



## Peranan Molekuler dan Genetik pada Patogenesis Penyakit Jantung Bawaan Paten Duktus Arteriosus

Kino<sup>1</sup>, Didik Haryanto<sup>1</sup>, Rully Perdana<sup>1</sup>, Nadhila Annisa Byant<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Departemen Jantung dan Pembuluh Darah Fakultas Kedokteran Universitas Andalas, RS M. Djamil, Padang, 25163, Indonesia

<sup>2</sup> Dokter Umum, Fakultas Kedokteran Universitas Andalas, Padang, 25163, Indonesia

### ABSTRACT

#### Abstrak

**Latar belakang:** Patent ductus arteriosus merupakan kelainan jantung bawaan yang terjadi akibat kegagalan penutupan ductus arteriosus setelah kelahiran. Kondisi ini menyebabkan shunt left-to-right antara aorta dan arteri pulmonalis, yang berpotensi menimbulkan peningkatan aliran darah pulmonalis, hipertensi pulmonalis, dan gagal jantung apabila tidak ditangani. Proses penutupan duktus secara normal melibatkan perubahan fisiologis pascakelahiran serta regulasi mediator molekuler, terutama prostaglandin E2 dan nitric oxide, dengan kontribusi faktor genetik tertentu.

**Objektif:** Menjelaskan peran mekanisme molekuler dan faktor genetik dalam patofisiologi PDA serta implikasinya terhadap pendekatan diagnosis dan terapi.

**Metode:** Penulisan ini merupakan tinjauan kepustakaan mengenai peranan molekuler dan genetik pada patent ductus arteriosus. Artikel diperoleh melalui penelusuran literatur ilmiah, dengan kriteria inklusi berupa artikel teks lengkap berbahasa Indonesia atau Inggris yang relevan dan dipublikasikan dalam sepuluh tahun terakhir, kecuali literatur konseptual dasar. Sebanyak dua puluh tiga artikel dianalisis secara deskriptif.

**Hasil:** Literatur menunjukkan bahwa persistensi kadar prostaglandin E2 dan aktivitas nitric oxide berperan dalam mempertahankan patensi duktus setelah lahir, terutama pada neonatus prematur. Selain itu, gangguan regulasi gen TBX1 dan jalur sinyal Notch dikaitkan dengan abnormalitas perkembangan dan kontraktilitas otot polos ductus arteriosus, sehingga menghambat proses penutupan fisiologis. Temuan ini menjadi dasar penggunaan terapi farmakologis penghambat prostaglandin dalam tata laksana PDA.

**Kesimpulan:** Patent ductus arteriosus merupakan kondisi multifaktorial yang dipengaruhi oleh interaksi kompleks antara mediator molekuler dan faktor genetik. Pemahaman yang komprehensif terhadap mekanisme ini penting untuk mendukung penatalaksanaan PDA yang lebih tepat dan berbasis patofisiologi.

#### Abstract

**Background:** Patent ductus arteriosus (PDA) is a congenital heart defect resulting from the failure of the ductus arteriosus to close after birth. This condition leads to a left-to-right shunt between the aorta and the pulmonary artery, which may cause increased pulmonary blood flow, pulmonary hypertension, and heart failure if left untreated. Physiological closure of the ductus arteriosus after birth depends on postnatal circulatory changes and the regulation of molecular mediators, particularly prostaglandin E2 and nitric oxide, with additional contributions from genetic factors.

**Objective:** To describe the role of molecular mechanisms and genetic factors in the pathophysiology of PDA and to highlight their implications for diagnostic and therapeutic approaches.

**Methods:** This study is a literature review focusing on the molecular and genetic roles in patent ductus arteriosus. Articles were obtained through a search of the scientific literature, with inclusion criteria comprising relevant full-text articles published in Indonesian or English within the past ten years, except for foundational conceptual literature. A total of twenty-three articles were analyzed descriptively.

**Results:** The literature indicates that persistent prostaglandin E2 levels and ongoing nitric oxide activity contribute to the maintenance of ductal patency after birth, especially in preterm neonates. Moreover, dysregulation of the TBX1 gene and alterations in the Notch signaling pathway are associated with impaired development and reduced contractility of ductus arteriosus smooth muscle, thereby hindering normal physiological closure. These findings provide a mechanistic basis for the use of prostaglandin-inhibiting pharmacological therapy in the management of PDA.

**Conclusion:** Patent ductus arteriosus is a multifactorial condition driven by complex interactions between molecular mediators and genetic determinants. A comprehensive understanding of these mechanisms is essential for optimizing PDA management through more precise, pathophysiology-based therapeutic strategies.

**Kata kunci:** Patent ductus arteriosus, kelainan jantung bawaan, prostaglandin E2, nitric oxide

**Keywords :** angiotensin-(1-7); chronic kidney disease; renin-angiotensin-aldosterone system.

#### Apa yang sudah diketahui tentang topik ini?

Patent ductus arteriosus adalah kelainan jantung bawaan yang ditandai dengan kegagalan ductus arteriosus untuk menutup setelah kelahiran, menyebabkan adanya pirau kiri ke kanan dari aorta ke arteri pulmonalis.

#### Apa yang ditambahkan pada studi ini?

Patent ductus arteriosus terjadi akibat ketidakseimbangan prostaglandin E2 (PGE2) dan nitrit oksida (NO) disertai dengan mutasi faktor genetik seperti gen TBX1 dan sinyal Notch.

#### CORRESPONDING AUTHOR

Phone: +62852-6339-6691

E-mail: kino\_margaretta@yahoo.com

#### ARTICLE INFORMATION

Received: May 18<sup>th</sup>, 2025

Revised: November 10<sup>th</sup>, 2025

Available online: December 30<sup>th</sup>, 2025

## Pendahuluan

*Patent ductus arteriosus* (PDA) adalah kelainan jantung kongenital akibat kegagalan penutupan *ductus arteriosus* paska kelahiran. Pada janin, *ductus arteriosus* ini berfungsi untuk mengalirkan darah dari arteri pulmonalis ke aorta karena paru-paru belum berfungsi. Pada bayi yang sehat, duktus ini biasanya menutup dalam beberapa jam hingga hari setelah lahir.<sup>1</sup> Ketika duktus tetap terbuka, darah dapat mengalir secara abnormal dari aorta ke arteri pulmonalis, yang dapat menyebabkan peningkatan aliran darah ke paru dan jantung, serta berpotensi menimbulkan komplikasi serius jika tidak ditangani.<sup>2</sup> Insidensi PDA diperkirakan berkisar 1:2.000 sampai 1:5.000 kelahiran atau berkisar 10 sampai 12% dari semua jenis penyakit jantung bawaan (PJB). Penyakit ini lebih banyak dijumpai pada perempuan dibandingkan laki-laki, yaitu 2 sampai 3:1. Prevalensi PDA pada bayi prematur lebih besar, yakni 22,5% dari kelahiran hidup. Di Indonesia, 4.000 bayi lahir dengan PDA setiap tahunnya.<sup>3</sup>

Patogenesis PDA melibatkan mekanisme yang menyebabkan *ductus arteriosus* tetap terbuka setelah kelahiran. Beberapa faktor yang berkontribusi termasuk ketidakseimbangan antara prostaglandin dan faktor-faktor yang memicu kontraksi otot polos pada duktus. Patofisiologi dari PDA mencakup peningkatan aliran darah ke paru-paru, yang dapat menyebabkan hipertensi arteri pulmonal dan gagal jantung serta kematian jika tidak diobati. Oleh karena itu, pemahaman yang mendalam tentang PDA sangat penting untuk diagnosis dan penanganan yang tepat.<sup>4</sup>

## Metode

Artikel ini merupakan tinjauan kepustakaan dari peranan molekuler dan genetik pada *patent ductus*

*arteriosus* (PDA) yang didalamnya terangkum berbagai sumber artikel ilmiah baik dalam bahasa Inggris maupun bahasa Indonesia. Metode sitasi dalam artikel ini menggunakan *database searching*, artikel disitasi dari berbagai *database* ilmiah *online*, seperti *Pubmed*, *Google Scholar* dan lain-lain. Kriteria inklusi dari penulisan artikel ilmiah ini meliputi materi artikel yang berhubungan langsung dengan penyakit *patent ductus arteriosus* serta tersedia dalam teks lengkap, artikel berbahasa Inggris atau Indonesia serta dipublikasikan dalam waktu 10 tahun terakhir, terkecuali artikel yang merupakan landasan konseptual. Jumlah artikel yang disitasi dalam jurnal ini adalah 23 artikel. Hasil dari tinjauan berbagai kepustakaan terkait patofisiologi PDA ini dibuat dalam bentuk artikel deskripsi.

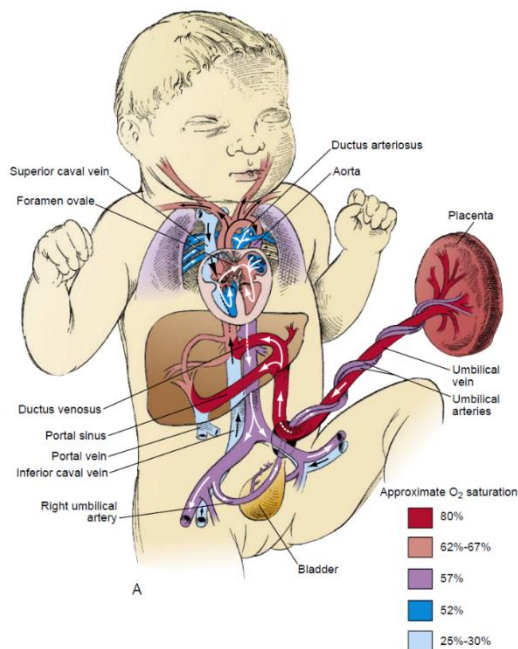
## Hasil dan Pembahasan

### Definisi

*Patent ductus arteriosus* (PDA) adalah suatu kelainan kongenital pada sistem kardiovaskular yang ditandai dengan kegagalan penutupan *ductus arteriosus* secara fisiologis setelah kelahiran. *Ductus arteriosus* adalah saluran *vascular fetal* yang menghubungkan arteri pulmonalis (cabang dari ventrikel kanan) dengan aorta desendens, memungkinkan darah melewati sirkulasi paru selama kehidupan janin. Pada kondisi normal, *ductus arteriosus* akan menutup secara fungsional dalam 24-48 jam setelah kelahiran dan menutup secara anatomis dalam 2-3 minggu akibat peningkatan kadar oksigen dan penurunan prostaglandin E2 (PGE2).<sup>5</sup>

Pada PDA, kegagalan penutupan ini menyebabkan terjadinya pirau (*shunt*) darah dari kiri ke kanan, di mana darah kaya akan oksigen dari aorta mengalir ke arteri pulmonalis. Hal ini mengakibatkan peningkatan aliran darah ke paru,

peningkatan volume dan tekanan pada atrium dan ventrikel kiri, serta potensi komplikasi seperti hipertensi arteri pulmonal (HAP), *infective endocarditis*, dan gagal jantung kongestif jika tidak ditangani.<sup>6</sup>

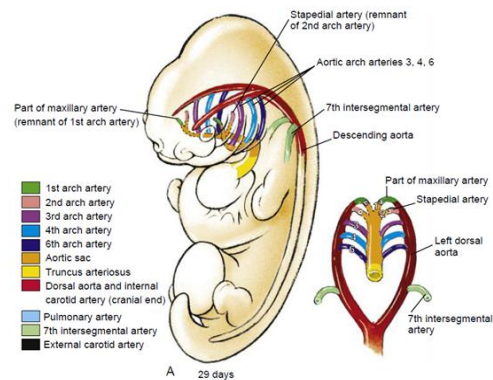


Gambar 1. Sirkulasi Fetal<sup>8</sup>

## Embriologi

*Ductus arteriosus* adalah struktur vaskular transien yang berperan dalam sirkulasi fetal dengan menghubungkan arteri pulmonalis dan aorta desendens. Embriologi *ductus arteriosus* berkaitan erat dengan perkembangan sistem kardiovaskular, terutama arkus aorta dan diferensiasi sel mesodermal. Pada tahap awal embriogenesis, sistem vaskular berkembang dari mesoderm splanchnic yang membentuk jantung primitif dan arkus aorta.<sup>7</sup>

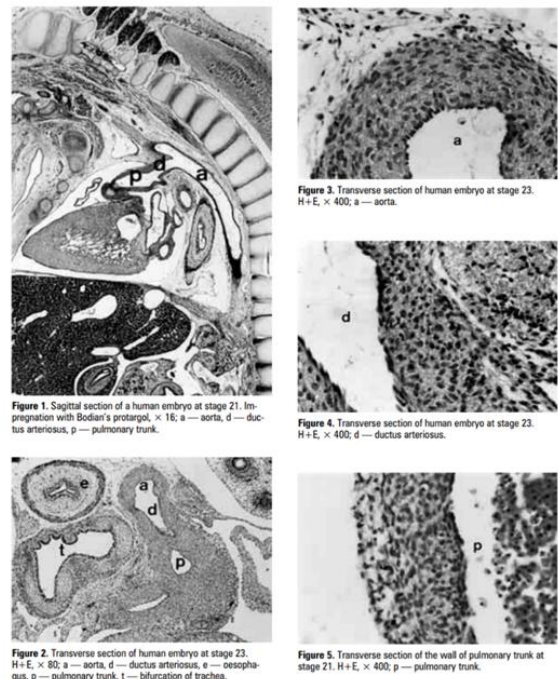
Pada tahap awal, perkembangan sistem kardiovaskular berasal dari arkus faringeal yang membentuk enam pasang arkus aorta yang berkontribusi terhadap pembentukan pembuluh darah utama. Pada minggu ketujuh kehamilan, bagian proksimal arkus keenam berkontribusi pada pembentukan arteri pulmonalis, sementara bagian distal tetap bertahan di sisi kiri sebagai *ductus arteriosus*. Sebaliknya, di sisi kanan, bagian distal arkus keenam mengalami regresi.<sup>8</sup>



Gambar 2. Embriologi Sistem Aorta<sup>8</sup>

## Histologi

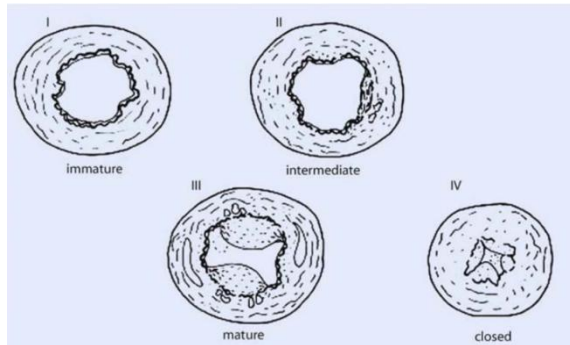
Secara histologis, dinding *ductus arteriosus* terdiri dari lapisan intima, media, dan adventitia. Lapisan media terdiri dari sel otot polos yang tersusun secara spiral, diselingi dengan serat elastin dan kolagen yang memberikan kekuatan mekanis dan elastisitas.<sup>5</sup>



Gambar 3. Histologi *ductus arteriosus*<sup>9</sup>

Setelah kelahiran, lamina interna yang mengalami ruptur, sehingga bantalan intima tampak lebih jelas. Penebalan intima bersama dengan konstiksi yang bergantung pada oksigen, secara fungsional akan menutup *ductus arteriosus* dalam beberapa jam pertama setelah kelahiran. Proses ini berlanjut dengan penutupan anatomis, diferensiasi, apoptosis sel otot polos, serta reorientasi sel endotel, yang akhirnya membentuk morfologi akhir ligamentum arteriosum.<sup>5</sup>

Setelah kelahiran, paru juga sudah mulai berfungsi sehingga kadar oksigen meningkat dan resistensi vaskular paru menurun secara signifikan. Peningkatan kadar oksigen memicu vasokonstriksi DA melalui mekanisme yang melibatkan penutupan saluran kalium tergantung ATP dan peningkatan produksi endotelin-1.<sup>1</sup>



Gambar 4. Tahapan maturasi *ductus arteriosus*<sup>5</sup>

### Molekular dan Genetik

Perkembangan *ductus arteriosus* sangat dipengaruhi oleh faktor genetik dan molekuler, termasuk regulasi oleh *vascular endothelial growth factor* (VEGF), prostaglandin dan *nitric oxide* (NO).<sup>7</sup> Patensi *ductus arteriosus* selama kehidupan fetal dipertahankan oleh prostaglandin E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>), yang diproduksi oleh plasenta dan dinding *ductus arteriosus* (DA) itu sendiri.<sup>10</sup> PGE<sub>2</sub> berikatan dengan *prostaglandin E<sub>2</sub> receptor 4* (EP4) pada sel otot polos DA, mengaktifkan jalur pensinyalan *cyclic adenosine monophosphate* (cAMP) dan menyebabkan relaksasi otot polos. Regulasi genetik *prostaglandin E<sub>2</sub> receptor 4* (PTGER4)/EP4 sangat penting dalam mempertahankan keseimbangan antara dilatasi dan kontraksi DA selama kehidupan janin. Selain itu, kadar oksigen yang rendah dalam darah fetal juga berkontribusi pada vasodilatasi DA melalui mekanisme yang melibatkan penurunan produksi endotelin-1, suatu vasokonstriktor poten. Ketidakseimbangan antara vasodilator dan vasokonstriktor ini menyebabkan patensi *ductus arteriosus* tetap terjaga saat masa fetal.<sup>10,11</sup>

Salah satu gen utama yang berperan dalam perkembangan *ductus arteriosus* adalah *T-box protein 1* (TBX1), TBX1 merupakan bagian dari jalur *Notch signaling* untuk perkembangan arkus aorta dan *ductus arteriosus*. Mutasi TBX1 dikaitkan dengan sindrom DiGeorge (sindrom delesi 22q11), yang sering kali menyebabkan PDA akibat gangguan diferensiasi otot polos vaskular.<sup>13</sup>

Selain itu, *Notch1* merupakan faktor transkripsi esensial yang mengontrol perkembangan vaskular dan diferensiasi otot polos *ductus arteriosus*.<sup>14</sup> Mutasi pada *Notch1* telah dikaitkan dengan berbagai kelainan kardiovaskular kongenital, termasuk koarktasio aorta dan PDA.<sup>4</sup> *Notch1* bekerja sama dengan *Jagged1* untuk mempertahankan keseimbangan antara proliferasi dan apoptosis sel endotel serta otot polos, yang diperlukan dalam proses remodeling vaskular normal.<sup>14</sup>

Jalur VEGF juga memiliki peran penting. Ekspresi VEGF dikendalikan oleh *hypoxia-inducible factor 1-alpha* (HIF-1 $\alpha$ ), yang bertugas mempertahankan patensi *ductus arteriosus* selama kehidupan intrauterin.<sup>4</sup> Disregulasi jalur VEGF, dapat menyebabkan gangguan perkembangan pembuluh darah, termasuk kelainan pada *ductus arteriosus*.<sup>5</sup>

Faktor genetik lain yang berkontribusi terhadap regulasi kontraktilitas *ductus arteriosus* adalah PTGIS (*prostaglandin I<sub>2</sub> synthase*) dan PTGER4. Gen PTGIS berperan dalam sintesis prostasiklin atau prostaglandin I<sub>2</sub> (PGI<sub>2</sub>), yang bersifat vasodilator dan bekerja sinergis dengan prostaglandin E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) untuk mempertahankan *ductus arteriosus* tetap terbuka.<sup>14</sup> Sementara itu, PTGER4 mengodekan reseptor PGE<sub>2</sub> yang menyebabkan efek relaksasi otot polos. Polimorfisme pada kedua gen ini berkontribusi pada persistensi atau penutupan prematur *ductus arteriosus*.<sup>10</sup>

Polimorfisme genetik *15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase* (15-HPGD) juga memiliki implikasi klinis dalam regulasi patensi *ductus arteriosus*. *Hydroxyprostaglandin dehydrogenase* (HPGD) mengodekan enzim yang bertanggung jawab atas degradasi PGE<sub>2</sub>, yang berperan dalam mempertahankan *ductus arteriosus* tetap terbuka selama kehidupan intrauterin. Defisiensi atau mutasi pada gen ini dapat menyebabkan PDA persisten akibat gangguan metabolisme prostaglandin setelah lahir.<sup>4</sup>

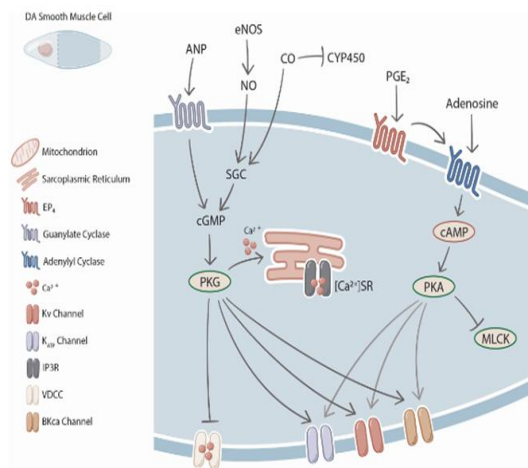
Setelah berlangsungnya proses penutupan secara fungsional, akan berlanjut kepada proses penutupan anatomis yang melibatkan lima mekanisme kompleks, termasuk (1) migrasi dan proliferasi *smooth muscle cell* (SMC), (2) produksi matriks ekstraseluler (3) proliferasi sel endotel, (4) gangguan *internal elastic laminae* (IEL), dan (5) mekanisme yang berhubungan dengan sel darah.

Mekanisme ini diatur secara kompleks dan saling terkait satu sama lain.<sup>16</sup>

### Patogenesis

*Patent ductus arteriosus* (PDA) terjadi akibat kegagalan penutupan *ductus arteriosus* setelah lahir, yang normalnya berfungsi mengalihkan aliran darah dari paru selama kehidupan intrauterine. Salah satu teori utama dalam patogenesis PDA adalah teori prostaglandin, yang menjelaskan bahwa PGE<sub>2</sub> berperan penting dalam mempertahankan patensi duktus arteriosus selama kehidupan janin. PGE<sub>2</sub> bekerja dengan mengaktifkan reseptor EP<sub>4</sub> pada otot polos duktus arteriosus, yang menyebabkan relaksasi vaskular.<sup>10</sup>

Setelah lahir, kadar PGE<sub>2</sub> akan menurun akibat peningkatan metabolisme prostaglandin di paru oleh enzim 15-hidroksiprostaglandin dehidrogenase (15-HPGD).<sup>4</sup> Namun, pada PDA, terjadi gangguan dalam penurunan kadar PGE<sub>2</sub>, yang dapat disebabkan oleh ekspresi berlebihan enzim *cyclooxygenase* (COX) atau gangguan metabolisme prostaglandin di paru, terutama pada bayi prematur. Hal ini menyebabkan duktus arteriosus tetap dalam keadaan relaksasi dan gagal mengalami penutupan fisiologis.<sup>11</sup>



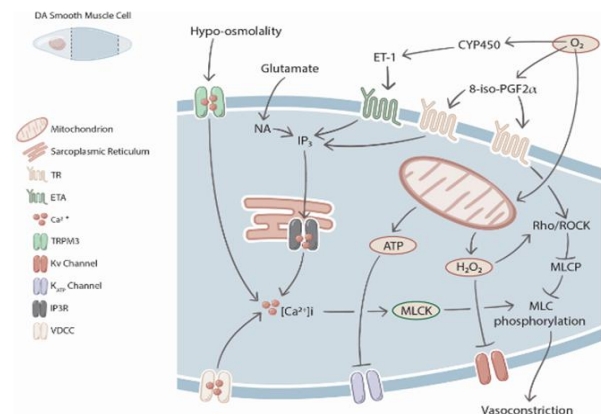
**Gambar 5.** Molecular pathway relaksasi intrauterin *ductus arteriosus*<sup>1</sup>

Dalam beberapa kasus PDA, ditemukan hiperekspresi EP<sub>4</sub> menyebabkan aktivasi jalur protein kinase A (PKA), yang selanjutnya menghambat kontraksi otot polos melalui fosforilasi protein target yang menghambat aktivitas kanal Ca<sup>2+</sup>.<sup>4</sup>

*Nitric oxide* (NO) juga berperan dalam patogenesis PDA. NO adalah vasodilator yang

diproduksi oleh *endothelial nitric oxide synthase* (eNOS) dan berfungsi mempertahankan patensi *ductus arteriosus* selama kehidupan fetal melalui aktivasi guanylate cyclase. Hal ini akan meningkatkan kadar *cyclic guanosine monophosphate* (cGMP) yang menurunkan kalsium sehingga menyebabkan relaksasi otot polos vaskular.<sup>15</sup> Pada kondisi normal, peningkatan tekanan oksigen setelah kelahiran menurunkan sintesis NO serta meningkatkan sensitivitas *ductus arteriosus* terhadap vasokonstriksi, yang memfasilitasi penutupan fungsionalnya. Namun, pada neonatus prematur atau kondisi hipoksia, kadar *nitric oxide synthase* (NOS) tetap tinggi, sehingga produksi NO berlanjut dan menghambat kontraksi otot polos *ductus arteriosus*.<sup>15</sup> Selain itu, *nitric oxide* (NO) juga berinteraksi dengan PGE<sub>2</sub>, peningkatan kadar NO dapat memperpanjang efek vasodilatasi PGE<sub>2</sub> dan menghambat aktivasi jalur endotelin-1 (ET-1), suatu mediator vasokonstriksi, sehingga *ductus arteriosus* tetap terbuka.<sup>4</sup>

Dari aspek genetik, *Char syndrome* merupakan faktor risiko utama dalam patogenesis PDA. Mutasi pada gen TFAP2- $\beta$  yang berperan dalam regulasi faktor transkripsi selama perkembangan vaskular menyebabkan gangguan diferensiasi otot polos *ductus arteriosus*. TFAP2- $\beta$  berfungsi dalam ekspresi *Endothelin-1 receptor* (ET-1R) dan 15-HPGD, yang keduanya berperan dalam vasokonstriksi dan metabolisme PGE<sub>2</sub>. Defek pada jalur ini menghambat proses penutupan *ductus arteriosus* secara fisiologis.<sup>15</sup>



**Gambar 6.** Molecular pathway kontriksi *ductus arteriosus* setelah lahir<sup>1</sup>

*Patent ductus arteriosus* (PDA) juga dapat dipicu oleh stres oksidatif, Secara molekuler, *reactive oxygen stress* (ROS) dapat meningkatkan ekspresi NOS, terutama *inducible NOS* (iNOS), yang menyebabkan peningkatan produksi NO.<sup>17</sup> Selain

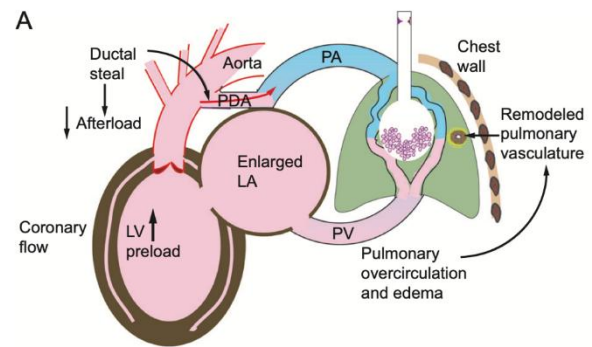
itu, ROS juga dapat mengaktifkan jalur *nuclear factor-kappa B* (NF- $\kappa$ B), yang meningkatkan produksi mediator inflamasi seperti *tumor necrosis factor alpha* (TNF- $\alpha$ ) dan interleukin-6 (IL-6), yang semakin memperburuk disfungsi vaskular dan menghambat penutupan *ductus arteriosus*.<sup>11</sup> Selain itu, ROS juga dapat meningkatkan aktivitas COX, yang berperan dalam sintesis PGE2.<sup>17</sup>

Ketidakseimbangan hormonal juga berkontribusi terhadap patogenesis PDA. Kortisol dan tiroksin berperan dalam maturasi sistem vaskular neonatal. Defisiensi kortisol menghambat ekspresi endotelin-1 dan mengurangi sensitivitas otot polos terhadap oksigen, sedangkan hipotiroidisme neonatal menurunkan ekspresi 15-HPGD dan menghambat degradasi PGE2.<sup>4</sup>

### Patofisiologi

*Patent ductus arteriosus* (PDA) menyebabkan terjadinya left-to-right shunt, di mana darah mengalir dari aorta dengan tekanan tinggi ke arteri pulmonalis yang bertekanan rendah akibat perbedaan tekanan antara sirkulasi sistemik dan pulmonal.<sup>6</sup> Pada bayi cukup bulan, tekanan sistemik jauh lebih tinggi dibandingkan dengan tekanan pulmonal pascakelahiran, menciptakan gradien tekanan yang menyebabkan darah terdorong melalui PDA ke sirkulasi pulmonalis.<sup>18</sup> *Ductus arteriosus* yang tetap terbuka memungkinkan darah yang seharusnya dialirkan ke sistemik malah mengalir kembali ke sirkulasi pulmonal. Aliran darah yang berlebihan ini menyebabkan hiperperfusi pulmonal, peningkatan beban volume ventrikel kiri, serta hipoperfusi sistemik.<sup>1,19</sup>

Dalam jangka pendek, ventrikel kiri beradaptasi melalui mekanisme *Frank-Starling*, dimana peningkatan *venous return* menyebabkan peningkatan kontraktilitas miokard.<sup>20</sup> Namun, dalam jangka panjang, peningkatan kadar *angiotensinogen* (AGT) yang ditemukan pada neonatus dengan PDA besar menunjukkan aktivasi *renin-angiotensin-aldosterone system* (RAAS) sebagai respons terhadap penurunan perfusi renal dan kondisi hemodinamik yang tidak stabil. Hal ini akan menyebabkan retensi natrium dan cairan, yang semakin memperparah beban volume ventrikel kiri, meningkatkan risiko gagal jantung kongestif.<sup>21</sup>



**Gambar 7.** Shunt left to the right pada PDA<sup>22</sup>

Aliran darah berlebih ke paru akibat *shunting* menyebabkan hiperperfusi kapiler paru, yang meningkatkan tekanan hidrostatik dalam pembuluh darah pulmonal. Akibatnya, terjadi edema interstisial, peningkatan tekanan di vena pulmonalis, dan kongesti paru. Pada bayi prematur atau dengan *lung immaturity*, kondisi ini mengganggu produksi surfaktan dan meningkatkan risiko sindrom gangguan pernapasan neonatal atau *Respiratory Distress Syndrome* (RDS).<sup>1,4</sup>

Peningkatan tekanan di pembuluh darah paru juga dapat menyebabkan disrupsi barier alveolo-kapiler, yang meningkatkan risiko perdarahan pulmonal dan hipertensi pulmonal progresif. Jika tidak segera ditangani, peningkatan resistensi vaskular pulmonalis dapat menyebabkan *Eisenmenger syndrome*, yaitu perubahan shunt menjadi *right-to-left* akibat tekanan di arteri pulmonalis yang melebihi tekanan sistemik.<sup>23</sup>

Seiring waktu, peningkatan beban volume ventrikel kiri menyebabkan hipertrofi eksentrik sebagai respons adaptif terhadap peningkatan *preload*. Namun, jika PDA persisten, ventrikel kiri mengalami disfungsi sistolik akibat peningkatan tegangan dinding miokard dan kelelahan kontraktil. Kondisi ini akhirnya dapat berkembang menjadi gagal jantung kongestif, yang ditandai dengan kardiomegali, takipnea, hepatomegali, dan peningkatan tekanan vena sentral.<sup>2</sup>

Selain itu, peningkatan volume atrium kiri juga dapat menyebabkan insufisiensi katup mitral sekunder, akibat dilatasi cincin katup mitral. Regurgitasi mitral akan semakin memperparah gejala gagal jantung dan meningkatkan risiko edema paru yang berulang. Jika PDA tidak tertutup dalam jangka panjang, *remodeling* vaskular

pulmonal terjadi akibat peningkatan tekanan dan aliran darah ke sirkulasi pulmonal.<sup>1</sup>

Pada PDA, perfusi sistemik sering kali terganggu akibat redistribusi aliran darah yang lebih banyak ke paru. Hipoperfusi usus meningkatkan risiko *necrotizing enterocolitis* (NEC), terutama pada bayi prematur.<sup>24</sup> Pada otak, PDA dengan *left-to-right shunt* meningkatkan risiko *periventricular leukomalacia* (PVL) dan perdarahan intraventrikular akibat disregulasi aliran darah serebral dan hipoksia jaringan otak.<sup>8</sup>

## Simpulan

*Patent ductus arteriosus* (PDA) adalah kelainan jantung kongenital yang terjadi akibat kegagalan penutupan *ductus arteriosus* setelah kelahiran. *Ductus arteriosus* berfungsi untuk mengalirkan darah dari jantung ke paru-paru selama kehidupan janin dan seharusnya menutup setelah kelahiran

Gangguan dalam penurunan kadar PGE2 dan peningkatan tekanan oksigen setelah kelahiran berperan penting dalam patogenesis PDA, di mana kegagalan penutupan ini dapat disebabkan oleh imaturitas sistem regulasi prostaglandin, terutama pada bayi prematur serta gangguan pada molekuler lain terkait seperti NO, ET-1 serta adanya gangguan dalam proses penutupan secara anatomis / *remodeling* vaskular *ductus arteriosus*. PDA menyebabkan *shunt* darah dari aorta ke arteri pulmonalis, yang mengakibatkan peningkatan aliran darah ke paru dan beban pada jantung kiri. Patofisiologi dari PDA mencakup peningkatan volume dan tekanan pada ventrikel kiri, serta peningkatan aliran darah ke paru yang dapat menyebabkan hipertensi pulmonal dan gagal jantung kongestif jika tidak ditangani. Jika tidak diobati, PDA dapat menyebabkan komplikasi serius seperti *Eisenmenger syndrome*, hipertensi pulmonal progresif, dan risiko infeksi seperti *necrotizing enterocolitis*.

## Ucapan Terima Kasih

Ucapan terima kasih peneliti sampaikan untuk semua pihak yang turut membantu dalam menyelesaikan dan menyempurnakan penelitian ini.

## Daftar Pustaka

- Backes CH, Hill KD, Shelton EL, Slaughter JL, Lewis TR, Weisz DE, et al. Patent Ductus Arteriosus: A Contemporary Perspective for the Pediatric and Adult Cardiac Care Provider. *Journal of the American Heart Association*. American Heart Association Inc. 2022

- 6;11(17):e025784. doi: 10.1161/JAHA.122.025784.
- Conrad C, Newberry D. Understanding the Pathophysiology, Implications, and Treatment Options of Patent Ductus Arteriosus in the Neonatal Population. *Advances in Neonatal Care*. 2019 Jun;19(3):179-187. doi: 10.1097/ANC.0000000000000590.
- Irfan M, et al. Tatalaksana Penutupan Duktus Arteriosus Persisten Trans kateter. *CDK-295* . 2021;8(6): 321-325. doi: 10.55175/cdk.v48i6.80
- Ovali F. Molecular and Mechanical Mechanisms Regulating Ductus Arteriosus Closure in Preterm Infants. *Frontiers in Pediatrics*. *Frontiers Media S.A*. 2020 Aug 25;8:516. doi: 10.3389/fped.2020.00516.
- Putra Futtqi, Aulia Mustika. Patent Ductus Arteriosus. *Jurnal Anestesi*. 2025 Jan 13;3(1):154-171. doi: 10.59680/anestesi.v3i1.1620
- Wheeler CR, Vogel ER, Cusano MA, Friedman KG, Callahan R, Porras D, et al. Definitive Closure of the Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants and Subsequent Short-Term Respiratory Outcomes. *Respir Care*. 2022 May;67(5):594-606. doi: 10.4187/respcare.09489.
- Carlson BM., Kantaputra PNik. Human embryology and developmental biology. Elsevier; 2019. 480 p.
- Schoenwolf GC, Bleyl SB, Brauer PR, Francis-West PH. Larsen's Human Embryology Sixth Edition. 6th ed. Brauer PR, editor. Elsevier; 2021;313-348
- Szyska-Mróz J, Witold Woźniak. A histological study of human ductus arteriosus during the last embryonic week. *Folia Morphol*. 2003 Nov;62(4):365-7. pp. 365-367
- Pugnaloni F, Doni D, Lucente M, Fiocchi S, Capolupo I. Ductus Arteriosus in Fetal and Perinatal Life. *Journal of Cardiovascular Development and Disease*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2024 Apr 1;11(4):113. doi: 10.3390/jcdd11040113.
- Nagafuji M, Fujiyama S, Doki K, Ishii R, Okada Y, Hanaki M, et al. Assessment of Blood Prostaglandin E2 Metabolite Levels among Infants Born Preterm with Patent Ductus Arteriosus: A Prospective Study. *J Pediatr*. 2025 Jan;276:114285. doi: 10.1016/j.jpeds.2024.114285.
- Liu N, Schoch K, Luo X, Pena LDM, Bhavana VH, Kukolich MK, et al. Functional variants in TBX2 are associated with a syndromic cardiovascular and skeletal developmental disorder. *Hum Mol Genet*. 2018 Jul 15;27(14):2454-2465. doi: 10.1093/hmg/ddy146.
- Hung YC, Yeh JL, Hsu JH. Molecular mechanisms for regulating postnatal ductus arteriosus closure. *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI AG; 2018 Jun 25;19(7):1861. doi: 10.3390/ijms19071861.
- Salvador J, Hernandez GE, Ma F, Abrahamson CW, Pellegrini M, Goldman R, et al. Transcriptional Evaluation of the Ductus Arteriosus Requirement at the for Vim Single-Cell (Vimentin) Level forUncovers Completea Closure. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2022 Jun;42(6):732-742. doi: 10.1161/ATVBAHA.121.317172.
- Clyman RI, Hills NK, Dagle JM, Murray JC, Kelsey K. Interactions between PDA-associated polymorphisms and genetic ancestry alter ductus arteriosus gene expression. *Pediatr Res*. 2022 Mar;91(4):903-911. doi: 10.1038/s41390-021-01506-6.
- Hsu HW, Lin TY, Liu YC, Yeh JL, Hsu JH. Molecular mechanisms underlying remodeling of ductus

- arteriosus: Looking beyond the prostaglandin pathway. Vol. 22, International Journal of Molecular Sciences. MDPI AG; 2021 Mar 22;22(6):3238. doi: 10.3390/ijms22063238.
17. Dani C, Pratesi S. Patent ductus arteriosus and oxidative stress in preterm infants: A narrative review. Translational Pediatrics. AME Publishing Company; 2020 Dec;9(6):835-839. doi: 10.21037/tp-20-121.
  18. Hamrick SEG, Sallmon H, Rose AT, Porras D, Shelton EL, Reese J, et al. Patent ductus arteriosus of the preterm infant. Pediatrics. 2020 Nov;146(5):e20201209. doi: 10.1542/peds.2020-1209.
  19. Chinawa JM, Chukwu BF, Chinawa AT, Duru CO. The effects of ductal size on the severity of pulmonary hypertension in children with patent ductus arteriosus (PDA): a multi-center study. BMC Pulm Med. 2021 Mar 5;21(1):79. doi: 10.1186/s12890-021-01449-y.
  20. Anthony V. Delicce; Amgad N. Makaryus. Physiology, Frank Starling Law. In: StatPearls. Publishing; 2023. Accessed Februari 1, 2025. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470295/>.
  21. Sellmer A, Henriksen TB, Palmfel, et al. The Patent Ductus Arteriosus in Extremely Preterm Neonates Is More than a Hemodynamic Challenge: New Molecular Insights. Biomolecules. 2022 Aug 25;12(9):1179. doi: 10.3390/biom12091179.
  22. Wheeler CR, Vogel ER, Cusano MA, Friedman KG, Callahan R, Porras D, et al. Definitive Closure of the Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants and Subsequent Short-Term Respiratory Outcomes. Respir Care. 2022 May;67(5):594-606. doi: 10.4187/respcare.09489.
  23. Krupiński M, Irzyk M, Moczulski Z, Banyś R, Kuniewicz M, Urbańczyk-Zawadzka M. Detailed radiological study of the patent ductus arteriosus: A computed tomography study in the Polish population. Folia Morphologica (Poland). 2020;79(3):462-468. doi: 10.5603/FM.a2019.0116.