

PENYAKIT JANTUNG BAWAAN (PJB) PENYEBAB, FAKTOR RESIKO DAN PROGNOSA



KE
FPA
DG-76/10
Pro
P

Pidato Pengukuhan

diucapkan pada peresmian penerimaan jabatan Guru Besar
dalam mata pelajaran Ilmu Kesehatan Anak
pada Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga
di Surabaya pada hari Sabtu tanggal 24 April 1993

oleh :

A.M. Prasodo

Yang terhormat,

Saudara Ketua dan Anggota Dewan Penyantun Universitas Airlangga
Saudara Rektor dan Pembantu Rektor Universitas Airlangga.
Para Dekan dan Pembantu Dekan Fakultas-Fakultas di lingkungan Universitas Airlangga.

Para Anggota Senat Guru Besar.

Para Teman Sejawat dan segenap Sivitas Akademika Universitas Airlangga.

Para Mahasiswa.

Saudara-saudara, para Undangan dan Hadirin yang kami hormati.

Perkenankanlah saya terlebih dahulu pada kesempatan yang berbahagia ini memanjatkan puji syukur kepada Tuhan Yang Maha Esa atas rahmat dan karunia-Nya, sehingga pada hari ini kita semua dapat hadir di Aula Fakultas Kedokteran ini untuk menyaksikan upacara pengukuhan saya sebagai Guru Besar pada Universitas Airlangga.

Hadirin yang saya hormati,

Kardiologi anak mulai berkembang sejak didirikannya seksi Kardiologi di Laboratorium/UPF Anak RSUD Dr. Soetomo pada tanggal 29 September 1969, dengan bekal sarana klinis (EKG, X-ray) dan baru pada tahun 1973 dilakukan pemeriksaan Kateterisasi Jantung, dan Angiokardiografi.

Pada tahun 1981 dimulai pemeriksaan non invasif dengan M mode Echocardiografi yang kemudian disusul dengan pemeriksaan 2 D Echo, Doppler Echo dan Color Doppler Echo.

Dengan perkembangan yang pesat dalam teknologi ini maka banyak kelainan jantung bawaan dapat terdiagnosa secara non invasif. Bahkan sekarang dengan adanya "Fetal-Echo Cardiography", kelainan jantung dapat dideteksi di dalam kandungan (intra uterine).

Kemajuan dalam diagnostik berjalan bersama dengan kemajuan dalam teknologi, juga banyak kemajuan telah dicapai dalam hal pembedahan.

Mau tidak mau kita dituntut untuk mengikuti arus perkembangan ini. Dengan tim yang kompak, dengan dedikasi yang tinggi dan terdidik, dengan sarana yang cukup memadai, kita berharap penatalaksanaan PJB akan lebih baik.

Nasib dari seorang anak dengan PJB sudah banyak berubah bila dibandingkan dengan 2 dasa warsa yang lalu.

Sekarang penderita dengan PJB yang telah dioperasi telah menjadi dewasa, menikah dan mempunyai keturunan. Mereka merupakan kelompok masyarakat tersendiri dengan masalahnya masing-masing. Ini yang kita lihat di negara-negara yang sudah maju.

Penyakit jantung bawaan, merupakan suatu kelainan struktural dari jantung dan pembuluh darah besar di dalam rongga dada yang sudah ada sejak lahir, walaupun baru diketahui dikemudian hari.^{1,2} Kelainan ini dapat berpengaruh pada fungsi jantung.

PJB bukan merupakan suatu kondisi yang statis, kelainan dalam struktur ini dapat menimbulkan kelainan-kelainan hemodinamik dengan akibat terjadinya efek sekunder.

Misalnya pada Defek Septum Ventrikel (VSD) yang besar, aliran darah ke paru-paru akan bertambah dan apabila ini berlangsung bertahun-tahun akan terjadi perubahan pada pembuluh darah paru-paru dengan akibat terjadinya hipertensi pulmonal.

Contoh lain, pada Tetralogi Fallot di mana pada masa bayi tidak tampak adanya sianosis, dengan meningkatnya umur, makin terjadi hipertropi dari infundibulum, sehingga makin tampak sianotik (biru).

Pada Aorta Stenosis karena katub aorta yang bicuspid, gejala-gejala akan lebih berat dengan meningkatnya umur, karena terjadi penebalan katub.

Hadirin yang saya hormati,

ANGKA KEJADIAN

Untuk menentukan insidens atau prevalensi dari PJB adalah tidak mudah. Beberapa penyelidik di beberapa negara menemukan angka kejadian 2, 9-10, 9/1000 kelahiran hidup.^{1,2} Perbedaan ini disebabkan karena metode penelitian dan lamanya follow-up yang berbeda-beda. Pula bila kasus-kasus yang lahir mati dimasukkan maka angka akan lebih tinggi.

Penelitian yang kami lakukan pada tahun 1972 dengan memeriksa 1500 bayi yang baru lahir di RSUD Dr. Soetomo pada umur 3 hari pertama dan diikuti selama 3 bulan - 1 tahun, menemukan 7 kasus dengan Defek Septum Ventrikel (4,6‰).³

Pula dari data konsultasi seksi Neonatologi pada seksi Jantung Anak selama 12 tahun (1979-1991) yang juga diikuti selama 3 bulan pertama tercatat 234 bayi yang mempunyai kelainan jantung dari 62.186 bayi kelahiran hidup yang berarti suatu prevalensi sebesar 3,8‰ di lingkungan RSUD Dr. Soetomo.⁴

"Crude Birth Rate" (CBR) Nasional adalah 25,9/1000 populasi (Dep.Kes 1992). Maka apabila penduduk Indonesia berjumlah 180 juta, berarti tiap tahun akan

dilahirkan 4.832.028 bayi. Bila prevalensi PJB 3‰, maka tiap tahun akan ada 14.496 bayi dengan PJB.

Bila diasumsikan 20% penderita PJB (= 2.899 penderita) memerlukan bedah jantung dan bila biaya operasi yang diperlukan adalah rata-rata Rp 7.000.000,- per penderita, maka jumlah dana yang diperlukan adalah $2.899 \times \text{Rp } 7.000.000,- = \text{Rp } 20$ milyar per tahun.

Enam persen (6%) bisa mendapatkan biaya dari Askes, mungkin 25% mampu dengan biaya sendiri, sedang 69% sisanya tidak mampu; berarti Rp 13,8 milyar. Dengan bantuan dari Yayasan Jantung-pun hal ini tidak akan dapat terlaksana. Betul ini merupakan beban yang berat untuk masyarakat.

Hadirin yang saya hormati,

Dari data Poli Jantung Anak selama 22 tahun terakhir ini (1969-1992) tercatat 5.210 penderita dengan penyakit jantung di antaranya 80% adalah PJB, 15% Penyakit Jantung Rematik dan 5% lain-lain (arrhythmia, myocarditis dan lain-lain).

Dari PJB ini 52% adalah penderita di bawah umur 1 tahun dan dari ini 30% merupakan bayi di bawah umur 6 bulan sedangkan 23% adalah di antara 1 tahun - 5 tahun dan 25% di atas 5 tahun.

Tidak mengherankan bahwa penderita yang terbanyak merupakan bayi-bayi di bawah umur 6 bulan karena pada golongan ini didapatkan kelainan yang berat yang manifestasinya timbul pada usia bayi.

Untuk kelainan yang serius, bayi-bayi ini jarang mencapai ulang tahunnya yang pertama bahkan seringkali terjadi kematian pada umur 3-6 bulan.

Penderita yang dapat melalui masa bayi dan dapat bertahan sampai usia 5 tahun ke atas, padanya mungkin sudah terjadi komplikasi hipertensi pulmonal (Double Outlet RV, VSD besar), atau memang kelainannya tidak berat atau terjadi kompensasi secara alamiah misalnya : Tetralogi Fallot dengan atresia pulmonalis, terbentuk collateral yang menyebabkan penderita dapat bertahan sampai usia di atas 10 tahun.

Hadirin yang saya hormati,

Dampak keberadaan seorang anak dengan PJB di dalam keluarga adalah besar. Ini berarti pengorbanan dalam segala hal, karena pengobatan berarti operasi dimana biaya operasi tidak dapat dijangkau oleh sebagian besar dari masyarakat kita.

Kemajuan dalam diagnostik dan pembedahan telah dicapai, dan sekarang para sarjana mulai mencurahkan perhatian pada penyebab dari PJB. Kalau kita mengetahui sebab dari PJB ini, mungkinkah terjadinya PJB dapat dicegah? Tabukah kita faktor resiko apa yang dapat dikurangi?

Untuk mengetahui ini marilah kita melihat apa yang menyebabkan PJB ini.

Nora^{5,6,7} mengatakan bahwa mekanisme terjadinya PJB adalah karena :

1. Faktor-faktor genetik primer (8%)
2. Faktor-faktor lingkungan murni (2%).
3. Faktor keturunan multi-faktorial (90%)
(*multi-factorial inheritance*) yang merupakan suatu interaksi genetik lingkungan (Genetic-environmental interaction).

Ini juga disebut "polygenic" karena banyak gen bekerja dengan berbagai pencetus lingkungan (Environmental Trigger) yang biasanya tidak diketahui, dan telah menyebabkan kelainan struktur dalam embryogenesis.^{9,10}

1. *Faktor Genetik Primer*

- 1.1. Yang menyokong hipotesa ini adalah fakta bahwa PJB sering didapatkan pada kelainan kromosom (Trisomy 21 Down's Syndrome, Trisomy 13,18)
- 1.2. Adanya penyakit jantung seperti : Hypertrophic Cardiomyopathia yang disebabkan oleh mutasi dari "single gene" dan diturunkan menurut hukum Mendel.
- 1.3. Adanya beberapa kelainan jantung yang didapatkan di dalam satu keluarga (Family Clustering).

Pada kelainan kromosom, kelainan jantung merupakan suatu bagian dari sindrome ini, demikian pula "single mutant gene". Pada sindrome "single mutant gene" kelainan dibagi dalam :

1. Autosomal recessive dan dominant.
2. X-Linked recessive dan dominant.

Contoh dari autosomal dominant adalah Noonan Syndrome dan Marfan Syndrome.

Hadirin yang saya hormati,

2. *Faktor Lingkungan Murni*^{6,7}

- 2.1. *Rubella*, pada keadaan ini sering didapatkan VSD, PDA, Pulmonary artery stenosis dan Valvular pulmonic stenosis. Pada keadaan ini tidak

ada kelainan jantung keluarga, tidak ada faktor-faktor genetik, penyebab adalah murni rubella. Maka adalah penting untuk melakukan vaksinasi pada putri-putri kita terhadap rubella ini.

- 2.2. Mumps (Parotitis Epidemica) dapat menyebabkan endocardial fibro-elastosis.
 - 2.3. Perawatan yang progresif pada bayi prematur resiko tinggi dapat mengakibatkan PDA (Duktus Arteriosus Persisten).
 - 2.4. Thalidomide (obat anti muntah) yang sekarang telah dilarang (Tetralogi Fallot).
 - 2.5. Virus cytomegalic.
 - 2.6. Lithium Chloride (obat untuk depresi). (Ebstein Anomaly)
3. *Multifactorial Inheritance*

Polygenic; beberapa gene yang interaksi dengan faktor lingkungan (genetic environmental interaction).

Untuk "Genetic Environmental Interaction" ini diperlukan :

- a. Seorang yang mempunyai predisposisi genetik untuk mendapatkan kelainan jantung.
- b. Bereaksi abnormal terhadap suatu teratogen spesifik.
- c. Paparan harus terjadi pada masa embriogenesis yang "vulnerable".

Faktor-faktor lingkungan yang dapat menyebabkan PJB dibagi dalam 3 katagori :

- 3.1. Penyakit dari Ibu.
- 3.2. Faktor-faktor gestational.
- 3.3. Faktor-faktor intrinsik.

3.1. *Penyakit Dari Ibu* : Diabetes Melitus, Systemic Lupus Erythematosus, Defisiensi Nutritional.

3.2. *Faktor-faktor Gestational* :

- Usia ibu : makin tua usia ibu makin meningkat frekuensi dari Down's Syndrome.
- Paritas : Defek Septum Atrium (ASD) sering terjadi pada anak pertama. Transposisi pembuluh darah besar pada anak selanjutnya.

3.3. Faktor-faktor intrinsik termasuk obat-obatan yang disebut "Cardiac Teratogen".^{5,6,8}

Dengan adanya berbagai obat-obatan baru yang dapat diperoleh secara bebas di apotik maupun di luar, maka pemakaiannya diantisipasi akan meningkat.

Banyak obat dapat menembus plasenta dan dapat menyebabkan efek teratogenik tergantung dari *macam, dosis, waktu* obat itu diberikan. Insidens tertinggi adalah antara 40-45 hari setelah haid terakhir.^{8,9}

Waktu yang paling rawan ialah begitu seorang wanita ragu-ragu apakah ia hamil atau tidak.

Dikatakan bahwa periode yang paling peka untuk terjadinya kelainan jantung yaitu untuk kelainan Cono-truncal pada hari ke-18 waktu gestasi sampai hari ke-29; untuk VSD hari ke-39 dan ASD hari ke-50.³²

Obat-obatan dengan bukti kuat yang memberikan kelainan jantung adalah : Alkohol, Trimethadione, Lithium, Thalidomide, Insulin.^{5,6,8}

Untuk yang terakhir ini, mungkin juga diabetesnya sendiri merupakan faktor penting. Dan yang sangat dicurigai adalah : Amphetamine, Hydantoin, Sex hormon (termasuk progesteron, estrogen dan kombinasi).⁸

Aspirin diketahui dapat memberikan konstiksi dari ductus arteriosus in utero dan bila hebat ductus menutup sama sekali dan dapat berakibat fatal.⁹ McDonald³⁰ juga melaporkan insidens dari kelainan kongenital dan kelainan jantung pada wanita-wanita hamil yang bekerja pada tempat dengan suhu yang tinggi (hot laundry) adalah tinggi.

Selain itu faktor ayah ternyata juga berperanan, akibat paparan terhadap alkohol, rokok. PJB terjadi karena mutasi dari gene, kerusakan kromosom, serta efek teratogenik terhadap semen.

"Recurrence Risk" dan "Transmission Risk"

"Recurrence Risk" adalah terulang terjadinya PJB di dalam keluarga (saudara-saudara penderita).

"Transmission Risk" adalah terulang terjadinya PJB pada generasi yang berikutnya.

Adalah tidak mungkin meramalkan secara eksak "recurrence risk" karena menyangkut berbagai bentuk dari cara kelainan ini diturunkan (mode of inheritance).²

Perlu diketahui bahwa resiko ini tinggi apabila :

- Penderita mempunyai kelainan yang serius.²¹
- Yang menderita PJB adalah Ibu, Fenomena dari "Maternal transmission of risk" ini tinggi, diduga mekanisme terjadinya adalah oleh "cytoplasmic inheritance, mitochondrial inheritance". "Slow Viruses" yang diteruskan secara vertikal melalui mitochondria telah dicurigai sebagai penyebabnya.¹⁰
- Lebih dari satu keluarga yang terdekat menderita PJB (first degree relatives).¹⁶

Resiko pada kelainan chromosome?

Down's Syndrome = Trisomy 21, Trisomy 13, 18.

Resiko bahwa anak-anak lain yang akan mendapat Trisomy 21 adalah 1% (non disjunction Trisomy 21); resiko ini bertambah dengan meningkatnya usia ibu.

Bila ayah mempunyai "Robertsonian Translocation", "recurrence risk" adalah 1-2%, bertambah dengan peningkatan usia ibu.

Bila ibu mempunyai translocation, resiko menjadi 10%.

Bila ayah atau ibu mempunyai 21/21 translocation maka semua anak terkena.

Insiden dari PJB pada Down's Syndrome adalah 40-50%.^{11,15}

Pembagian PJB :

Pada umumnya secara klinis PJB dibagi dalam :

A. PJB yang non sianotik (tidak biru).

B. PJB yang sianotik.

A. PJB yang non sianotik :

Termasuk pada kelainan ini adalah :

1. Kelainan dengan pirau kiri → kanan (L→R shunt) : ASD, VSD, PDA, Aorta Pulmonary Window.
2. Kelainan Obstruktif katub (pulmonic stenosis, aorta stenosis dan lain-lain).

A.1. Kelainan dengan Pirau kiri ke kanan.

Kelainan ini merupakan suatu kelainan dengan beban volume (volume overloading) dan di manapun letaknya pirau tersebut sistim paru-paru mendapat aliran darah berlebihan. Problem yang dapat terjadi di sini adalah : Hipertensi Pulmonal, gagal jantung kiri, peningkatan dari tahanan vaskuler paru (Pulmonary Vascular Resistance = PVR) yang mana bila hal ini terjadi, pirau akan berkurang, berhenti dan pada akhirnya berbalik dari kanan ke kiri (Eisenmenger).

Problem umum lainnya ialah : adanya gangguan pertumbuhan, infeksi saluran nafas yang berulang, Endocarditis Infeksiosa.

A.2. Kelainan Obstruktif (Stenosis)

Kelainan di sini merupakan suatu penyempitan, biasanya ditingkat katub, atau di bawah katub (subvalvular, infundibular) atau di atas katub (supra valvular). Beban di sini merupakan beban tekanan (pressure overloading) pada ventrikel proksimal dari obstruksi.

Hadirin yang saya hormati,

Pendekatan diagnosis :

Dengan anamnesa, pemeriksaan fisik, foto thorak dan EKG, dapat di manifestasi fisiologik dari kelainan tersebut (ada-tidaknya pirau, a peningkatkan aliran darah ke paru-paru), namun adalah sukar untuk mene anatomiya tanpa bantuan dari echocardiogram, kateterisasi jantung angiocardiografi.

Dari anamnesa yang mencurigakan adanya PJB ialah suara tangis yang kec lemah, kesukaran minum, gangguan pertumbuhan, serangan biru.

Adanya bising yang keras dengan atau tanpa thrill di daerah-daerah ter pula bila disertai kelainan EKG dan foto thorak berarti adanya penyakit jar Walaupun demikian tidak adanya bising bukan berarti tidak adanya kel jantung.

Keadaan ini sering dijumpai pada kelainan yang sianotik yang disertai obst "outflow tract" ventrikel kanan yang hebat. Walaupun dengan adanya ala canggih auskultasi jantung merupakan bagian yang terpenting d pemeriksaan penderita. Auskultasi jantung merupakan suatu "skill" terse yang harus dipelihara. Sebaiknya pemeriksaan penderita dilakukan d keadaan tidur atau tidak menangis dan dalam lingkungan yang tenang.

Kelainan dengan bising yang khas (VSD, PDA, ASD) akan menjadi "aty apabila ada gangguan hemodinamik dengan hipertensi pulmonal dan PVR tinggi.

Kardiomegali pada foto thorak adalah keadaan yang abnormal, apalag disertai penonjolan arteri pulmonalis, namun jantung yang kecil bukan keadaan yang normal bila disertai tanda-tanda lain seperti sianosis dan kel EKG.

Selain ukuran jantung perhatikan bentuk (konfigurasi) dari jantung, pulmonalis cekung atau menonjol, dengan vaskularisasi paru yang kurang berlebihan.

Hasil pemeriksaan klinis kita konfirmasi dengan pemeriksaan Echo da ada indikasi menjelang operasi diperlukan kateterisasi jantung angiocardiografi untuk memperoleh gambaran anatomis yang lebih akurat.

Ada pemeriksaan non invasif selain Echokardiografi yang dipakai t pendekatan diagnosa pada PJB yaitu :

1. *Magnetic Resonance Imaging (MRI)*¹⁸

Indikasi utama untuk MRI pada PJB adalah :

- kelainan aorta thorakal.
- kelainan arteri pulmonalis terutama atresia pulmonalis.
- kelainan kompleks dari ventrikel ("Single" Ventrikel).
- post operatif Conduite dan anastomosis (Rastelli dan Fontan procedures)

2. "Scintigraphy" dari Sistem Kardiovaskuler¹⁹

Ini merupakan suatu "tracer technique", yang dipakai adalah suatu substansi radioaktif (= radio nuclide).

Kegunaan metode ini pada PJB adalah untuk :

- evaluasi dari "flow pattern" dan kuantitasi dari shunt.
- pemeriksaan myocardial perfusion.
- mengetahui besar dan ukuran ventrikel pada waktu istirahat dan dengan stress dinamik sebelum dan sesudah operasi.
- kelainan-kelainan sisa (residual defect) dan fungsi jantung yang abnormal.
- "perfusion imaging" dipakai pada anak untuk identifikasi dari "anomalous origin" dari arteri koronaria.

Kedua pemeriksaan ini masih belum dapat dilakukan di RSUD Dr. Soetomo Surabaya.

Hadirin yang saya hormati,

Dengan memperhatikan problem kardiovaskuler pada anak-anak selama 2 dasa warsa terakhir ini perhatian banyak dicurahkan pada neonatus (neonatal cardiology) dan sekarang pada janin (fetus).

FETAL DIAGNOSIS & FETAL ECHOCARDIOGRAPHY^{12,13,14}

Apakah kepentingannya mengetahui adanya kelainan kongenital sebelum bayi dilahirkan.

Pengetahuan tentang adanya kelainan kongenital in vitro, memerlukan "counseling" dengan orang tua mengenai "outcome" pra dan pasca kelahiran dengan atau tanpa intervensi serta pengawasan dari kehamilan (surveillance).

Gagal jantung dapat terjadi pada PJB in utero, biasanya ini disebabkan oleh suatu penyakit dari myocardium atau regurgitasi katub (Ebstein, AV septal defek, Hypoplastic Left Heart Syndrome).

Dalam hal ini terjadi poly hydramion atau hydrops fetalis.

Perkembangan dalam teknik "ultrasonic imaging" memungkinkan visualisasi anatomi fetus secara detail, "cross sectional imaging" dapat memperlihatkan "connections" dari jantung fetus sedini gestasi 14-16 minggu, M-Mode dan Doppler memperlihatkan fungsi dari jantung fetus.

Jadi kelainan struktural dan fungsional dari jantung fetus dapat dieksplorasi di waktu kehidupan prenatal ini.

Prenatal "screening" untuk PJB oleh perinatologist atau dokter anak berarti satu hubungan baru antara dokter dan penderita, yaitu janin. Ahli Jantung Anak merupakan Konsultan dalam bidang "screening" prenatal ini untuk mengevaluasi kelainan jantungnya.

Diagnosa dan pengobatan pada masa kini tidak terbatas pada kehidupan extra uterine.

Pengobatan *transplacental* dari "life threatening" arrhythmia dari janin merupakan tindakan yang biasa sekarang misalnya fetus dengan tachycardia supra ventrikuler, pengobatan dilakukan dengan memberikan digoxin atau verapamil pada ibu.

Indikasi Fetal Echocardiografi :

1. *Faktor Genetik* : anamnesa yang positif untuk PJB dan kelainan kromosom.
2. *Faktor Ibu* : oligohydramnion, poly hydramnion, diabetes mellitus, penyakit vaskuler, penyakit kollagen.
Paparan terhadap obat-obat : Lithium, Amphetamin, Alkohol, Anticonvulsant, Chemoterapi dan Hormon.
3. *Faktor Fetus* : fetal arrhythmia, intra uterine growth retardation, malformasi organ-organ lain.

Hadirin yang saya hormati,

Nasib dan masa depan penderita dengan PJB (Prognosa) :

Nasib penderita dengan PJB telah banyak berubah dan sekarang lebih cerah dibandingkan dengan dua dasa warsa terakhir. Dengan kemajuan pembedahan dan "Interventional Catheterization" sebagai terapi dari PJB, spektrum berubah dan menambah prevalensi dari PJB serta juga perbaikan dari "outcome".

Sebagai contoh, penderita dengan tricuspid atresia, pada tahun 1970, 85% akan meninggal dalam umur 1 tahun.

Di negara Barat sekarang 75% penderita dengan Tricuspid Atresia akan hidup sampai umur 15 tahun.

Prognosa untuk penderita dengan PJB terus membaik, hampir untuk tiap kategori dari kelainan ini ada terapi tertentu. Dibandingkan dengan kelainan kongenital lain, pembedahan jantung banyak memberikan hasil. Hanya ada dua area di mana ada hambatan yaitu : Neonatus dengan kelainan kongenital yang multiple + PJB,¹² dan bayi prematur + PJB. Dalam hal ini biasanya kelainan kongenital yang multiple ini menyebabkan kematian.

Bila tidak dilakukan pembedahan prognosa dari PJB terutama yang serius adalah buruk.

Yang menentukan prognosa juga adalah :

1. *Umur* : makin muda penderita, makin dini timbulnya gejala-gejala (gagal jantung dll.), makin jelek.
2. *Type dari PJB* : makin kompleks dan rumit kelainan makin serius, umumnya ini adalah PJB yang sianotik.
3. Timbulnya hipertensi pulmonal dengan PVR yang tinggi, menyingkirkan kemungkinan operasi dan prognosa jangka panjang adalah jelek.

Hal yang merisaukan adalah gangguan pertumbuhan. Derajat dari gangguan pertumbuhan ini tergantung dari gangguan hemodinamik yang spesifik (ASD, VSD, PDA) dan seimbang dengan besarnya pirau atau beratnya hipertensi pulmonal.²¹

Pada penderita dengan sianosis beratnya gangguan pertumbuhan bergantung dari kelainan spesifiknya dan tidak ada hubungan dengan derajat hipoksia.

Penderita-penderita yang kelainannya dikoreksi pada masa anak-anak (late childhood) atau remaja, "catch-up growth" ini tidak akan terlihat, berbeda bila operasi ini dilakukan di bawah usia dua tahun. Tidak adanya perbaikan pertumbuhan setelah operasi mungkin disebabkan oleh adanya kelainan kongenital lain atau karena "intra uterine growth retardation".

Pada PJB yang berat pada otopsi ditemukan adanya "hypocellularity" dari otak, hati, otot dan lemak, diduga sebagai akibat dari hipoksemia dan gagal jantung terhadap metabolisme seluler.²¹

Prognosa untuk perkembangan (development), kebanyakan pada penderita-penderita ini normal walaupun ada cukup banyak anak yang mempunyai perkembangan intelektual/"perceptual" yang kurang.²¹

Dikatakan bahwa IQ pada penderita PJB yang sianotik lebih rendah bila dibandingkan dengan anak-anak sehat atau saudara-saudaranya. Gagal jantung merupakan faktor yang penting dalam keterlambatan perkembangan mental. Walaupun demikian juga ada penderita PJB yang telah mencapai prestasi akademik tinggi.

Tugas kita sebagai dokter anak adalah merawat penderita ini agar mereka bebas dari komplikasi-komplikasi medik serta menyiapkan mereka untuk operasi. Misalnya : perawatan gigi, melakukan vaksinasi, pencegahan terhadap endocarditis infeksiosa pada ekstraksi gigi atau tindakan lain. Pengobatan infeksi dari saluran nafas, paru-paru, kulit dan mengenal terjadinya abses otak dan sebagainya.

Ada bahaya lain yang mengancam penderita dengan PJB yaitu : kematian mendadak, ini dapat terjadi pada beberapa macam PJB.

1. *"Aortic Stenosis"* (insidens 3-6% dari PJB).
Umumnya penderita ini asymptomatik dan tumbuh normal. Resiko tinggi merupakan penderita dengan stenosis yang hebat (EKG : LVH + Strain), dengan gejala-gejala syncope, dyspnea, nyeri dada.
Kematian mendadak terjadi dengan latihan, juga karena adanya endocarditis (4%).
2. *Prolaps katub mitral* :
Biasanya terjadi pada penderita yang lebih tua, yang termuda berumur 13 tahun.
Di dalam anamnesa ada kematian mendadak dalam keluarga.
3. *Hipertensi Pulmonal* :
Yang primer maupun sekunder (Eisenmenger) 60% dari kematian pada kasus-kasus ini terjadi secara mendadak. Diduga kematian disebabkan oleh arrhythmia, gagal jantung yang progresif, syncope atau hemoptysis.
4. *Tetralogy Fallot (TF)* :
Penderita dengan TF merupakan resiko tinggi untuk terjadinya kematian mendadak, sebagai akibat dari suatu serangan hipoksia yang akut.
5. *Arrhythmia* pada jantung yang strukturnya normal, Long QT Syndrome, Wolf Parkinson White Syndrome, Complete AV Block Congenital.

Pencegahan Kematian Mendadak :

1. Identifikasi penderita resiko tinggi.
2. Anamnesa keluarga yang positif adanya : Syncope, kematian mendadak, Marfan Syndrome, Prolaps Katub Mitral, Cardiomyopathia Hypertrophic.
3. Olah raga dilarang untuk penderita dengan Aortic Stenosis, Cardiomyopathia Hypertrophic, Marfan Syndrome, Long QT Syndrome, Post operatif TF dan Mustard procedure untuk Transposisi pembuluh darah besar.
4. Anak dengan resiko tinggi memerlukan evaluasi dengan X-ray thorax, EKG, Echo, exercise test dan 24 jam EKG.

Hadirin yang saya hormati,

Perjalanan Penyakit (*Natural History*):

Perjalanan penyakit secara alamiah dari PJB tergantung dari type dan berat ringannya kelainan tersebut.

Di negara Barat yang sudah maju sudah tidak banyak lagi didapatkan morbiditas dari PJB pada perjalanan penyakit, karena sebelum keadaan memburuk penderita sudah dioperasi (*Unnatural History*).

Di RSUD Dr. Soetomo karena mayoritas penderita adalah tidak mampu ($\pm 90\%$) atau yang tidak mempunyai ASKES, operasi terpaksa tidak dapat dilakukan dan ini merupakan suatu kesempatan untuk mengikuti perjalanan penyakit secara alamiah.

Defek Septum Ventrikel (*VSD*):

VSD yang kecil tidak akan memberikan gejala, anak tumbuh dengan baik.

VSD yang besar tidak akan memberikan pirau kiri ke kanan yang besar pada bayi-bayi yang baru lahir (*PVR* masih tinggi). Namun begitu tahanan vaskuler paru-paru menurun (minggu ke-8), maka mendadak aliran darah ke paru-paru akan bertambah dan dapat menyebabkan gagal jantung kiri. Pirau yang besar ini juga akan menyebabkan gangguan pertumbuhan, infeksi paru yang berulang dan hipertensi pulmonal.

Dari 409 penderita dengan *VSD*, yang kami ikuti dari tahun 1970-1978 di RSUD Dr. Soetomo : 60% merupakan bayi-bayi di bawah umur 1 tahun dan 34% menunjukkan gejala-gejala kesukaran minum dan gangguan pertumbuhan serta 22% gagal jantung.²²

Dari 53 penderita yang meninggal, 45 adalah bayi-bayi di bawah umur 1 tahun dan kegagalan jantung merupakan sebab yang terbanyak (28%); Gagal jantung - Bronchopneumonia 18%; Bronchopneumonia saja : 16% sedangkan 5% karena endocarditis infeksiosa.

Penderita di atas umur 2 tahun tidak ada yang meninggal. Yang merupakan problem pada *VSD* adalah terutama bayi-bayi di bawah umur 2 tahun dengan *VSD* besar dengan hipertensi pulmonal (*flow hypertension*) dengan gagal jantung kiri, infeksi paru yang berulang yang disertai gangguan pertumbuhan.²⁵ Infeksi dengan virus terutama "respiratory syncytial virus" dapat berakibat fatal pada PJB dengan hipertensi pulmonal ini.²¹

Penutupan secara spontan dapat terjadi pada VSD yang kecil yang letaknya di pars muscularis bagian bawah dari septum.

Komplikasi lain dapat terjadi, yaitu suatu stenosis infundibular sekunder namun bila hipertrofi dari infundibulum ini sangat hebat, maka hemodinamik kelainannya menjadi seperti Tetralogi Fallot. (VSD + Infundibular stenosis). Anak yang dula tidak sianosis, menjadi biru.

Dalam hal lokalisasi VSD telah dibuktikan bahwa pada orang Asia, VSD terbanyak adalah subaortik, ini berbeda dengan apa yang didapatkan pada orang kulit putih dan harus diketahui bahwa VSD ini tidak akan dapat menutup secara spontan dan sering memberikan komplikasi aorta insuffisiensi.

Kebanyakan dari VSD pada penderita kita adalah type ini.

Defek Septum Atrium (ASD)

Biasanya tidak diketahui sampai umur beberapa tahun, karena gejala-gejala sering tidak menyolok. Namun pernah juga dilaporkan ASD yang symptomatik pada bayi-bayi.²⁹

Dari 60 kasus ASD sekundum yang didiagnosa dan dilakukan kateterisasi jantung serta pembedahan di RSUD Dr. Soetomo : 36,7% menderita infeksi saluran nafas, 50% mempunyai kardiomegali ringan, 30% kardiomegali sedang dan 20% kardiomegali berat.²³ Telah dilaporkan penutupan secara spontan namun setelah umur 4-8 tahun kejadian ini adalah sangat jarang.³⁰

Empat kasus mempunyai hipertensi pulmonal sedang sampai berat dan tidak dapat dioperasi.

Dikatakan bahwa pada dekade ke II-III timbul hipertensi pulmonal dan mulai timbul arrhythmia (atrial fibrilasi, flutter).

Duktus Arteriosus Persisten (PDA)

Dapat menutup secara spontan pada prematur pada umur sampai 5-bulan namun pada anak di atas 2 tahun jarang terjadi, mengingat komplikasi-komplikasi yang dapat timbul (endocarditis, gagal jantung, aneurysma), PDA yang besar harus dioperasi. PDA yang tidak besar dan asymptomatik sebaiknya dioperasi secara elektif sebelum sekolah. PDA yang besar akan memberikan banyak kesulitan pada bayi-bayi prematur dan pada bayi-bayi di bawah 2 tahun. Mereka juga akan menghadapi infeksi paru-paru yang berulang serta gangguan pertumbuhan dan timbul hipertensi pulmonal.

Penyakit Jantung Bawaan Sianotik :

Tanpa intervensi bedah PJB sianotik akan berakhir dengan kematian. Makin muda umur penderita dan makin dini timbulnya gejala-gejala makin jelek prognosanya. Ini kita alami dengan penderita kita di RSUD Dr. Soetomo.⁴

Dari 429 penderita dengan PJB sianotik di RSUD Dr. Soetomo, 277 (65%) adalah bayi di bawah umur 2 tahun, 74 (17%) antara 2-5 tahun dan 78 (18%) di atas 5 tahun. Ternyata 77% dari bayi < 3 bulan tidak pernah mencapai ulang tahunnya yang pertama.²⁴

Dari PJB Sianotik yang kita jumpai pada masa bayi dan yang serius adalah antara lain : Transposisi Pembuluh Darah Besar, Atrisia Katub Tricuspid, Atrisia Katub Pulmonalis, "Total Anomalous Pulmonary Venous Drainage" dan lain-lain, dan umumnya kasus-kasus ini berakhir dengan kematian bila tidak dilakukan intervensi bedah.

Penderita dengan PJB yang sianotik yang dapat bertahan hidup sampai umur 15-17 tahun biasanya adalah penderita dengan Tetralogi Fallot. Dapat dimengerti betapa birunya penderita ini dan bahaya dari polisitemia yang progresif selalu mengancam jiwanya.

Hadirin yang saya hormati,

BEDAH JANTUNG DAN TERAPI NON BEDAH

Selain pengobatan medik, PJB memerlukan bedah jantung. Prognosa dari PJB tanpa bedah jantung adalah jelek. Karena PJB ini merupakan suatu kelainan struktural dan harus dilakukan pembedahan.

Pembedahan ini dapat dilakukan secara :

1. *paliatif* yaitu memperbaiki keadaan pada penderita-penderita yang simptomatik tanpa me-"reparasi" kelainannya, misalnya suatu "shunt" antara arteri subclavia dan arteri pulmonalis (Blalock Taussig Shunt) pada Tetralogi Fallot.
2. Pembedahan korektif ialah me-reparasi kelainan seluruhnya. Pada operasi ini dibutuhkan mesin jantung-paru dan operasi merupakan bedah jantung terbuka.

Yang dapat dilakukan di RSUD Dr. Soetomo adalah pembedahan untuk PDA, VSD, ASD, penggantian katub, Tetralogi Fallot dan bedah pintas koroner.

Ada suatu kelainan dimana tidak dapat dilakukan bedah korektif yaitu

"Hypoplastic Left Heart Syndrome", pada kelainan ini diperlukan "Transplantasi Jantung".

Selain pengobatan dengan pembedahan ada juga penutupan dari defek intra dan extra kardial secara non bedah dengan pemakaian "closure devices". Prinsipnya "devices" yang menutup defek dan kemudian timbul pembentukan "clot".

Termasuk pada prosedur ini adalah :³¹

- *Double-umbrella Raskind Occluder* : untuk penutupan duktus arteriosus persisten.
- *Lock Clamshell Septal Occluder* : untuk menutup ASD secara trans atrial.
- *Gianturco Steel Coils* : (helical flexible stainless steel springs with Dacron) untuk menutup pembuluh darah yang diameternya : 2-8 mm misalnya aorta pulmonary collaterals, kelainan vaskular sistemik dan "surgical shunt".
- *Ivalon Plug* : Transfemoral closure dari ductus arteriosus dengan Ivalon foam plug.
- *Embolisasi* dengan solusi yang disuntikkan, suspensi dan "particles" kecil-kecil, terutama untuk end-artery arterioler dengan diameter < 2 mm.

Tindakan-tindakan ini belum dicoba di RSUD Dr. Soetomo dan masih memerlukan evaluasi jangka panjang.

Juga ada tindakan terapi non bedah yang dilakukan melalui kateterisasi jantung yang lazim disebut "Interventional Cardiac Catheterization".²⁷

Termasuk ini adalah :

1. *Vascular Balloon dilatation* (Balloon Angioplasty) untuk :

- dilatasi dari stenosis arteri pulmonalis
- dilatasi dari coarctatio aorta
- dilatasi dari Intra-atrial Baffles (setelah operasi Mustard, Senning pada Transposisi pembuluh darah besar).

2. *Valvular Balloon Dilatation* (Valvuloplasty)

Untuk :

- stenosis katub pulmonal
- stenosis katub aorta
- dilatasi subaortic stenosis membranosa
- dilatasi mitral stenosis
- dilatasi dari katub Bioprostetik.

Valvuloplasty ini sudah kita lakukan beberapa kali untuk valvular pulmonal stenosis.

Tentunya untuk Balloon Valvuloplasty ini ada indikasi dan kontra indikasi tertentu yang tidak akan saya bahas di sini.

Prospek untuk Pencegahan :

Melihat begitu banyak tipe kelainan jantung kongenital yang disebabkan oleh adanya etiologi tertentu dan adanya berbagai macam paparan serta adanya variasi dalam predisposisi genetik, mungkinkah kita melakukan pencegahan dari PJB pada masa-masa mendatang ?

Dikatakan bahwa tidak mungkin, namun kita dapat melakukan pencegahan terhadap penyebab yang berupa faktor lingkungan murni, yaitu :

- Melakukan vaksinasi terhadap penyakit virus. (measles mumps rubella/MMR).
- Menghindari paparan terhadap obat-obat terutama pada trimester pertama kehamilan. Dalam hal ini peranan Sejawat bagian Obstetri adalah sangat penting.
- Sebaiknya dicatat obat yang telah diminum selama kehamilan.
- Mengobati penyakit dari ibu (diabetes mellitus).
- Genetic counseling diperlukan bila PJB ini merupakan bagian dari suatu syndrome (Down's Syndrome dll).

Untuk "Specific Risk Counseling" diperlukan amniosintesis.²¹

Hadirin yang saya hormati,

Dari data dan uraian saya ini kita mengetahui betapa seriusnya PJB baik yang sianotik maupun yang non sianotik pada bayi-bayi dan anak-anak di bawah umur 2 tahun ini.

Populasi kita merupakan populasi klinik jantung anak RSUD Dr. Soetomo yang hampir semuanya merupakan penderita dari sosio ekonomi yang sangat rendah.

Umumnya mereka datang dalam keadaan yang sudah parah dengan menunjukkan gangguan pertumbuhan yang sangat berat.

Dapat dimengerti bagaimana daya pertahanan anak ini yang mengalami infeksi paru yang berulang yang umumnya ini merupakan lingkaran setan dan hanya dapat diputuskan dengan menutup defeknya, yaitu pembedahan.

Untuk PJB yang sianotik, bahwasanya mereka ini simptomatik pada usia bayi (< 3 bulan) berarti kelainannya adalah sangat serius, misalnya atresia arteri pulmonalis, tricuspid atresia, transposisi pembuluh darah besar. Juga dinegara-negara Barat, mortalitas tinggi bila tidak dilakukan operasi.

Periode umur satu tahun pertama adalah sangat rawan untuk bayi-bayi dengan PJB yang berat ini, dan juga bila mereka lolos dari periode ini masih juga ada bahaya lain yang mengancam jiwanya.

Agar kita dapat mengikuti kemajuan-kemajuan dalam teknologi pembedahan ini, secara periodik Teman Sejawat kita dari Tim Bedah Jantung harus diberi kesempatan untuk belajar di luar negeri, mengikuti Kongres dan melihat di klinik-klinik lain perkembangan kemajuan apa yang telah dicapai.

Anak-anak ini telah diserahkan pada kita untuk disembuhkan, maka kita wajib bekerja keras, menambah ilmu dan ketrampilan sesuai dengan tanggung jawab kita masing-masing.

Dan pesan saya kepada Sejawat lain, berhati-hatilah dengan pemberian obat-obatan kepada wanita hamil serta lindungilah putra-putri Anda terhadap penyakit virus dengan melakukan vaksinasi.

Pada mahasiswa, kenalilah tanda-tanda dari PJB dan gagal jantung sedini mungkin, karena ini akan berpengaruh pada prognosis.

Perkenankanlah saya menghimbau kepada para hadirin untuk menyisihkan sedikit rejeki Anda untuk penderita PJB ini, dan Yayasan Jantung menanti Anda.

Terima kasih.

Hadirin yang saya hormati,

Pada akhir pidato pengukuhan ini perkenankanlah saya sekali lagi memanjatkan Puji Syukur kepada Tuhan Yang Maha Esa atas limpahan Rakhmat-Nya kepada kita semua.

Kepada pemerintah Republik Indonesia saya sampaikan terima kasih atas kepercayaan yang diberikan kepada saya untuk memangku jabatan sebagai Guru Besar pada Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga.

Kepada Saudara Rektor Universitas Airlangga, **Profesor dr. Soedarso Djojonegoro**, Senat Universitas Airlangga, Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga **Prof. dr. R. Soemarto**, para Guru Besar, saya ucapkan terima kasih atas persetujuan dan pengusulan saya sebagai Guru Besar.

Kepada **Prof. dr. Karjadi Wirjoatmodjo**, Direktur RSUD Dr. Soetomo, saya ucapkan banyak terima kasih atas kesempatan yang diberikan kepada saya untuk bekerja dan memimpin Seksi Kardiologi di Lab./UPF Ilmu Kesehatan Anak.

Kepada mantan Kepala Laboratorium/UPF Ilmu Kesehatan Anak RSUD Dr. Soetomo, almarhum dr. Soerti Tirtotenojo, almarhum dr. L.A. Moechtar, almarhum dr. M. Soedewo, almarhum Prof. dr. Kwari Satjadibrata yang mendidik saya mulai dari asisten muda hingga menjadi Dokter Ahli Ilmu Kesehatan Anak.

Khususnya kepada almarhum Prof. dr. Kwari Satjadibrata, saya ingin menyampaikan hormat dan terima kasih atas bimbingannya dan dorongannya agar saya memperdalam ilmu Kardiologi Anak.

Kepada Prof. dr. IG.N. Gde Ranuh, mantan Dekan Fakultas Kedokteran Unair dan mantan Kepala Lab./UPF Ilmu Kesehatan Anak serta Prof. Dr. dr. Pitono Soeparto, Pembantu Dekan I Fakultas Kedokteran dan mantan Kepala Lab./UPF Ilmu Kesehatan Anak, saya ucapkan terima kasih setulus-tulusnya atas kesediaan beliau-beliau untuk mengusulkan saya sebagai Guru Besar.

Kepada dr. Soebijanto Poerwodibroto, Pelaksana Harian Kepala Lab./UPF Ilmu Kesehatan Anak serta seluruh Staf dan PPDS I, tenaga Paramedis serta karyawan-karyawan di lingkungan Lab./UPF Ilmu Kesehatan Anak saya sampaikan terima kasih atas kerjasama yang sangat baik selama saya bekerja di tengah-tengah Saudara.

Kepada dr. Soebijanto Poerwodibroto dan dr. Teddy Ontoseno sebagai Tim Kardiologi Anak, terima kasih atas kerja sama yang baik, karena tak mungkin kita bisa bekerja sendiri.

Kepada Dr. Med. Puruhito, Tim Teknis Bagian Bedah Jantung, dan Asisten-asistennya dr. Paul Tahalele, dr. Setiono Basuki, terima kasih saya ucapkan atas penanganan penderita dengan PJB dan juga atas kerja sama yang baik.

Kepada dr. Herlien Megawe dan dr. Bambang Wahyuprayitno dan seluruh Staf Lab./UPF Anaestesia, atas bantuannya dalam hal operasi maupun kateterisasi jantung. Tanpa mereka tak mungkin kita dapat bekerja dengan baik.

Ucapan terima kasih juga saya tujukan kepada semua Guru-guru saya yang telah mendidik dan mengajar saya mulai dari Sekolah Dasar, HBS di Surabaya sampai Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga. Tanpa bimbingan dari beliau-beliau kiranya saya tidak dapat mencapai kedudukan seperti sekarang ini.

Kepada dr. Tedjasukmana, mantan guru saya, terima kasih atas dorongan untuk belajar ilmu Kardiologi Anak. Beliaulah yang menyatakan bahwa jantung anak

bukanlah miniatur dari jantung dewasa. Permasalahan pada anak jauh berbeda dengan dewasa.

Pada kesempatan ini saya ingin menyampaikan rasa terima kasih dan penghargaan kepada guru-guru saya dari luar negeri.

Kepada almarhum Prof. dr. Helen B. Taussig, dari The Johns Hopkins Hospital, Baltimore, USA, yang saya kenang tidak saja sebagai guru dan klinikus yang hebat, tetapi juga sebagai seorang yang bijaksana, praktis, inventif dan teliti. Saya bangga mendapat kesempatan belajar kepada Beliau selama 2 tahun.

Almarhum Prof. Dr. Richard Rowe, Kepala Bagian Kardiologi Anak The Johns Hopkins Hospital Baltimore USA.

Beliau merupakan Guru yang teladan, dari beliau saya banyak belajar kardiologi pada neonatus dan bayi-bayi.

Prof. Dr. Catherine Neill, dari The Johns Hopkins Hospital Baltimore USA yang ahli dalam Adolescent Kardiologi.

Dari Beliau banyak yang saya dapatkan mengenai penderita PJB yang telah dewasa.

Prof. Dr. Dan McNamara, dari Texas Children's Hospital, Houston, Texas yang memberi kesempatan kepada saya untuk belajar di Kliniknya.

Prof. Dr. James Manning dari Memorial Hospital, Rochester, saya ucapkan terima kasih atas kesempatan yang diberikan kepada saya untuk mengikuti kegiatan-kegiatan di kliniknya.

Kepada penderita-penderita dengan PJB saya ucapkan terima kasih dan rasa kasih sayang saya. Tanpa mereka saya tidak akan dapat begitu banyak pengalaman.

Pengalaman ini merupakan guru bagi saya, dari merekalah saya telah belajar banyak.

Saya mohon maaf atas segala kesalahan saya.

Kepada dr. H. Bambang Permono sebagai Ketua Panitia Pengukuhan dan seluruh anggotanya, saya ucapkan banyak terima kasih atas segala upayanya sehingga upacara ini dapat berlangsung lancar.

Kepada semua pihak yang memberikan bantuan yang tak mungkin saya sebutkan satu-persatu, saya sampaikan rasa terima kasih saya setulus-tulusnya.

Hadirin yang saya hormati,

Pada peristiwa yang indah ini saya mengenang jasa dari Ayah dan Ibu saya Almarhum yang telah mengasuh dan mendidik saya untuk menjadi manusia yang berguna bagi Nusa, Bangsa dan Masyarakat. Ibu telah ikhlas melepas saya untuk menuntut ilmu di Amerika namun beliau wafat sebelum saya pulang dari Amerika. Betapa bahagianya seandainya beliau dapat menyaksikan peristiwa yang indah dan berbahagia hari ini.

Kepada Saudara-saudara saya dan keluarganya, terima kasih atas kasih sayang mereka, dan dukungan-dukungannya pada saat saya butuhkan.

Akhirnya kepada hadirin sekalian saya sampaikan terima kasih atas waktu yang telah diluangkan dan perhatiannya dalam mengikuti upacara pengukuhan ini.

Semoga Tuhan Yang Maha Esa selalu melimpahkan rahmat-Nya dan melindungi kita semua.

DAFTAR PUSTAKA :

1. Moller James H : *Incidence of Cardiac Malformation* : in *Fetal, Neonatal and Infant Cardiac Disease*, Ed Moller J.H., Neil A.W, Appleton & Lange, Norwalk Connecticut, 1990, p. 361.
2. Hoffman Julien I.E. : *Congenital Heart Disease : Incidence and Inheritance* : *The Ped Clin of North Am* 37 (1), 1990, p 20-33.
3. Prasodo A.M., Soejoso Dwi A, Karjadi E.K : *A Clinical Survey on Frequency and Significance of Cardiac Murmurs, Prevalence of Congenital Heart Disease in 1500 Newborn Infants*. *Paed Indonesiana* 12: March 1972, p 109-120 .
4. Prasodo A.M : *Kumpulan data dari Konsultasi Bagian Neonatus pada Bagian Jantung Anak 1979-1991*, RSUD Dr. Soetomo (belum diterbitkan).
5. Nora J.J. : *Etiologic Factors in Congenital Heart Disease*. *The Ped Clin of North Am*, 18 (4), 1971, p 1059-1073.
6. Nora J.J, Nora A.H. : *The Evaluation of Specific Genetic and Environmental Counseling in Congenital Heart Disease* : *Circ*, 57, 1978, 205-211.
7. Nora J.J, Wolfe R.R, Miles V.N : *Etiologic Aspects of Cardiovascular Disease and Predisposition. Detectable in the Infant and Child* : in *Progress in Cardio Vasc Dis*, Grune & Stratton, 1973, p 279-292.
8. Ziegler S : *Maternal drugs and Congenital Heart Disease*; *J. Obstret & Gynecol* 65 (2), 1985, p 155-165.
9. Katz Vera L, Bowes W.A : *Maternal Therapy Affecting The Fetal Cardiovascular System* in : Long, (Ed) *Fetal & Neonatal Cardiology*, WB Saunders Co. Philadelphia, London, Toronto, 1990, p 146-153.
10. Nora J.J, Nora A.H : *Maternal Transmission of Congenital Heart Disease : New Recurrence Risk Figures and the Questions of Cytoplasmic Inheritance and Vulnerability to Teratogen*. *The Am J of Card*, 59: 1987, p 459-463.
11. Rowe R.D, Mehrizi Ali: *The Neonate with Congenital Heart Disease* 2nd Ed: WB Saunders Co. Philadelphia, London, Toronto, 1981, p 39.
12. Huhta James C : *Fetal Diagnosis of Congenital Heart Disease* in : Long- (Ed) : *Fetal & Neonatal Cardiology*, WB Saunders Co., Philadelphia, London, Toronto, 1990, p 169.
13. Fyfe Derek A, Kline Ch.H : *Fetal Echocardiographic Diagnosis of Congenital Heart Disease*. *The Ped Clin of North Am*, 30 : 1990, p 45-65.
14. Allan L.D : *Fetal Echocardiography in Congenital Heart Disease, Current Status of Cardiology*. Ed : Macartney F.J, MTT Press Limited, Lancaster/Boston. The Hague, Dordrecht 1986, p 103-132.
15. Lin Angela E : *Congenital Heart Defects in Malformation Syndromes; Clin in Perinatology*, 17 (3): 1990, p 649.

16. Nora J.J, Nora A.H. : *Recurrence Risk in Children Having one Parent with Congenital Heart Disease* Circ 53 : 1976, p 701-702.
17. Shinebourne E.A, Anderson R.H : *Current Paediatric Cardiology* Oxford University Press, Oxford, New York, Toronto. 1980, p 3-5, 35-42.
18. Higgins Charles B. : *Magnetic Resonance Imaging : in Cardiology an Illustrated Text/Reference* : Ed : Chatterjee K, et al JB Lippencot Co. Philadelphia. vol 1, 1991, p 4163-4173.
19. Botvineek E.H, Dae M et al : *The Scintigraphic Evaluation of the Cardiovascular System : in Cardiology an Illustrated Text/Reference*. Ed : Chatterjee K, Cheithin et al, JB Lippencot Co., Philadelphia vol 1, 1991, p 4107-4163.
20. Harned Herbert S : *Teratogenic Agents in : Long (Ed) Fetal and Neonatal Cardiology*, WB Saunders, Philadelphia, London Toronto, 1990, p 595-603.
21. Gidding Samuel S, Rosenthal A : *The Interface Between Primary care and Pediatric Cardiology*, The Ped Clin of North Am, vol 31 (6), 1984, p 1367-1388.
22. Prasodo A.M, T.G.M. Putra, Soenarko B : *Gambaran Klinis VSD di RSUD Dr. Soetomo, 1970-1978*, KOPERKI II, Surabaya, 10-13 September 1978.
23. Sutikno Saputro, Prasodo A.M : *Aspek Klinik dan Hemodinamik ASD Sekundum pada Anak*. Penelitian retrospektif 1973- 1987, Karya Akhir di Seksi Kardiologi FK Unair/RSUD Dr. Soetomo Surabaya 1978.
24. Prasodo A.M : *Cyanotic Congenital Heart Disease without Surgical Intervetion*. Majalah Kardiologi Indonesia Ed 3 Th X, Juli-September 1988, p 119-123.
25. Prasodo A.M : *Problems of Cyanotic Heart Disease*. Symposium on Congenital Heart Disease, Jakarta 31 Maret 1979.
26. Prasodo A.M : *Congenital Heart Disease in the First year of life*. Asian Congress of Cardiology, Bangkok 1979.
27. Lock J.E, Klan J.F, Fellows K.E : *Interventional Cardiac Catheterization: in Congenital Heart Disease; Current Status of Clinical Cardiology*. Ed Macartney F.J, MTP Press Limited Lancaster/Boston, 1986, p 183.
28. Prasodo A.M : *Penyakit Jantung Bawaan, Peranan Dokter Anak dalam Penatalaksanaan* : Continuing Education Ilmu Kesehatan Anak, 23 Nopember 1991.
29. Dimick Ivan, Steinfeld L, Park Sang C: *Symptomatic Atrial Septal Defect in Infants*. Am Heart J 85: 1973, p 601-604.
30. Cockerham J.T, Marin T.C et al : *Spontaneous Closure of Secundum Atrial Defect in Infants and Young Children*, The Am J of Card 52: 1983, p 1269-1271.
31. Radthe Wolfgang, Lock James : *Balloon Dilatation*. The Ped Clin of North Am, 37 (1) : 1990, p 193-207.