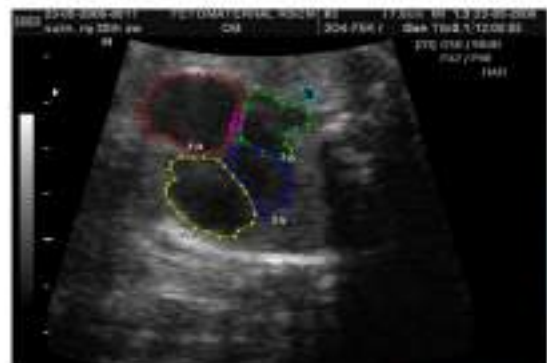
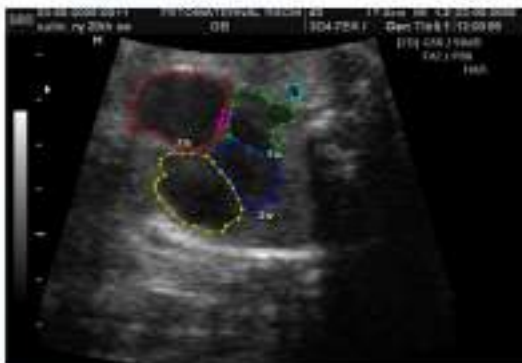




# **PENGEMBANGAN *ARTIFICIAL INTELLIGENCE* DAN *BIOMARKER* TNF-ALFA, VEGF-D DAN HB-EGF UNTUK DETEKSI DINI PENYAKIT JANTUNG KONGENITAL TERDIAGNOSIS INTRAUTERIN**



## **Penulis:**

**Nuswil Bernolian | Radiyati Umi Partan | Johanes Cornelius Mose  
Siti Nurmaini | Adhi Pribadi | Heriyadi Manan | Krisna Murti  
Abarham Martadiansyah | Putri Mirani | Peby Maulina Lestari**

## **Editor:**

**Nuswil Bernolian | Cindy Kesty | Benedictus Wicaksono Widodo**

**PENGEMBANGAN *ARTIFICIAL*  
*INTELLIGENCE* DAN *BIOMARKER* TNF-ALFA,  
VEGF-D, DAN HB-EGF UNTUK DETEKSI DINI  
PENYAKIT JANTUNG KONGENITAL  
TERDIAGNOSIS INTRAUTERIN**

**Sanksi pelanggaran Pasal 72**

**Undang-undang Nomor 19 Tahun 2002**

**Tentang Perubahan atas Undang-undang Nomor 12 Tahun 1997**

**Pasal 44 Tentang Hak Cipta**

---

1. Barang siapa dengan sengaja dan tanpa hak melakukan perbuatan sebagaimana dimaksud dalam Pasal 2 ayat (1) atau pasal 49 ayat (1) dan ayat (2) dipidana penjara masing-masing paling singkat 1 (satu) bulan dan/atau denda paling sedikit Rp. 1.000.000,00 (satu juta rupiah), atau pidana penjara paling lama 7 (tujuh) tahun dan/atau denda paling banyak Rp. 5.000.000.000,00 (lima miliar rupiah)
2. Barang siapa dengan sengaja menyiarkan, memamerkan, mengedarkan, atau menjual kepada umum suatu ciptaan atau barang hasil pelanggaran hak cipta atau hak terkait, sebagaimana dimaksud ayat (1) dipidana dengan pidana penjara paling lama 5 (lima) tahun dan/atau denda paling banyak Rp.500.000.000,00 (lima ratus juta rupiah)

**PENGEMBANGAN *ARTIFICIAL INTELLIGENCE* DAN  
*BIOMARKER* TNF-ALFA, VEGF-D, DAN HB-EGF UNTUK  
DETEKSI DINI PENYAKIT JANTUNG KONGENITAL  
TERDIAGNOSIS INTRAUTERIN**

**Dr. dr. Nuswil Bernolian, Sp.O.G, Subsp. KfM, MARS**

**Dr. dr. Radiyati Umi Partan, Sp.P.D-KR, M.Kes.**

**Prof. Dr. dr. Johanes Cornelius Mose, Sp.O.G, Subsp. KfM**

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

**Dr. dr. Adhi Pribadi, Sp.O.G, Subsp. KfM**

**Dr. dr. Heriyadi Manan, Sp.O.G, Subsp. F.E.R, MARS**

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

**dr. Abarham Martadiansyah, Sp.O.G, Subsp. KfM**

**dr. Putri Mirani, Sp.O.G, Subsp. KfM**

**Dr. dr. Peby Maulina Lestari, Sp.O.G, Subsp. KfM**

**Editor:**

**Dr. dr. Nuswil Bernolian, Sp.O.G, Subsp. KfM, MARS**

**dr. Cindy Kesty, Sp.O.G**

**Benedictus Wicaksono Widodo, M.Biomed.**



**PENGEMBANGAN *ARTIFICIAL INTELLIGENCE* DAN  
*BIOMARKER* TNF-ALFA, VEGF-D, DAN HB-EGF UNTUK  
DETEKSI DINI PENYAKIT JANTUNG KONGENITAL  
TERDIAGNOSIS INTRAUTERIN**

Tim Penulis

UPT. Penerbit dan Percetakan

Universitas Sriwijaya 2022

Kampus UNSRI Palembang

Jalan Srijaya Negara, Bukit Besar, Palembang 30139

Telp. 0711-360969

e-mail: [unsri.press@yahoo.com](mailto:unsri.press@yahoo.com)

[penerbitunsri@gmail.com](mailto:penerbitunsri@gmail.com)

website: [www.unsripress.unsri.ac.id](http://www.unsripress.unsri.ac.id)

Anggota APPTI No. 026/KTA/APPTI/X/2015

Anggota IKAPI No. 001/SMS/2009

Cetakan Pertama, November 2022

102 halaman; 16 × 24 cm

Hak cipta dilindungi undang-undang.

Dilarang memperbanyak sebagian atau seluruh isi buku ini dalam bentuk apapun, baik secara elektronik maupun mekanik, termasuk memfotokopi, merekam, atau dengan menggunakan sistem penyimpanan lainnya, tanpa izin tertulis dari Penerbit.

Hak Terbit pada UNSRI Press

**ISBN: 978-623-399-087-5**

## **TIM PENULIS**

**Dr. dr. Nuswil Bernolian, Sp.O.G, Subsp. Kfm, MARS**

Divisi Kedokteran Fetomaternal, KSM/Bagian Obstetri dan Ginekologi  
RSUP Dr. Mohammad Hoesin  
Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya Palembang

**Dr. dr. Radiyati Umi Partan, Sp.P.D-KR, M.Kes.**

Divisi Reumatologi, KSM/Bagian Penyakit Dalam  
RSUP Dr. Mohammad Hoesin  
Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya Palembang

**Prof. Dr. dr. Johannes Cornelius Mose, Sp.O.G, Subsp. Kfm**

Divisi Kedokteran Fetomaternal, KSM/Bagian Obstetri dan Ginekologi  
RSUP Hasan Sadikin Bandung  
Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran

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

*Intelligent System Research Group*  
Fakultas Ilmu Komputer Universitas Sriwijaya Palembang

**Dr. dr. Adhi Pribadi, Sp.O.G, Subsp. Kfm**

Divisi Kedokteran Fetomaternal, KSM/Bagian Obstetri dan Ginekologi  
RSUP Hasan Sadikin Bandung  
Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran

**Dr. dr. Heriyadi Manan, Sp.O.G, Subsp. F.E.R, MARS**

Divisi Fertilitas dan Endokrinologi Reproduksi, KSM/Bagian Obstetri dan  
Ginekologi  
RSUP Dr. Mohammad Hoesin  
Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya Palembang

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

Divisi Hematolimfoid dan Endokrin, KSM/Bagian Patologi Anatomi  
RSUP Dr. Mohammad Hoesin  
Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya Palembang

**dr. Abarham Martadiansyah, Sp.O.G, Subsp. Kfm**

Divisi Kedokteran Fetomaternal, KSM/Bagian Obstetri dan Ginekologi  
RSUP Dr. Mohammad Hoesin  
Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya Palembang

**dr. Putri Mirani, Sp.O.G, Subsp. Kfm**

Divisi Kedokteran Fetomaternal, KSM/Bagian Obstetri dan Ginekologi  
RSUP Dr. Mohammad Hoesin  
Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya Palembang

**Dr. dr. Peby Maulina Lestari, Sp.O.G, Subsp. Kfm**

Divisi Kedokteran Fetomaternal, KSM/Bagian Obstetri dan Ginekologi  
RSUP Dr. Mohammad Hoesin  
Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya Palembang

## **TIM EDITOR**

**Dr. dr. Nuswil Bernolian, Sp.O.G, Subsp. Kfm, MARS**

Divisi Kedokteran Fetomaternal, KSM/Bagian Obstetri dan Ginekologi  
RSUP Dr. Mohammad Hoesin  
Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya Palembang

**dr. Cindy Kesty, Sp.O.G**

Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya Palembang

**Benedictus Wicaksono Widodo, M.Biomed.**

Program Magister Biomedik  
Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya Palembang



## KATA PENGANTAR

Assalamualaikum Warahmatullahi Wabarakatuh

Puji dan syukur penulis panjatkan ke hadirat Allah SWT atas karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan monograf yang berjudul “PENGEMBANGAN *ARTIFICIAL INTELLIGENCE* DAN *BIOMARKER* TNF-ALFA, VEGF-D, DAN HB-EGF UNTUK DETEKSI DINI PENYAKIT JANTUNG KONGENITAL TERDIAGNOSIS INTRAUTERIN” dengan baik. Selain sebagai syarat untuk pendidikan Program Studi Sains Biomedis Program Doktor, monograf ini bertujuan untuk membantu memberikan informasi mengenai deteksi dini penyakit jantung kongenital intrauterin melalui penggunaan *artificial intelligence* dan *biomarker*. Dengan demikian, dokter dapat melakukan rujukan tepat waktu sehingga dapat diberikan penanganan yang sesuai pada pasien.

Seperti kita ketahui, masih banyak bayi yang lahir dalam kondisi tidak sempurna, misalnya mereka yang menderita Penyakit Jantung Kongenital (PJK) yang tentunya berdampak pada kualitas kesehatan dan tumbuh kembang anak. Deteksi PJK ini pun mempunyai tantangan tersendiri bahkan oleh ahli fetomaternal sekalipun. Oleh karena itu, penulis bertekad mengembangkan metode deteksi dini PJK yang akan dikupas pada monograf ini dengan harapan dapat mengurangi morbiditas dan mortalitas anak.

Terima kasih penulis ucapkan kepada semua pihak yang telah membantu dan memberikan dukungan, saran, dan nasihat dalam penulisan buku ajar ini. Meskipun telah melalui proses yang cukup panjang, penulis tetap menyadari bahwa masih banyak terdapat kekurangan dalam penyusunan buku ini. Oleh karena itu, kritik dan saran yang membangun dari berbagai pihak sangat diharapkan untuk perbaikan buku ini di masa yang akan datang. Besar harapan penulis bahwa buku ini dapat bermanfaat dan memberikan sumbangsih bagi kemajuan ilmu pengetahuan khususnya di bidang Obstetri dan Ginekologi serta dapat meningkatkan kualitas kesehatan para generasi penerus bangsa.

Wassalamualaikum Warahmatullahi Wabarakatuh

Palembang, Oktober 2022

Penulis

## DAFTAR ISI

<b>HALAMAN JUDUL .....</b>	<b>i</b>
<b>TIM PENULIS .....</b>	<b>vi</b>
<b>TIM EDITOR.....</b>	<b>viii</b>
<b>KATA PENGANTAR.....</b>	<b>ix</b>
<b>DAFTAR ISI.....</b>	<b>x</b>
<b>DAFTAR TABEL.....</b>	<b>xii</b>
<b>DAFTAR GAMBAR.....</b>	<b>xiii</b>
<b>DAFTAR SINGKATAN.....</b>	<b>xiv</b>
<b>KUTIPAN AYAT AL-QUR'AN .....</b>	<b>xvii</b>
<b>BAB I SKRINING PENYAKIT JANTUNG KONGENITAL, MENGAPA PENTING?.....</b>	<b>1</b>
1.1. Latar Belakang .....	1
1.2. Topik Bahasan.....	3
<b>BAB II PENYAKIT JANTUNG KONGENITAL .....</b>	<b>4</b>
2.1. Penyakit Jantung Kongenital.....	4
2.1.1. Definisi Penyakit Jantung Kongenital .....	4
2.1.2. Epidemiologi dan Beban Kesakitan.....	4
2.1.3. Faktor Risiko .....	5
2.1.4. Embriologi .....	16
2.2. Deteksi Penyakit Jantung Kongenital <i>In Utero</i> .....	21
2.3. Manajemen Penyakit Jantung Kongenital.....	26
2.3.1. Patofisiologi.....	26
2.3.2. Penegakan Diagnosis .....	27
2.3.3. Manajemen Penyakit Jantung Kongenital .....	28
2.4. <i>Biomarker</i> Penyakit Jantung Kongenital .....	29
2.5. Pembentukan Katup Atrioventrikular .....	41
2.5.1. Protein Matriks Ekstraseluler .....	41
2.5.2. Faktor Pertumbuhan.....	42
2.5.3. Sinyal <i>Wingless Type</i> (Wnt) .....	42

2.6. <i>Neural Learning</i> untuk Deteksi Kelainan Jantung Kongenital.....	44
2.7. Teknik Skrining Penyakit Jantung Kongenital .....	50
<b>BAB III PENGEMBANGAN METODE SKRINING.....</b>	<b>57</b>
3.1. Faktor Risiko Penyakit Jantung Kongenital .....	57
3.2. <i>Biomarker</i> Penyakit Jantung Kongenital .....	68
3.3. Perbandingan antara Model AI dan <i>Biomarker</i> .....	73
3.4. Kebaruan dalam pengembangan Model Deteksi .....	78
3.5. Keterbatasan dan Kesulitan selama Pengembangan Model Deteksi .....	78
3.6. Kesempatan Pengembangan Lanjutan dari Teknologi AI .....	78
<b>BAB IV RINGKASAN .....</b>	<b>80</b>
<b>DAFTAR PUSTAKA.....</b>	<b>81</b>
<b>BIOGRAFI PENULIS.....</b>	<b>89</b>

## DAFTAR TABEL

<b>Nomor</b>	<b>Judul</b>	<b>Halaman</b>
Tabel 1.	Prevalensi Global Penyakit Jantung Kongenital .....	5
Tabel 2.	Faktor Sindromik Penyakit Jantung Kongenital .....	8
Tabel 3.	Faktor Genetik Nonsindromik Penyakit Jantung Kongenital .....	9
Tabel 4.	Faktor Lingkungan Penyakit Jantung Kongenital .....	12
Tabel 5.	Tahap Perkembangan yang Menimbulkan Penyakit Jantung Kongenital .....	21
Tabel 6.	Lesi Penyakit Jantung Kongenital dan Gambaran Klinisnya .....	26
Tabel 7.	Kriteria Skor CVP .....	28
Tabel 8.	Manajemen Penyakit Jantung Kongenital .....	29
Tabel 9.	Perbandingan antara AUC dari Sitokin Maternal dan Kombinasinya pada Gagal Jantung Janin .....	30
Tabel 10.	Hubungan Gen Kandidat AVSD dengan VEGF-A .....	37
Tabel 11.	Mutasi Genetik dan Fenotipe .....	38

## DAFTAR GAMBAR

Nomor	Judul	Halaman
Gambar 1.	Garis Besar Perkembangan Jantung Manusia.....	10
Gambar 2.	Gen <i>Remodeling</i> Kromatin di Penyakit Jantung Kongenital .....	11
Gambar 3.	Gambaran Embriologi Jantung .....	16
Gambar 4.	Gambaran <i>Secondary Heart Field</i> pada Mesoderm Viseral .....	17
Gambar 5.	Potongan Lintang Embrio dalam Tahap Perkembangan Jantung.....	17
Gambar 6.	Pembentukan Jantung dan Plasenta Normal .....	18
Gambar 7.	Pembentukan <i>Sinus Venosus</i> .....	19
Gambar 8.	Septum Atrium pada Berbagai Tahap Perkembangan .....	20
Gambar 9.	<i>Four-chamber View</i> pada Awal Kehamilan .....	22
Gambar 10.	Sumbu Utama Skrining Jantung Janin.....	24
Gambar 11.	<i>Four-chamber View</i> pada Trimester Kedua.....	25
Gambar 12.	<i>Biomarker</i> yang Terlibat dalam Penyakit Jantung Kongenital .....	30
Gambar 13.	Model Immunologis Tiap Trimester .....	33
Gambar 14.	Analisis <i>Linkage Disequilibrium</i> (LD) dari SNPs .....	35
Gambar 15.	Model Inflamasi selama Implantasi .....	43
Gambar 16.	Interaksi Nodal dan Jalur Wnt di Jalur <i>Cited2/Pitx2</i> .....	43
Gambar 17.	Alur Diagram <i>Unsupervised</i> dan <i>Supervised Learning</i> .....	46
Gambar 18.	Proses <i>Machine Learning</i> pada Kelainan Jantung Kongenital .....	46
Gambar 19.	Alur Segmentasi Tampilan Standar Jantung Janin untuk Deteksi Defek Jantung dengan Contoh Pendekatan Segmentasi .....	48
Gambar 20.	Contoh Gambar yang Dianotasi oleh Konsultan Fetomaternal untuk Tampilan Segmentasi Jantung Bayi.....	49
Gambar 21.	Contoh Gambar yang Dianotasi oleh Konsultan Fetomaternal Deteksi Defek Jantung pada Beberapa Kasus.....	49
Gambar 22.	Contoh Pendekatan Segmentasi.....	50

## 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 مِنَ 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

## SKRINING PENYAKIT JANTUNG KONGENITAL, MENGAPA PENTING?

### 1.1. Latar Belakang

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

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.<sup>1</sup> *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.<sup>1,4</sup> Mayoritas fetus yang mengalami penyakit jantung kongenital tidak memiliki gejala gagal jantung *in utero* karena sirkulasi plasenta menyediakan nutrisi dan oksigen.<sup>5</sup>

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.<sup>6,7</sup> 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%.<sup>7</sup>

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.<sup>8,9</sup> 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.<sup>8</sup>

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.<sup>10</sup>

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.<sup>10</sup>

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.<sup>11</sup> Analisis ekokardiografi secara otomatis dapat meningkatkan akurasi pengenalan struktur jantung dan mampu mengenali berbagai gambaran bentuk jantung yang ada.<sup>12-14</sup>

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. Topik Bahasan**

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

## **BAB II**

### **PENYAKIT JANTUNG KONGENITAL**

#### **2.1. Penyakit Jantung Kongenital**

##### **2.1.1. Definisi Penyakit Jantung Kongenital**

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.<sup>2</sup> 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*.<sup>3,15</sup>

##### **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.<sup>2,3</sup>

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%).<sup>3</sup> 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.<sup>2</sup>

**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.<sup>3</sup>

### 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).<sup>16</sup>

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).<sup>17</sup>

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.<sup>18</sup>

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.<sup>19</sup>

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.<sup>19</sup>

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.<sup>19</sup>



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.<sup>25</sup>

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.<sup>19</sup>

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.<sup>20</sup>

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.

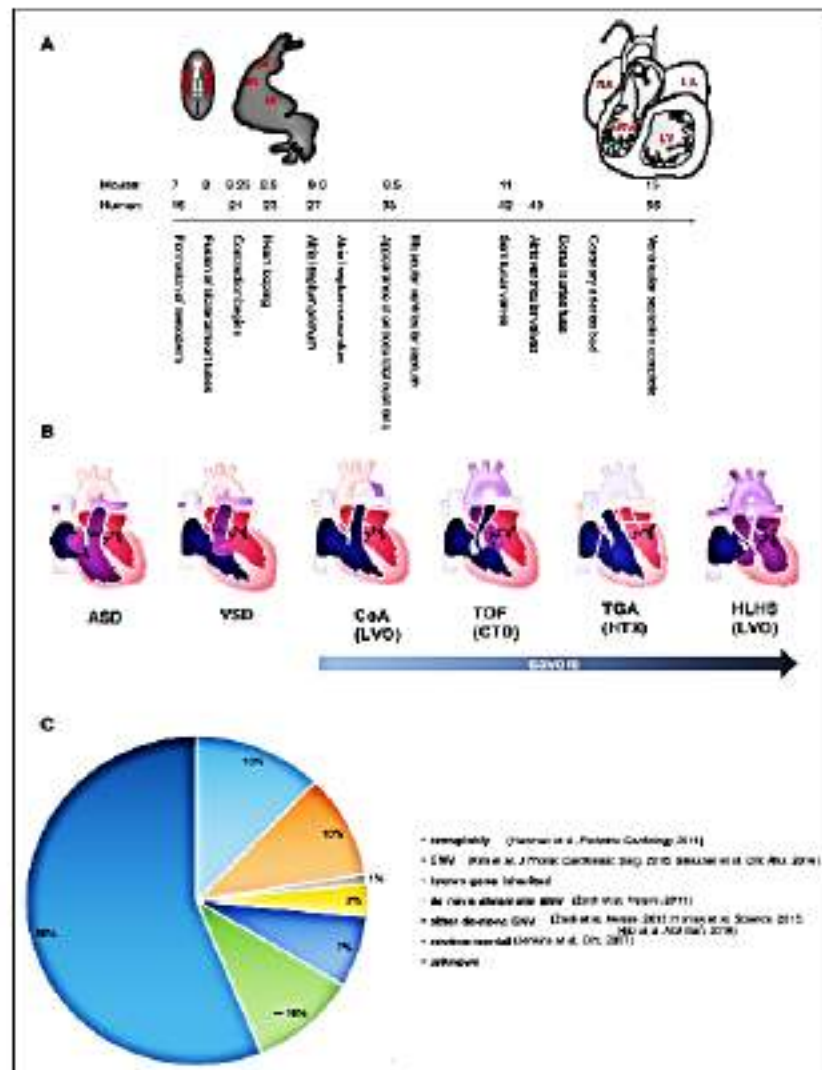
**Tabel 3. Faktor Genetik Nonsindromik Penyakit Jantung Kongenital**

<b>Gen</b>	<b>Fungsi</b>	<b>Lesi yang ditemukan</b>
<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*.

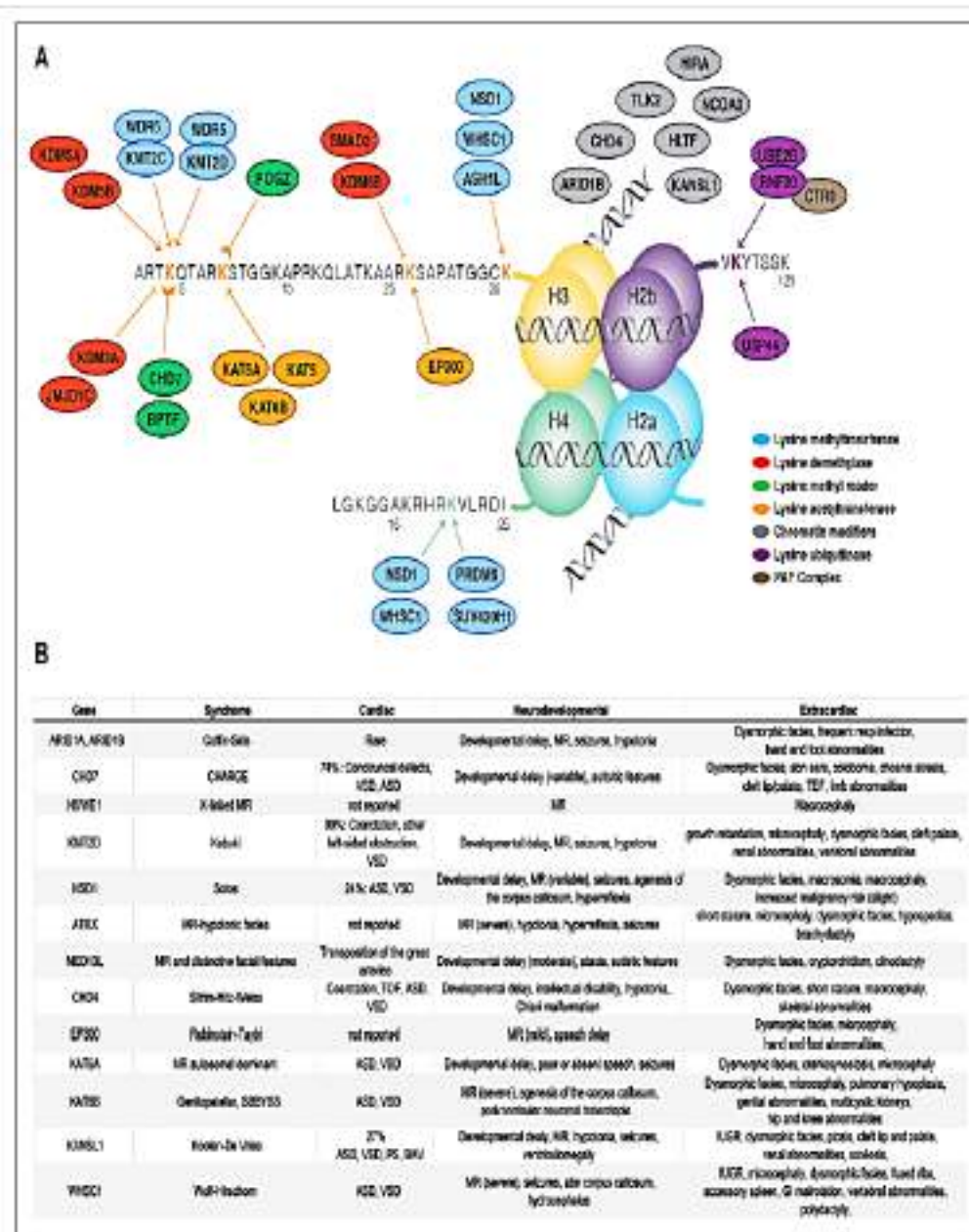
Dikutip dari: Blue dkk.<sup>20</sup>

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.<sup>21</sup>



**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.<sup>21</sup>

**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.<sup>20</sup>

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.<sup>22</sup>

*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*.<sup>22</sup>

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.<sup>31</sup> 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.<sup>22</sup>

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.<sup>22</sup>

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.<sup>22</sup>

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.<sup>22</sup>

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.<sup>22</sup>

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.<sup>22</sup>

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.<sup>22</sup>

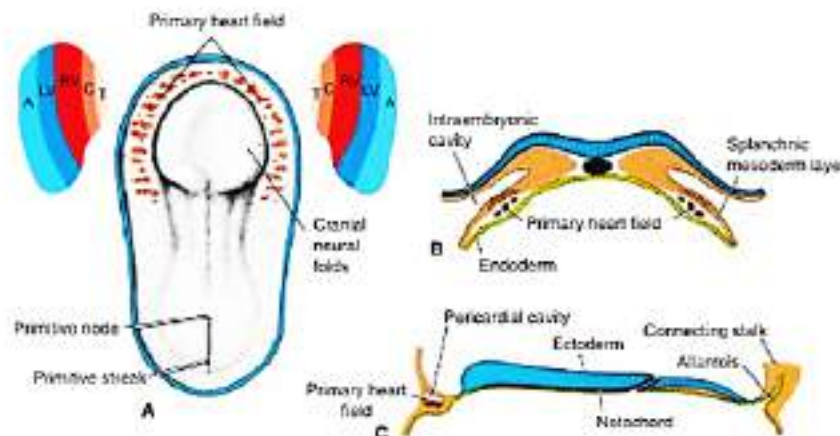
Positif palsu atau negatif palsu dapat ditemukan pada kasus *confined placental mosaicism*, terutama pada trisomi 18 atau trisomi 13. Negatif palsu juga dapat disebabkan oleh kurangnya fraksi cffDNA yang ditemukan. Selain itu, *true mosaicism* juga dapat menyebabkan perbedaan hasil. Dalam kasus yang 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.<sup>22</sup>

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.<sup>22</sup>

#### 2.1.4. Embriologi

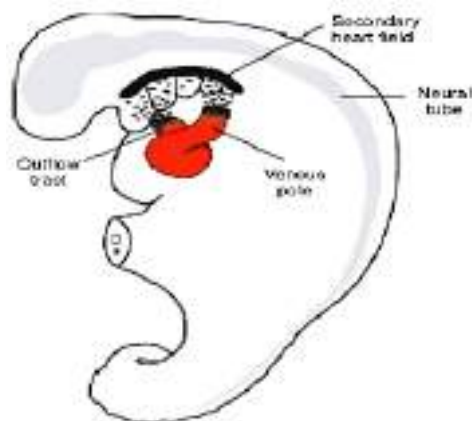
Jantung mulai terbentuk pada minggu ketiga kehamilan. Sel jantung berasal dari sel lapisan mesodermal pada daerah kranial yang kemudian bermigrasi ke *primary heart field* di sebelah kranial dari *neural folds* untuk membentuk sebagian atrium dan seluruh ventrikel kiri. Ventrikel kanan dan *outflow*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



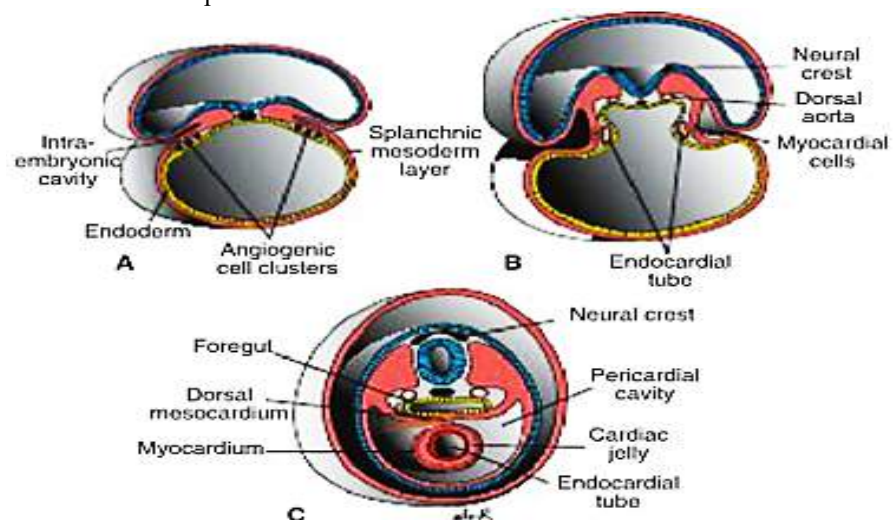
**Gambar 3. Gambaran Embriologi Jantung.** A: Pandangan dorsal dari embrio berusia 18 hari. Sel progenitor untuk jantung bermigrasi dan membentuk *primary heart field* berbentuk tapal kuda. *Primary heart field* membentuk sisi jantung kanan dan kiri, termasuk kedua atrium dan seluruh ventrikel kiri. 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: Sadler<sup>23</sup>

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.<sup>23,24</sup> 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*.<sup>24</sup>

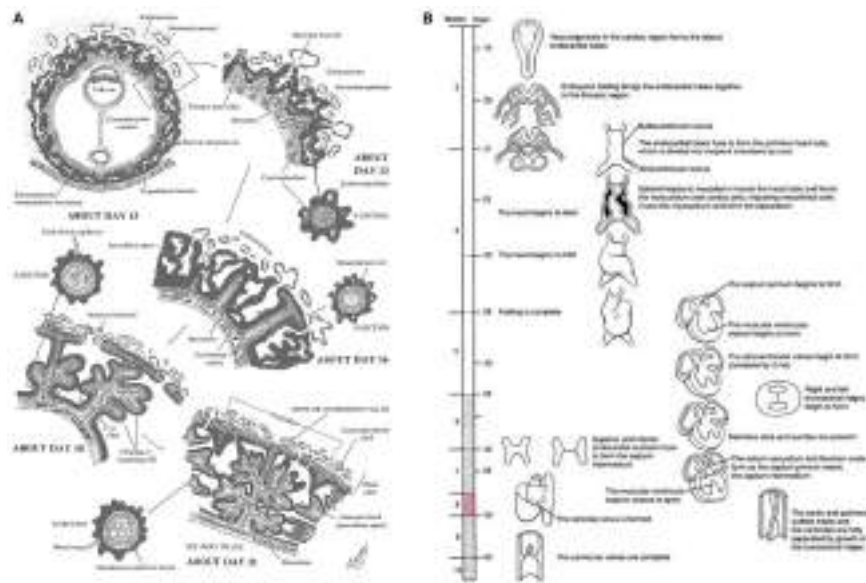


**Gambar 4. Gambaran Secondary Heart Field pada Mesoderm Viseral.** *Secondary heart field* menjadi sel yang memperpanjang kutub arteri dan vena, yang meliputi ventrikel kanan dan *outflow* (*conus cordis* dan *truncus arteriosus*), juga atrium dan *sinus venosus*. Gangguan *secondary heart field* menyebabkan pemendekan dan defek *outflow*.  
Dikutip dari: Sadler<sup>23</sup>



**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: Sadler<sup>23</sup>

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.<sup>24</sup> Seiring pemanjangan *outflow*, terjadi lekukan *cardiac tube* pada hari ke-23 yang berubah menjadi *cardiac loop* yang selesai pada hari ke-28.<sup>23,24</sup>

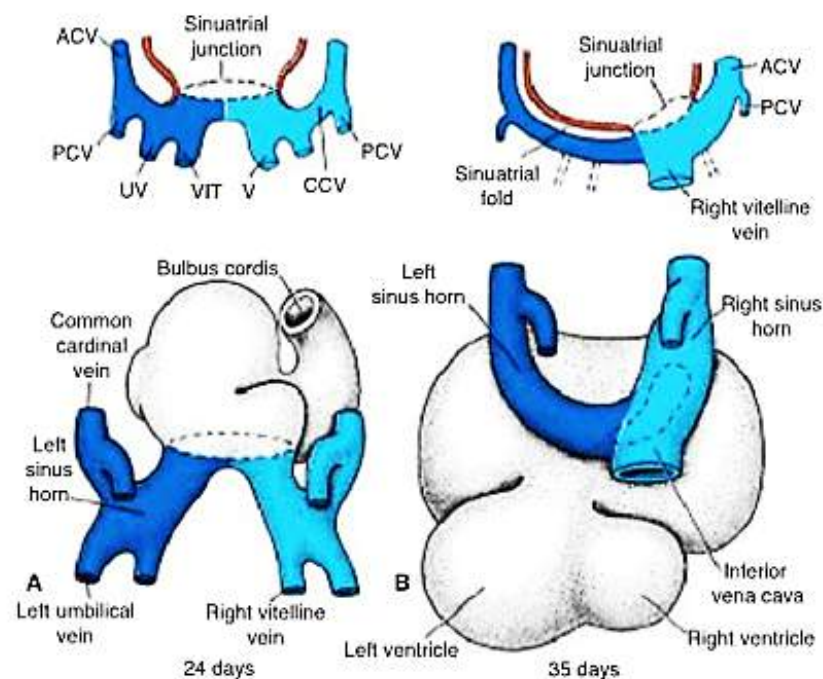


**Gambar 6. Perkembangan Jantung dan Plasenta Normal.** A) Perkembangan plasenta normal manusia. Pada minggu ke-3 terbentuk vili primer yang terdiri dari inti sitotrofoblas yang tertutup sinsitium. Mesoderm ekstraembrionik atau sitotrofoblas memenetrasi inti vili primer dan berkembang ke arah desidua 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.<sup>25</sup>

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

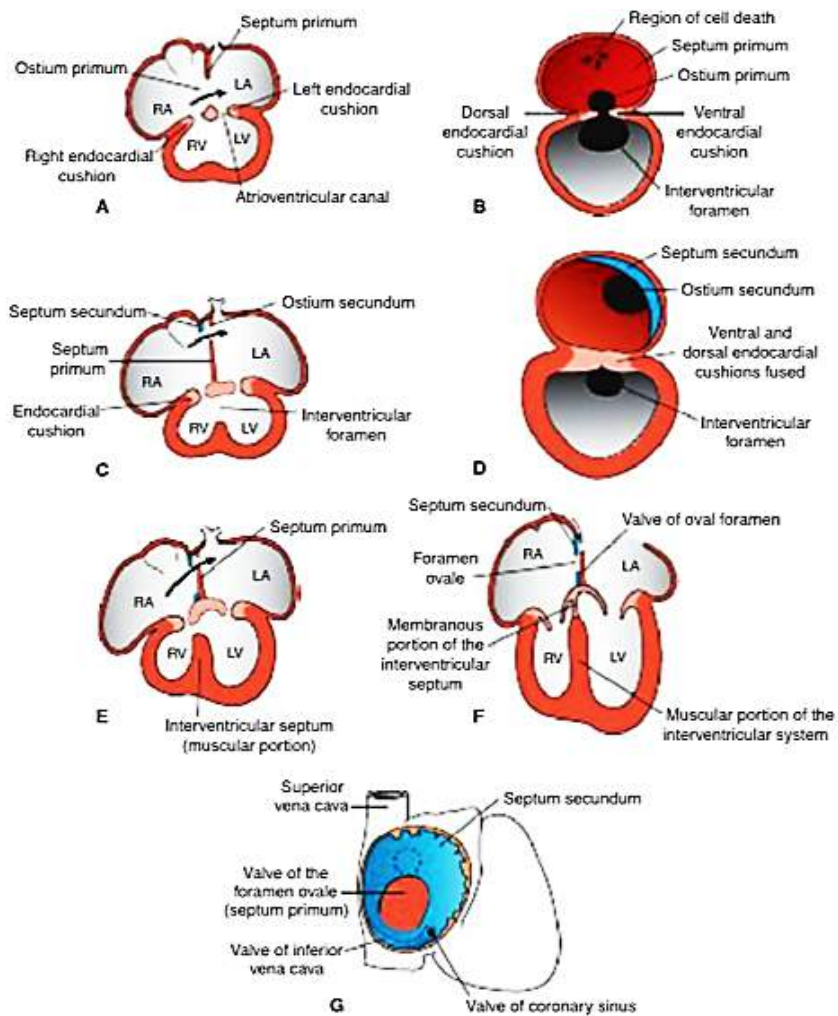
*omphalomesenterica*, *vena umbilicalis*, dan *vena cardinalis communis*. Seiring hilangnya fungsi berbagai vena primitif, *cornu sinusus* kiri yang tersisa hanya *vena obliquus* pada ventrikel kiri dan *sinus coronaria*.<sup>23,24</sup>

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*.<sup>24</sup>



**Gambar 7. Pembentukan Sinus Venosus. A: 24 hari. B: 35 hari.**  
Dikutip dari: Sadler<sup>23</sup>

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.<sup>23,24</sup>



**Gambar 8. Septum Atrium pada Berbagai Tahap Perkembangan. A, B: 30 hari. C, D: 33 hari. E: 37 hari. F, G: neonatus. Dikutip dari: Sadler<sup>23</sup>**

**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 normal</i>	<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: Sadler<sup>23</sup>

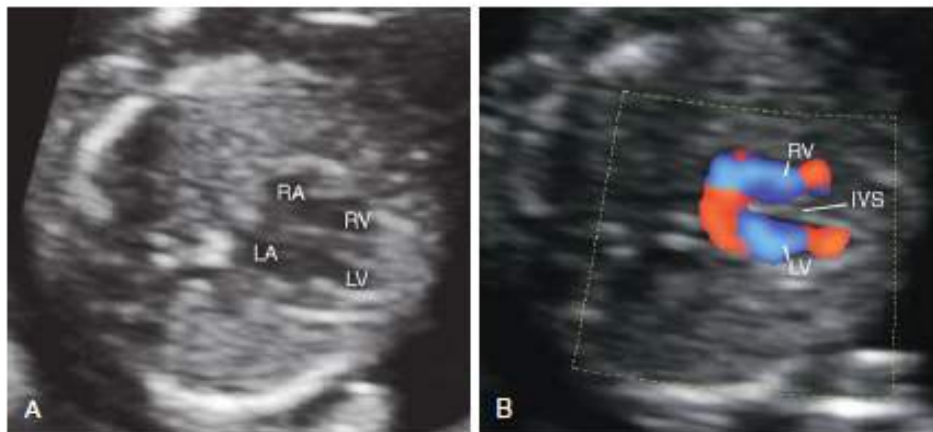
## 2.2. Deteksi Penyakit Jantung Kongenital *In Utero*

Ultrasonografi digunakan untuk mendeteksi penyakit jantung kongenital pada pemeriksaan antara 18–20 minggu kehamilan.<sup>6,7</sup> 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%.<sup>7</sup>

ssAngka 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.<sup>6</sup>

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).<sup>26</sup>

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.<sup>4</sup>



**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.<sup>4</sup>

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.<sup>4</sup>

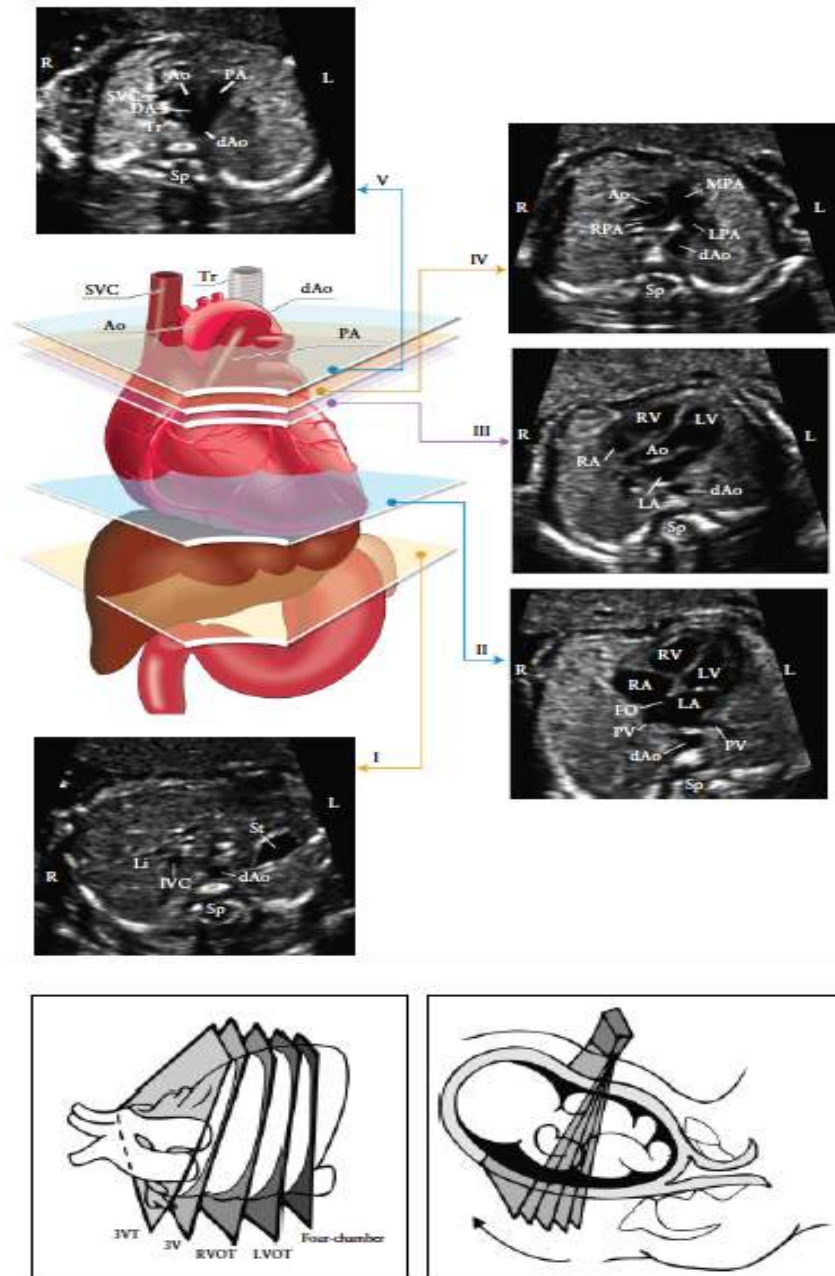


Ekokardiografi Doppler menjadi media diagnostik utama pada pasien kelainan jantung kongenital karena memiliki spesifisitas dan sensitivitas yang cukup baik pada operator terlatih, aman pada janin dan ibu serta bersifat noninvasif.<sup>5,27</sup> Pemeriksaan ekokardiografi dimulai dari penentuan lokasi 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*.<sup>5</sup> Tujuan dari keseluruhan pemeriksaan ini adalah untuk menilai bentuk jantung dan abnormalitas yang mungkin ada.<sup>28</sup>

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 diafragmatika atau hipoplasia paru.<sup>28</sup> *Four-chamber view* bertujuan untuk melihat letak jantung dan anomali jantung secara keseluruhan, lesi pada jaringan sekitar, ToF, kardiomegali, dan kelainan septum maupun katup.<sup>5,29</sup> Selain itu, *four-chamber view* juga berguna untuk menilai irama dan detak jantung janin. Bradikardia yang permanen dapat menunjukkan blokade jantung.<sup>28</sup>

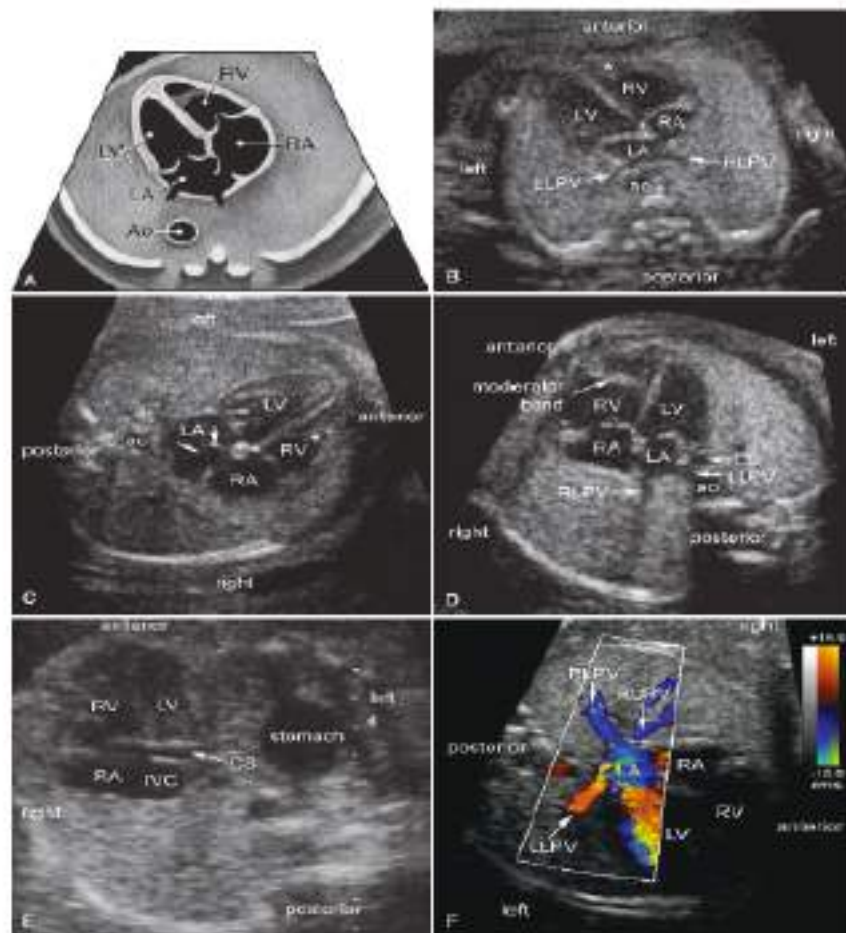
*Left ventricular outflow tract view* bertujuan untuk mendeteksi kelainan katup, kelainan aorta, dan kelainan septum ventrikel. *Right ventricular outflow tract view* bertujuan untuk menilai *outflow* jantung kanan ke paru, termasuk kelainan katup pulmonal, stenosis pulmonal, dan TGA.<sup>5,27-29</sup>

*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.<sup>5,27,29</sup>



**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: ISUOG<sup>28</sup>

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.<sup>30</sup>



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

Tabel 6. Lesi Penyakit Jantung Kongenital dan Gambaran Klinisnya

Lesi	Prevalensi per 10.000 kelahiran hidup	Hipoksemia	Bergantung dengan <i>ductus arteriosus</i>
<b>Defek outflow</b>			
<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
<b>Defek obstruksi kanan</b>			
Atresia trikuspid	0,5	Semua	Sebagian
Atresia pulmonal, septum intak	0,8	Semua	Semua
Stenosis/atresia pulmonal	6,3	Sebagian	Sebagian
<b>Defek obstruksi kanan</b>			
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.<sup>4</sup>

## 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.<sup>31,32</sup>

*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.<sup>31</sup> Pada PDA, dapat ditemukan pembesaran aorta dan arkus aorta. Seiring peningkatan resistensi vaskuler paru, dapat ditemukan sianosis yang nyata pada tungkai.<sup>31,32</sup>

### 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.<sup>31,33</sup>

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

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).<sup>8</sup>

**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 umbilikalis
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.<sup>8</sup>

### 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**

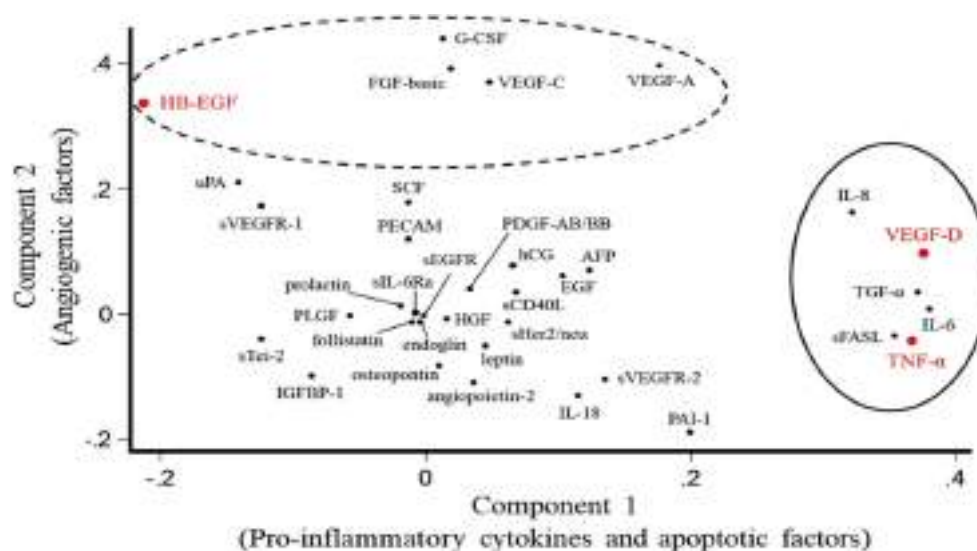
<b>Lesi jantung</b>	<b>Komplikasi potensial</b>	<b>Intervensi potensial</b>
<i>Simple TGA</i>	Asidosis metabolik Hipoksemia berat	<i>Urgent balloon atrial septostomy</i>
<i>Hypoplastic heart syndrome</i> atau stenosis aorta berat	Hipoksemia berat Asidosis metabolik	<i>Urgent balloon atrial septostomy, 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.<sup>34</sup>

#### 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.<sup>8,9</sup> Terdapat dua komponen: komponen proinflamasi dan komponen angiogenik (Gambar 12).<sup>8</sup>

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.<sup>8</sup>



**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- $\alpha$ , IL-6, sFASL, dan TNF- $\alpha$  yang menjadi komponen proinflamasi. Dikutip dari: Miyoshi T dkk.<sup>8</sup>

**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- $\alpha$	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- $\alpha$ + VEGF-D	50,0	93,4	7,63	0,54	42,9	95,0	0,62	0,30–0,94
TNF- $\alpha$ + 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- $\alpha$ +VEGF- D + HB- EGF	100	80,3	5,08	0,00	33,3	100	0,90	0,81–0,98

Dikutip dari: Miyoshi dkk.<sup>8</sup>



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.<sup>8</sup>

*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.<sup>8</sup>

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.<sup>8</sup>

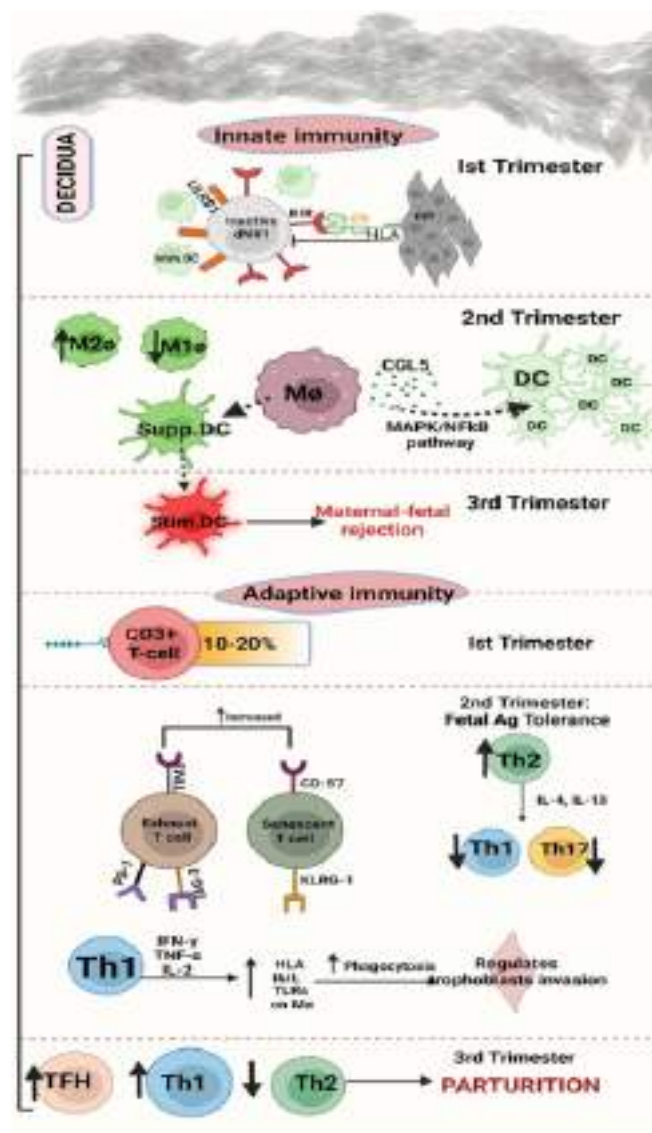
Peningkatan kadar sCD40L maternal terkait dengan aritmia janin jika janin tidak memiliki gagal jantung. Protein sCD40L adalah protein transmembran yang terlepas dari platelet yang teraktivasi dan terlibat dalam aktivasi sel endotel. Ikatan sCD40L terhadap CD40L menyebabkan ekspresi CD62P dan melepaskan 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.<sup>8</sup>

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.<sup>35</sup>

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.<sup>36</sup>

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.<sup>37</sup>



Gambar 13. Model Immunologis Tiap Trimester

Dikutip dari: Devvanshi dkk.<sup>38</sup>

*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.<sup>21</sup>

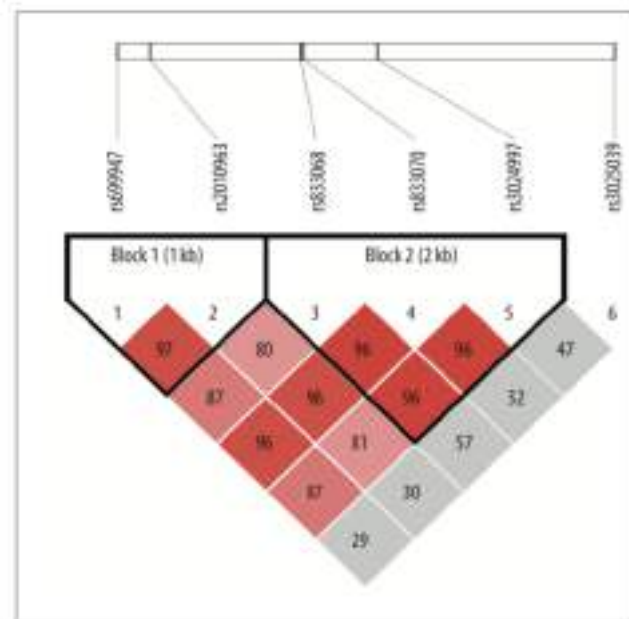
*Biomarker* VEGF merupakan regulator angiogenik multifungsi yang terlibat dalam angiogenesis, mitogenesis, proliferasi sel epitel dan kelangsungan hidup sel endotel. Ekspresi VEGF terdisregulasi telah terlibat dalam patogenesis sejumlah penyakit. VEGF juga memainkan peran penting dalam perkembangan embrionik 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.<sup>39</sup>

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.<sup>39</sup>

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.<sup>40</sup> 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.<sup>39</sup>

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.<sup>41</sup> 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.<sup>21</sup>



**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.<sup>42</sup>

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.<sup>42</sup>

*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.<sup>43</sup>

*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.<sup>43</sup>

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.<sup>40</sup> 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.<sup>40</sup>

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.<sup>37</sup>

**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.<sup>39</sup>

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.<sup>45</sup>

Faktor yang paling berperan sebagai prediktor penyakit jantung kongenital adalah peningkatan kadar metionin karena metionin terlibat dalam jaras 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.<sup>45</sup>

**Tabel 11. Mutasi Genetik dan Fenotipe**

<b>Gen</b>	<b>Lokasi</b>	<b>Kelainan jantung</b>
<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 dekstroposisi 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.<sup>44</sup>

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.<sup>45</sup>

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, korioangiogenesis, infark, dan hambatan maturasi vili.<sup>46</sup>

*Biomarker* angiogenik, seperti *placental growth factor* (PIGF) dan *pregnancy-associated plasma protein A* (PAPP-A) diproduksi di trofoblas plasenta. Perubahan produksi *biomarker* angiogenik pada PJK dapat mempengaruhi jaras vaskular plasenta. Kadar PIGF 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.<sup>46</sup>

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.<sup>46</sup>

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.<sup>46</sup>

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.<sup>46</sup>

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.<sup>47</sup>

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.<sup>47</sup>

## 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.<sup>23</sup>

### 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 bantal endokardium yang dapat diamati.<sup>44</sup>

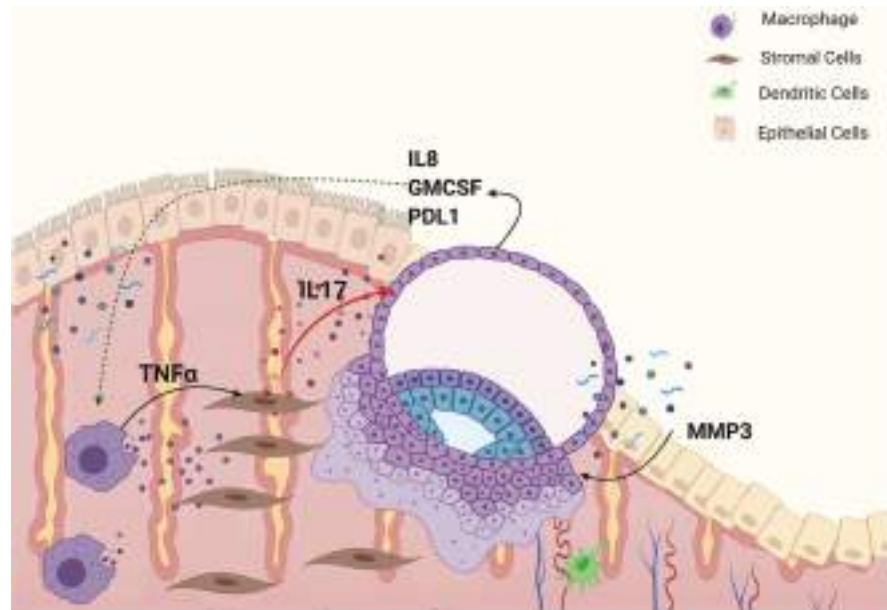
Asam hialuronat dapat mengaktifkan reseptor ErbB2/ErbB3 (faktor pertumbuhan epidermal) secara tidak langsung melalui heterodimerisasi, yang pada gilirannya mengaktifkan jalur Ras. Tikus yang kekurangan ErbB2 memiliki kelainan jantung yang parah, meskipun saat ini tidak jelas apakah fenotipe jantung ini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

### 2.5.2. Faktor Pertumbuhan

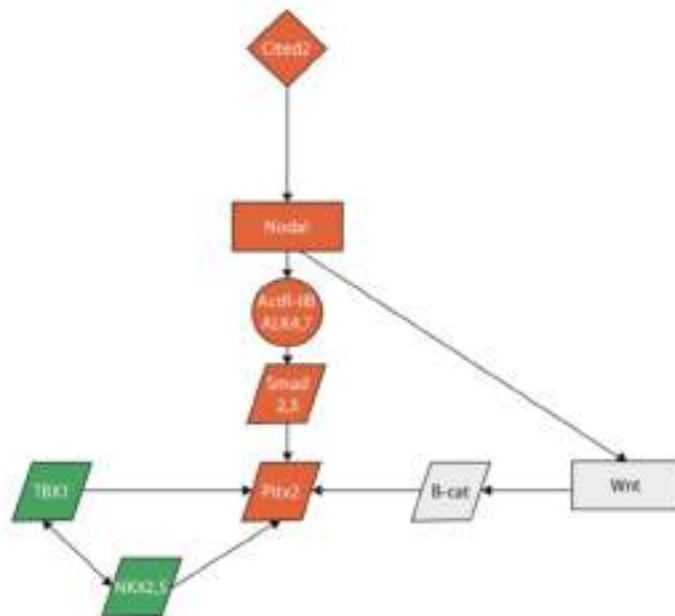
*Heparin-Binding Epidermal Growth Factor* (HB-EGF) adalah ligan yang disintesis sebagai protein trans-membran tipe I (proHB-EGF). *Biomarker* HB-EGF diperlukan untuk sejumlah proses fisiologis dan patologis seperti hipertrofi jantung dan penyembuhan luka. HB-EGF mengaktifkan beberapa reseptor, baik secara 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.<sup>44</sup>

### 2.5.3. Sinyal *Wingless type* (Wnt)

Jalur Wnt non-kanonik berfungsi secara independen dari b-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 beta-katenin.<sup>44</sup>



**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.<sup>48</sup>



**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.<sup>44</sup>

## 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.<sup>49</sup>

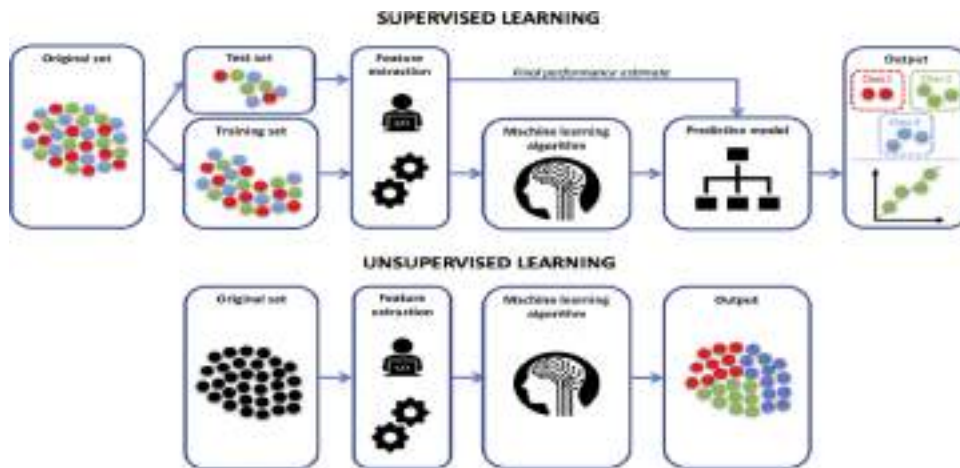
Salah satu manfaat AI yang paling umum dalam perawatan kesehatan adalah *computer-aided diagnosis* (CAD) yang telah digunakan dalam diagnosis kanker prostat, kanker payudara, dan pencitraan jantung.<sup>50-52</sup> *Machine learning* adalah suatu metode pemodelan komputer yang mengajarkan kepada komputer untuk melakukan suatu tugas dengan tujuan tertentu tanpa secara eksplisit memberikan perintah kepada komputer untuk melakukan tugas tersebut.<sup>52</sup> Metode AI dapat digunakan untuk mengembangkan dan mengimplementasikan protokol pencitraan sehingga dapat mempersingkat waktu pencitraan dan mengurangi biaya.<sup>11</sup> *Computer-aided diagnosis* juga menjadi alat dalam membantu dokter membuat keputusan tentang protokol yang diterapkan dalam perawatan pasien tertentu.<sup>53</sup> *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.<sup>54</sup>

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.<sup>12,13,55</sup>

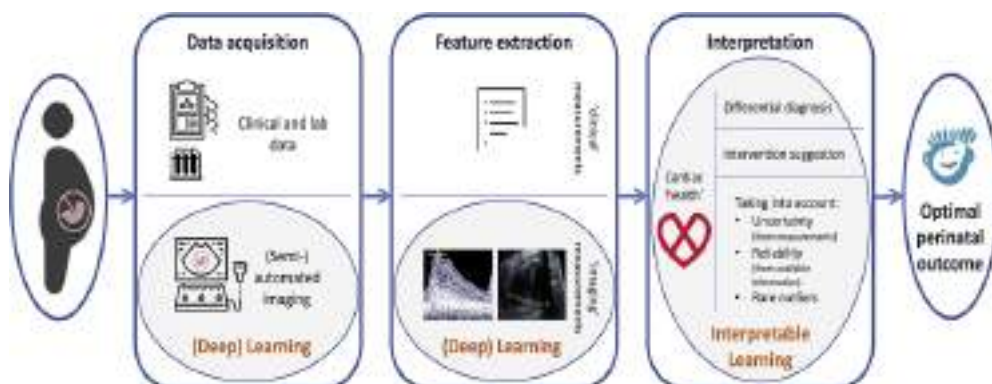
*Neural network learning* dapat dimanfaatkan untuk mendeteksi penyakit jantung kongenital. Dalam sebuah penelitian menggunakan *deep network learning*, sensitivitas komputer untuk mendiagnosis TOF mencapai 75% dan memiliki spesifisitas 76%; perangkat yang sama memiliki sensitivitas 100% dan spesifisitas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

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.<sup>57</sup>



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

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*.<sup>57</sup>



**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.<sup>51</sup>



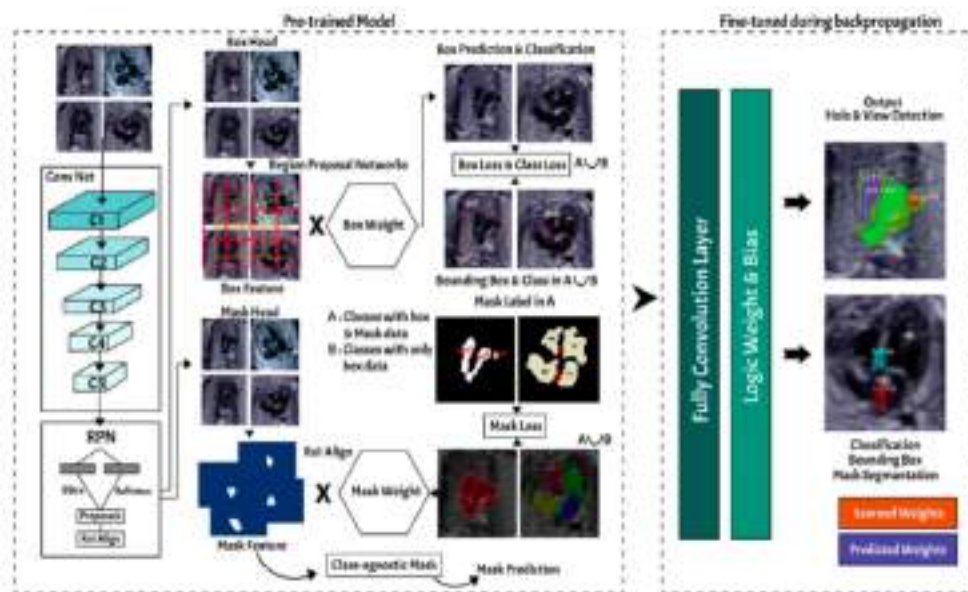
*Machine learning* dalam bentuk *supervised learning* dapat digunakan untuk mengidentifikasi pandangan jantung fetus, melakukan segmentasi dan pengukuran struktur jantung, dan membedakan bentuk jantung normal dari bentuk jantung abnormal. Dalam sebuah penelitian, hasil terbaik didapatkan dari pembedaan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

*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.<sup>57</sup>

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.<sup>93</sup> 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.<sup>14</sup>

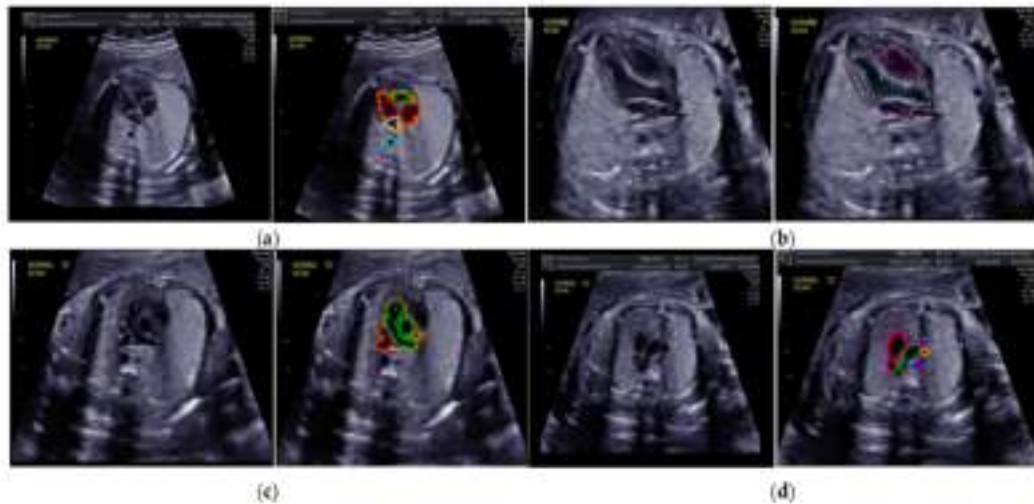
*Artificial intelligence* menjanjikan kemampuan untuk memprediksi prognosis sehingga meningkatkan efisiensi sistem kesehatan. Algoritma berbasis komputer dapat membantu klinisi untuk mengambil keputusan yang lebih baik dalam berbagai kondisi. Akan tetapi, pembelajaran berbasis komputer dapat mengurangi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

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.<sup>58</sup>

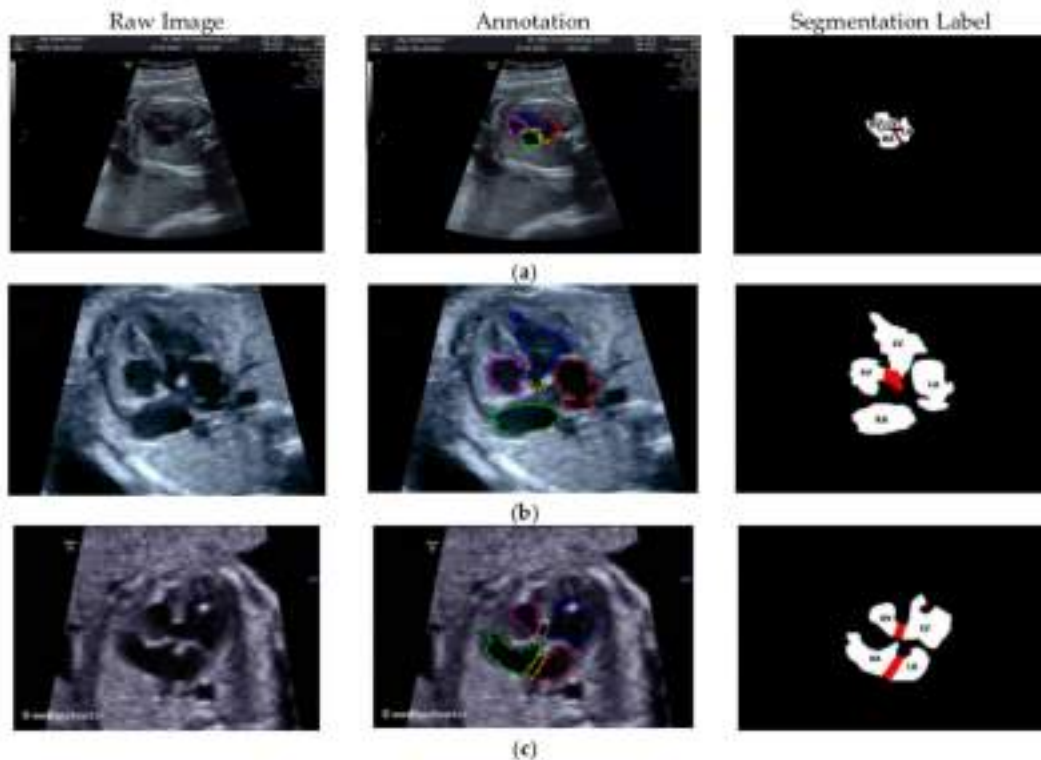


**Gambar 19.** Alur segmentasi tampilan standar jantung janin untuk deteksi defek jantung dengan contoh pendekatan segmentasi.

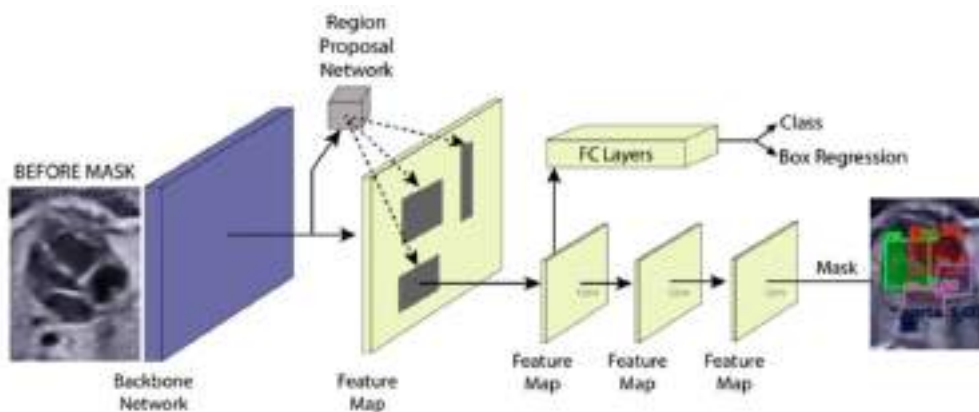
Dikutip dari: Nurmaini Siti, dkk.<sup>58</sup>



**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.<sup>58</sup>



**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.<sup>58</sup>



**Gambar 22. Contoh pendekatan segmentasi**

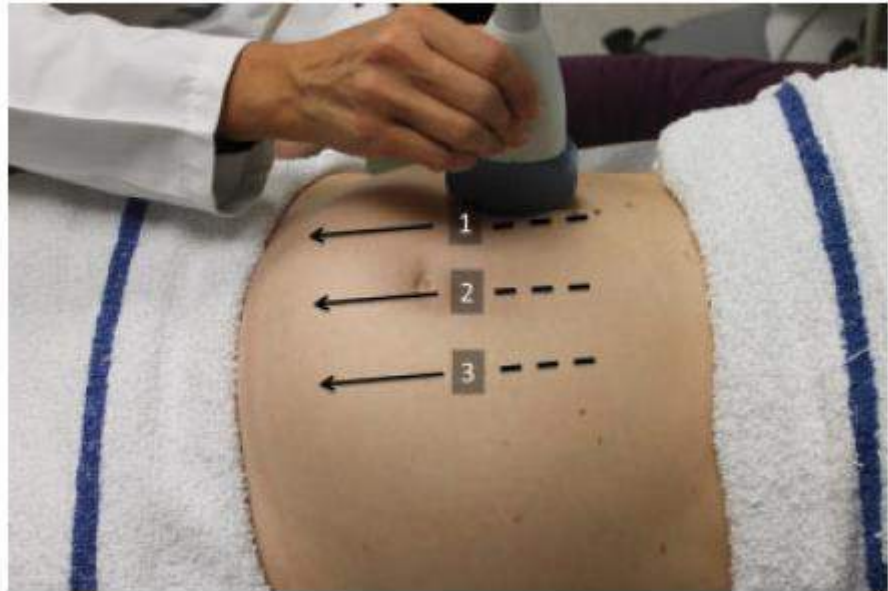
Dikutip dari: Nurmaini Siti, dkk.<sup>58</sup>

## 2.7. Teknik Skrining Kelainan Jantung Kongenital pada Ibu Hamil

- a. Data pasien dimasukkan terlebih dahulu ke dalam sistem informasi mesin USG. Data yang dimasukkan meliputi nama, tanggal lahir, HPHT, paritas, dan nama pemeriksa.
- b. Pasien berbaring terlentang dengan ditutupi selimut pada bagian bawah perut sampai menutupi seluruh kaki.

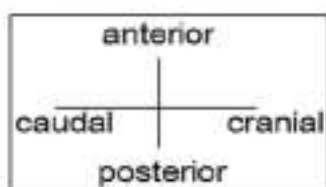


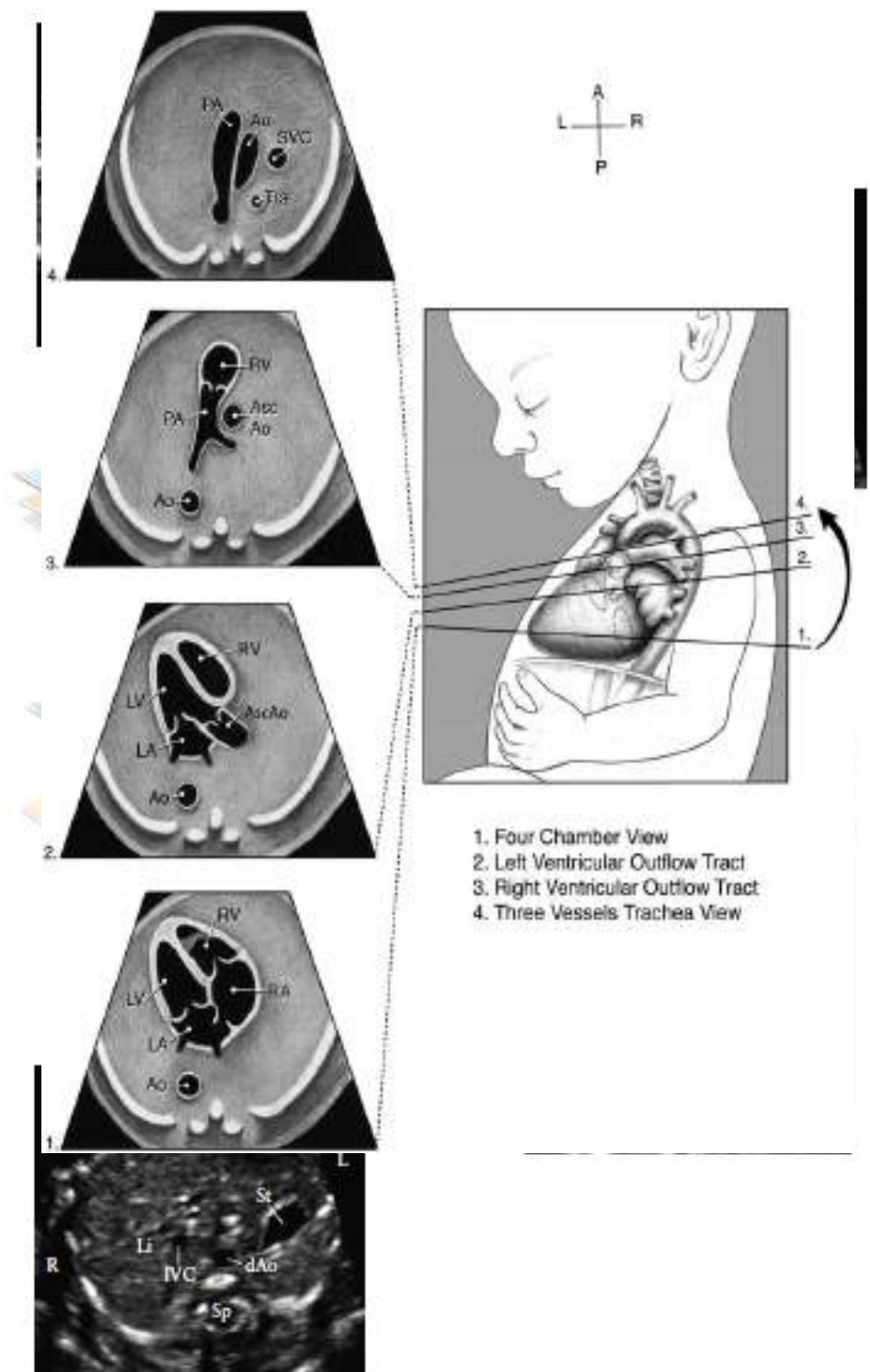
- c. Perut pasien ditampakkan mulai dari batas atas simfisis pubis sampai ke batas bawah prosesus *xiphoideus*.
- d. Dipasang tisu pelapis di bagian bawah dan bagian atas daerah pemeriksaan.
- e. Perut pasien dilumuri dengan jeli USG secukupnya.



- f. 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.

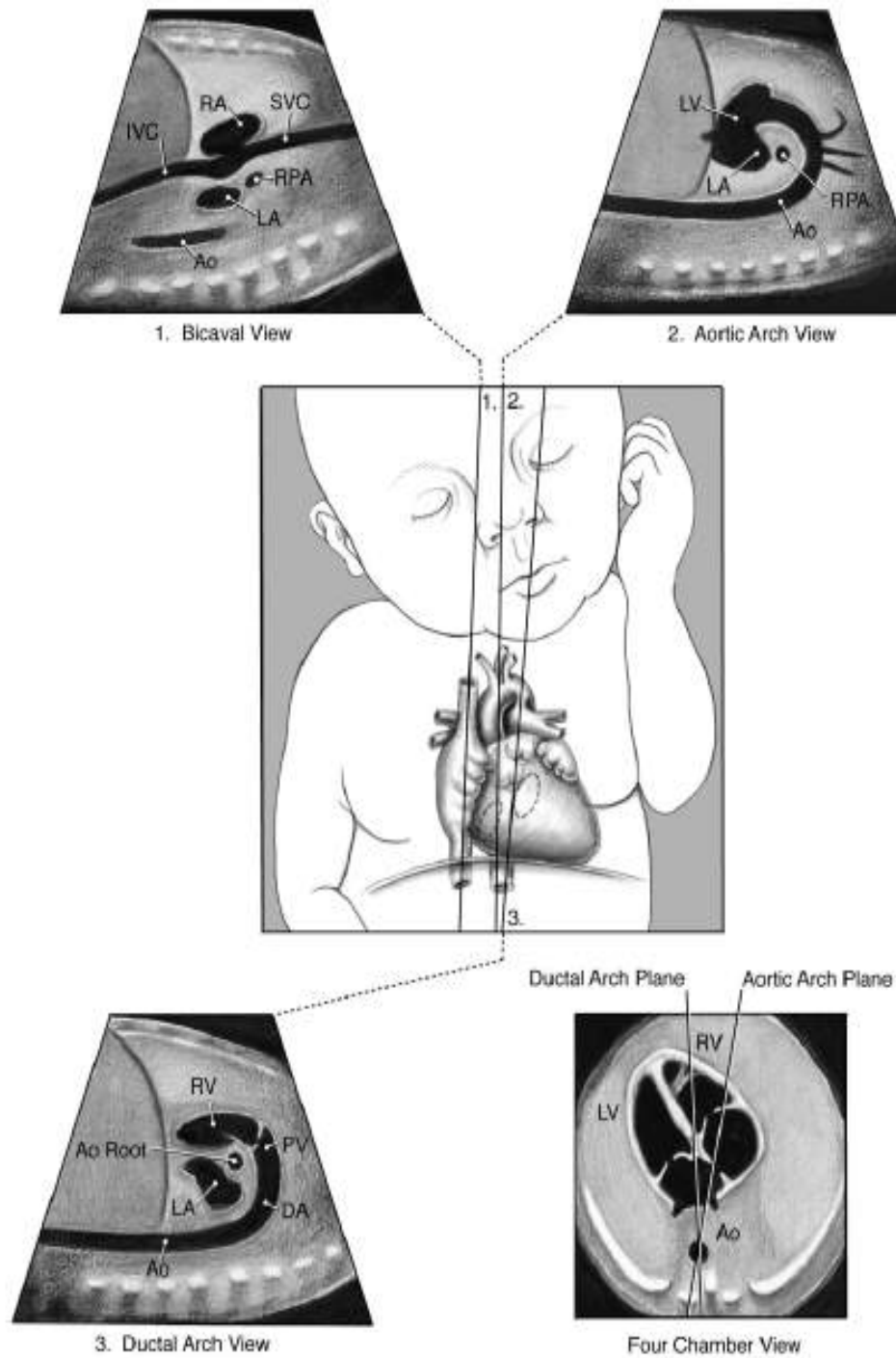
- g. Pemeriksaan USG dilanjutkan dengan pengukuran kepala (diameter biparietal dan lingkaran kepala), lingkaran perut, dan panjang tulang paha.



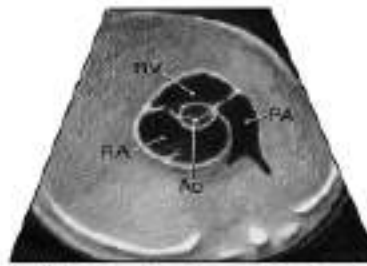


- h. Pemeriksaan USG dilanjutkan dengan pemeriksaan khusus daerah jantung janin.

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



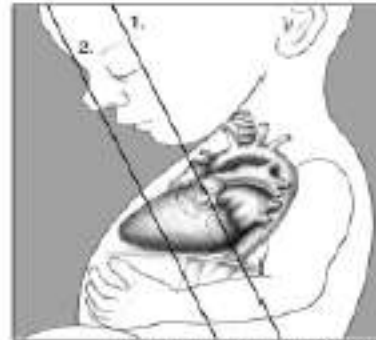




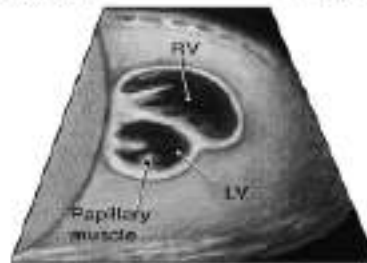
1. High Short Axis View - Great Arteries



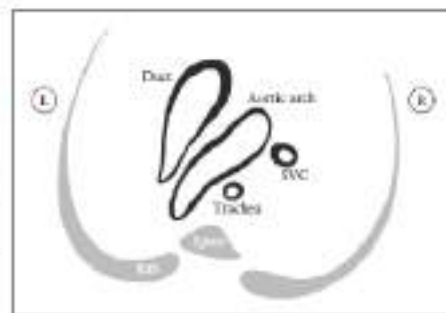
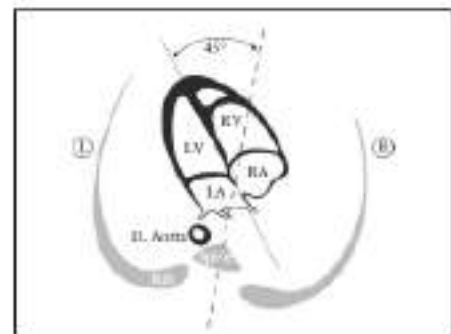
Fetal Heart - Coronal View



Fetal Heart - Sagittal View



2. Low Short Axis View - Ventricles



- j. 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).
- k. Layar gambar diperbesar sampai 80% layar monitor, supaya didapatkan gambar yang jelas.
- l. Hasil pemeriksaan direkam dalam bentuk video.
- m. Jika dicurigai ada kelainan pada jantung janin, rujuk ke konsultan fetomaternal untuk pemeriksaan lanjutan.

## BAB III

### PENGEMBANGAN METODE SKRINING

#### 3.1. Faktor Risiko Kelainan Jantung Kongenital

Dalam penelitian Penulis, 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*. Temuan Penulis ini berbeda dengan penelitian dari Steurer dkk.<sup>59</sup> 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 yang dilakukan Penulis dan studi oleh Steurer dkk. karena Penulis 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 sesuai dengan usia 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.<sup>60</sup>

Dalam penelitian Penulis, melalui 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, Penulis menemukan 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 Penulis sejalan dengan penelitian kasus kontrol yang dilakukan oleh Hashim dkk.<sup>61</sup> 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. Dalam 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 yang telah dilakukan Penulis 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.).<sup>62</sup>

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.,<sup>63</sup> 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.<sup>64</sup> Malnutrisi atau ketidakseimbangan nutrisi ibu dapat membahayakan fungsi organ janin bahkan setelah organ tersebut terbentuk sempurna.<sup>65</sup> 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.<sup>66</sup> Pada penelitian yang dilakukan Penulis, 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.<sup>66</sup>

Berdasarkan riwayat gestasi, terdapat 69 subjek dengan gravida 1–4 yang menjadi subjek pada penelitian yang telah dilakukan Penulis (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,  $p = 0,001$ ).<sup>67</sup> 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. Depleksi 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.<sup>68,69</sup> 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.<sup>70</sup> Terdapat dugaan bahwa cadangan nutrisi yang penting untuk perkembangan janin normal tidak kembali pulih secara sempurna akibat kehamilan yang berdekatan.<sup>70,71</sup> Selain itu, multiparitas akan menyebabkan peningkatan beban keluarga dan peningkatan tekanan mental pada orang tua. Hal ini sejalan dengan studi Zhu dkk.<sup>72</sup> yang menyatakan bahwa ibu yang terpapar stres selama kehamilan memiliki peningkatan risiko memiliki keturunan dengan PJK. Pada penelitian Penulis, 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.<sup>67,70</sup> 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.<sup>73</sup> Selain itu, abortus spontan sebelumnya mungkin terkait dengan defek plasenta dan defek plasenta mungkin terkait dengan perkembangan fenotipe PJK.<sup>74,75</sup> 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,  $p = 0,03$ ).<sup>76</sup> 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.<sup>77</sup> 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.<sup>78</sup> 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.<sup>76–78</sup> 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 Penulis, 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.<sup>79</sup> 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.<sup>80</sup> 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.<sup>81</sup> 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.<sup>79,81,82</sup> 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.<sup>83</sup> 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.<sup>83–85</sup> 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 yang telah dilakukan Penulis.

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 ( $p = 0,042$ ) dengan 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.<sup>86,87</sup> Akan tetapi, inflamasi tidak menjadi faktor risiko yang bermakna dalam penelitian Penulis.

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.<sup>88-90</sup> Hubungan yang tidak bermakna antara kelainan jantung kongenital dan riwayat hepatitis selama kehamilan pada penelitian Penulis 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 Penulis, 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.<sup>91</sup> 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 ( $p < 0,0001$ ).<sup>91,92</sup> 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 Penulis.

Riwayat pernikahan sedarah tidak ditemukan pada seluruh subjek yang diteliti Penulis 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.<sup>93</sup>

### 3.2. *Biomarker Penyakit Jantung Kongenital*

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.<sup>8</sup> 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*.<sup>94</sup> TNF-alfa diketahui penting untuk membatasi invasi trofoblas secara berlebihan dan berperan melindungi plasenta secara *in vitro*.<sup>95</sup> Selain itu, TNF-alfa membatasi aktivitas *plasminogen activator inhibitor-1* (PAI-1) bersama dengan IFN-gamma.<sup>38</sup> 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.<sup>48</sup>

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.<sup>48</sup> 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.<sup>25</sup>

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.<sup>25</sup>

*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.<sup>25</sup>

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.<sup>25</sup>

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.<sup>48</sup>

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.<sup>25</sup>

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.<sup>25</sup>

Pada kehamilan normal, ketidakseimbangan HLA pada trofoblas ekstravili (EVT) menekan sel NK pada trimester pertama, meningkatkan ekspresi *M2Ø*, 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.<sup>38</sup> 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.<sup>96</sup>

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.<sup>75</sup> Gen *VEGF* juga sejauh ini diketahui berperan penting dalam perkembangan jantung janin karena mutasi *VEGF* mengganggu valvulogenesis dan pembentukan septum jantung yang normal.<sup>44,97</sup> Pada penelitian di mencit, ekspresi HB-EGF meningkat selama implantasi karena HB-EGF sendiri diketahui berperan dalam angiogenesis dan perkembangan plasenta yang normal.<sup>98</sup> Bukti lain diajukan melalui studi pada mencit *knockout* yang menemukan bahwa mencit *HB-EGF-null* memberikan gambaran fenotipe jantung yang abnormal selama perkembangannya.<sup>99-101</sup>

*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.<sup>102</sup> Selain itu, peningkatan ekspresi VEGF terjadi saat terjadi hipoksia pada penelitian di otak janin domba.<sup>103</sup> *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.<sup>104</sup> 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.<sup>5</sup> 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.<sup>105</sup>

### **3.3. 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.<sup>106</sup> Kadar TNF-alfa dan reseptor terlarutnya meningkat secara bermakna pada sel sitotrofoblas dari pasien preeklamsi.<sup>106,107</sup> Selain itu, inflamasi, yang salah satunya ditandai dengan peningkatan TNF-alfa juga diketahui terkait dengan persalinan *preterm*.<sup>108</sup> 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.<sup>57</sup> 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.

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.<sup>109</sup> 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.<sup>58</sup> 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.

### 3.4. Kebaruan dalam Pengembangan Model Deteksi

Penggunaan CNN untuk *deep learning* dari pemeriksaan ekokardiografi janin menggunakan gambaran klinis yang ada. Selama program pengembangan ini, ditemukan juga bahwa penelitian sebelumnya terkait akurasi *biomarker* sebagai alat bantu diagnostik PJK tidak sesuai dengan kondisi yang ada di tempat pengembangan model AI dilakukan. Selain itu, dalam proses riset, ditemukan bahwa infeksi selama kehamilan tidak terkait secara signifikan dengan PJK sehingga menunjukkan adanya dugaan bahwa terdapat faktor lain yang terlibat.

### 3.5. Keterbatasan dan Kesulitan Selama Pengembangan Model Deteksi

Variasi data yang ada menjadi kendala serius 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.

### 3.6. Kesempatan Pengembangan Lanjutan dari Teknologi AI

Dengan kerja sama dengan senter lain, diharapkan terdapat lebih banyak data ekokardiografi janin dari senter lain di Indonesia sehingga tercipta model yang dapat mengenali berbagai jenis kelainan jantung. Setelah lanjutan model AI dikembangkan, dimungkinkan untuk dilakukan pengujian pada pasien yang belum terdiagnosis sebelumnya melalui aplikasi komputer yang siap uji. Setelahnya, melalui uji multisenter, diharapkan dapat dilakukan pembuktian



skala luas dan *refinement* untuk model yang dikembangkan hingga menghasilkan aplikasi yang siap pakai. Setelah ada model yang siap pakai, dapat 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).

## **BAB IV**

### **RINGKASAN**

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.

## 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- $\alpha$  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, Dubinsky 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, Manhswita 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 $\alpha$ , 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- $\alpha$  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- $\alpha$  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.

## BIOGRAFI PENULIS



Dr. dr. Nuswil Bernolian, Sp.O.G, Subsp. KFM, MARS adalah seorang dokter lulusan Universitas Sriwijaya di tahun 1995. Selanjutnya, beliau mengambil spesialisasi di bidang obstetri dan ginekologi di alma mater beliau dan lulus pada tahun 2003. Setelah lulus, dr. Nuswil Bernolian, Sp.O.G. mengambil pendidikan lanjutan di bidang kedokteran fetomaternal di Universitas Indonesia dan lulus di tahun 2010. Beliau juga mengambil manajemen administrasi rumah sakit di Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Indonesia di tahun 2017. Selanjutnya, dr. Nuswil Bernolian, Sp.O.G, Subsp. KFM, MARS mengikuti program doktor di Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya dan lulus pada tahun 2022.

Dr. dr. Nuswil Bernolian, Sp.O.G, Subsp. KFM, MARS saat ini bekerja sebagai staf di Divisi Fetomaternal, KSM Obstetri dan Ginekologi di RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang. Dr. dr. Nuswil Bernolian, Sp.O.G, Subsp. KFM, MARS juga berpraktek di RS Hermina Basuki Rahmat Palembang dan RSU Sriwijaya Palembang. Selain berpraktek, beliau juga aktif mengajar sebagai dosen di Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya dan rutin terlibat dalam seminar ilmiah nasional maupun internasional sebagai peserta dan pembicara. Beliau juga aktif menulis tulisan ilmiah dan terlibat dalam berbagai organisasi profesi baik nasional maupun internasional.