

**PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION SEBAGAI  
KOMPLIKASI PENYAKIT JANTUNG BAWAAN**

**Tata laksana Komprehensif dari Prevensi hingga Rehabilitasi**



**UNIVERSITAS GADJAH MADA**

**Pidato Pengukuhan Jabatan Guru Besar dalam Bidang Kardiologi dan  
Kedokteran Vaskuler  
pada Fakultas Kedokteran, Kesehatan Masyarakat, dan Keperawatan  
Universitas Gadjah Mada**

**Disampaikan pada Pengukuhan Guru Besar  
Universitas Gadjah Mada  
pada Tanggal 28 Desember 2023**

**oleh:**

**Prof. Dr. dr. Lucia Kris Dinarti SpPD (KKV), SpJP (K)**

Selamat siang, salam sehat dan sejahtera untuk kita semua

Yang saya hormati,

Ketua, Sekretaris, dan anggota Majelis Wali Amanat Universitas Gadjah Mada.

Rektor dan para–Wakil Rektor Universitas Gadjah Mada.

Ketua, Sekretaris, dan Anggota Senat Akademik Universitas Gadjah Mada.

Ketua, Sekretaris, dan Anggota Dewan Guru Besar Universitas Gadjah Mada.

Dekan dan para–Wakil Dekan Fakultas Kedokteran, Kesehatan Masyarakat, dan Keperawatan, Universitas Gadjah Mada.

Ketua, Sekretaris, dan Anggota Senat Fakultas Kedokteran, Kesehatan Masyarakat, dan Keperawatan, Universitas Gadjah Mada.

Direktur Utama dan jajaran Direksi RSUP Dr Sardjito Yogyakarta,

Ketua, dan Sekretaris Departemen di lingkungan Fakultas Kedokteran, Kesehatan Masyarakat, dan Keperawatan, Universitas Gadjah Mada.

Segenap sivitas akademika Universitas Gadjah Mada.

Para tamu undangan, para dosen, teman sejawat, sanak keluarga, dan hadirin sekalian yang berbahagia.

Puji syukur ke hadirat Tuhan Yang Maha Esa, yang senantiasa melimpahkan rahmat dan karunia bagi kita semua sehingga pada siang hari yang berbahagia ini kita dapat berkumpul bersama, baik luring di Balai Senat maupun daring melalui kanal YouTube, pada Upacara Pengukuhan Guru Besar Universitas Gadjah Mada dalam keadaan sehat walafiat. Perkenankan saya mengucapkan terima kasih yang tidak terhingga kepada Rektor Universitas Gadjah Mada yang telah memberikan kehormatan kepada saya untuk menyampaikan pidato pengukuhan sebagai Guru Besar dalam bidang Ilmu Kardiologi dan Kedokteran Vaskuler yang berjudul:

**Pulmonary Arterial Hypertension Sebagai Komplikasi Penyakit Jantung Bawaan:  
Tatalaksana Komprehensif Dari Prevensi Hingga Rehabilitasi**

### *Hadirin yang saya muliakan*

Penyakit tidak menular (PTM) merupakan penyakit kronis yang tidak ditularkan dari manusia ke manusia. Beberapa penyakit yang digolongkan sebagai PTM di antaranya adalah penyakit jantung, stroke, kanker, diabetes, dan Penyakit Paru Obstruktif Kronis (PPOK) (Kemenkes RI, 2013). Pencegahan PTM merupakan salah satu program prioritas pemerintah Indonesia. Diantara PTM tersebut, penyakit jantung mempunyai prevalensi yang cukup tinggi, yaitu 2-3.5 % pada kelompok usia 65-74 tahun (Kemenkes RI, 2013). Hingga saat ini penyakit jantung merupakan penyebab kematian dan kesakitan nomor satu di dunia. Lebih dari 17 juta orang meninggal disebabkan karena penyakit jantung pada tahun 2008. Lebih dari 3 juta kematian ini terjadi sebelum usia 60 tahun (WHO, 2011).

Penyakit jantung dapat dikategorikan dalam penyakit jantung dapatan dan penyakit jantung bawaan. Penyakit jantung dapatan merupakan penyakit jantung yang terjadi karena paparan faktor lingkungan dan gaya hidup yang terjadi setelah lahir, misalnya penyakit jantung koroner, penyakit jantung katup, dan gagal jantung. Penyakit jantung bawaan merupakan penyakit jantung yang terjadi akibat abnormalitas perkembangan jantung saat masih dalam janin dan berlanjut hingga setelah lahir.

Penyakit jantung bawaan (PJB) merupakan defek kongenital atau bawaan yang menjadi salah satu penyebab kematian utama pada tahun pertama kehidupan (Bernier *et al.*, 2010). PJB disebabkan karena abnormalitas perkembangan jantung pada saat embriogenesis serta sebagian diketahui disebabkan karena defek genetik (Pierpont *et al.*, 2007). Terdapat tiga PJB yang paling sering ditemukan yaitu *Ventrikel Septal Defect* (VSD) sebesar 30,9%, *Atrial Septal Defect* (ASD) sebesar 9,8%, dan *Patent Ductus Arteriosus* (PDA) sebesar 9,7% dari keseluruhan PJB (Bernier *et al.*, 2010). Di negara maju, ketiga PJB tersebut telah terdeteksi sejak janin dan masa kanak-kanak, sehingga penanganan secara tuntas dapat dilakukan yaitu berupa tindakan operatif atau intervensi non operatif untuk menutup defek.

Insidensi PJB meningkat seiring dengan peningkatan umur. Angka insidensi PJB saat kelahiran adalah 3,3 per 1000 kelahiran. Setelah 1 bulan dipantau angka insidensi ini meningkat menjadi 5,2 per 1000 dan angka insidensi ini meningkat saat evaluasi 6 bulan menjadi 7,3 per 1000. Dan saat evaluasi terakhir yakni pada 60-71 bulan kemudian, angka insidensi meningkat menjadi 9,1 per 1000 kelahiran. Adanya peningkatan angka kejadian ini disebabkan proses diagnosis yang pada beberapa kasus tidak mudah, sehingga penemuan kasus terjadi lebih lambat. Hasil ini menunjukkan bahwa saat akan melihat angka prevalensi, sangat penting untuk mengetahui usia dari pasien (Hoffman and Christianson, 1978). *Atrial Septal Defect* merupakan suatu kelainan jantung bawaan yang ditandai dengan adanya lubang pada septum interatrial sehingga terjadi *shunt* antara atrium kanan dengan atrium kiri (Geva *et al.*, 2014). Sebagian besar anak yang lahir dengan kelainan ASD memiliki gejala yang minimal, bahkan asimtomatik, sehingga banyak yang tidak terdiagnosis hingga dewasa. Hal ini menyebabkan ASD menjadi penyakit jantung kongenital terbanyak yang dijumpai pada usia dewasa (Baumgartner *et al.*, 2021).

Penyakit Jantung Bawaan yang belum dikoreksi akan menyebabkan sirkulasi berlebih pada paru-paru dan peningkatan beban volume jantung kanan. Peningkatan tekanan dan resistensi pembuluh darah paru-paru akibat perubahan histopatologi arteri

pulmonal menyebabkan terjadinya *Pulmonary Arterial Hypertension (PAH)* yang lama kelamaan dapat mengubah arah *shunt* dari kiri kekanan menjadi dari kanan ke kiri, yang disebut Sindrom Eisenmenger. Hal ini dapat mengakibatkan penurunan kapasitas fungsional, sianosis, aritmia, stroke, serta kematian pada usia dewasa (Gelernter-Yaniv and Lorber, 2007; Salehian *et al.*, 2005). Insidensi PAH pada pasien ASD dewasa adalah 15-19%, dan secara perjalanan alamiah akan terjadi pada usia dekade 5 apabila tidak dilakukan penutupan defek. Sementara itu, prevalensi Sindrom Eisenmenger pada pasien dengan PJB bervariasi antara 2-6% menurut beberapa registri yang telah ada sebelumnya (Duffels *et al.*, 2007; Engelfriet *et al.*, 2007; Gabriels *et al.*, 2014; Geva *et al.*, 2014). Penemuan kasus yang terlambat ini menimbulkan masalah kesehatan yaitu tingginya biaya yang harus dikeluarkan untuk pengobatan dan penurunan kualitas hidup dan produktivitas dari pasien.

Dalam kesempatan kali ini, izinkanlah saya memaparkan tentang PAH sebagai komplikasi penyakit jantung bawaan beserta upaya tatalaksana komprehensif mulai dari preventi, promosi, kurasi, sampai dengan rehabilitasi.

## **Apakah *Pulmonary Hypertension* (PH)?**

*Hadirin yang terhormat,*

*Pulmonary Hypertension* (PH) merupakan suatu peningkatan tekanan dalam sirkulasi pulmonal yang disebabkan oleh proses remodeling dan inflamasi vaskuler pulmonal. Tahun 2018 *World Symposium on Pulmonary Hypertension* (WSPH) melakukan perbaruan setiap 5 tahun tentang klasifikasi, diagnosis dan tata laksana PH (Sarah *et al.*, 2021). Sesuai pedoman *European Society of Cardiology* (ESC)/ *European Respiratory Society* (ERS) tahun 2015, *Pulmonary Hypertension* adalah peningkatan mPAP >25 mmHg saat istirahat. Kovacs *et al* melakukan systematic review dan meta-analysis pada 1187 sukarelawan sehat dari 47 studi di 13 negara yang dilakukan kateterisasi jantung kanan dan menunjukkan bahwa tekanan arteri rata-rata arteri pulmonal adalah  $14,0 \pm 3,3$  mmHg saat istirahat, pasien dengan mPAP 21-24 mmHg disebutkan memiliki risiko yang tinggi dengan luaran yang buruk jika tidak dievaluasi sehingga terdapat evaluasi terhadap batas *Pulmonary Hypertension* (Kovacs *et al.*, 2009). Sesuai 6<sup>th</sup> WSPH 2018, *Pulmonary Hypertension* adalah peningkatan mPAP >20 mmHg saat istirahat dari pengukuran langsung dengan kateterisasi jantung kanan (Simonneau *et al.*, 2019) dan definisi baru ini dicantumkan dalam ***ESC/ERS Guidelines on Diagnosis and Management of Pulmonary Hypertension*** 2022 (Humbert *et al.*, 2022).

*Pulmonary Hypertension* diklasifikasikan berdasarkan parameter hemodinamik yang dinilai dengan *Pulmonary Artery Wedge Pressure* (PAWP) dan *Pulmonary Vascular Resistance* (PVR) yang didapatkan dari kateterisasi jantung kanan. Berdasarkan parameter hemodinamik, klasifikasi PH terbagi menjadi 4 yaitu: PH prekapiler, postkapiler dan kombinasi PH pre dan post kapiler serta PH latihan (Humbert *et al.*, 2022).

*Pulmonary Hypertension* juga diklasifikasikan menjadi 5 golongan menurut *ERS/ESC Guidelines On Diagnosis and Management of Pulmonary Hypertension* 2022 berdasarkan dengan etiologinya. Hipertensi Paru grup I atau yang disebut dengan *Pulmonary Arterial Hypertension* (PAH), grup 2 adalah Hipertensi karena masalah di jantung kiri, grup 3 adalah Hipertensi Paru akibat Penyakit Paru, grup 4 adalah PH karena Penyakit Obstruktif Paru dan grup 5 Merupakan PH dengan mekanisme yang belum diketahui. Berdasarkan klasifikasi tersebut, PH grup I yang disebut juga dengan *Pulmonary Arterial Hypertension* (PAH) mencakup berbagai macam penyakit, dikarenakan group penyakit tersebut mempunyai gambaran histopatologi yang kurang lebih sama. Salah satu penyakit yang dikaitkan dengan PAH adalah penyakit jantung bawaan (Humbert *et al.*, 2022).

## **Bagaimana prevalensi PAH di Indonesia?**

*Hadirin sekalian yang kami muliakan,*

Sampai saat ini di Indonesia belum mempunyai data prevalensi maupun insidensi PH maupun PAH yang dilaporkan dengan baik. Prevalensi dan insidensi PAH terbanyak di Indonesia adalah akibat PJB pada dewasa. Insidensi PAH dengan usia rerata saat terdiagnosis yaitu 50-65 tahun. Sebagian besar pasien PAH berjenis kelamin perempuan yaitu 60-80% (Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskular Indonesia, 2021). Registri *COngenital HeARt Disease in adult and Pulmonary Hypertension* (COHARD-PH) adalah registri PH-PJB pertama di Indonesia. Registri tersebut telah mendata 1012 pasien sejak Juli

2012 hingga Juli 2019, dengan mayoritas pasien adalah wanita dewasa muda (18-40 th), dengan mayoritas PJB adalah ASD sekundum (73,4%). Sebagian besar pasien (77,1%) telah berkembang menjadi PH dan kemudian menjadi sindrom Eisenmenger pada 18,7% pasien. Berdasarkan hasil kateterisasi jantung kanan, 66,9% pasien tersebut telah berkembang menjadi PAH (Dinarti *et al.*, 2020b).

Secara patofisiologi, PH adalah penyakit yang ditandai dengan vasokonstriksi dan hipertrofi sel otot polos vaskular di arteri pulmonalis, yang mengakibatkan berkurangnya area vaskular dan area perfusi total. Curah jantung dipertahankan dengan hipertrofi dan dilatasi ventrikel kanan, serta peningkatan tekanan arteri pulmonal. Hipertrofi dan dilatasi jantung kanan kemudian menyebabkan gagal jantung kanan dan akhirnya kematian (Humbert *et al.*, 2022).

*Pulmonary Arterial Hypertension* (PAH), mempunyai gejala yang tidak spesifik karena terkait disfungsi ventrikel kanan yang berkembang menjadi vaskulopati pulmonal yang progresif. Oleh karena itu, terapi spesifik PAH saat ini terutama bertujuan untuk melebarkan arteri pulmonalis, mengurangi proliferasi otot polos dan hipertrofi di pembuluh arteri pulmonalis. Tiga jalur utama yang terlibat dalam proses ini adalah jalur prostaglandin, jalur endotelin, dan jalur oksida nitrat, masing-masing ditarget secara berurutan menggunakan *inhibitor prostaglandin, endothelin receptor antagonists* (ERA), dan PDE-5 (Humbert *et al.*, 2022).

*Pulmonary Arterial Hypertension* dengan PJB berkembang sebagai konsekuensi dari *shunt* sistemik ke pulmonal, intrakardial atau ekstrakardial yang menyebabkan kelebihan volume dan/atau tekanan sirkulasi pulmonal serta remodeling vaskular pulmonal yang berlangsung terus menerus. Pada awal proses ini, *remodeling* vaskular pulmonal dapat distabilkan atau diperbaiki jika lesi *shunt* ditutup, baik melalui intervensi bedah atau perkutan. Jika *shunt* tidak ditangani, perubahan vaskular pulmonal yang merugikan ini dapat menjadi ireversibel. *Pulmonary Arterial Hypertension* dengan PJB biasanya berkembang dan dapat menyebabkan peningkatan resistensi arteri pulmonalis yang melebihi resistensi sistemik dan menghasilkan *shunt* pulmonal ke-sistemik (kanan-ke-kiri) dengan hipoksemia dan sianosis sentral (sindrom Eisenmenger) (Goldstein and Krasuski, 2022).

Proses patologis yang mendasari perkembangan PAH-PJB mirip dengan yang diamati pada bentuk lain dari PAH. Kelebihan volume dan tekanan persisten dari sistem vaskular paru menyebabkan peningkatan tegangan geser dan kerusakan endotel arteri. Kerusakan endotel berhubungan dengan degenerasi matriks ekstraseluler dan pelepasan mediator vasoaktif, seperti faktor pertumbuhan fibroblast (FGF), angiopoietin-1, dan TGF- $\beta$ . Ketika proses patologis ini berlangsung, faktor pertumbuhan ini menginduksi hipertrofi dan proliferasi otot polos. Disfungsi endotel juga menyebabkan agregasi dan aktivasi trombosit, pelepasan sitokin dan aktivasi kaskade inflamasi lokal, serta ketidak seimbangan mediator vasoaktif yang mendukung vasokonstriksi. *Pulmonary Arterial Hypertension* yang berlangsung lama selanjutnya akan menyebabkan fibrosis arteri pulmonalis yang mengakibatkan penurunan diameter arteri pulmonalis dan peningkatan lebih lanjut tekanan arteri pulmonalis dan PVR dari waktu ke waktu (Brida *et al.*, 2020).

## **Diagnosis Pulmonary Arterial Hypertension**

*Hadirin sekalian yang kami muliakan,*

Diagnosis PAH terkait PJB dimulai dengan anamnesis, pemeriksaan fisik, pemeriksaan penunjang seperti rekam jantung, rontgen thorax, maupun ekokardiografi. Ekokardiografi transtorakal merupakan pemeriksaan penunjang non invasif pilihan ketika dugaan adanya suatu PH. Pemeriksaan ekokardiografi pada PH terutama digunakan untuk menilai disfungsi dan *overload* ventrikel kanan. Selain itu, pemeriksaan ekokardiografi juga memberikan informasi mengenai morfologi ventrikel kanan dan kiri, ada tidak nya defek pada inter atrium, inter ventrikel maupun gangguan katup jantung. Oleh karena itu, dari ekokardiografi dapat dibedakan penyebab PH yaitu oleh karena problem gagal jantung kiri, penyakit paru, penyakit paru obstruktif dan lain2 penyakit meskipun masih diperlukan tambahan pemeriksaan penunjang lain utuk memastikan diagnosis penyakit2 tersebut. Untuk mendiagnosis PH, tidak cukup dengan ekokardiografi tetapi tetap diperlukan pemeriksaan lanjutan yaitu kateterisasi jantung kanan (Galderisi *et al.*, 2017; Lang *et al.*, 2015).

Evaluasi ekokardiografi komprehensif diperlukan jika dicurigai adanya suatu PH. Pada mulanya dilakukan dengan mengukur *Pulmonary Arteri Systolic Pressure* (PASP) dan tanda kecurigaan PH lainnya. Studi yang dilakukan Augustine *et al* menunjukkan korelasi yang baik di seluruh populasi pasien tetapi nilai presisi sedang dari nilai PASP absolut yang dihitung dari *tricuspid regurgitant velocity* (TRV), sehingga ketika mendiagnosis pasien dengan dugaan PH, informasi yang diperoleh dari ekokardiografi hanya dapat menilai kemungkinan atau probabilitas PH dan bukan merupakan diagnosis definitif (Augustine *et al.*, 2018).

Probabilitas PH dibagi menjadi 3 kategori. Probabilitas tinggi apabila  $TRV \geq 3.4\text{m/s}$ , sedang bila  $2,9-3,4\text{m/s}$  dan rendah apabila  $TRV \leq 2,8\text{ m/s}$  (Humbert *et al.*, 2022). Nilai sensitivitas dan spesifisitas ekokardiografi untuk mendiagnosis PH adalah 83% (95% CI 73-90) dan 72% (95% CI 53-85; n-12) (Janda *et al.*, 2011).

Kateterisasi jantung kanan memainkan peran utama dalam mengidentifikasi gangguan PH dan diperlukan untuk mendiagnosis PAH secara definitif yang dikaitkan dengan komplikasi yang rendah. Kateterisasi jantung kanan dapat digunakan untuk mengukur parameter hemodinamik, melakukan uji vasoreaktivitas sirkulasi pulmonal dan menilai respons terhadap terapi serta memberikan nilai prognostik, sehingga memandu pengambilan keputusan klinis dan intervensi terapeutik (Rosenkranz *et al.*, 2016).

## **Pulmonary Arterial Hypertension akibat Penyakit Jantung Bawaan**

*Hadirin yang saya muliakan,*

Sejak tahun 2012, telah dilakukan suatu Registri Penyakit Jantung Bawaan dan PH pada pasien usia dewasa yang kami beri nama Registry COHARD PH oleh Tim Cohard PH terdiri dari Lucia Kris Dinarti, Dyah Wulan Anggrahini dan Anggoro Budi Hartopo di Fakultas Kedokteran UGM dan RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta. Hingga November 2023 ini, telah terdaftar 2171 orang pasien dewasa yang menderita PJB. Mayoritas PJB adalah ASD diikuti *Ventricel Septal Defect* (VSD) dan *Patent Ductus Arteriosus* (PDA) dan serta PH Primer (6%), 70% diantaranya sudah mengalami PAH ringan hingga berat bahkan Sindrom Eisenmenger pada usia yang relatif muda (COHARD PH team, data belum dipublikasikan).

Dari registry tersebut menunjukkan bahwa mayoritas adalah perempuan (76%) dan 72% nya adalah datang pada usia mampu hamil (72%). Tim Cohard PH juga mengumpulkan data kehamilan dengan penyakit jantung di RSUP Dr Sardjito Yogyakarta dimana dalam 5 tahun terakhir ternyata PJB menyumbang 53% dari seluruh penyakit jantung pada kehamilan. Data ini menyokong fakta bahwa saat ini penyakit jantung berperan sebagai penyebab kesakitan dan kematian ibu hamil. Data di RSUP Dr Sardjito tersebut menunjukkan bahwa ibu hamil dengan PJB mayoritas adalah ASD yang sebagian besar sudah mengalami PH.

Penelitian yang dilakukan oleh Hartopo *et al* 2019 dalam kurun waktu 5 th (2012-2017) pada ibu hamil dengan PJB menunjukkan bahwa angka kematian ibu sebesar 10,7% dan ternyata beratnya derajat PH dan fungsi ventrikel kanan yang menurun berhubungan dengan kematian ibu hamil dengan PJB yang belum/tidak dikoreksi (Hartopo *et al.*, 2019).

Penyakit Jantung Bawaan yang tidak dikoreksi dapat menyebabkan over sirkulasi pada paru-paru. Peningkatan tekanan dan resistensi pembuluh darah paru-paru akibat perubahan histopatologi arteri pulmonal menyebabkan terjadinya PAH yang dapat mengubah arah aliran shunt dari kanan ke kiri, yang disebut Sindrom Eisenmenger, yang dapat mengakibatkan penurunan kapasitas fungsional, sianosis, aritmia, stroke, serta kematian pada usia dewasa (Gelernter-Yaniv and Lorber, 2007; Salehian *et al.*, 2005). Insidens PAH pada pasien ASD dewasa adalah 15-19%, dan secara perjalanan alamiah akan terjadi pada usia dekade 5 apabila tidak dilakukan penutupan defek. PAH menyebabkan kelainan pada pembuluh darah paru-paru di berbagai lapisan, mulai lapisan dalam, tengah dan luar. Pada beberapa kasus yang berat, dapat terjadi obstruksi pada pembuluh darah paru dan bersifat *irreversibel* (Krisdinarti *et al.*, 2016).

## **Diperlukan deteksi dini PJB sebagai upaya pencegahan komplikasi PH di Indonesia**

*Hadirin sekalian,*

Salah satu penyebab tingginya prevalensi PAH pada penderita PJB adalah tidak adanya sistem deteksi dini di Indonesia yang diterapkan pada anak-anak sehingga sebagian besar anak dengan keluhan ringan, tidak terdiagnosis dengan tepat. Sampai saat ini, deteksi dini kesehatan pada anak-anak tidak secara spesifik mendeteksi kelainan bawaan pada jantung. Di negara maju, Jepang misalnya, deteksi dini untuk PJB telah dilakukan secara berjenjang mulai dari masa janin, bayi, anak-anak dan usia sekolah. Dengan melakukan metode deteksi dini berjenjang tersebut, PJB dapat diketahui sejak dini sebelum muncul manifestasi klinis yang lebih berat, sehingga dapat dilakukan tindakan penutupan. Di negara Jepang, keberhasilan deteksi dini berjenjang tersebut menurunkan secara drastis angka kejadian PJB pada usia dewasa (Sumitomo *et al.*, 2018). Skrining PJB pada neonatus dan anak sekolah juga sudah dilakukan di beberapa negara seperti Thailand, Taiwan, Shanghai, China, Nigeria dan India dengan metode yang berbeda beda seperti auskultasi, EKG dan juga echocardiografi (Cholkraisuwat *et al.*, 2013; Hu *et al.*, 2017; Kumari *et al.*, 2013; Otaigbe and Tabansi, 2014; Yu *et al.*, 2009).

Mulai tahun 2015, adalah awal mula tim Cohard PH UGM melakukan skrining/deteksi dini penyakit jantung bawaan pada 200 anak SD kelas 4 di kota Yogyakarta dengan metode elektrokardiografi 12 sadapan. Pelaksanaan di lapangan menunjukkan bahwa



skrining dengan metode elektrokardiografi 12 sadapan ini dapat diterima oleh anak-anak dan orang tua siswa serta merupakan metode yang mudah untuk dilakukan. Pada tahun 2018 dan 2019, setelah melalui beberapa koordinasi dengan Pemerintah Daerah DIY dan Dinas terkait (dinas kesehatan dan dinas pendidikan), tim penelitian kami melakukan skrining sebanyak 6116 anak SD kelas 1 dengan metode elektrokardiografi 12 sadapan yang terintegrasi dengan program skrining tahunan dinas kesehatan / puskesmas setempat. Pelaksanaan skrining tersebut melibatkan satu wilayah kotamadya (Yogyakarta) dan empat kabupaten (Bantul, Sleman, Kulonprogo dan Gunungkidul) di Daerah Istimewa Yogyakarta. Selama pelaksanaan di lapangan, tim Cohard PH bekerja sama dengan Dinas Kesehatan, Puji Syukur berjalan dengan baik, diterima anak SD kelas 1 dan dapat terintegrasi dengan program skrining rutin Dinas Kesehatan/Puskesmas. Skrining PJB pada anak sekolah dengan metode EKG 12 sadapan tersebut dapat mendeteksi PJB pada anak yang tidak bergejala (Dinarti *et al.*, 2023; Murni *et al.*, 2023)

Banyaknya penderita PJB pada usia dewasa di Yogyakarta pada khususnya dan Indonesia pada umumnya menunjukkan kurangnya deteksi dini/skrining atau diagnosis pada saat awal masa kanak-kanak bahkan pada bayi. Saat ini deteksi PJB kritis pada bayi baru lahir dengan menggunakan metode *pulse oxymetry* sudah mulai dilaksanakan dan sudah diadopsi oleh Kementerian Kesehatan menjadi program Nasional (Murni *et al.*, 2022).

Penderita PJB yang baru ditemukan pada usia dewasa umumnya sudah menunjukkan gejala dan tanda komplikasi yang tersering adalah PAH, gagal jantung dan sindrom Eisenmenger. Penderita PJB yang mengalami komplikasi ini mempunyai angka kesakitan dan angka kematian yang tinggi, dan karena sebagian besar terjadi pada usia dewasa muda yang merupakan usia produktif, maka kualitas hidup dan produktivitas akan menurun. Selain itu, beban pemerintah untuk menyediakan obat-obatan juga tinggi mengingat obat-obatan untuk komplikasi akibat PJB ini sangatlah mahal dan jangka lama. Padahal, penemuan kasus secara dini melalui skrining/deteksi dini dapat mengoreksi PJB sampai tuntas dan tidak memerlukan pengobatan jangka lama yang mahal.

Untuk mengurangi angka prevalensi PJB pada usia dewasa, maka tindakan preventif berupa penemuan awal penderita PJB sejak masa kanak-kanak perlu dilakukan melalui program skrining/deteksi dini yang sederhana, aplikatif (dapat diterima oleh anak-anak, keluarga dan masyarakat), dan efektif. Pada masa kanak-kanak belum muncul adanya gejala dan tanda yang khas, namun dengan metode pemeriksaan jantung yang sederhana namun teliti, PJB dapat dideteksi dan ditindak lanjuti dengan penanganan secara korektif sehingga tidak menimbulkan komplikasi di masa dewasa. Sampai saat ini, skrining/deteksi dini PJB belum menjadi program deteksi dini rutin pada masa kanak-kanak yang dilakukan di Indonesia karena belum adanya metode yang sederhana, aplikatif dan efektif.

Pada tahun 2021 setelah melalui studi pendahuluan tentang deteksi dini PJB pada anak sekolah, usulan dan diskusi panjang dengan pemangku kebijakan di Propinsi DIY, dikeluarkanlah **Peraturan Gubernur DIY no 103 tahun 2021 Tentang Rencana Aksi Daerah Gerakan Masyarakat Hidup Sehat BAB III Pasal 6 ayat 4** tentang Peningkatan Pencegahan Penyakit dan deteksi dini penyakit butir e. mendorong penemuan faktor risiko Penyakit Jantung Bawaan pada anak yang kemudian diuraikan dalam Rencana Aksi Daerah dimana mulai tahun 2021 secara bertahap akan dilakukan Skrining PJB pada anak yang diintegrasikan dengan Kegiatan penjangkaran kesehatan pada anak sekolah yang sudah rutin

dilakukan setiap tahun. Demikian juga Skrining PJB Kritis juga sudah diinisiasi dan sudah menjadi program Nasional oleh Kementerian Kesehatan (Murni *et al.*, 2022)

## **Tata laksana PAH akibat PJB dan Rehabilitasi Jantung**

*Hadirin yang terhormat,*

Terapi untuk pasien PAH telah berkembang secara progresif dalam dekade terakhir dan terbukti efektif. Farmakoterapi umumnya digunakan dalam pengelolaan penyakit jantung bawaan PH, dan studi hemodinamik yang menunjukkan peningkatan resistensi arteri pulmonalis biasanya dilakukan sebelum inisiasi. Terapi memerlukan diagnosis morfologi dan fungsional yang tepat.

Tujuan terapi adalah untuk meningkatkan hemodinamik dan kualitas hidup. Terapi dapat dipertimbangkan dalam konteks paradigma pengobatan spesifik yaitu mengobati setelah perbaikan (*treat and repair*), mengobati untuk menutup (*treat to repair*), yang berarti menurunkan PVR untuk memfasilitasi perbaikan yang aman, mengobati setelah perbaikan (*treat after closure*), meningkatkan kualitas hidup pada pasien dengan ES, atau lebih lanjut menurunkan tekanan arteri pulmonalis dan PVR pada pasien dengan penyakit pembuluh darah PH dan sirkulasi Fontan untuk meningkatkan aliran arteri pulmonalis ke depan (Jone *et al.*, 2023).

Untuk terapi PAH yang ditargetkan, ada 3 kelas obat yang tersedia: (1) penghambat fosfodiesterase-5, (2) antagonis reseptor endotel (ERA), dan (3) prostasiklin.

### **(1) Phosphodiesterase type-5 inhibitors (PDE-5 Inhibitor)**

Inhibisi dari enzim phosphodiesterase type 5 yang dapat mendegradasi cyclic guanosine monophosphate (cGMP) menyebabkan vasodilatasi melalui jalur NO/cGMP. Selain vasodilator, agen PDE-5i juga memiliki efek antiproliferatif. Sildenafil adalah sediaan oral aktif yang bersifat poten dan selektif dari PDE-5i. Dari penelitian RCT besar sebelumnya adalah *Sildenafil Use in Pulmonary Arterial Hypertension (SUPER) 1* yang membandingkan antara plasebo dan sildenafil (20, 40, atau 80 mg) oral 3 kali sehari untuk 12 minggu dan *SUPER 2* yang merupakan penelitian *SUPER 1* hingga dosis sildenafil menjadi 80 mg tiga kali sehari selama tiga tahun, sildenafil terbukti meningkatkan kapasitas latihan serta perbaikan gejala dan hemodinamik pada pasien PAH (Iversen, 2010; Singh, 2006). Dosis sildenafil untuk PAH yang direkomendasikan adalah 20 mg tiga kali sehari. Efek samping yang sering muncul terutama terkait vasodilatasi, antara lain nyeri kepala, flushing, dan epistaksis. Obat2 golongan ini adalah Sildenafil dan Tadalafil (Humbert *et al.*, 2022).

### **(2) Endothelin receptor antagonists (ERA)**

Endotelin-1 dapat berefek sebagai vasokonstriktor dan mitogenik melalui ikatan dengan reseptor endotelin tipe A dan B pada sel otot polos vaskular paru. Penghambatan baik selektif pada reseptor endotelin tipe A atau non selektif pada tipe dan B memiliki efektivitas yang sama pada pasien PAH (Humbert *et al.*, 2022). Ambrisentan adalah salah satu ERA yang berikatan selektif dengan reseptor endotelin tipe A. Suatu studi pendahuluan dan dua randomized control trial (RCT) besar telah menunjukkan respon yang baik terhadap gejala, kapasitas latihan, hemodinamik, dan hingga perbaikan klinis

pada pasien dengan PAH-I dan PAH terkait CTD dan infeksi HIV. Bosentan dapat berikatan pada kedua tipe reseptor endotelin. Penelitian sebelumnya mengenai efek terapi untuk PAH (idiopatik, CTD dan sindrom Eisenmenger) menunjukkan perbaikan pada kemampuan latihan, kapasitas fungsional, variabel hemodinamik, ekokardiografi dan doppler, serta waktu hingga perburukan klinis pada pasien dengan PAH. Macitentan juga memiliki efek dual-ERA (berikatan dengan reseptor endotelin tipe A dan B) yang dilaporkan lebih jarang menyebabkan efek samping dan memiliki kemanjuran yang baik (Humbert *et al.*, 2022).

### (3) Prostatiklin dan antagonis reseptor prostatiklin

Prostatiklin diproduksi oleh endotel dan merupakan vasodilator yang poten. Senyawa ini juga merupakan inhibitor agregasi platelet yang poten selain memiliki efek sitoprotektif dan anti-proliferatif. Beraprost merupakan analog prostatiklin pertama yang tersedia secara oral. Penelitian RCT menunjukkan peningkatan kapasitas latihan meskipun tanpa perbaikan hemodinamik maupun keuntungan jangka panjang. Efek samping paling umum yaitu nyeri kepala, flushing, nyeri rahang, dan diare. Beraprost tersedia di Indonesia dalam bentuk natrium beraprost dengan sediaan tablet 20 mcg dengan dosis 60-180 mcg/hari, terbagi 3 kali per hari (Barst *et al.*, 2003). Iloprost merupakan analog prostatiklin yang tersedia dalam bentuk intravena, oral, dan inhalasi. Sebuah RCT dari iloprost inhalasi menunjukkan hasil yang baik pada pasien dengan PAH dan CTEPH dengan dosis 6-9 kali pemberian sehari, 2.5-5 µg/inhalasi, median 30 µg/hari. Iloprost di Indonesia tersedia dalam sediaan cairan inhalasi 10 µg/ml (per ampul 2 ml) (Olschewski *et al.*, 2002). Iloprost dilaporkan dapat memperbaiki kapasitas Latihan dan perbaikan gejala, PVR dan gejala klinis dibandingkan dengan kelompok kontrol. Obat lain yang masuk dalam golongan ini adalah Epoprostenol Iv, Treprostinil oral, Selexipag oral, dan Riociguat (Humbert *et al.*, 2022).

Pada penelitian yang melibatkan 44 pasien dengan ASD yang belum dikoreksi yang sudah mengalami PH, ternyata terjadi peningkatan kadar Endothelin 1 yang merupakan vasokonstriktor yang kuat yang berkorelasi dengan makin beratnya derajat PH, sedangkan pada pasien dengan PH ringan dan sedang Nitric Oxide maupun Prostacyclin mengalami peningkatan terlebih dahulu tetapi kemudian mengalami penurunan pada PH derajat berat. Hal ini kemungkinan merupakan respon fisiologis dari arteri pulmonal sebagai respon terhadap peningkatan aliran akibat adanya defek tersebut tetapi kemudian terjadi penurunan ekspresi manakala sudah terjadi penyakit vaskuler paru (Dinarti *et al.*, 2020a).

Saat ini di dunia terdapat 15 obat yang dapat dipakai untuk terapi PAH. Namun, hanya 4 obat dari golongan di atas yang tersedia di Indonesia itupun belum semuanya masuk dalam Formularium Nasional sehingga tidak semua obat dapat diberikan untuk pasien-pasien PAH yang mayoritas adalah peserta asuransi Jaminan Kesehatan Nasional (JKN). Salah satu obat PAH yang saat ini tersedia untuk pasien JKN adalah Sildenafil 20 mg. Masuknya obat ini dalam Formularium Nasional setelah melalui proses panjang selama 7 th dimulai dari penelitian dan kajian melalui *Health Technology Assessment* (HTA) yang menunjukkan keunggulan obat ini dibanding obat lain (Lilyasari *et al.*, 2019). Pemberian obat sildenafil pada pasien PAH karena PJB telah diteliti dan menunjukkan peningkatan kualitas hidup dalam uji coba selama 12 minggu (Hidayati *et al.*, 2020). Obat lain yang sudah

tersedia di Indonesia tetapi belum masuk dalam jajaran obat untuk pasien JKN adalah obat dari Golongan ERA yaitu Macicentan. Dalam ESC /ERS Guidelines PH obat ini masuk dalam klas rekomendasi IA, artinya obat yang secara penelitian mempunyai efektifitas yang besar dengan efek samping yang minimal. Diperlukan usaha yang besar dan meyakinkan terhadap pemangku kepentingan (Pemerintah Pusat, BPJS) agar obat ini dapat dimasukkan sebagai obat target untuk PAH untuk pasien dengan jaminan JKN dan asuransi yang lain.

Rehabilitasi jantung merupakan bagian yang tidak kalah penting dalam tata laksana pasien dengan PAH. Pada sebuah studi uji klinis pada 20 subyek dengan PAH karena PJB menunjukkan bahwa penambahan latihan fisik kombinasi di RS dan di rumah yang tersupervisi selama 12 minggu meningkatkan kapasitas latihan dan kualitas hidup pasien (Rakhmawati *et al.*, 2019).

## **Kedokteran Presisi dan Penelitian Genetik pada PAH**

*Hadirin yang saya muliakan,*

Kementrian kesehatan melalui **HK.01.07/MENKES/1141/2022** mengenai “penyelenggaraan *biomedical genome-based science initiative for precision medicines* dan pengembangan pelayanan kesehatan berbasis genomika untuk penyakit tertentu” telah menetapkan RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta sebagai *Hub* di bidang penyakit langka termasuk PAH. Kedokteran Presisi merupakan sebuah strategi yang memfokuskan perbedaan individu pada level molekuler, profiling panomics. Peran genetic dan epigenetic pada PAH menjadi fokus penelitian ini. Beberapa micro RNA seperti miRNA -29, miRNA -124, miRNA -140 dan miRNA-204 diduga mempunyai hubungan dengan kejadian PH (Santos-Ferreira *et al.*, 2020). Beberapa hasil penelitian melaporkan bahwa circRNAs dapat mengatur ekspresi gen dengan menekan aktivitas microRNA (*miRNA sponges*), memodulasi *parental gene*, mengatur proses *splicing gen*, serta dapat ditranslasikan untuk menghasilkan protein (Chen, 2016; Sharma *et al.*, 2021). Bukti terbaru melaporkan adanya interaksi yang kompleks antar beragam jenis RNA, termasuk *protein-coding messenger RNAs* dan non-coding RNAs. Adanya aksis pengaturan circRNA-miRNA-mRNA tersebut dikaitkan dengan patogenesis berbagai penyakit, termasuk PAH (Du *et al.*, 2017; Hansen *et al.*, 2013; Tay *et al.*, 2014).

Penelitian genetic pada 97 pasien ASD populasi Asia Tenggara dari registry Cohard PH Cohard PH teridentifikasi 3 varian NKX2-5: NM\_004387.4:c.63A>G at exon 1, NM\_004387.4: c.413G>A, dan NM\_004387.4:c.561G>C pada exon 2. Varian pertama umum ditemukan (85,6%) dan benigna, sedang 2 varian lainnya heterogen pada lokus yang sama. Varian ini jarang (3,1%) dan novel. Hal yang menarik adalah bahwa varian ini ditemukan pada ASD familial dengan spectrum aritmia dan PH berat (Rozqie *et al.*, 2022).

## **Peran awam melalui Yayasan Hipertensi Paru Indonesia**

*Hadirin yang kami muliakan,*

Mulai tahun 2012 para penderita PAH dengan berbagai causa seperti PJB, *Systemic Lupus Erytematosus* (SLE), Scleroderma dll dari berbagai kota di Indonesia bergerak untuk membuat perkumpulan beserta keluarganya. Sehingga pada tahun 2014 dibentuklah dan diresmikan Yayasan Hipertensi paru Indonesia (YHPI). Kegiatan dari YHPI ini sangat beragam mulai dari *gathering* antar pasien dan keluarga, saling berbagi cerita, pengalaman

dalam menghadapi penyakit hipertensi paru dan berbagai upaya yang telah dilakukan, diantaranya audiensi ke Pemerintah Pusat (dalam hal ini Kementrian Kesehatan) untuk mendorong pengadaan obat PAH di Indonesia dan masuk kedalam terapi / obat yang bertanggung oleh BPJS. Kemudian kegiatan yang lain adalah mengajak dokter2 di seluruh Indonesia untuk peduli dengan Hipertensi Paru, mengadakan webinar awam, kulwap, dan secara sangat aktif membantu meningkatkan wawasan dan kesadaran masyarakat akan penyakit ini agar jangan datang ke dokter dalam kondisi sudah mengalami komplikasi dan juga mengumpulkan donasi untuk berbagai kegiatan YHPI seperti penyebaran banner, poster dan sebagainya di banyak rumah sakit di Indonesia, serta kemudahan akses obat dengan bekerja sama dengan penyedia obat PH, agar obat PH yang tidak bertanggung oleh BPJS dapat didapatkan dengan harga yang terjangkau.

*Hadirin sekalian,*

Masih banyak hal yang harus kita lakukan dalam menangani PH. Deteksi dini PJB sebagai penyebab terbanyak PAH memerlukan keterlibatan banyak pihak. Peningkatan *awareness* tentang penyakit ini oleh tenaga kesehatan bahkan oleh spesialis Jantung masih harus terus ditingkatkan. Peran dari YPHI yang merupakan kumpulan dari penderita PH sangat besar dalam kontribusinya untuk meningkatkan *awareness* masyarakat, pasien dan keluarganya juga pengadaan obat-obat PH dengan harga yang terjangkau. Adanya Kelompok Kerja Pulmonary Hypertension Dari Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskuler Indonesia (PERKI) yang belum terlalu lama dibentuk dengan berbagai programnya juga meningkatkan *awareness* tentang penyakit ini juga pengembangan ilmu tentang PH. Peran skrining PJB dimulai saat kelahiran, anak usia sekolah, remaja, calon pengantin maupun ibu hamil harus dimulai dari sekarang. DIY sebagai inisiator program skrining PJB ini selayaknya di eskalasikan menjadi program Nasional sehingga komplikasi PH dapat diminimalkan. Ketersediaan obat PAH yang masih sangat terbatas baik macam maupun jumlahnya perlu menjadi perhatian Pemerintah Pusat agar rasa keadilan dalam penanganan penyakit ini dapat terpenuhi. Penelitian tentang PH akan terus ditingkatkan termasuk diantaranya peran genetic dalam kejadian PH akan terus dilakukan.

Akhir kata saya ingin mengucapkan terima kasih yang tak terhingga atas peran dari bapak ibu sekalian yang memungkinkan saya sampai pada tahapan ini.

*Hadirin yang saya muliakan,*

Perkenankanlah pada akhir pidato pengukuhan ini saya memanjatkan puji syukur ke hadirat Yang Maha Kuasa atas limpahan karunia-Nya sehingga saya diamanahi jabatan terhormat sebagai Guru Besar. Mohon doa restunya agar jabatan ini menjadi penyemangat saya untuk terus berkarya dan mengabdikan serta memberikan keberkahan bagi kami, institusi, dan masyarakat luas.

Atas jabatan Guru Besar ini, saya mengucapkan banyak terima kasih kepada seluruh pihak yang telah membantu pencapaian ini. Penghargaan dan terima kasih saya sampaikan kepada Pemerintah Republik Indonesia, dalam hal ini Menteri Pendidikan, Kebudayaan, Riset, dan Teknologi atas kepercayaan yang diberikan kepada saya dengan amanah jabatan

Guru Besar dalam bidang Kardiologi dan Kedokteran Vaskuler di Fakultas Kedokteran, Kesehatan Masyarakat, dan Keperawatan, Universitas Gadjah Mada.

Ucapan terima kasih juga saya sampaikan kepada Rektor UGM, Prof. dr. Ova Emilia, M.Med.Ed., Ph.D., Sp.OG (K), Ketua dan Sekretaris Senat Akademik, serta seluruh anggota Senat Akademik Universitas Gadjah Mada yang telah memberikan saya kesempatan untuk menjadi Guru Besar.

Ucapan terima kasih setulusnya saya ucapkan kepada Ketua Senat FK-KMK UGM, Prof. dr. Tri Wibawa, Ph.D., Sp.MK(K), sekretaris Senat FK-KMK Dr. dr. Satiti Retno Pudjiati, Sp.KK (K), Komisi II beserta seluruh anggota Senat FK-KMK UGM yang telah memberikan saya kesempatan dan persetujuan untuk menjadi Guru Besar.

Ucapan terima kasih juga saya sampaikan kepada Dekan FK- KMK UGM, Prof. dr. Yodi Mahendradhata, M.Sc., Ph.D., FRSPH beserta para Wakil Dekan FK-KMK UGM, dr. Ahmad Hamim Sadewa, Ph.D., Prof. Dr. dr. Hera Nirwati, M.Kes., Sp.MK., Dr. dr. Lina Choridah, Sp.Rad(K), dan Dr. dr. Sudadi, Sp.An., KNA, KAR, yang selalu memberikan dukungan kepada saya sehingga saya dapat sampai ditahap ini.

Terima kasih saya haturkan yang sebesar-besarnya kepada guru2 saya Prof. Dr. dr. Bambang Budi Siswanto, Sp.JP(K), FISHR FAsCC, FAPSC dan Prof. Dr. dr. Djanggan Sargowo, Sp.PD,SPJP(K) FIHA yang telah berkenan memberikan rekomendasi usulan Guru Besar saya.

Terima kasih saya haturkan kepada Direktur Utama RSUP Dr.Sardjito, dr. Eniarti, M.Sc., Sp.KJ., M.M.R. dan direktur - direktur utama sebelumnya, yaitu: dr Sri Endarini MPH, Prof. dr. Budi Mulyono, Sp.PK-K., M.M., dr. Mochammad Syafak Hanung, Sp.A., MPH, Dr. dr. Darwinto, S.H., Sp.B(K) Onk.,dr. Rukmono Siswishanto, Sp.OG(K)., M.Kes., MPH, dan serta jajaran direksi atas kesempatan dan dukungan untuk melakukan pelayanan dan penelitian di RSUP Dr. Sardjito.

Ungkapan terima kasih disertai penghargaan yang setinggi-tingginya saya sampaikan kepada guru-guru saya di SD Kanisius Notoyudan, Yogyakarta; SMP Stella Duce I Yogyakarta; SMANegeri 1 Teladan, Yogyakarta; serta kepada seluruh dosen saya diFakultas Kedokteran UGM yang telah membimbing selama pendidikan dokter.

Ungkapan terima kasih kami haturkan kepada almarhum Prof H.A.H. Asdie SpPD KEMD selaku Kepala Departemen Ilmu Penyakit Dalam FK UGM beserta seluruh staf yang telah membimbing kami selama Pendidikan Spesialis Penyakit dalam di FK UGM.

Ungkapan terima kasih yang sebesar besarnya kami haturkan kepada almarhum dr. Otte J Rachman SpJP(K) selaku Kepala Departemen Kardiologi dan Kedokteran Vaskuler Universitas Indonesia dan Ketua program Studi dr. Hadi Purnomo SpJP(K), dr. Sunarya Surianata SpJP(K) selaku Sekretaris Program Studi, beserta seluruh staf yang memberi kesempatan saya belajar menjadi Spesialis Jantung dan Pembuluh Darah.

Ucapan terima kasih yang sebesar besarnya kami haturkan kepada Prof. Dr. dr. Amiliana M Soesanto SpJP(K) beserta guru guru saya di divisi non invasive Departemen Kardiologi FK UI, dr. Arieska Ann Sunarta SpJP(K), dr. Irawan Sugeng

SpJP) K, Prof. dr. Hamed Oemar SpJP(K), Dr. dr. Lies Dina Liastuti SpJP(K), dr. Ario Suryo Kuncoro SpJP(K) atas kesempatan yang diberikan kepada saya untuk menjadi Konsultan di bidang Echokardiografi.

Ucapan terima kasih kepada Prof. dr. Mohammad Juffrie, Ph.D., Sp.A(K) selaku Kaprodi S3 beserta jajarannya yang memberi kesempatan kepada saya untuk mengambil studi S3 di FK-KMK UGM.

Ucapan terima kasih kami haturkan kepada Ketua Kolegium Ilmu Penyakit Dalam yang telah memberikan kepada saya Sertifikat Kompetensi Dokter Spesialis Penyakit Dalam Subspesialis Kardiovaskular.

Terima kasih yang tak terhingga juga saya ucapkan kepada para pembimbing tesis spesialis Penyakit Dalam FK-KMK UGM alm dr. Suhandiman Kartodarsono SpPD KKV SpJP(K), pembimbing tesis spesialis Kardiologi dan Kedokteran Vaskuler FK UI Dr. dr. Fadilah Supari SpJP(K) dan Prof Dr. dr. Abdus Samik Wahab SpA(K) SpJP(K) dan Prof Dr. dr. Budi Yuli Setianto SpPD-KKV SpJP(K) selaku Promotor dan co Promotor Pendidikan S3 di FK-KMK UGM.

Terima kasih dan penghargaan yang setinggi tingginya saya ucapkan kepada Prof. dr. Sofia Mubarika Haryana, M.Med.Sc., Ph.D. dan Prof. dr. Hari Kusnanto Josef S.U, Dr PH yang telah berkenan tanpa lelah melakukan *review* atas pidato Pengukuhan Guru Besar saya.

Ungkapan terima kasih yang sebesar besarnya kepada Kepala Departemen Kardiologi dan Kedokteran Vaskuler Prof. Dr. dr Budi Yuli Setianto SpPD KKV SpJP(K), Kepala Departemen sebelumnya yaitu Prof. dr. Bambang Irawan Martohusodo SpPD KKV SpJP(K) dan Dr. dr. Hariadi Hariawan SpPD KKV SpJP(K) atas kesempatan menjadi staf di Departemen Kardiologi dan Kedokteran Vaskuler FKKMK UGM beserta semua staf dan supporting staf yang tidak bisa saya sebut satu persatu yang selalu membantu, mendukung kiprah saya sebagai staf hingga saya bisa mencapai jabatan tertinggi ini.

Ungkapan terima kasih dan bangga kepada *the three musketeer* dr. Dyah Wulan Anggrahini, PhD, Sp.JP(K), dan dr. Anggoro Budi Hartopo MSc, PhD, Sp.PD KKV, Sp.JP (K) dan tim Cohard PH terima kasih untuk supportnya yang luar biasa selama ini. Kita selalu bersama dalam suka dan duka. Semoga segera menyusul.

Ucapan terima kasih kami sampaikan kepada teman teman di Divisi Echocardiografi dr. Hasanah Mumpuni SpPD KKV, SpJP(K), dr. Real Marsam SpJP(K) MKes, juga tehniisi dan perawat di ruang echocardiografi mulai dari mas Suko, mbak Pita, mbak Dila, mbak Risa, Debby, Ajeng, Tika, pak Rujiman, Nuli tempat kita bekerja sehari hari dan membesarkan Divisi Non Inasif Echocardiografi hingga hari ini, terima kasih untuk jalinan persahabatan dan kerjasama yang menyenangkan.

Ungkapan terima kasih dan penghargaan setinggi tingginya kami haturkan kepada Prof. Dr. dr Nyoman Kertia SpPD KR selaku Kepala Departemen Ilmu Penyakit Dalam FK-KMK yang selalu mendukung, mendorong saya sebagai staf di Departemen Ilmu Penyakit Dalam FK-KMK UGM.

Ucapan terima kasih yang sebesar besarnya kepada Ketua Perki Pusat dr. Radityo Prakoso, SpJP(K), Sekjen Perki Pusat dr. Oktavia Lilyasari, SpJP(K) dan

Ketua Kolegium dr. Ir. Renan sukman, Sp.JP(K), PhD, MARS. Terima kasih atas dukungan dan kerjasamanya selama ini.

Ungkapan terima kasih juga saya haturkan kepada Profesor, Senior, dan teman sejawat yang tergabung kedalam POKJA PH yang selama ini telah bekerja sama dengan sangat kompak dan menyenangkan dalam membangun POKJA PH, dan meningkatkan *awareness* masyarakat akan PH.

Ucapan terima kasih dan penghargaan setinggi tingginya kepada kolaborator kami Prof Noriaki Emoto dari *Kobe University* dan *Kobe Pharmaceutical University* Jepang dimana kami dari Tim Cohard PH sudah menjalin kerjasama penelitian dan publikasi bersama sejak 2014 hingga hari ini juga Prof Salvatore Di Somma dari *Sapienza University* Italia yang telah menjalin kerjasama penelitian dan publikasi bersama sejak 2018 hingga hari ini.

Ucapan terima kasih kepada Kepala Dinas Kesehatan Propinsi DIY atas kerjasamanya dalam menginisiasi program skrining PJB pada anak sekolah dasar dan ibu hamil di wilayah Propinsi DIY dan mengimplementasikan Pergub tentang Skrining Penyakit Jantung pada anak sekolah.

Ucapan terima kasih kepada Tim Skrining PJB dr Dyah Wulan Anggrahini SpJP(K) PhD, dr Anggoro Budi Hartopo MSc SpPD-KKV SpJP(K) PhD, dr Indah Kartika Murni SpA(K) PhD, Dr.dr. Andreasta Meliala DPH, Mkes, MAS, dr. Prahesti Fajarwati, Adhi Kristian, S.H, M.H.Kes, dr. Reyhan Hadwiono, dr. Armalya Pritazahra, dr. Abdul Majid Halim, yang telah bersusah payah memulai penelitian tentang pentingnya skrining PJB hingga terbitnya Pergub DIY tentang skrining Penyakit Jantung pada anak sekolah di DIY.

Ucapan terima kasih kepada para asisten penelitian kami mulai dari dr Arina SpJP, dr A. Wrin Hudoyo PhD, dr Amelia, dr Ido, dr Monica, dr Zaki SpJP, dr Vera Dewanto, dr Doni, dr Reyhan, dr Alya, dr Rini, dr Dimas, dr Majid, dr Tanto, dr Fika, dr Bela, dr Cindy, dr Bidhari, Gita yang telah dengan sepenuh hati membantu membangun Registry Cohard PH sejak 2012 sampai hari ini.

Ucapan terima kasih juga untuk ketua Yayasan Hipertensi Paru Indonesia (YHPI) mba Arni Rismayanti, Sekertaris mbak Wenning, mbak Islamiyah, bendahara mba Hamidah, mba Ardini, kemudian tidak lupa pula pendiri YHPI mba Indriani Ginoto, mas Andi dan kawan-kawan yang dengan inisiatifnya, aktifnya, dan supportnya dalam membantu kami dalam meningkatkan *awereness* PH dan dalam kelancaran pengobatan dan terapi PH.

Ucapan terima kasih yang sebesar besarnya kami haturkan kepada mbak Wiwik, almarhumah mbak Ani, mbak Ice, mbak Aris, mbak Beti, mbak Intan dan mas Utara, para supporting staf Departemen Kardiologi dan Kedokteran Vaskuler FK-KMK UGM yang telah banyak membantu dan *mensupport* saya hingga saya bisa sampai pada tahapan ini.

Proses pengajuan Guru Besar ini tidak mungkin saya lakukan tanpa peran dan bantuan teman-teman SDM, Mbak Aris, Mbak Sischa, Mas Randy, Pak Anton, dan Bu Kenok yang membantu dengan sepenuh hati terhadap semua proses yang harus dilalui. Untuk itu, saya mengucapkan terima kasih.



Kepada kedua orang tua saya, alm. Bpk Fredericus Suhadi Hadiwerdoyo dan ibu almarhumah Frederica Rahayu, dua pribadi sederhana tetapi punya cita2 yang tinggi untuk putra putrinya saya ucapkan terima kasih tak terhingga karena telah melahirkan dan membesarkan saya, atas kasih sayang yang berlimpah serta bimbingan yang tiada henti. Terima kasih atas lantunan doa2 yang selalu dipanjatkan Bapak-ibu akhirnyaterwujud, saya bisa menjadi Guru Besar.

Terima kasih saya ucapkan pada Bapak-Ibu mertua saya, alm. Bpk Josef Hendro Murtijo dan almh ibu Maria Yatinah serta kakak dan adik2 ipar beserta keponakan dan cucu2 yang selalu memberikan dukungan dan doa doanya.

Terima kasih juga saya ucapkan kepada kakak2 kandung dan kakak ipar saya mbak Caecilia Suyanti BA dan alm mas Yopi Sigarlaki, mas Ambrosius Hudiyono alm dan mbak Darsih, alm mas Aloysius Heryanto, mbak Agustina Tyas Santi MPD dan mas Heri Widiharto, mas Cyrillus Harinowo SE Akt PhD dan almh mbak Sisca, almh mbak MY Tertiarini BA serta mas Johnson Simatupang serta semua keponakan dan cucu keponakan saya yang selalu memberikan dukungan dan doa.

Penghormatan, cinta yang tulus, dan ungkapan terima kasih setinggi-tingginya saya sampaikan kepada suami saya, Drs Petrus Wahyu Darmadi dan ananda dr Athanasius Wrin Hudoyo PhD dan Tarsisius Indra Adinar SH MKn serta menantu saya dr Adriana Netiasa Suari dan RR Alberta Maharani SE serta cucu cucu tersayang Hagia, Hira dan Diga yang sudah mendampingi dengan setia, sabar dan penuh pengertian serta memberikan dukungan yang luar biasa.

Ingin rasanya saya menyampaikan ucapan terima kasih dengan menyebut satu per satu orang ataupun lembaga, tetapi waktumembatasi saya. Semoga hal ini tidak mengurangi rasa terima kasih, rasa hormat, dan penghargaan saya kepada seluruh pihak yang telah berkontribusi pada kehidupan saya. Doa saya, semoga semua amalan kebaikan Ibu, Bapak, dan Saudara sekalian akan dibalas dan dilipatgandakan oleh Tuhan Yang Maha Esa. Akhirnya, saya mohon maaf sebesar-besarnya apabila ada hal yang kurang berkenan.

## DAFTAR PUSTAKA

- Augustine, D.X., Coates-Bradshaw, L.D., Willis, J., Harkness, A., Ring, L., Grapsa, J., Coghlan, G., Kaye, N., Oxborough, D., Robinson, S., Sandoval, J., Rana, B.S., Siva, A., Nihoyannopoulos, P., Howard, L.S., Fox, K., Bhattacharyya, S., Sharma, V., Steeds, R.P., Mathew, T., 2018. Echocardiographic assessment of pulmonary hypertension: A guideline protocol from the British Society of Echocardiography. *Echo Res. Pract.* 5: G11–G24. doi:10.1530/ERP-17-0071
- Barst, R.J., McGoon, M., McLaughlin, V., Tapson, V., Oudiz, R., Shapiro, S., Robbins, I.M., Channick, R., Badesch, D., Rayburn, B.K., Flinchbaugh, R., Sigman, J., Arneson, C., Jeffs, R., 2003. Beraprost therapy for pulmonary arterial hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 41: 2119–2125. doi:10.1016/S0735-1097(03)00463-7
- Baumgartner, H., de Backer, J., Babu-Narayan, S. V., Budts, W., Chessa, M., Diller, G.P., Iung, B., Kluin, J., Lang, I.M., Meijboom, F., Moons, P., Mulder, B.J.M., Oechslin, E., Roos-Hesselink, J.W., Schwerzmann, M., Sondergaard, L., Zeppenfeld, K., Windecker, S., Aboyans, V., Baigent, C., Collet, J.P., Dean, V., Delgado, V., Fitzsimons, D., Gale, C.P., Grobbee, D.E., Halvorsen, S., Hindricks, G., Iung, B., Jüni, P., Katus, H.A., Landmesser, U., Leclercq, C., Lettino, M., Lewis, B.S., Merkely, B., Mueller, C., Petersen, S.E., Petronio, A.S., Richter, D.J., Roffi, M., Shlyakhto, E., Simpson, I.A., Sousa-Uva, M., Touyz, R.M., 2021. 2020 ESC Guidelines for the management of adult congenital heart disease. *Eur. Heart J.* 42: 563–645. doi:10.1093/eurheartj/ehaa554
- Bernier, P.L., Stefanescu, A., Samoukovic, G., Tchervenkov, C.I., 2010. The challenge of congenital heart disease worldwide: Epidemiologic and demographic facts. *Semin. Thorac. Cardiovasc. Surg. Pediatr. Card. Surg. Annu.* 13: 26–34. doi:10.1053/j.pcsu.2010.02.005
- Brida, M., Nashat, H., Gatzoulis, M.A., 2020. Pulmonary arterial hypertension: closing the gap in congenital heart disease. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 26: 422–428. doi:10.1097/MCP.0000000000000695
- Chen, L.L., 2016. The biogenesis and emerging roles of circular RNAs. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 17: 205–211. doi:10.1038/nrm.2015.32
- Cholkraisuwat, E., Buddharaksa, Y., Sayasathid, J., 2013. Congenital heart disease in elementary school children in rural Thailand: The role of the trained noncardiologist. *Asian Biomed.* 7: 287–291. doi:10.5372/1905-7415.0702.178
- Dinarti, L.K., Hartopo, A.B., Anggrahini, D.W., Sadewa, A.H., Setianto, B.Y., Wahab, A.S., 2020a. Profile of Endothelin-1, Nitric Oxide, and Prostacyclin Levels in Pulmonary Arterial Hypertension Related to Uncorrected Atrial Septal Defect: Results from a Single Center Study in Indonesia. *Cardiol. Res. Pract.* 2020. doi:10.1155/2020/7526508
- Dinarti, L.K., Hartopo, A.B., Hadwiono, M.R., Majid, A., Wiradhika, H., Meliala, A., Putri, L.P., Fajarwati, P., Anggrahini, D.W., Yogyakarta, M., 2023. Congenital heart disease screening program in elementary schools: a research-based policy 39: 1–6. doi:10.22146/bkm.v39i01.5783

- Dinarti, L.K., Hartopo, A.B., Kusuma, A.D., Satwiko, M.G., Hadwiono, M.R., Pradana, A.D., Anggrahini, D.W., 2020b. The COngenital HeARt Disease in adult and Pulmonary Hypertension (COHARD-PH) registry: A descriptive study from single-center hospital registry of adult congenital heart disease and pulmonary hypertension in Indonesia. *BMC Cardiovasc. Disord.* 20: 1–11. doi:10.1186/s12872-020-01434-z
- Du, W.W., Zhang, C., Yang, W., Yong, T., Awan, F.M., Yang, B.B., 2017. Identifying and characterizing circRNA-protein interaction. *Theranostics* 7: 4183–4191. doi:10.7150/thno.21299
- Duffels, M.G.J., Engelfriet, P.M., Berger, R.M.F., van Loon, R.L.E., Hoendermis, E., Vriend, J.W.J., van der Velde, E.T., Bresser, P., Mulder, B.J.M., 2007. Pulmonary arterial hypertension in congenital heart disease: An epidemiologic perspective from a Dutch registry. *Int. J. Cardiol.* 120: 198–204. doi:10.1016/j.ijcard.2006.09.017
- Engelfriet, P.M., Duffels, M.G.J., Möller, T., Boersma, E., Tijssen, J.G.P., Thaulow, E., Gatzoulis, M.A., Mulder, B.J.M., 2007. Pulmonary arterial hypertension in adults born with a heart septal defect: The Euro Heart Survey on adult congenital heart disease. *Heart* 93: 682–687. doi:10.1136/hrt.2006.098848
- Gabriels, C., De Meester, P., Pasquet, A., De Backer, J., Paelinck, B.P., Morissens, M., Van De Bruaene, A., Delcroix, M., Budts, W., 2014. A different view on predictors of pulmonary hypertension in secundum atrial septal defect. *Int. J. Cardiol.* 176: 833–840. doi:10.1016/j.ijcard.2014.08.009
- Galderisi, M., Cosyns, B., Edvardsen, T., Cardim, N., Delgado, V., Di Salvo, G., Donal, E., Sade, L.E., Ernande, L., Garbi, M., Grapsa, J., Hagendorff, A., Kamp, O., Magne, J., Santoro, C., Stefanidis, A., Lancellotti, P., Popescu, B., Habib, G., Flachskampf, F.A., Gerber, B., Gimelli, A., Haugaa, K., 2017. Standardization of adult transthoracic echocardiography reporting in agreement with recent chamber quantification, diastolic function, and heart valve disease recommendations: An expert consensus document of the European Association of Cardiovascular Imag. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging* 18: 1301–1310. doi:10.1093/ehjci/jex244
- Gelernter-Yaniv, L., Lorber, A., 2007. The familial form of atrial septal defect. *Acta Paediatr. Int. J. Paediatr.* 96: 726–730. doi:10.1111/j.1651-2227.2007.00240.x
- Geva, T., Martins, J.D., Wald, R.M., 2014. Atrial septal defects. *Lancet* 383: 1921–1932. doi:10.1016/S0140-6736(13)62145-5
- Goldstein, S.A., Krasuski, R.A., 2022. Pulmonary Hypertension in Adults with Congenital Heart Disease. *Cardiol. Clin.* 40: 55–67. doi:10.1016/j.ccl.2021.08.006
- Hansen, T.B., Jensen, T.I., Clausen, B.H., Bramsen, J.B., Finsen, B., Damgaard, C.K., Kjems, J., 2013. Natural RNA circles function as efficient microRNA sponges. *Nature* 495: 384–388. doi:10.1038/nature11993
- Hartopo, A.B., Anggrahini, D.W., Nurdianti, D.S., Emoto, N., Dinarti, L.K., 2019. Severe pulmonary hypertension and reduced right ventricle systolic function associated with maternal mortality in pregnant uncorrected congenital heart diseases. *Pulm. Circ.* 9. doi:10.1177/2045894019884516
- Hidayati, F., Gharini, P.P.R., Hartopo, A.B., Anggrahini, D.W., Dinarti, L.K., 2020. The effect of oral sildenafil therapy on health-related quality of life in adults with pulmonary arterial hypertension related to uncorrected secundum atrial septal defect: A quasi

- experimental study. *Health Qual. Life Outcomes* 18: 1–9. doi:10.1186/s12955-020-01498-7
- Hoffman, J.I.E., Christianson, R., 1978. Congenital heart disease in a cohort of 19,502 births with long-term follow-up. *Am. J. Cardiol.* 42: 641–647. doi:10.1016/0002-9149(78)90635-5
- Hu, X.J., Ma, X.J., Zhao, Q.M., Yan, W.L., Ge, X.L., Jia, B., Liu, F., Wu, L., Ye, M., Liang, X.C., Zhang, J., Gao, Y., Zhai, X.W., Huang, G.Y., 2017. Pulse oximetry and auscultation for congenital heart disease detection. *Pediatrics* 140. doi:10.1542/peds.2017-1154
- Humbert, M., Kovacs, G., Hoeper, M.M., Badagliacca, R., Berger, R.M.F., Brida, M., Carlsen, J., Coats, A.J.S., Mayer, E., Nagavci, B., Olsson, K.M., Pepke-Zaba, J., Quint, J.K., Simonneau, G., Sitbon, O., Toshner, M., Delcroix, M., Rosenkranz, S., 2022. 2022 ESC/ ERS Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension Developed by the Task Force for the Diagnosis and Treatment of (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). *Eur. Heart J.* 00: 1–114.
- Janda, S., Shahidi, N., Gin, K., Swiston, J., 2011. Diagnostic accuracy of echocardiography for pulmonary hypertension: A systematic review and meta-analysis. *Heart* 97: 612–622. doi:10.1136/hrt.2010.212084
- Jone, P.N., Ivy, D.D., Hauck, A., Karamlou, T., Truong, U., Coleman, R.D., Sandoval, J.P., Del Cerro Marín, M.J., Eghtesady, P., Tillman, K., Krishnan, U.S., 2023. Pulmonary Hypertension in Congenital Heart Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circ. Hear. Fail.* 16: 642–657. doi:10.1161/HHF.0000000000000080
- Kovacs, G., Berghold, A., Scheidl, S., Olschewski, H., 2009. Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects: A systematic review. *Eur. Respir. J.* 34: 888–894. doi:10.1183/09031936.00145608
- Krisdinarti, L., Hartopo, A.B., Anggrahini, D.W., Sadewa, A.H., Wahab, A.S., Setianto, B.Y., 2016. Clinical characteristics of adult uncorrected secundum atrial septal defect: a pilot study. *J. thee Med. Sci. (Berkala Ilmu Kedokteran)* 48: 89–97. doi:10.19106/jmedsci004802201603
- Kumari, N.R., Raju, I.B., Patnaik, A.N., Barik, R., Singh, A., Pushpanjali, A., Laxmi, V., Ramakrishna, L.S., 2013. Prevalence of rheumatic and congenital heart disease in school children of Andhra Pradesh, South India. *J. Cardiovasc. Dis. Res.* 4: 11–14. doi:10.1016/j.jcdr.2012.11.003
- Lang, R.M., Badano, L.P., Victor, M.A., Afilalo, J., Armstrong, A., Ernande, L., Flachskampf, F.A., Foster, E., Goldstein, S.A., Kuznetsova, T., Lancellotti, P., Muraru, D., Picard, M.H., Retzschel, E.R., Rudski, L., Spencer, K.T., Tsang, W., Voigt, J.U., 2015. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: An update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 28: 1-39.e14. doi:10.1016/j.echo.2014.10.003
- Lilyasari, O., Subekti, Y., Atika, N., Dinarti, L.K., Putri, S., Opitasari, C., Anggraini, A.B., Bussabawalai, T., Teerawattananon, Y., 2019. Economic evaluation of sildenafil for the treatment of pulmonary arterial hypertension in Indonesia. *BMC Health Serv. Res.* 19:

- 1–9. doi:10.1186/s12913-019-4422-5
- Murni, I.K., Kato, T., Wirawan, M.T., Arafuri, N., Hermawan, K., Hartopo, A.B., Anggrahini, D.W., Nugroho, S., Noormanto, N., Emoto, N., Dinarti, L.K., 2023. An electrocardiographic score to predict pulmonary hypertension in children with atrial septal defect. *BMC Pediatr.* 23: 4–11. doi:10.1186/s12887-023-04102-1
- Murni, I.K., Wibowo, T., Arafuri, N., Oktaria, V., Dinarti, L.K., Panditatwa, D., Patmasari, L., Noormanto, N., Nugroho, S., 2022. Feasibility of screening for critical congenital heart disease using pulse oximetry in Indonesia. *BMC Pediatr.* 22: 4–11. doi:10.1186/s12887-022-03404-0
- Olschewski, H., Simonneau, G., Galiè, N., Higenbottam, T., Naeije, R., Rubin, L.J., Nikkho, S., Speich, R., Hoeper, M.M., Behr, J., Winkler, J., Sitbon, O., Popov, W., Ghofrani, H.A., Manes, A., Kiely, D.G., Ewert, R., Meyer, A., Corris, P.A., Delcroix, M., Gomez-Sanchez, M., Siedentop, H., Seeger, W., 2002. Inhaled Iloprost for Severe Pulmonary Hypertension. *N. Engl. J. Med.* 347: 322–329. doi:10.1056/nejmoa020204
- Otaigbe, B.E., Tabansi, P.N., 2014. Congenital heart disease in the Niger Delta region of Nigeria: A four-year prospective echocardiographic analysis. *Cardiovasc. J. Afr.* 25: 265–268. doi:10.5830/CVJA-2014-055
- Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskular Indonesia, 2021. Pedoman Diagnosis dan Tatalaksana Hipertensi Pulmonal.
- Pierpont, M.E., Basson, C.T., Benson, D.W., Gelb, B.D., Giglia, T.M., Goldmuntz, E., McGee, G., Sable, C.A., Srivastava, D., Webb, C.L., 2007. Genetic basis for congenital heart defects: Current knowledge - A scientific statement from the American Heart Association Congenital Cardiac Defects Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young. *Circulation* 115: 3015–3038. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.183056
- Rakhmawati, A., Arso, I.A., Hartopo, A.B., Dinarti, L.K., 2019. Functional Capacity Improvement on Patent Ductus Arteriosus with Pulmonary Arterial Hypertension: A Case Report and Literature Review. *ACI (Acta Cardiol. Indones.)* 5: 71. doi:10.22146/aci.44554
- Rosenkranz, S., Gibbs, J.S.R., Wachter, R., De Marco, T., Vonk-Noordegraaf, A., Vachiéry, J.L., 2016. Left ventricular heart failure and pulmonary hypertension. *Eur. Heart J.* 37: 942–954. doi:10.1093/eurheartj/ehv512
- Rozqie, R., Satwiko, M.G., Anggrahini, D.W., Sadewa, A.H., Gunadi, Hartopo, A.B., Mumpuni, H., Dinarti, L.K., 2022. NKX2-5 variants screening in patients with atrial septal defect in Indonesia. *BMC Med. Genomics* 15: 1–6. doi:10.1186/s12920-022-01242-8
- Salehian, O., Horlick, E., Schwerzmann, M., Haberer, K., McLaughlin, P., Siu, S.C., Webb, G., Therrien, J., 2005. Improvements in cardiac form and function after transcatheter closure of secundum atrial septal defects. *J. Am. Coll. Cardiol.* 45: 499–504. doi:10.1016/j.jacc.2004.10.052
- Santos-Ferreira, C.A., Abreu, M.T., Marques, C.I., Gonçalves, L.M., Baptista, R., Girão, H.M., 2020. Micro-RNA Analysis in Pulmonary Arterial Hypertension: Current Knowledge and Challenges. *JACC Basic to Transl. Sci.* 5: 1149–1162. doi:10.1016/j.jacbts.2020.07.008

- Sarah, B., Ashrith, G., Sandeep, S., 2021. Evaluation, Diagnosis, and Classification of Pulmonary Hypertension. *METHODIST DEBAKEY Cardiovasc J* / 17: 86–91. doi:10.1183/13993003.01913-2018
- Sharma, A.R., Bhattacharya, M., Bhakta, S., Saha, A., Lee, S.S., Chakraborty, C., 2021. Recent research progress on circular RNAs: Biogenesis, properties, functions, and therapeutic potential. *Mol. Ther. - Nucleic Acids* 25: 355–371. doi:10.1016/j.omtn.2021.05.022
- Simonneau, G., Montani, D., Celermajer, D.S., Denton, C.P., Gatzoulis, M.A., Krowka, M., Williams, P.G., Souza, R., 2019. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur. Respir. J.* 53. doi:10.1183/13993003.01913-2018
- Sumitomo, N., Baba, R., Doi, S., Higaki, T., Horigome, H., Ichida, F., Ishikawa, H., Iwamoto, M., Izumida, N., Kasamaki, Y., Kuga, K., Mitani, Y., Musha, H., Nakanishi, T., Yoshinaga, M., Abe, K., Ayusawa, M., Hokosaki, T., Kato, T., Kato, Y., Ohta, K., Sawada, H., Ushinohama, H., Yoshiba, S., Atarashi, H., Hirayama, A., Horie, M., Nagashima, M., Niwa, K., Ogawa, S., Okumura, K., Tsutsui, H., 2018. Guidelines for heart disease screening in schools (JCS 2016/JSPCCS 2016) - Digest version. *Circ. J.* 82: 2385–2444. doi:10.1253/circj.CJ-66-0153
- Tay, Y., Rinn, J., Pandolfi, P.P., 2014. The multilayered complexity of ceRNA crosstalk and competition. *Nature* 505: 344–352. doi:10.1038/nature12986
- Yu, C.H., Lue, H.C., Wu, S.J., Chen, M.R., 2009. Heart disease screening of schoolchildren in Taiwan. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* 163: 233–237. doi:10.1001/archpediatrics.2008.562

## RIWAYAT HIDUP



Nama : Prof. Dr. dr. Lucia Kris Dinarti,  
Sp. PD-KKV, Sp.JP(K)  
Tempat/Tgl Lahir : Yogyakarta, 2 Maret 1961  
NIP : 19610302 198701 2 001  
Pangkat/Golongan : Pembina Utama/IV E  
Departemen : Kardiologi dan Kedokteran  
Vaskular, FK-KMK UGM/RSUP  
Dr. Sardjito  
Alamat Kantor : Bagian Kardiologi dan Kedokteran  
Vaskular Jl. Kesehatan No. 1,  
Sekip, Yogyakarta  
Alamat Rumah : Jl. Letjend Suprpto 87 Yogyakarta

### **Keluarga**

Suami : Drs. Petrus Wahyu Darmadi

Anak :

1. dr. Athanasius Wrin Hudoyo, Ph.D
2. Tarsisius Indra Adinar S.H., M.Kn.

Menantu:

1. dr. Adriani Netiasa Suary
2. Alberta Maharani Pramudita Apsari, S.E

Cucu :

1. Salvius Hagia Sastrajendra
2. Silvia Hira Samaradvipa
3. Gordianus Kalandra Adiwilaga

### **Pendidikan**

1967 – 1971 SD Kanisius Notoyudan, Yogyakarta  
1972 – 1975 SMP Stella Duce, Yogyakarta  
1976 – 1979 SMA Negeri I, Yogyakarta  
1979 – 1985 Dokter Umum, FK-KMK UGM  
1995 – 1999 Spesialis Penyakit Dalam, FK-KMK UGM  
2001 – 2003 Spesialis Jantung dan Pembuluh Darah, FK UI  
2006 Konsultan Kardiologi Klinis, FK UI  
2010 Konsultan Ekokardiografi, FK UI  
2014 – 2017 Doktoral, FK-KMK UGM  
2020 Sertifikat Kompetensi Dokter Spesialis Penyakit Dalam  
Subspesialis Kardiovaskuler  
2023 Guru Besar, FK-KMK UGM

### **Fellowship/Kursus/Pelatihan**

2004	Training mengenai Skills Lab, di Maastricht Netherland
2010	<i>Fellow Advance Echocardiography</i> , RS Jantung Harapan Kita/ FK UI, Jakarta
2011	Present Clinical Practice and Future Development of 3D Echocardiography di Venesia, Italy
2015	Preceptorship on Pulmonary Hypertension, NUH, Singapore
2018	Structural and Valvular Intervention, ISICAM Jakarta
2018	4D Echocardiography in Clinical Praticce, Indonesia Society of Echocardiography Jakarta
2018	ISE Standardization Echocardiography Course, Indonesia Society of Echocardiography Jakarta
2018	Balloon Pulmonary Angioplasty for Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension course, National Heart Center, Singapore

### **Riwayat Pekerjaan/Jabatan**

1985 – 1986	Dokter Umum, UPKM CD Rumah Sakit Umum Bethesda, Yogyakarta
1987 – 1993	Kepala Puskesmas Ambal II, Kebumen, Jawa Tengah
1999 – Sekarang	Staf sub bagian/divisi Kardiologi Departemen Penyakit Dalam RSUP Dr. Sardjito
2004 – Sekarang	Staf Departmen Kardiologi dan Kedokteran Vaskular/Konsultan RSUP Dr. Sardjito
2003 – Sekarang	Staf Spesialis Jantung dan Pembuluh Darah/Konsultan RS Panti Rapih
2014 – 2016	Ketua PERKI cabang Yogyakarta
2014 – 2018	Kepala Instalasi rawat HJantung RSUP Dr Sardjito
2019 – Sekarang	Ketua Kelompok Kerja Hipertensi Paru Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskuler Indonesia
2015 – 2020	Anggota Senat Fakultas FK-KMK UGM
2023 – sekarang	Anggota Senat Fakultas FK-KMK UGM
2021 – sekarang	Anggota Dewan Pengawas Yayasan Hipertensi Paru Indonesia
2022 – Sekarang	Anggota Komisi II Ujian Nasional, Kolegium Jantung dan Pembuluh Darah Indonesia

### **Penghargaan**

1983	Lulusan Terbaik ke 2 Sarjana Kedokteran Tahun 1983, FK UGM
1985	Lulusan Terbaik Dokter Tahun 1985, FK UGM
1987	Dokter Teladan Tingkat Kabupaten, Dinas Kesehatan Kabupaten Kebumen
2017	Tanda Kehormatan Satyalancana Karya Satya XXX oleh Presiden Republik Indonesia
2019	Kategori Dosen Berprestasi, FK-KMK UGM 2019
2021	Kategori Alumni Mendunia, FK-KMK UGM Award 2021



### **Keanggotaan Perhimpunan Profesi**

1985 – Sekarang	Ikatan Dokter Indonesia
1999 – Sekarang	Perhimpunan Dokter Spesialis Penyakit Dalam Indonesia
2003 – Sekarang	Perhimpunan Dokter Spesialis Jantung dan Pembuluh Darah Indonesia
2016 – Sekarang	ASEAN College of Cardiology (AFCC)
2016 – Sekarang	European Society of Cardiology (ESC)

### **Buku**

2022	Buku Panduan Pelaksanaan Deteksi Dini Penyakit Jantung Pada Anak Sekolah dengan Metode Skrining Berbasis Elektrokardiografi Terintegrasi Program skrining Tahunan Puskesmas dan Unit Sekolah
2020	Pedoman Diagnosis dan Tatalaksana Hipertensi Pulmonal
2020	Buku Kajian Penguatan Program Health Promoting University
2020	Buku Pengutan Bidang Pengabdian Kepada Masyarakat Kajian Hasil Penilaian Kinerja Pimpinan Fakultas Tahun 2017-2020
2019	Buku Panduan Manual Rujukan Maternal dengan Penyakit Jantung
2019	Panduan Internal Komisi III Senat Fakultas Kedokteran Kesehatan Masyarakat dan Keperawatan Universitas Gadjah Mada
2015	Buku Saku Penyakit Jantung Bawaan dan Hipertensi Pulmonal

### **Produk Riset/Inovasi/Kebijakan**

2021	Kebijakan deteksi dini Penyakit Jantung Bawaan pada anak menggunakan metode berbasis elektrokardiografi yang diintegrasikan dengan program skrining tahunan Puskesmas dan Unit Kesehatan Sekolah di dalam Peraturan Gubernur Daerah Istimewa Yogyakarta Nomor 103 Tahun 2021 tentang Rencana Aksi Daerah Gerakan Masyarakat Hidup Sehat Yogyakarta Lestari Tahun 2021-2025
------	--

### Publikasi/Penelitian (5 Tahun Terakhir)

1. Marselin A, Amalia A, **Dinarti LK**. The interventions to improve medication adherence in coronary heart disease patient: A systematic review. *Journal of the Saudi Heart Association*. 2023;35(4):259-278. DOI:10.37616/2212-5043.1356
2. Kesumarini D, Widyastuti Y, Boom CE, **Dinarti LK**. Effectiveness of Dexmedetomidine as Myocardial Protector in Children with Classic Tetralogy of Fallot Having Corrective Surgery: A Randomized Controlled Trial. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 2023. DOI:<https://doi.org/10.1053/j.jvca.2023.10.004>
3. Kesumarini D, Widyastuti Y, Boom CE, **Dinarti LK**. Dexmedetomidine as a myocardial protector in pediatric heart surgery using cardiopulmonary bypass: a systematic review. *Annals of Medicine & Surgery*. 2023;85(10):p 5075-5084. DOI: 10.1097/MS9.0000000000001170
4. Kesumarini D, Widyastuti Y, Boom CE, **Dinarti LK**. Risk Factors Associated With Prolonged Mechanical Ventilation and Length of Stay After Repair of Tetralogy of Fallot. *World Journal for Pediatric and Congenital Heart Surgery*. 2023;0(0). doi:10.1177/21501351231191456
5. Rahmianti ND, **Dinarti LK**, Mumpuni H, Triastuti F. Global Longitudinal Strain Right Ventricle (GLS RV) as a Predictor for Mean Pulmonary Artery Pressure (MPAP) on Secundum Atrial Septal Defect (ASD) with Pulmonary Hypertension. *Journal of Cardiovascular Echography* 2023;33(2):p 83-87. DOI: 10.4103/jcecho.jcecho\_14\_23
6. Aritonang FAE, Mumpuni H, Marsam RK, **Dinarti LK**. Atrial Septal Defect with Paroxysmal Atrial Tachyarrhythmia in Middle Age Soldier Patient: A Case Report. *Cardiovascular and Cardiometabolic Journal*. 2023:105-114. DOI : 10.20473/ccj.v4i02.2023.105-114
7. Rahmawati EDN, Gharini PPR, Hartopo AB, **Dinarti LK**, Anggrahini DW. Pulmonary vascular resistance/systemic vascular resistance (PVR/SVR) ratio changes after sildenafil therapy in uncorrected congenital heart disease-associated pulmonary arterial hypertension. *Journal of the Medical Sciences*. 2023;55(1);34-43. <https://doi.org/10.19106/JMedSci005501202305>
8. Hadwiono MR, Hartopo AB, Wasityastuti W, et al. Increased serum activin A level in congenital heart disease-associated pulmonary artery hypertension: A comparative study from the COHARD-PH registry. *Pulm Circ*. 2023;13(3):e12280. Published 2023 Aug 21. doi:10.1002/pul2.12280
9. Murni IK, Kato T, Wirawan MT, et al. An electrocardiographic score to predict pulmonary hypertension in children with atrial septal defect. *BMC Pediatr*. 2023;23(1):288. Published 2023 Jun 10. doi:10.1186/s12887-023-04102-1
10. **Dinarti LK**, Hartopo AB, Hadwiono MR, Wiradhika AMH, et al. Congenital heart disease screening program in elementary schools: a research-based policy. *BKM Public Health and Community Medicine*. 2023;39, e5783. <https://doi.org/10.22146/bkm.v39i01.5783>
11. Abubakar M, Hartopo AB, Trisnawati I, Budiono E, Anggrahini DW, **Dinarti LK**. Reconsidering the limited role of right heart catheterization on severe pulmonary hypertension-due to progressive interstitial lung disease in young male patient: a case

- report. *J Med Sci*, 2023;55 (2): 151-159. <https://doi.org/10.19106/JMedSci005502202307>
12. Hartopo AB, Anggrahini DW, **Dinarti LK**, et al. Prognostic Value for Mortality of Plasma Bioactive Adrenomedullin in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension: A Sub Analysis of the Biomarker Study in the COHARD-PH Registry. *Medicina*. 2023;59(4): 748 <https://doi.org/10.3390/medicina59040748>
  13. Kristin E, **Dinarti LK**, Febrinasari R, Pratiwi WR, et al. Persistence to Antihypertensive and Clinical Outcomes in Acute Coronary Syndrome Patients after Percutaneous Coronary Intervention. *Indonesian Journal of Pharmacy*. 2023;34(3). <https://doi.org/10.22146/ijp.5499>
  14. Nahdi NS, **Dinarti LK**, Hartopo AB, Anggrahini DW. The effect of sildenafil on maternal mortality in pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease. *European Heart Journal*. 2023;44(2). <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad655.1968>
  15. Anggrahini DW, Haidar S, Hartopo AB, **Dinarti LK**. Reversibility and outcome of fenestrated surgical closure in adult patients with congenital left-to-right shunts and pulmonary hypertension: a result of cohارد-ph registry. *European Heart Journal*. 2023;44(2) ehad655.1940, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad655.1940>.
  16. Kristin E, **Krisdinarti L**, Yasmina A, Pratiwi WR, et al. Medication Persistence to Lipid-lowering Agents As A Cost-saving Opportunities on Patients with Acute Coronary Syndrome after Percutaneous Coronary Intervention in Indonesia. *Indonesian Journal of Pharmacy*. 2022;33(2), 291–298. <https://doi.org/10.22146/ijp.2588>
  17. **Dinarti LK**, Hartopo AB, Hadwiono MR, Wiradhika AMH, Meliala A, Putri LP, Fajarwati P, Anggrahini DW. Congenital heart disease screening program in elementary schools: a research-based policy. *BKM Public Health and Community Medicine*. 2022;39 e5783. DOI:<https://doi.org/10.22146/bkm.v39i01.5783>.
  18. Hartopo AB, Anggrahini DW, Satwiko MG, et al. Usefulness of Combining NT-proBNP Level and Right Atrial Diameter for Simple and Early Noninvasive Detection of Pulmonary Hypertension Among Adult Patients with Atrial Septal Defect. *Acta Med Indones*. 2022;54(4):556-566.
  19. Murni IK, Wibowo T, Arafuri N, et al. Feasibility of screening for critical congenital heart disease using pulse oximetry in Indonesia. *BMC Pediatr*. 2022;22(1):369. Published 2022 Jun 27. doi:10.1186/s12887-022-03404-0
  20. Kristin E, **Dinarti LK**, Yasmina A, et al. Persistence with Antiplatelet and Risk of Major Adverse Cardiac and Cerebrovascular Events in Acute Coronary Syndrome Patients after Percutaneous Coronary Intervention in Indonesia: A Retrospective Cohort Study. *Journal of Medical Sciences*. 2022;10: 900–904. DOI:<https://doi.org/10.3889/oamjms.2022.9180>.
  21. Rozqie R, Satwiko MG, Anggrahini DW, **Dinarti, LK**, et al. NKX2-5 variants screening in patients with atrial septal defect in Indonesia. *BMC Med Genomics*. 2022;15(1):91. Published 2022 Apr 22. doi:10.1186/s12920-022-01242-8
  22. Duana Y, **Dinarti LK**, Anggrahini DW, Hartopo AB, Irawan B. Systemic Lupus Erythematosus-associated Pulmonary Arterial Hypertension: Serial Case Report. *Acta*

- Cardiologia Indonesiana*. 2021;7(2):13-17. DOI: <https://doi.org/10.22146/jaci.v7i2.2683>
23. Rozqie R, Satwiko MG, Anggrahini DW, **Dinarti, LK**, et al. A novel NKX2–5 double variant corresponds with familial atrial septal defect with arrhythmia in Indonesia. *European Heart Journal*. 2021;42(1). ehab724.2517, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab724.2517>
  24. **Dinarti LK**, Anggrahini DW, Hadwiono MR, et al. Pulmonary arterial hypertension after atrial septal defect closure: a case report. *J Med Sci*. 2021; 53(4): 415-421. <http://dx.doi.org/10.19106/JMedSci005304202111>
  25. **Dinarti LK**, Nurdiati DS, Hartopo AB, et al. The screening of heart disease by cardiac auscultation and electrocardiography examination in pregnant women in Puskesmas Tegalgrejo, Yogyakarta, Indonesia. *Journal of Community Empowerment for Health*. 2021;4(3) <https://doi.org/10.22146/jcoemph.64970>
  26. **Dinarti LK**, Anggrahini DW, Lilyasari O, Siswanto BB, Hartopo AB. Pulmonary Arterial Hypertension in Indonesia: Current Status and Local Application of International Guidelines. *Glob Heart*. 2021;16(1):23. Published 2021 Apr 20. doi:10.5334/gh.944
  27. Rochmat MB, **Dinarti LK**, Setianto BY, et al. Cardiac Index by Right Heart Catheterization was an Independent Predictor of Mortality in Adult Pulmonary Arterial Hypertension-associated with Congenital Heart Disease with Shunt. *European Heart Journal Supplements*. 2021; 23. <https://doi.org/10.1093/eurheartjsupp/suab122.013>
  28. Kristin E, **Krisdinarti L**, Yasmina A, Pratiwi WR, et al. Association between persistence to treatment after percutaneous coronary intervention and clinical outcomes in acute coronary syndrome patients: A multicenter study in Indonesia. *In PHARMACOEPIDEMIOLOGY AND DRUG SAFETY*. 2021;30:149-149.
  29. Pradana FSA, **Dinarti LK**, Gharini PPR. A Woman with Double Chamber Right Ventricle. *ACI (Acta Cardiologia Indonesiana)*. 2021; 7(1):63-67. DOI: <https://doi.org/10.22146/jaci.v7i1>
  30. **Dinarti LK**, Murni IK, Anggrahini DW, et al. The screening of congenital heart disease by cardiac auscultation and 12-lead electrocardiogram among Indonesian elementary school students. *Cardiol Young*. 2021;31(2):264-273. doi:10.1017/S1047951120003881
  31. Kristin E, **Krisdinarti L**, Yasmina A, Pratiwi WR, Febrinasari RP, Mahati E, Indrajaya S. Persistence to treatment after percutaneous coronary intervention for acute coronary syndrome patients as a cost-saving opportunities in Indonesia. *In PHARMACOEPIDEMIOLOGY AND DRUG SAFETY*. 2021;30:295-296.
  32. Rakhmawati A, Achmad IN, Hartopo AB, et al. Exercise Program Improves Functional Capacity and Quality of Life in Uncorrected Atrial Septal Defect-Associated Pulmonary Arterial Hypertension: A Randomized-Control Pilot Study. *Ann Rehabil Med*. 2020;44(6):468-480. doi:10.5535/arm.20100
  33. Ucche M, Putra A, Gustisiya MAR, et al. Remarkable response to pericardial window procedure and weekly docetaxel treatment in a metastatic breast cancer patient with pericardial effusion and cardiac tamponade. *Clin Case Rep*. 2020;8(12):3178-3183. Published 2020 Sep 29. doi:10.1002/ccr3.3380

34. **Dinarti LK**, Hartopo AB, Kusuma AD, et al. The COngenital HeARt Disease in adult and Pulmonary Hypertension (COHARD-PH) registry: a descriptive study from single-center hospital registry of adult congenital heart disease and pulmonary hypertension in Indonesia. *BMC Cardiovasc Disord.* 2020;20(1):163. Published 2020 Apr 7. doi:10.1186/s12872-020-01434-z
35. Hidayati F, Gharini PPR, Hartopo AB, Anggrahini DW, **Dinarti LK**. The effect of oral sildenafil therapy on health-related quality of life in adults with pulmonary arterial hypertension related to uncorrected secundum atrial septal defect: a quasi experimental study. *Health Qual Life Outcomes.* 2020;18(1):278. Published 2020 Aug 14. doi:10.1186/s12955-020-01498-7
36. Saputra F, Hartopo AB, Hariawan H, Anggrahini DW, **Dinarti LK**. Association between serum soluble ST2 level and right ventricle systolic function on pulmonary hypertension due to atrial septal defect. *J Med Sci.* 2020: 52(3): 235-242. [doi.org/10.19106/JMedSci005203202005](https://doi.org/10.19106/JMedSci005203202005)
37. Jomansyah U, Maharani E, **Dinarti LK**, et al. Cardiac autonomic dysfunction in adult patient with uncorrected atrial septal defect : a role of pulmonary arterial hypertension. Oxford University Press. 2020;22(1). euaa162. 293.
38. Pratama RS, Hartopo AB, Anggrahini DW, Dewanto VC, **Dinarti LK**. Serum soluble suppression of tumorigenicity-2 level associates with severity of pulmonary hypertension associated with uncorrected atrial septal defect. *Pulm Circ.* 2020;10(2):2045894020915832. Published 2020 May 26. doi:10.1177/2045894020915832
39. **Dinarti LK**, Hartopo AB, Anggrahini DW, Sadewa AH, Setianto BY, Wahab AS. Profile of Endothelin-1, Nitric Oxide, and Prostacyclin Levels in Pulmonary Arterial Hypertension Related to Uncorrected Atrial Septal Defect: Results from a Single Center Study in Indonesia. *Cardiol Res Pract.* 2020;2020:7526508. Published 2020 Jan 7. doi:10.1155/2020/7526508
40. Hartopo AB, Anggrahini DW, Siswanto BB, **Dinarti LK**. Pulmonary artery hypertension patients and the coronavirus disease of 2019 (COVID-19): are they protected from severe disease? *J Med Sci.* 2020;52(3): 95-104. <http://dx.doi.org/10.19106/JMedSciSI005203202008>
41. Herman H, Gharini PPR, **Dinarti LK**. Clinical cardiac manifestations in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J Med Sci.* 2020;52(3): 77-94. <http://dx.doi.org/10.19106/JMedSciSI005203202007>
42. Riyanto CM, Hartopo AB, Anggrahini DW, **Dinarti LK**. Right-Sided Infective Endocarditis, Pulmonary Embolism and Infarction in Adult with Uncorrected Ventricular Septal Defect. *ACI (Acta Cardiologia Indonesiana).* 2020: 6(1):69-72.
43. Sulistya IH, Hartopo AB, **Dinarti LK**, Setianto BY. Takotsubo syndrome in elderly woman: The diagnosis by transthoracic echocardiography. *SAGE Open Med Case Rep.* 2019;7:2050313X19878928. Published 2019 Sep 23. doi:10.1177/2050313X19878928
44. Lilyasari O, Subekti Y, Atika N, et al. Economic evaluation of sildenafil for the treatment of pulmonary arterial hypertension in Indonesia. *BMC Health Serv Res.* 2019;19(1):573. Published 2019 Aug 14. doi:10.1186/s12913-019-4422-5

45. Hartopo AB, Anggrahini DW, Nurdiati DS, Emoto N, **Dinarti LK**. Severe pulmonary hypertension and reduced right ventricle systolic function associated with maternal mortality in pregnant uncorrected congenital heart diseases. *Pulm Circ.* 2019;9(4):2045894019884516. Published 2019 Nov 18. doi:10.1177/2045894019884516
46. Rio PP, Hariawan H, Anggrahini DW, Hartopo AB, **Dinarti LK**. The Accuracy of Combined Electrocardiogram Criteria to Diagnose Right Atrial Enlargement in Adults With Uncorrected Secundum Atrial Septal Defect. *Clin Med Insights Cardiol.* 2019;13:1179546819869948. Published 2019 Aug 13. doi:10.1177/1179546819869948
47. Rakhmawati A, Arso IA, Hartopo AB, **Dinarti LK**. Functional Capacity Improvement on Patent Ductus Arteriosus with Pulmonary Arterial Hypertension: A Case Report and Literature Review. *ACI (Acta Cardiologia Indonesiana)*. 2019;5(1):71-79
48. Rio PP, Hariawan H, Anggrahini DW, Hartopo AB, **Dinarti LK**. Combination of Three Electrocardiogram Criteria From Kaplan To Diagnose Right Atrial Enlargement In Adults With Uncorrected Secundum Atrial Septal Defect. *In EUROPEAN HEART JOURNAL SUPPLEMENTS*. 2019;21(F): F53-F53).
49. Hartopo AB, Anggrahini DW, Emoto N, **Dinarti LK**. The BMPR2, ALK1 and ENG Genes Mutation in Congenital Heart Disease Associated Pulmonary Artery Hypertension. *ACI (Acta Cardiologia Indonesiana)* 2019;5(2):145-149.
50. **Dinarti LK**. Sympathetic Overdrive in Hypertension, The Role of Beta Blocker, Focus on Bisoprolol. *ACI (Acta Cardiologia Indonesiana)*. 2019;5(1)(P):26-30. DOI: <https://doi.org/10.22146/aci.47678>