	153,00	21,88	21,43	4	2	1	1	1	1	0	0	0	0	0	816,00	0,56	0,84
N20	25,00	73,00	157,00	25,56	29,43	2	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	344,00	2,01	3,12
N21	37,00	96,00	37,00	32,45	27,00	5	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	403,00	2,87	3,00
N22	24,00	69,00	155,00	29,09	33,29	2	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1613,00	0,19	1,83
N23	28,00	54,00	153,00	23,68	35,86	3	0	2	1	1	1	0	0	0	0	0	492,00	2,31	1,81
N24	37,00	73,00	153,00	26,81	28,14	4	2	1	0	0	1	0	0	0	0	0	951,00	1,82	2,76

KODE	USIA (TH)	BB (KG)	TB (CM)	IMT	USIA KEHAMILAN (MINGGU)	PARITAS			INFEKSI SELAMA KEHAMILAN					RIWAYAT KELUARGA (0 = TIDAK; 1 = YA)	PERKAWINAN SEDARAH (0 = TIDAK; 1 = YA)	BIOMARKERS (pg/mL)		
						G	P	A	DEMAM (0 = TIDAK; 1 = YA)	ISPA (0 = TIDAK; 1 = YA)	DIARE (0 = TIDAK; 1 = YA)	ISK (0 = TIDAK; 1 = YA)	HEPATITIS (0 = TIDAK; 1 = YA)			VEGF-D	HB-EGF	TNF- ALFA
N25	32,00	67,00	32,00	27,53	30,00	4	2	1	1	1	0	0	0	0	0	233,00	1,39	0,74
N26	27,00	72,00	148,00	28,84	37,86	2	1	0	1	0	0	0	0	0	0	613,00	1,73	1,19
N27	27,00	70,00	160,00	25,71	26,29	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	596,00	1,87	3,43
N28	32,00	79,00	167,00	32,46	34,86	4	2	1	1	1	0	0	0	0	0	399,00	2,17	7,91
N29	32,00	60,00	156,00	25,30	31,29	5	1	0	1	0	1	0	0	0	0	314,00	2,29	11,86
N30	27,00	40,00	154,00	23,67	34,57	2	1	0	0	0	0	1	0	0	0	492,00	3,64	2,24
N31	23,00	68,00	158,00	29,05	30,71	2	1	0	1	0	0	0	0	0	0	374,00	1,77	6,45
N32	34,00	51,00	145,00	21,79	27,00	3	2	0	1	1	0	0	0	0	0	596,00	3,16	5,94
N33	36,00	48,00	154,00	20,50	22,71	3	2	0	0	1	0	0	0	0	0	896,00	4,55	11,88
N34	30,00	73,00	164,00	29,62	27,00	6	1	4	0	0	0	0	0	0	0	385,00	2,90	1,22
N35	28,00	74,00	162,00	28,20	20,14	4	0	3	0	0	0	0	0	0	0	321,00	2,29	2,47
N36	28,00	48,00	147,00	19,98	31,29	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	463,00	1,64	0,86
N37	25,00	53,00	158,00	22,64	18,29	3	0	2	0	1	1	0	0	0	0	593,00	2,03	2,80
N38	28,00	53,00	163,00	22,64	19,71	2	0	1	0	0	0	0	0	0	0	341,00	3,30	2,89
N39	29,00	65,00	160,00	25,39	16,00	4	2	1	0	0	0	0	0	0	0	395,00	1,66	9,88
N40	33,00	52,00	33,00	23,74	22,29	4	3	0	1	0	0	0	0	0	0	505,00	2,99	3,15
N41	35,00	60,00	35,00	23,44	24,71	4	2	1	0	1	0	0	0	0	0	845,00	5,22	7,82
N42	34,00	64,00	34,00	22,95	37,14	7	6	0	0	0	0	0	0	0	0	333,00	1,89	4,11
N43	41,00	63,00	41,00	25,89	36,00	4	3	0	1	1	0	0	0	0	0	344,00	2,54	35,96
N44	25,00	63,00	25,00	26,56	36,71	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	460,00	2,15	9,59
N45	33,00	65,00	33,00	26,04	31,00	5	3	1	0	1	0	0	0	0	0	560,00	1,73	1,59
N46	21,00	49,00	21,00	23,31	34,14	2	1	0	0	0	0	0	1	0	0	530,00	1,91	2,14
N47	36,00	70,00	36,00	29,52	34,43	4	2	1	0	0	0	0	0	0	0	2603,00	1,29	1,51
N48	30,00	93,00	30,00	34,58	38,86	2	1	0	0	0	0	0	0	1	0	941,00	2,54	6,62

KODE	USIA (TH)	BB (KG)	TB (CM)	IMT	USIA KEHAMILAN (MINGGU)	PARITAS			INFEKSI SELAMA KEHAMILAN					RIWAYAT KELUARGA (0 = TIDAK; 1 = YA)	PERKAWINAN SEDARAH (0 = TIDAK; 1 = YA)	BIOMARKERS (pg/mL)		
						G	P	A	DEMAM (0 = TIDAK; 1 = YA)	ISPA (0 = TIDAK; 1 = YA)	DIARE (0 = TIDAK; 1 = YA)	ISK (0 = TIDAK; 1 = YA)	HEPATITIS (0 = TIDAK; 1 = YA)			VEGF-D	HB-EGF	TNF- ALFA
N49	33,00	85,00	33,00	34,93	35,00	7	3	3	0	0	0	0	0	0	0	406,00	3,02	3,29
N50	36,00	46,00	36,00	21,29	25,71	3	2	0	1	1	0	0	0	0	0	554,00	1,66	1,44
N51	34,00	55,00	34,00	22,03	34,86	1	0	0	1	1	0	1	0	0	0	761,00	2,05	1,43
N52	31,00	60,00	31,00	22,58	28,00	3	2	0	1	1	0	0	0	0	0	581,00	2,54	1,33
N53	28,00	60,00	155,00	24,97	35,00	4	1	2	0	0	0	0	0	0	0	460,00	1,98	3,70
N54	33,00	84,00	153,00	35,88	33,00	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	551,00	1,52	3,63
N55	17,00	55,00	167,00	19,72	36,86	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	470,00	2,03	2,70
N56	28,00	65,00	156,00	26,71	27,29	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	480,00	3,62	6,80
N57	24,00	81,00	153,00	34,60	26,57	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1472,00	2,08	1,05
K1	23,00	64,00	155,00	26,64	26,29	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	268,00	2,50	2,07
K2	38,00	66,50	146,00	31,20	26,43	4	2	1	0	0	0	0	0	1	0	1624,00	0,96	1,07
K3	29,00	62,00	157,00	25,15	20,57	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	880,00	8,14	1,37
K4	40,00	56,00	158,00	22,43	27,00	4	3	0	1	1	1	0	0	0	0	717,00	2,45	1,36
K5	27,00	63,00	159,50	24,76	37,43	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1422,00	1,50	0,72
K6	33,00	47,00	152,00	20,34	19,00	5	3	1	0	0	0	0	0	0	0	1192,00	1,57	1,09
K7	27,00	55,00	158,00	22,03	17,71	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	427,00	2,26	0,66
K8	25,00	72,00	167,00	25,82	38,43	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	665,00	1,36	2,03
K9	25,00	46,00	160,00	17,97	28,43	1	0	0	0	1	0	1	0	0	0	1049,00	1,20	0,78
K10	31,00	80,00	159,00	31,64	22,29	3	2	0	0	1	0	0	0	0	0	723,00	2,92	1,59
K11	21,00	49,00	152,00	21,21	37,86	2	1	0	0	0	1	1	0	0	0	321,00	2,78	1,64
K12	24,00	49,00	150,00	21,78	21,71	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	542,00	2,12	1,50
K13	26,00	66,50	150,00	29,56	35,43	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	701,00	3,52	2,07
K14	33,00	80,00	161,00	30,86	24,71	3	1	1	0	0	1	0	0	0	0	971,00	2,99	2,02
K15	30,00	57,00	157,00	23,12	22,00	4	3	0	0	0	0	0	0	0	0	199,00	2,38	0,92

KODE	USIA (TH)	BB (KG)	TB (CM)	IMT	USIA KEHAMILAN (MINGGU)	PARITAS			INFEKSI SELAMA KEHAMILAN					RIWAYAT KELUARGA (0 = TIDAK; 1 = YA)	PERKAWINAN SEDARAH (0 = TIDAK; 1 = YA)	BIOMARKERS (pg/mL)		
						G	P	A	DEMAM (0 = TIDAK; 1 = YA)	ISPA (0 = TIDAK; 1 = YA)	DIARE (0 = TIDAK; 1 = YA)	ISK (0 = TIDAK; 1 = YA)	HEPATITIS (0 = TIDAK; 1 = YA)			VEGF-D	HB-EGF	TNF- ALFA
K16	29,00	65,00	163,00	24,46	31,57	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	399,00	1,27	1,51
K17	36,00	69,00	163,00	25,97	44,71	4	3	0	1	1	0	0	0	0	0	906,00	1,02	7,61
K18	41,00	93,00	153,00	39,73	40,00	4	1	2	1	0	0	0	0	0	0	1056,00	3,16	2,63
K19	30,00	58,00	155,00	24,14	29,14	1	0	0	1	1	0	0	0	0	0	499,00	2,01	1,56
K20	34,00	70,00	158,00	28,04	28,71	1	0	0	1	1	0	1	0	0	0	575,00	4,01	2,63
K21	36,00	63,00	154,00	26,22	29,00	4	2	1	1	1	0	0	0	0	0	502,00	1,48	2,50
K22	24,00	68,00	156,00	26,56	27,71	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	359,00	3,28	1,36
K23	27,00	59,00	157,00	23,05	21,71	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	787,00	1,98	0,80
K24	27,00	59,00	152,00	23,05	21,43	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	787,00	1,98	0,80

Lampiran 7. Data VEGF-D



Laboratorium Riset
 Laboratorium Klinik Prodia
 Jl. Kramat Raya No.150, Lt.3, Jakarta 10430
 Telp. (021) 29803800 Ext.3710
 Email : lab.penelitian@prodia.co.id

HASIL PEMERIKSAAN Vascular Endothelial Growth Factor D (VEGF-D) Sampel Penelitian dr. Nuswil Bernolian, SpOG (K) MARS (Palembang)

NO	No Lab	Nama	VEGF-D (pg/mL)	Keterangan
1		IDENTITAS SUBJEK DISAMARKAN	665	
2			1422	
3			880	
4			717	
5			1624	
6			268	
7			1192	
8			427	
9			701	
10			723	
11			971	
12			321	
13			542	
14			199	
15			1049	
16			228	
17			463	
18			673	
19			728	
20			575	
21			399	
22			906	
23			898	
24			321	
25			1415	
26			314	
27			966	
28			1056	
29			800	
30			460	
31			551	



Laboratorium Riset
 Laboratorium Klinik Prodia
 Jl. Kramat Raya No.150, Lt.3, Jakarta 10430
 Telp. (021) 29803800 Ext.3710
 Email : lab.penelitian@prodia.co.id

NO	No Lab	Nama	VEGF-D (pg/mL)	Keterangan
32			648	
33			392	
34			499	
35			575	
36			560	
37			803	
38			420	
39			816	
40			654	
41			634	
42			344	
43			403	
44			470	
45			492	
46			1613	
47			502	
48			233	
49			951	
50			613	
51			359	
52			596	
53			399	
54			314	
55			492	
56			374	
57			480	
58			321	
59			596	
60			896	
61			385	
62			787	
63			463	
64			505	
65			593	
66			395	

IDENTITAS SUBJEK DISAMARKAN



Laboratorium Riset
 Laboratorium Klinik Prodia
 Jl. Kramat Raya No.150, Lt.3, Jakarta 10430
 Telp. (021) 29803800 Ext.3710
 Email : lab.penelitian@prodia.co.id

NO	No Lab	Nama	VEGF-D (pg/mL)	Keterangan
67	IDENTITAS SUBJEK DISAMARKAN		341	
68			845	
69			344	
70			460	
71			333	
72			530	
73			2603	
74			554	
75			941	
76			406	
77			581	
78			761	
79			1472	

Catatan:

- Sampel yang digunakan adalah serum
- Reagen kit yang digunakan adalah Quantikine® ELISA Human VEGF-D (R&D Systems, Inc., Minneapolis, USA)
Cat: DVED00, Lot: P313796, ED: 03 November 2022
- Rentang standard kalibrasi adalah 125 - 4000 pg/mL, Limit deteksi: 11.4 pg/mL
- Sample values pada serum 60 subyek sehat: 153 - 642 pg/mL dengan nilai rata-rata 297 pg/mL, rekam medik tidak tersedia
- Pengukuran menggunakan Instrumen Microplate Reader Biorad model 680 (Bio-rad Laboratories Inc, CA, USA) dengan software Microplate Manager ver 5.2.1 (Bio-rad Laboratories Inc., CA, USA)
- Kit yang digunakan adalah kit khusus untuk penelitian (for research use only, not for use in diagnostic or therapeutic procedures).

Jakarta, 24 Juni 2022

(Dr. Miswar Fattah, M.Si)
 Head of Research and Specialty Test Development

Lampiran 8. Data TNF-alfa



Laboratorium Riset & Esoterik
 Laboratorium Klinik Prodia
 Jl. Kramat Raya No.150, Lt.3, Jakarta 10430
 Telp. (021) 31 4182, Fax. (021) 314 4181

HASIL PEMERIKSAAN
Tumor Necrosis Factor alpha (TNF- α)
Sampel Penelitian dr. Nuswil Bernolian, SpOG (K) MARS (Palembang)

NO	No Lab	Nama	TNF- α (pg/mL)	Keterangan
1			2.033	
2			0.723	
3			1.369	
4			1.355	
5			1.069	
6			2.071	
7			1.086	
8			0.663	
9			2.071	
10			1.590	
11			2.020	
12			1.644	
13			1.495	
14			0.922	
15			0.783	
16			2.033	
17			1.762	
18			3.165	
19			30.439	
20			2.714	
21			1.509	
22			7.609	
23			1.454	
24			2.071	
25			1.749	
26			1.749	
27			2.213	
28			2.633	
29			1.590	
30			3.703	
31			3.634	
32			1.827	

IDENTITAS SUBJEK DISAMARKAN



Laboratorium Riset & Esoterik
 Laboratorium Klinik Prodia
 Jl. Kramat Raya No.150, Lt.3, Jakarta 10430
 Telp. (021) 31 4182, Fax. (021) 314 4181

NO	No Lab	Nama	TNF- α (pg/mL)	Keterangan
33			4.030	
34			1.563	
35			2.633	
36			1.590	
37			1.994	
38			0.464	Hasil ekstrapolasi
39			0.843	
40			1.171	
41			1.683	
42			3.124	
43			3.000	
44			2.701	
45			1.814	
46			1.827	
47			2.500	
48			0.743	
49			2.755	
50			1.187	
51			1.355	
52			3.428	
53			7.910	
54			11.861	
55			2.239	
56			6.448	
57			6.798	
58			2.474	
59			5.941	
60			11.875	
61			1.219	
62			0.803	
63			0.863	
64			3.152	
65			2.795	
66			9.877	
67			2.891	
68			7.817	

IDENTITAS SUBJEK DISAMARKAN



Laboratorium Riset & Esoterik
 Laboratorium Klinik Prodia
 Jl. Kramat Raya No.150, Lt.3, Jakarta 10430
 Telp. (021) 31 4182, Fax. (021) 314 4181

NO	No Lab	Nama	TNF- α (pg/mL)	Keterangan
69	IDENTITAS SUBJEK DISAMARKAN		35.961	
70			9.585	
71			4.111	
72			2.136	
73			1.509	
74			1.440	
75			6.623	
76			3.290	
77			1.325	
78			1.426	
79			1.051	

Catatan:

- Sampel yang digunakan adalah serum
- Reagen kit yang digunakan adalah Quantikine® ELISA Human TNF- α HS (R&D Systems, Inc., Minneapolis, USA)
Cat: HSTA00E Lot: P316410, ED: 03 Agustus 2022
- Rentang standard kalibrasi adalah 0.156 - 10 pg/mL, Limit deteksi: 0.022 pg/mL
- Faktor pengenceran 4X. Hasil sudah dikalikan dengan faktor pengenceran
- Hasil berupa angka menggunakan sistem desimal dengan separator titik
- Hasil ekstrapolasi adalah hasil di luar rentang standard kalibrasi
- Sample values pada serum 30 subyek sehat: 0.753 - 1.66 pg/mL dengan nilai rata-rata 1.12 pg/mL, rekam medik tidak tersedia
- Nilai kalibrator R&D Systems dapat dikonversi ke NIBSC/WHO 3rd International Standard TNF- α HS (12/154) dengan rumus:
NIBSC/WHO (12/154) approximate value (IU/mL) = 0.537 x Quantikine HS TNF- α value (pg/mL)
- Pengukuran menggunakan Instrumen Microplate Reader Biorad model 680 (Bio-rad Laboratories Inc., CA, USA)
dengan software Microplate Manager ver 5.2.1 (Bio-rad Laboratories Inc., CA, USA)
- Kit yang digunakan adalah kit khusus untuk penelitian (for research use only, not for use in diagnostic or therapeutic procedures).

Jakarta, 24 Juni 2022

(Dr. Miswar Fattah, M.Si)
 Head of Research and Specialty Test Development

Lampiran 9. Data HB-EGF



Laboratorium Riset & Esoterik
 Laboratorium Klinik Prodia
 Jl. Kramat Raya No.150, Lt.3, Jakarta 10430
 Telp. (021) 31 4182, Fax. (021) 314 4181

HASIL PEMERIKSAAN HB-EGF

Sampel Penelitian dr. Nuswil Bernolian, SpOG (K) MARS (Palembang)

NO	No Lab	Nama	HB-EGF (nmol/L)	Keterangan
1	IDENTITAS SUBJEK DISAMARKAN		1.362	
2			1.499	
3			8.143	
4			2.449	
5			0.956	
6			2.496	
7			1.568	
8			2.262	
9			3.521	
10			2.922	
11			2.993	
12			2.779	
13			2.122	
14			2.379	
15			1.204	
16			1.385	
17			1.705	
18			2.449	
19			3.136	
20			2.215	
21			1.272	
22			1.023	
23			1.181	
24			2.005	
25			1.545	
26			2.449	
27			2.262	
28			3.160	
29			1.774	
30			1.982	
31			1.522	
32			2.969	

Hal 1 dari 3



Laboratorium Riset & Esoterik
 Laboratorium Klinik Prodia
 Jl. Kramat Raya No.150, Lt.3, Jakarta 10430
 Telp. (021) 31 4182, Fax. (021) 314 4181

NO	No Lab	Nama	HB-EGF (nmol/L)	Keterangan
33			4.948	
34			2.005	
35			4.008	
36			1.728	
37			1.476	
38			0.689	
39			0.557	Hasil ekstrapolasi
40			1.136	
41			1.568	
42			2.005	
43			2.874	
44			2.029	
45			2.308	
46			0.193	Hasil ekstrapolasi
47			1.476	
48			1.385	
49			1.820	
50			1.728	
51			3.280	
52			1.867	
53			2.168	
54			2.285	
55			3.642	
56			1.774	
57			3.618	
58			2.285	
59			3.160	
60			4.549	
61			2.898	
62			1.982	
63			1.636	
64			2.993	
65			2.029	
66			1.659	
67			3.304	
68			5.224	

IDENTITAS SUBJEK DISAMARKAN



Laboratorium Riset & Esoterik
 Laboratorium Klinik Prodia
 Jl. Kramat Raya No.150, Lt.3, Jakarta 10430
 Telp. (021) 31 4182, Fax. (021) 314 4181

NO	No Lab	Nama	HB-EGF (nmol/L)	Keterangan
69	IDENTITAS SUBJEK DISAMARKAN		2.543	
70			2.145	
71			1.890	
72			1.913	
73			1.294	
74			1.659	
75			2.543	
76			3.017	
77			2.543	
78			2.052	
79			2.075	

Catatan:

- Sampel yang digunakan adalah serum
- Reagen kit yang digunakan adalah Human HB-EGF Assay Kit (Immuno-Biological Laboratories Co., Hamburg, Germany)
 Cat: JP27189, Lot: 2C-225, ED: 24 April 2023
- Rentang standard kalibrasi adalah 0.34 - 22 nmol/L, Limit deteksi: 0.048 nmol/L
- Hasil berupa angka menggunakan sistem desimal dengan separator titik
- Hasil ekstrapolasi adalah hasil di luar rentang standard kalibrasi
- Pengenceran sampel: 2x. Hasil sudah dikalikan faktor pengenceran.
- Pengukuran menggunakan instrumen Microplate Reader Biorad model 680 (Bio-rad Laboratories Inc, CA, USA) dengan software Microplate Manager ver 5.2.1 (Bio-rad Laboratories Inc., CA, USA)
- Kit yang digunakan adalah kit khusus untuk penelitian (for research use only, not for use in diagnostic or therapeutic procedures).

Jakarta, 24 Juni 2022

(Dr. Miswar Fattah, M.Si)
 Head of Research and Specialty Test Development

Lampiran 9. Luaran Stata® 15

```
. sktest VEGFD HBEGF TNFALPHA
```

Skewness/Kurtosis tests for Normality

```
joint -----
Variable |          Obs  Pr(Skewness)  Pr(Kurtosis)  adj chi2(2)
Prob>chi2
-----+-----
      VEGFD |          80    0.0000    0.0000    40.15
0.0000
      HBEGF |          80    0.0000    0.0000    39.99
0.0000
      TNFALPHA |          80    0.0000    0.0000    73.47
0.0000
```

Tnf_Alpha_New	KELAINAN		Total
	Kontrol	Kasus	
Tidak Berisiko	27	4	31
	87.10	12.90	100.00
Berisiko	29	20	49
	59.18	40.82	100.00
Total	56	24	80
	70.00	30.00	100.00

Pearson chi2(1) = 7.0447 Pr = 0.008

```
. cc Tnf_Alpha_New KELAINAN
```

```

Proportion
Exposed      |   Exposed   Unexposed   |   Total
-----+-----+-----
Cases |           20           29 |           49
0.4082
Controls |            4           27 |           31
0.1290
-----+-----+-----
Total |           24           56 |           80
0.3000
Interval]
Point estimate |           [95% Conf.
-----+-----
Odds ratio |           4.655172 |           1.299557
20.76658 (exact)
Attr. frac. ex. |           .7851852 |           .2305073
.9518457 (exact)
Attr. frac. pop |           .3204837 |
-----+-----
chi2(1) =           7.04   Pr>chi2 =
0.0079

```

```

-> KELAINAN = Kontrol

```

```

Two-sample t test with equal variances
-----+-----

```

```

Group |   Obs   Mean   Std. Err.   Std. Dev.   [95% Conf.
Interval]

```

```

-----+-----
-----
      TM 2 |      11      4.355545      1.118061      3.708187      1.864351
6.84674
      TM 3 |      45      4.3814      1.007328      6.757361      2.351264
6.411536
-----+-----
-----
combined |      56      4.376321      .8348414      6.247381      2.703262
6.049381
-----+-----
-----
      diff |              -.0258545      2.120671              -4.277544
4.225834
-----+-----
-----

```

UNTUK KELOMPOK KONTROL

```
. ranksum TNFALPHA, by(Trimester)
```

Two-sample Wilcoxon rank-sum (Mann-Whitney) test

```

      Trimester |      obs      rank sum      expected
-----+-----
      TM 2 |      11      357      313.5
      TM 3 |      45      1239      1282.5
-----+-----
      combined |      56      1596      1596

```

```
unadjusted variance      2351.25
```

```
adjustment for ties      -0.24
```

```
-----
adjusted variance      2351.01
```

```
Ho: TNFALPHA(Trimes~r==TM 2) = TNFALPHA(Trimes~r==TM 3)
```

```
z = 0.897
```

```
Prob > |z| = 0.3696
```

-> **KELAINAN = Kasus**

Two-sample t test with equal variances

```

-----
-----
  Group |      Obs      Mean   Std. Err.   Std. Dev.   [95% Conf.
Interval]
-----+-----
  TM 2 |         9   1.194556   .1506323   .4518969   .8471969
1.541914
  TM 3 |        15   2.1034    .4238849   1.641699   1.194257
3.012543
-----+-----
combined |        24   1.762583   .2823696   1.383323   1.178457
2.346709
-----+-----
  diff |           -.9088444   .5640127           -2.078535
.2608464
-----
-----

```

UNTUK KELOMPOK KASUS

. ranksum TNFALPHA, by(Trimester)

Two-sample Wilcoxon rank-sum (Mann-Whitney) test

```

  Trimester |      obs   rank sum   expected
-----+-----
  TM 2 |         9       79     112.5
  TM 3 |        15      221     187.5
-----+-----
combined |        24      300     300

```

unadjusted variance 281.25

adjustment for ties -0.49

```

-----
adjusted variance      280.76

Ho: TNFALPHA(Trimes~r==TM 2) = TNFALPHA(Trimes~r==TM 3)
      z =  -1.999
      Prob > |z| =  0.0456

```

```
. ranksum VEGFD, by(KELAINAN)
```

```
Two-sample Wilcoxon rank-sum (Mann-Whitney) test
```

KELAINAN	obs	rank sum	expected
Kontrol	56	2118	2268
Kasus	24	1122	972
combined	80	3240	3240

```

unadjusted variance      9072.00
adjustment for ties      -1.38
-----
adjusted variance      9070.62

```

```

Ho: VEGFD(KELAINAN==Kontrol) = VEGFD(KELAINAN==Kasus)
      z =  -1.575
      Prob > |z| =  0.1153

```

```
. ranksum HBEGF, by(KELAINAN)
```

```
Two-sample Wilcoxon rank-sum (Mann-Whitney) test
```

KELAINAN	obs	rank sum	expected
Kontrol	56	2245.5	2268

Kasus	24	994.5	972
-----+-----			
combined	80	3240	3240

unadjusted variance 9072.00

adjustment for ties -2.76

adjusted variance 9069.24

Ho: HBEGF(KELAINAN==Kontrol) = HBEGF(KELAINAN==Kasus)

z = -0.236

Prob > |z| = 0.8132

. ranksum VEGFD, by(Trimester)

Two-sample Wilcoxon rank-sum (Mann-Whitney) test

Trimester	obs	rank sum	expected
-----+-----			
TM 2	20	831.5	810
TM 3	60	2408.5	2430
-----+-----			
combined	80	3240	3240

unadjusted variance 8100.00

adjustment for ties -1.23

adjusted variance 8098.77

Ho: VEGFD(Trimes-r==TM 2) = VEGFD(Trimes-r==TM 3)

z = 0.239

Prob > |z| = 0.8112

```
. ranksum HBEGF, by(Trimester)
```

```
Two-sample Wilcoxon rank-sum (Mann-Whitney) test
```

Trimester	obs	rank sum	expected
TM 2	20	954	810
TM 3	60	2286	2430
combined	80	3240	3240

```
unadjusted variance      8100.00
```

```
adjustment for ties      -2.47
```

```
adjusted variance      8097.53
```

```
Ho: HBEGF(Trimes~r==TM 2) = HBEGF(Trimes~r==TM 3)
```

```
z = 1.600
```

```
Prob > |z| = 0.1095
```