

# Pernyataan konsensus ISUOG : apa yang diperlukan untuk suatu echokardiogram janin (fetal echocardiogram) ?

W. LEE, L. ALLAN, J. S. CARVALHO, R. CHAOUI, J. COPEL, G. DEVORE, K. HECHER, H. MUNOZ, T. NELSON, D. PALADINI dan S. YAGEL untuk ISUOG Fetal Echocardiography Task Force

**KATA KUNCI :** fetal echocardiography; guidelines; heart; pregnancy

## Pendahuluan

Pada tahun 2006, International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynaecology (ISUOG) mempublikasikan panduan praktek untuk skrining sonografi penyakit jantung kongenital / congenital heart disease (CHD) pada trimester kedua kehamilan<sup>1</sup>. Dokumen ini mendeskripsikan dua tingkat / level untuk skrining janin-janin risiko rendah untuk anomali jantung. Pertama, suatu scan ‘dasar’ / ‘basic’ harus dilakukan dengan analisis gambaran empat-ruang / four-chamber view dari jantung janin. Kedua, suatu scan ‘dasar-lebih luas’ / ‘extended-basic’ memeriksa lebih jauh ukuran dan hubungan dari kedua saluran keluar / outflow tracts arterial. Istilah ‘echokardiogram janin’ / ‘fetal echocardiogram’ juga disebutkan sebagai evaluasi sonografi lebih detail untuk dilakukan oleh dokter spesialis pada diagnosis prenatal CHD. Meskipun indikasi-indikasi umum dan teknik pencitraan didiskusikan secara singkat, dianggap penting untuk menjelaskan lebih lanjut bagaimana prosedur diagnostik lanjutan / advanced ini berbeda dari pemeriksaan skrining jantung basic dan extended-basic.

Suatu kelompok kerja / Task Force Fetal Echocardiography kemudian diminta untuk menyusun suatu deskripsi standar tentang ‘apa yang dimaksud / diperlukan untuk suatu echokardiogram janin’. Tujuan awal kami adalah menyusun panduan untuk pemeriksaan detail jantung janin yang didasarkan pada literatur dan suatu konsensus opini dari kelompok panel ahli. Namun, kami segera menyadari bahwa proyek ini adalah berbeda dari menyusun panduan praktek minimum untuk skrining jantung janin. Terdapat beberapa modalitas pencitraan yang dapat digunakan untuk evaluasi anomali jantung janin, dari teknik sonografi M-mode dan color Doppler sampai dengan penggunaan ultrasonografi empat-dimensi (4D) dengan spatiotemporal image correlation (STIC). Sebagai konsekuensi, upaya awal kami untuk menyusun suatu panduan praktek minimum untuk echokardiografi janin berkembang menjadi suatu pernyataan konsensus yang mencakup topik-topik berikut:

- 1) panduan tentang waktu dan indikasi untuk echokardiografi janin;
- 2) definisi tentang apa yang dianggap echokardiogram janin;

- 3) deskripsi modalitas imaging untuk echokardiografi janin;
- 4) pentingnya kolaborasi multidisiplin; dan
- 5) dokumentasi penemuan diagnostik dan kesimpulan.

Satu dari tujuan utama echokardiogram janin adalah konfirmasi ada atau tidak adanya penyakit jantung. Jika scan ini abnormal, pemeriksa harus melakukan karakterisasi abnormalitas ini, menentukan suatu diagnosis diferensial yang akurat dari defek yang paling mungkin, dan secara spesifik mengidentifikasi janin yang akan memerlukan perhatian medik atau bedah segera sesudah lahir. Perhatian khusus harus diberikan pada janin-janin yang mungkin memiliki kelainan berhubungan dengan saluran / ductal-dependent lesions<sup>2-4</sup>.

## Kapan sebaiknya echokardiogram janin dilakukan ?

Echokardiografi janin dapat dilakukan kapan saja pada trimester kedua saat detail anatomi jantung dapat divisualisasi dengan memuaskan. Sebagai contoh, seorang ibu dengan risiko sedikit meningkat untuk CHD – misalnya 2% terhadap background rate 0.8% - harus secara elektif direncanakan pemeriksaan scan jantung pada kehamilan antara 18 dan 22 minggu usia menstrual. Ini mencakup ibu-ibu dengan riwayat keluarga CHD, diabetes maternal atau terpapar obat-obat teratogenik, dan janin yang memiliki peningkatan ketebalan translusensi nuchal. Abnormalitas jantung janin mungkin terjadi berhubungan dengan anomali ekstrakordia dan karenanya scan jantung detail mungkin menjadi indikasi jika ada deteksi anomali-anomali tersebut<sup>5-7</sup>. Seorang ibu yang mengalami cemas karena ada riwayat keluarga, misalnya mungkin ada keguguran anak sebelumnya, atau pengukuran translusensi nuchal adalah  $\geq 3.5$  mm, mungkin dianjurkan untuk suatu scan pada atau sebelum 14 minggu gestasi, dengan follow-up pada 20-22 minggu<sup>8</sup>. Jika ada janin diduga memiliki CHD pada suatu scan, hal ini harus diperiksa segera, tanpa memandang usia kehamilan. Anjuran lain adalah menggunakan suatu fetal echokardiogram sebagai komponen dari sonogram genetik, untuk evaluasi janin-janin dengan risiko abnormalitas kromosom<sup>9,10</sup>.

### Siapa yang harus dirujuk untuk fetal echokardiografi ?

Tingkat deteksi / detection rate dari anomali jantung struktural akan lebih tinggi dengan echokardiografi janin daripada dengan pemeriksaan skrining. Pasien dengan risiko lebih tinggi yang diketahui untuk anomali jantung janin harus dianjurkan scan yang lebih detail. Faktor-faktor risiko anomali jantung janin dapat dikategorikan sebagai berasal dari fetal atau maternal. Beberapa indikasi yang lebih sering untuk echokardiografi janin dirangkum dalam Tabel 1. Lesi jantung yang didapat / acquired dapat menjadi jelas pada usia lebih lanjut, bahkan beberapa kondisi genetik seperti sindrom Marfan dan stenosis subaorta hipertrofik, umumnya tidak terdeteksi dengan ultrasonografi prenatal.

### Apa yang diperlukan dalam echokardiogram janin pada trimester kedua kehamilan ?

Banyak profesional kesehatan, baik bidan, sonografer, spesialis obstetri, perinatologi atau radiologi, dapat melakukan evaluasi jantung janin dengan akurasi diagnostik derajat tinggi pada evaluasi ultrasonografi obstetri. Echokardiogram dapat bersifat individual, tergantung dari kondisi lesi jantung yang diduga. Sebagai syarat minimum, diperlukan pemeriksaan lengkap dari gambaran empat-ruang / four-chamber view, kedua saluran keluar arterial / outflow tracts, tiga-pembuluh dan trachea / three-vessels and trachea view, dan penilaian aliran balik vena pulmonalis / pulmonary venous return<sup>11-14</sup>. Pemeriksa harus melakukan konfirmasi hubungan anatomik dan karakteristik aliran fungsional melalui analisis sistematik area-area berikut :

- sumbu / axis dan situs
- morfologi ventrikular
- efusi pericardial

**Tabel 1** Indikasi umum untuk echokardiografi janin

<i>Indikasi Maternal</i>	<i>Indikasi Fetal</i>
Hubungan derajat pertama dari proband (ibu atau ayah) dengan CHD	Peningkatan ketebalan translusensi nuchal
Riwayat anak dengan CHD lahir dari ibu dan/atau ayah	Waveform ductus venosus abnormal
Penyakit metabolik pre-existing	Skrining jantung janin abnormal
Tipe 1 diabetes	Abnormalitas extracardiac mayor
Phenylketonuria	Karyotype janin abnormal
Infeksi	Hydrops
Parvovirus B19	Efusi
Rubella	Disritmia jantung janin
Coxsackie	Bradikardia atau takikardia persisten
Antibodi autoimun	
Anti-Ro (SSA)	
Anti-La (SSB)	
Paparan teratogen	
Retinoid	
Phenytoin	
Carbamazepine	
Lithium carbonate	
Valproic acid	
Paroxetine	

CHD, congenital heart disease

- hubungan-hubungan vena-arteri, atrioventricular dan ventriculoarterial dari jantung
- ukuran dan hubungan antara saluran keluar ventrikel kiri dan kanan / left and right ventricular outflow tracts
- arkus-arkus ductal dan aortic
- septum interventricular
- septum atrial, ukuran ruang atrial, dan foramen ovale
- katup-katup atrioventricular dan semilunar
- aliran melalui setiap koneksi jantung, diperiksa dengan pemetaan aliran Doppler / flow mapping.

Fitur-fitur anatomi ini biasanya dievaluasi menggunakan gambaran transversal, meskipun bidang scan sagital juga dapat digunakan bila diperlukan. Namun, gambaran-gambaran spesifik adalah tidak terlalu penting, selama struktur-struktur jantung yang relevan dapat divisualisasi dengan memuaskan. Ultrasonografi color Doppler adalah suatu komponen penting echokardiogram janin. Meskipun ultrasonografi spectral Doppler tidak esensial, fasilitas ini dapat digunakan untuk karakterisasi lebih lanjut keadaan dan keberatan dari gangguan aliran yang dicurigai<sup>15,16</sup>. Sonografi Doppler gelombang kontinu / continuous-wave kadang diperlukan untuk kuantifikasi aliran kecepatan sangat tinggi melalui katup-katup yang stenosis atau inkompeten. Kadang, teknik-teknik advanced mungkin diperlukan untuk evaluasi fungsi jantung janin menggunakan pengukuran fraksi ejeksi ventrikular, stroke volume, cardiac output, interval PR mekanik, indeks Tei, dan parameter-parameter beban / regangan ventrikel<sup>17-20</sup>. Volume sonografi memungkinkan pendekatan suplemental untuk analisis lesi jantung kompleks dan juga memberikan manfaat penting untuk aplikasi telemedicine, edukasi dan penelitian<sup>21-24</sup>.

Meskipun pengukuran dua-dimensi (2D) dari berbagai ruang atau pembuluh jantung tidak selalu diperlukan untuk echokardiografi janin, hal ini mungkin berguna untuk interpretasi penemuan-penemuan jika dibandingkan dengan nilai-nilai yang diharapkan. Pengukuran kuantitatif dapat digunakan untuk interpretasi objektif derajat keberatan dari beberapa lesi jantung dan sebagai basis untuk perbandingan menurut waktu. Pengukuran dapat berguna terutama bila beberapa pemeriksa yang berbeda memeriksa biometri jantung selama kehamilan. Teknik-teknik standar harus digunakan untuk menjaga kontrol kualitas yang sesuai. Beberapa peneliti telah menganjurkan penggunaan nilai Z-score untuk interpretasi pengukuran jantung yang lebih baik<sup>25-27</sup>.

### Jenis teknik-teknik pencitraan apa yang digunakan untuk echokardiografi janin ?

Berbagai dugaan anomali dapat dievaluasi menggunakan beberapa modalitas pencitraan, walaupun pemeriksaan dapat diindividualisasi untuk jenis-jenis anomali jantung yang spesifik (Tabel 2). Teknik-teknik sonografi real-time gray-scale dan tambahan Doppler (misalnya spectral dan color) adalah yang sering digunakan. Echokardiografi M-mode dan ultrasonografi Doppler juga merupakan alat yang penting untuk analisis dysritmia jantung janin. Hasil-hasil pemeriksaan tambahan, dari ultrasonografi tiga-dimensi (3D) dan 4D, mungkin dapat meningkatkan konfidensial diagnostik untuk karakterisasi lebih akurat beberapa lesi yang kompleks.

Pemeriksa harus sungguh familiar dengan potensi pengaruh faktor-faktor teknis untuk memperoleh gambaran-gambaran diagnostik jantung yang terbaik di dalam keterbatasan indeks keamanan termal dan mekanik yang dapat diterima. Gain signal ultrasound, magnifikasi gambar, penggabungan gambar / compound imaging, dan harmonic imaging harus optimal. Faktor-faktor penting lainnya juga harus dipertimbangkan, termasuk usia menstrual, habitus tubuh maternal, posisi dan aktifitas gerak janin, dan frekuensi transduser ultrasound. Mungkin diperlukan menunggu sampai diperoleh posisi janin yang optimal atau bila perlu merencanakan ulang jadwal pemeriksaan pasien pada hari yang lain.

Suatu diagnosis prenatal yang akurat adalah sangat penting untuk para profesional kesehatan yang akan memberikan konseling kepada orangtua tentang keadaan / nature, keberatan kondisi, manajemen klinik dan prognosis dari anak mereka yang belum lahir tersebut. Beberapa aspek tentang bagaimana memperoleh informasi tentang janin seluruhnya mungkin melampaui cakupan seorang ahli kardiologi pediatri yang bekerja terpisah dari spesialis obstetri. Interpretasi dari beberapa abnormalitas jantung dapat menjadi tantangan, dan perbedaan-perbedaan minor dapat secara substansial mengubah pendekatan bedah dan prognosis klinik. Sebagai contoh, perlekatan abnormal katup mitral dapat menghalangi operasi pertukaran / switch pada transposisi pembuluh darah arteri besar, suatu defek septum ventrikel / ventricular septal defect (VSD) kecil pada suatu saluran keluar ganda ventrikel kanan / double-outlet right ventricle hanya dapat diterapi dengan memperbaiki satu ventrikel, atau suatu septum atrial restriktif dapat segera mengubah manajemen dan prognosis postnatal pada janin-janin dengan sindrom hipoplasia jantung kiri. Harus diketahui juga bahwa beberapa lesi jantung berkembang dengan perjalanan waktu dan mungkin tidak tampak sampai masa kehamilan lanjut<sup>28</sup>.

Abnormalitas jantung harus diinterpretasikan dalam konteks janin keseluruhan dan harus dilakukan pemeriksaan teliti terhadap kemungkinan asosiasi dengan abnormalitas extracardiac. Signifikansi klinik penyakit jantung janin dapat cukup berbeda dari apa yang ditemukan dalam populasi pediatri. Sebagai contoh, penemuan prenatal dari trisomy 18 pada janin dengan defek septum ventrikel inlet dapat dramatis mengubah manajemen

kehamilan atau anak sesudah lahir. Tidak banyaknya individual yang memiliki kemampuan diagnostik cardiac dan extracardiac mendukung kebutuhan kerja tim yang ketat untuk memberikan prognosis janin yang paling tepat. Hanya diagnosis diferensial akurat saja yang akan dapat memberikan konseling prenatal yang sesuai. Karena alasan ini, kami merekomendasikan konseling multidisiplin bagi orangtua yang mempersiapkan kelahiran bayi dengan penyakit jantung. Hal ini mungkin memerlukan kolaborasi antara spesialis kardiologi pediatri, kedokteran maternal fetal, fetal imaging, neonatologi, genetik, bedah kardiorothorax, pekerja sosial dan psikologi.

### Bagaimana hasil pemeriksaan echokardiogram janin harus didokumentasikan ?

Saat ini belum ada persyaratan legal universal untuk dokumentasi, rekaman dan arsip dari echokardiogram janin. Gambar-gambar yang disimpan dan laporan kepada dokter yang merawat / merujuk adalah sangat dianjurkan dan menjadi syarat utama bagi beberapa yurisdiksi. Namun, kami menganjurkan bahwa para provider echokardiografi janin harus memiliki fasilitas untuk menyimpan gambaran diam dan bergerak dari jantung, dan ini harus tersedia untuk referensi di masa depan. Alternatif lain adalah menyimpan data set volume menggunakan ultrasonografi 3D dan 4D.

### Ucapan terima kasih / acknowledgments

Pernyataan konsensus ini disusun di bawah perlindungan dari Komite Standar Klinik ISUOG. Ketua : Dr. W. Lee, Division of Fetal Imaging, William Beaumont Hospital, Royal Oak, Michigan, USA.

Apresiasi terutama diberikan kepada para konsultan spesialis dalam Kelompok Kerja / Task Force Fetal Echocardiography yang memberikan kontribusi pada proyek ini : Dr W. Lee (Task Force Chair) Department of Obstetrics and Gynecology, Division of Fetal Imaging, William Beaumont Hospital, Royal Oak, Michigan, USA.

**Tabel 2** Rekomendasi umum untuk echokardiografi janin

<i>Komponen Echokardiografi</i>	<i>Rekomendasi</i>
Struktur	
Lateralitas, situs, koneksi-koneksi cardia, anomali lain-lain	Harus
Biometri	
Jantung normal	Opsional
Jantung abnormal	Diharapkan sesuai anomali
Ritme / irama jantung (M-mode atau spectral Doppler)	
Irama normal pada ultrasonografi dua-dimensi	Opsional
Irama abnormal pada ultrasonografi dua-dimensi	Harus
Fungsi jantung (M-mode atau Doppler)	
Fungsi normal pada ultrasonografi dua-dimensi	Opsional
Fungsi abnormal pada ultrasonografi dua-dimensi	Diharapkan sesuai anomali
Ultrasonografi Color Doppler	Harus
Ultrasonografi Power Doppler	Opsional
Ultrasonografi Spectral Doppler	
Anatomi jantung normal	Opsional
Anatomi jantung abnormal	Diharapkan sesuai anomali
Ultrasonografi Continuous-wave Doppler	Opsional
Ultrasonografi Tissue Doppler	Opsional
Ultrasonografi Tiga- dan empat-dimensi	Opsional

Dr L. Allan, Harris Birthright Research Centre, King's College Hospital, London, UK.

Dr J. S. Carvalho, Brompton Fetal Cardiology, Royal Brompton Hospital; Fetal Medicine Unit, St George's Hospital, London, UK.

Prof. R. Chaoui, Center for Prenatal Diagnosis and Human Genetics, Berlin, Germany.

Dr J. Copel, Yale School of Medicine, New Haven, Connecticut, USA.

Dr G. R. DeVore, Fetal Diagnostic Center of Pasadena, Pasadena, California, USA.

Prof. K. Hecher, University of Hamburg-Eppendorf (UKE), Hamburg, Germany.

Dr H. Munoz, Universidad de Chile, Clinica Alemana, Santiago, Chile.

Dr T. Nelson, Department of Radiology, University of California, San Diego, USA.

Prof. D. Paladini, Fetal Cardiology Unit, Department of Obstetrics and Gynecology, University Federico II of Naples, Italy.

Prof. S. Yagel, Hadassah Hebrew University Medical Centers, Jerusalem, Israel.

#### Daftar pustaka

- International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. Cardiac screening guidelines of the fetus: guidelines for performing the 'basic' and 'extended basic' cardiac scan. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; **27**: 107–113.
- Berning RA, Silverman NH, Villegas M, Sahn DJ, Martin GR, Rice MJ. Reversed shunting across the ductus arteriosus or atrial septum *in utero* heralds severe congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol* 1996; **27**: 481–486.
- Vinals F, Tapia J, Giuliano A. Prenatal detection of ductal-dependent congenital heart disease: how can things be made easier? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; **19**: 246–249.
- Bonnet D, Coltri A, Butera G, Fermont L, Le Bidois J, Kachaner J, Sidi D. Detection of transposition of the great arteries in fetuses reduces neonatal morbidity and mortality. *Circulation* 1999; **99**: 916–918.
- Bromley B, Estroff JA, Sanders SP, Parad R, Roberts D, Frigoletto FD Jr, Benaceraf BR. Fetal echocardiography: accuracy and limitations in a population at high and low risk for heart defects. *Am J Obstet Gynecol* 1992; **166**: 1473–1481.
- Copel JA, Pihu G, Kleinman CS. Congenital heart disease and extracardiac anomalies: associations and indications for fetal echocardiography. *Am J Obstet Gynecol* 1986; **154**: 1121–1132.
- Paladini D, Calabro R, Palmieri S, D'Andrea T. Prenatal diagnosis of congenital heart disease and fetal karyotyping. *Obstet Gynecol* 1993; **81**: 679–682.
- Carvalho JS, Moscoso G, Tekay A, Campbell S, Thilaganathan B, Shinebourne EA. Clinical impact of first and early second trimester fetal echocardiography on high-risk pregnancies. *Heart* 2004; **90**: 921–926.
- DeVore GR. The genetic sonogram: its use in the detection of chromosomal abnormalities in fetuses of women of advanced maternal age. *Prenat Diagn* 2001; **21**: 40–45.
- Parra-Cordero M, Quiroz L, Rencoret G, Pedraza D, Muñoz H, Soto-Chacón E, Miranda-Mendoza I. Screening for trisomy 21 during the routine second-trimester ultrasound examination in an unselected Chilean population. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; **30**: 946–951.
- Yagel S, Cohen SM, Achiron R. Examination of the fetal heart by five short axis views: A proposed screening method for comprehensive cardiac evaluation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; **17**: 367–369.
- Yagel S, Arbel R, Anteby EY, Raveh D, Achiron R. The three vessels and trachea view (3VT) in fetal cardiac scanning. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; **20**: 340–345.
- Vinals F, Heredia F, Giuliano A. The role of the three vessels and trachea view (3VT) in the diagnosis of congenital heart defects. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; **22**: 358–367.
- Carvalho JS, Ho SY, Shinebourne EA. Sequential segmental analysis in complex fetal cardiac abnormalities: a logical approach to diagnosis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; **26**: 105–111.
- DeVore GR, Horenstein J, Siassi B, Platt LD. Fetal echocardiography. VII. Doppler color flow mapping: a new technique for the diagnosis of congenital heart disease. *Obstet Gynecol* 1987; **156**: 1054–1064.
- Chiba Y, Kanzaki T, Kobayashi H, Murakami M, Yutani C. Evaluation of fetal structural heart disease using color flow mapping. *Ultrasound Med Biol* 1990; **16**: 221–229.
- DeVore GR. Assessing fetal cardiac ventricular function. *Semin Fetal Neonatal Med* 2005; **10**: 515–541.
- Tsutsumi T, Ishii M, Eto G, Hota M, Kato H. Serial evaluation for myocardial performance in fetuses and neonates using a new Doppler index. *Pediatr Int* 1999; **41**: 722–727.
- Di Salvo G, Russo MG, Paladini D, Pacileo G, Felicetti M, Ricci C, Cardaropoli D, Palma M, Caso P, Calabro R. Quantification of regional left and right ventricular longitudinal function in 75 normal fetuses using ultrasound-based strain rate and strain imaging. *Ultrasound Med Biol* 2005; **31**: 1159–1162.
- Larsen LU, Petersen OB, Norrild K, Sorensen K, Uldbjerg N, Sloth E. Strain rate derived for color Doppler myocardial imaging for assessment of fetal cardiac function. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; **27**: 210–213.
- DeVore GR, Falkensammer P, Sklansky MS, Platt LD. Spatiotemporal image correlation (STIC): a new technology for evaluation of the fetal heart. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; **22**: 380–387.
- Goncalves LF, Lee W, Chaiworapongsa T, Espinoza J, Schoen JL, Falkensammer P, Treadwell M, Romero R. Four-dimensional ultrasonography of the fetal heart with spatiotemporal image correlation. *Am J Obstet Gynecol* 2003; **189**: 1792–1802.
- Chaoui R, Hoffman J, Heling KS. Three-dimensional (3D) and 4D color Doppler fetal echocardiography using spatio-temporal image correlation (STIC). *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; **23**: 535–545.
- Volpe P, Campobasso G, DeRobertis V, DiPaolo S, Caruso G, Stanziano A, Volpe N, Gentile M. Two- and four-dimensional echocardiography with B-flow imaging and spatiotemporal image correlation in prenatal diagnosis of isolated total anomalous pulmonary venous connection. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; **30**: 830–837.
- Salvin JW, McElhinney DB, Colan SD, Gauvreau K, del Nido PJ, Jenkins KJ, Lock JE, Tworetzky W. Fetal tricuspid valve size and growth as predictors of outcome in pulmonary atresia with intact ventricular septum. *Pediatrics* 2006; **118**: e415–420.
- Schneider C, McCrindle BW, Carvalho JS, Hornberger LK, McCarthy KP, Daubney PE. Development of Z-scores for fetal cardiac dimensions from echocardiography. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; **26**: 599–605.
- DeVore GR. The use of Z-scores in the analysis of fetal cardiac dimensions. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; **26**: 596–598.
- Yagel S, Weissman A, Rotstein Z, Manor M, Hegesh J, Anteby E, Lipitz S, Achiron R. Congenital heart defects: natural course and *in utero* development. *Circulation* 1997; **96**: 550–555.