



มหาวิทยาลัยมหิดล
คณะแพทยศาสตร์
ศิริราชพยาบาล

ส่วนที่ 1



โรคหัวใจ พิการแต่กำเนิด

ชนิดวิกฤตในการก่อกำเนิดและเด็กเล็ก

ความรู้เบื้องต้น

บทที่ 1-8

ส่วนที่

1

ความรู้เบื้องต้น
(background)

บทนำโรคหัวใจพิการแต่กำเนิด ชนิดวิกฤต

Introduction of Critical Congenital Heart Disease

- บทนำ
- เอกสารอ้างอิง

บทนำ

โรคหัวใจพิการแต่กำเนิด (congenital heart disease, CHD) จัดเป็นความพิการแต่กำเนิดที่พบได้บ่อย มีอุบัติการณ์ใกล้เคียงกันทั่วโลก คือ ประมาณ 8-12 รายต่อทารกเกิดมีชีวิต 1,000 ราย^(1,2) ในจำนวนนี้มีทารกและเด็กเล็กเป็นโรคหัวใจพิการแต่กำเนิดที่มีความรุนแรงมากจนเป็นสาเหตุให้เสียชีวิตได้ หากไม่ได้รับการรักษาด้วยยาและการผ่าตัดหรือสวนหัวใจอย่างทันท่วงทีโดยเฉพาะในขวบปีแรก เรียกว่า โรคหัวใจพิการแต่กำเนิดชนิดวิกฤต (critical congenital heart disease, CCHD) โดยมีรายงานอุบัติการณ์ร้อยละ 25 ของโรคหัวใจพิการแต่กำเนิด หรือประมาณ 3 รายต่อทารกเกิดมีชีวิต 1,000 ราย^(2,3) ในอดีตการตรวจทารกที่ไม่มีอาการหลังคลอด แล้วพบมีโรคหัวใจพิการแต่กำเนิดชนิดวิกฤต (unrecognized CCHD) พบสูงถึงร้อยละ 25-30⁽⁴⁾ และมีรายงานทารก 4.6-7 รายใน 100,000 รายที่พลาการวินิจฉัยหรือวินิจฉัยล่าช้า มีฐานเวลาที่ได้รับการวินิจฉัยอยู่ที่ 6 สัปดาห์หลังคลอด^(5,6) ทารกอาจมาด้วยอาการเขียวมาก หัวใจวาย มือเท้าเย็นและซีด หรือช็อก ผู้ป่วย CCHD มักไม่มีปัญหาในระหว่างอยู่ในครรภ์มารดา แต่มักเกิดปัญหาในช่วงหลังคลอด มีสาเหตุจากการเปลี่ยนแปลงทางพยาธิสรีรวิทยาของระบบไหลเวียนเลือดของทารกในครรภ์มารดา (fetal circulation) เป็นระบบไหลเวียนของทารกแรกเกิด (neonatal circulation) ทารกบางรายอาจมีอาการแสดงไม่มากนักตอนแรกเกิด ทำให้ไม่ได้รับการตรวจวินิจฉัยและรักษา มักกลับมาด้วยอาการวิกฤตคือ เขียวมากขึ้น หรือช็อก และจะมีโอกาสเสียชีวิตสูงมาก ดังนั้นการวินิจฉัยและรักษาล่าช้าในโรคนี้จะนำมาซึ่งผลไม่พึงประสงค์ ได้แก่ ภัยอันตรายต่ออวัยวะระบบต่าง ๆ ของร่างกายตามหลังภาวะช็อก ความทุพพลภาพทางสมองและสติปัญญาหลังการรักษา รวมถึงเสียชีวิต^(3,7)

ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2552 เป็นต้นมา ทั่วโลกมีความตระหนักว่าการตรวจร่างกายทารกก่อนกลับบ้านเพียงอย่างเดียว อาจไม่เพียงพอต่อการวินิจฉัย CCHD เนื่องจากทารกอาจยังไม่แสดงอาการมากนัก เพราะมี diagnostic gap จากการเปลี่ยนแปลงทางสรีรวิทยาจาก fetal circulation เป็น neonatal circulation ของทารกแต่ละรายใช้เวลาไม่เท่ากัน⁽⁸⁾ จึงมีการพัฒนาการคัดกรอง CCHD ในทารกแรกเกิดด้วย pulse oximeter ที่เรียกว่า pulse oximetry screening ซึ่งสามารถช่วยในการคัดกรองโรคนี้และส่งต่อผู้ป่วยเมื่อสงสัยได้อย่างทันท่วงที และลดอัตราการตายในทารกและเด็กเล็กได้ การศึกษาของ About R และคณะ ในปี พ.ศ. 2560⁽⁹⁾ รายงานอัตราการตายของทารกและเด็กเล็กในประเทศสหรัฐอเมริกาจาก CCHD ในปี พ.ศ. 2550-2556 อยู่ที่ 2,734 รายในทารกเกิดมีชีวิต 26 ล้านราย โดยอัตราการตายในทารกและเด็กเล็กจากปี พ.ศ. 2550 ซึ่งรายงานไว้ 8 รายใน 100,000 ราย ลดลงเป็น 6.4 รายใน 100,000 รายในปี พ.ศ. 2556 มีการลดลงของ early infant deaths จาก CCHD ถึงร้อยละ 33.4 หลังมีการใช้ pulse oximetry screening ในทำนองเดียวกัน Case AP และคณะ⁽¹⁰⁾ สนับสนุนประโยชน์ของการคัดกรอง CCHD ในทารกแรกเกิดด้วย pulse oximetry โดยการรายงานผลสัมฤทธิ์ของการคัดกรองดังกล่าวใน

5 มลรัฐของสหราชอาณาจักร พบอุบัติการณ์รายงาน CCHD 208 รายในทารกเกิดมีชีพ 160,000 ราย โดยตรวจพบจาก pulse oximetry screening ร้อยละ 67 ผู้ป่วยเหล่านี้ได้รับการผ่าตัดรักษาในขวบปีแรกร้อยละ 85 และมีอัตราการรอดชีวิตที่อายุ 1 ปีร้อยละ 85

ในอดีต Scientific Statement จาก the American Heart Association และ American Academy of Pediatrics ปี พ.ศ. 2552⁽³⁾ มีจุดประสงค์คัดกรองด้วย pulse oximeter เพื่อการวินิจฉัย CCHD ต่าง ๆ โดยเฉพาะโรคที่มี hypoxemia ได้แก่ dextro-transposition of great arteries (d-TGA), tetralogy of Fallot, truncus arteriosus, total anomalous pulmonary venous return, Ebstein anomaly, double outlet right ventricle, โรคที่มี right obstructive defects เช่น tricuspid atresia, pulmonary atresia, โรคที่มี left obstructive defects เช่น critical aortic stenosis, coarctation of aorta, interrupted aortic arch, hypoplastic left heart syndrome ซึ่งภายหลังมีการให้ความหมายเพื่อให้ทำความเข้าใจง่ายขึ้น โดยสามารถแบ่ง CCHD ออกเป็น 4 กลุ่มใหญ่ ตามอาการและพยาธิสภาพของโรค^(7,11) ได้แก่

1. Ductal dependent systemic circulation ได้แก่
 - 1.1 Critical aortic stenosis
 - 1.2 Critical coarctation of aorta
 - 1.3 Interrupted aortic arch
 - 1.4 Hypoplastic left heart syndrome
2. Ductal dependent pulmonary circulation ได้แก่
 - 2.1 Critical pulmonary stenosis
 - 2.2 Pulmonary atresia with intact ventricular septum
 - 2.3 Pulmonary atresia with ventricular septal defect
 - 2.4 Tricuspid atresia, hypoplastic right heart syndrome
 - 2.5 Ebstein anomaly
3. Ductal/ shunt dependent pulmonary และ systemic circulation ได้แก่ d-TGA
4. โรคหัวใจพิการแต่กำเนิดชนิดซับซ้อนที่ก่อให้เกิดอาการเขียว หัวใจวาย ช็อก หรือ cardiac output ต่ำได้ในวัยทารกหรือเด็กเล็ก ได้แก่
 - 4.1 Total anomalous pulmonary venous return โดยเฉพาะที่มีการอุดตันของ pulmonary vein
 - 4.2 Truncus arteriosus โดยเฉพาะที่มี truncal valve รั่ว
 - 4.3 Univentricular heart หรือ single ventricle ที่มีความไม่สมดุลของ systemic และ pulmonary circulation

ในประเทศไทยมีการรณรงค์คัดกรอง CCHD ในทารกแรกเกิดด้วย pulse oximeter ในโรงพยาบาลทั่วประเทศ ทำให้ช่วยในการคัดกรอง และสามารถส่งตัวผู้ป่วยเพื่อวินิจฉัยและรักษาโรคดีขึ้น อย่างไรก็ตาม ปัจจุบันยังคงมีภาวะเร่งด่วนจากโรคนี้ยังเป็นระยะ และผู้ป่วยยังคงต้องได้รับการรักษาฉุกเฉินเบื้องต้นที่โรงพยาบาลทั่วไปประจำจังหวัด หรือโรงพยาบาลศูนย์ประจำภูมิภาคนั้น ๆ การคัดกรอง CCHD ที่เหมาะสมและถูกต้องจึงมีความสำคัญ อีกทั้งแพทย์เวชปฏิบัติทั่วไปรวมถึงกุมารแพทย์ควรมีความรู้ในการวินิจฉัยและแยกโรค รวมถึงให้การรักษาเบื้องต้นอย่างถูกต้องก่อนการส่งต่อเพื่อปรึกษาการแพทย์โรคหัวใจและศัลยแพทย์หัวใจและทรวงอกในเวลาที่เหมาะสม เนื่องจาก CCHD บางโรคสามารถผ่าตัดแก้ไขได้และมีการพยากรณ์โรคที่ดีและเติบโตได้

หนังสือเล่มนี้จัดทำขึ้นเพื่อให้ความรู้เรื่อง CCHD ในทารกแรกเกิดและเด็กเล็กแก่แพทย์เวชปฏิบัติทั่วไปรวมถึงกุมารแพทย์ แพทย์ประจำบ้านต่อยอดสาขากุมารเวชศาสตร์โรคหัวใจ แพทย์ประจำบ้านต่อยอดศัลยศาสตร์หัวใจและทรวงอก และทีมพยาบาลที่เกี่ยวข้องกับการดูแลผู้ป่วยเด็กโรคหัวใจเหล่านี้ โดยในบทแรก ๆ คณะผู้พิมพ์ตั้งใจเขียนเนื้อหาเพื่อปูพื้นฐานความเข้าใจ ตั้งแต่วิทยาศาสตร์พื้นฐาน (basic science) ได้แก่ การเกิดสัณฐานของหัวใจ (cardiac morphogenesis), segmental approach ในโรคหัวใจพิการแต่กำเนิด, สรีรวิทยาการไหลเวียนเลือดของทารกในครรภ์และปริกำเนิด (fetal and perinatal cardiovascular physiology), การวินิจฉัยก่อนคลอดของ CCHD, การตรวจคัดกรอง CCHD ในทารกแรกเกิด, บทบาทของกุมารแพทย์ทารกแรกเกิดในการดูแลทารก CCHD และ การตรวจภาพหัวใจใน CCHD จากนั้นในส่วนต่อมา เป็นบทที่เกี่ยวข้องกับ CCHD แต่ละโรค ได้แก่ critical aortic stenosis, critical coarctation of aorta, interrupted aortic arch, hypoplastic left heart syndrome, critical pulmonary stenosis, pulmonary atresia with intact ventricular septum, pulmonary atresia with ventricular septal defect, tricuspid atresia, Ebstein anomaly, d-TGA, total anomalous pulmonary venous, truncus arteriosus, univentricular heart หรือ single ventricle ดังที่กล่าวไปแล้วข้างต้น คณะผู้พิมพ์ได้เพิ่มเติมบทที่เกี่ยวกับโรคอื่น ๆ เช่น anomalous origin of left coronary artery, tetralogy of Fallot with absent pulmonary valve ซึ่งพบปัญหาจากหัวใจวายและช็อกในทารกและเด็กเล็กได้เช่นกัน ในบทที่เกี่ยวข้องกับโรคหัวใจพิการแต่กำเนิดชนิดวิกฤตแต่ละโรค จะเขียนครอบคลุมลักษณะโรค ความชุก พยาธิสภาพ พยาธิสรีรวิทยา อาการ การดำเนินโรค วิธีการรักษาและการติดตามระยะยาว โดยมีการแยกบทของการผ่าตัด ซึ่งมีรายละเอียดเกี่ยวกับเทคนิคการผ่าตัด ภาวะแทรกซ้อน ตามหลังบทที่เกี่ยวกับตัวโรค จากนั้นในส่วนสุดท้ายจะบรรยายถึงการดูแลระหว่างการผ่าตัด การดูแลหลังการผ่าตัดและการใช้เครื่องพุงหัวใจ หลังผ่าตัด CCHD รวมทั้งการพยาบาล โดยมีบทสุดท้ายเป็นบทที่มีเนื้อหาเรื่องโรคพันธุกรรมที่พบบ่อยซึ่งเกี่ยวข้องกับการวินิจฉัยและมีผลต่อการดูแลรักษาผู้ป่วยในระยะยาว เนื้อหาในหนังสือประมวลจากหลักฐานทางวิทยาศาสตร์ในปัจจุบัน รวมถึงประสบการณ์ของผู้พิมพ์ในโรงพยาบาลศิริราช คำศัพท์ส่วนหนึ่งผู้พิมพ์ตั้งใจ

ใช้ทับศัพท์เพื่อความง่ายต่อการอ่านและทำความเข้าใจของผู้อ่าน ซึ่งคณะผู้นิพนธ์หวังว่าผู้อ่านจะได้ประโยชน์และสามารถประยุกต์ใช้ความรู้นี้เพื่อการรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้ต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. Marelli AJ, Mackie AS, Ionescu-Ittu R, Rahme E, Pilote L. Congenital heart disease in the general population: changing prevalence and age distribution. *Circulation*. 2007;115(2):163-72.
2. Hoffman JL, Kaplan S. The incidence of congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39(12):1890-900.
3. Mahle WT, Newburger JW, Matherne GP, Smith FC, Hoke TR, Koppel R, et al. Role of pulse oximetry in examining newborns for congenital heart disease: a scientific statement from the American Heart Association and American Academy of Pediatrics. *Circulation*. 2009;120(5):447-58.
4. Brown KL, Ridout DA, Hoskote A, Verhulst L, Ricci M, Bull C. Delayed diagnosis of congenital heart disease worsens preoperative condition and outcome of surgery in neonates. *Heart*. 2006;92(9):1298-302.
5. Aamir T, Kruse L, Ezeakudo O. Delayed diagnosis of critical congenital cardiovascular malformations (CCVM) and pulse oximetry screening of newborns. *Acta Paediatr*. 2007;96(8):1146-9.
6. de-Wahl Granelli A, Wennergren M, Sandberg K, Mellander M, Bejlum C, Inganäs L, et al. Impact of pulse oximetry screening on the detection of duct dependent congenital heart disease: a Swedish prospective screening study in 39,821 newborns. *BMJ*. 2009;338:a3037.
7. Khalil M, Jux C, Ruebinger L, Behrje J, Esmaeili A, Schranz D. Acute therapy of newborns with critical congenital heart disease. *Transl Pediatr*. 2019;8(2):114-26.
8. Riede FT, Wörner C, Dähnert I, Möckel A, Kostelka M, Schneider P. Effectiveness of neonatal pulse oximetry screening for detection of critical congenital heart disease in daily clinical routine—results from a prospective multicenter study. *Eur J Pediatr*. 2010;169(8):975-81.
9. Abouk R, Grosse SD, Ailes EC, Oster ME. Association of US state implementation of newborn screening policies for critical congenital heart disease with early infant cardiac deaths. *JAMA*. 2017;318(21):2111-8.
10. Case AP, Miller SD, McClain MR. Using state birth defects registries to evaluate regional critical congenital heart disease newborn screening. *Birth Defects Res*. 2017;109(18):1414-22.
11. Wong KK, Fournier A, Fruitman DS, Graves L, Human DG, Narvey M, et al. Canadian Cardiovascular Society/Canadian Pediatric Cardiology Association position statement on pulse oximetry screening in newborns to enhance detection of critical congenital heart disease. *Can J Cardiol*. 2017;33(2):199-208.

การเกิดสัณฐานของหัวใจ

Cardiac Morphogenesis

- บทนำ
- ระยะที่ 1 การสร้างเนื้อเยื่อตัวอ่อน
- ระยะที่ 2 การสร้าง cardiac progenitor
- ระยะที่ 3 การสร้าง primitive heart tube
- ระยะที่ 4 Cardiac looping
- ระยะที่ 5 การสร้างผนังกันห้องหัวใจ
- ระยะที่ 6 การพัฒนาของ outflow tract
- ระยะที่ 7 การสร้าง aortic arch and arteries, systemic vein และ pulmonary veins
- ระยะที่ 8 การสร้าง epicardium และหลอดเลือดโคโรนารี
- สรุป
- เอกสารอ้างอิง

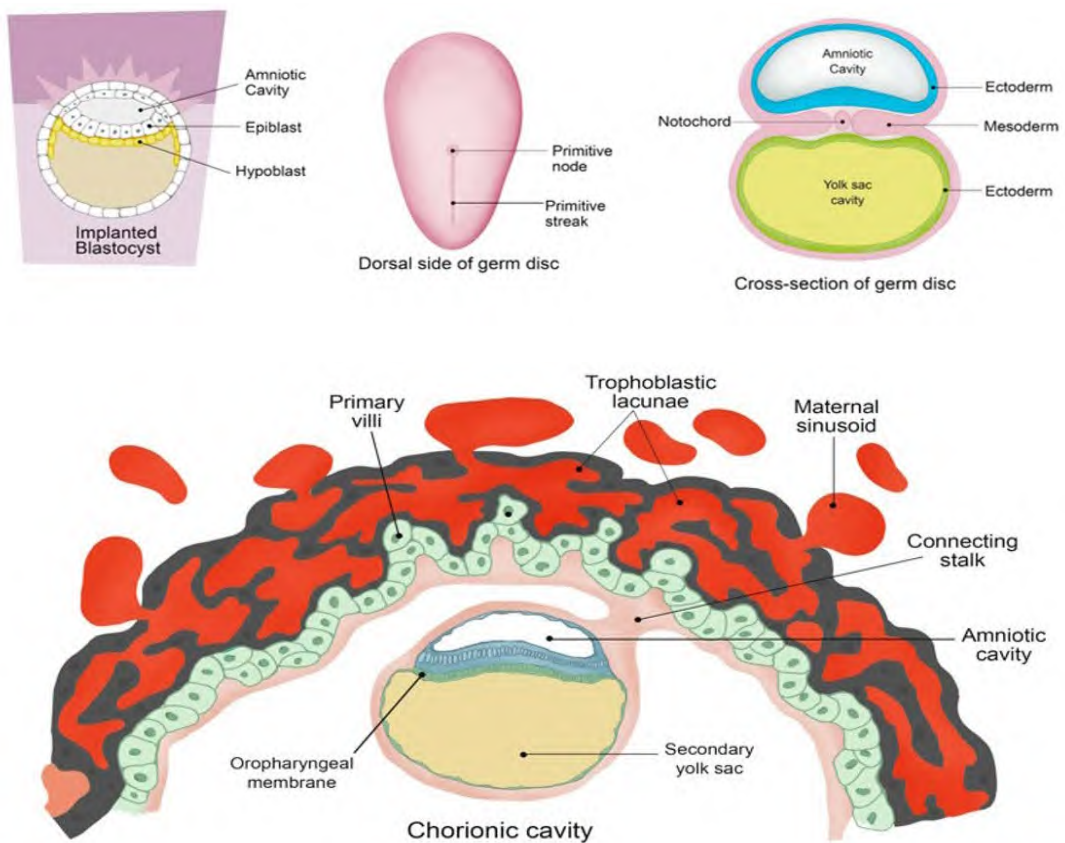
บทนำ

พื้นฐานความรู้เรื่องการเจริญของตัวอ่อนในครรภ์และกระบวนการเกิดสัณฐานหัวใจ (cardiac embryogenesis และ morphogenesis) ของหัวใจปกติมีความสำคัญและทำให้ผู้ศึกษาเข้าใจโรคหัวใจพิการแต่กำเนิด (congenital heart disease, CHD) มากขึ้น เนื่องจากความผิดปกติหรือการหยุดชะงักในกระบวนการสร้างหัวใจขึ้นตอนใดขึ้นตอนหนึ่ง จะมีโอกาสเกิด CHD ตามมาได้ ในอดีตการศึกษา cardiac embryogenesis และ morphogenesis เริ่มจากการทดลองในสัตว์ต่าง ๆ เช่น แมลง ปลา และกบ ในระยะแรก ๆ จนมีการพัฒนาความรู้ความเข้าใจอย่างมากเมื่อศึกษาในไก่และหนู ซึ่งมีความคล้ายคลึงกับโครงสร้างในมนุษย์⁽¹⁻³⁾ ในปัจจุบันมีการศึกษาในเชิงลึกไปถึงระดับโมเลกุลและโครงสร้างของยีน ทำให้สามารถอธิบายความผิดปกติต่าง ๆ ใน CHD รวมถึงโรคหัวใจพิการแต่กำเนิดชนิดวิกฤต (critical congenital heart disease, CCHD) ได้มากขึ้นกว่า 20 ปีก่อน^(1,4-6) ทั้งยังเป็นพื้นฐานความรู้ในการรักษาที่อาจมีเพิ่มเติม เช่น การปลูกถ่ายตัวอ่อนและอวัยวะ (stem cell transplantation) ในอนาคต ในบทนี้ผู้นิพนธ์เรียบเรียงเรื่อง cardiac morphogenesis ตามช่วงอายุครรภ์และตามโครงสร้างที่ต่อเนื่องกัน โดยเชื่อมโยงถึงความรู้ด้านยีนและพันธุกรรมโดยสังเขป รวมถึงความผิดปกติที่เกิดขึ้น เช่น CHD เกี่ยวข้องกับขั้นตอนการสร้างในแต่ละช่วงของตัวอ่อน

ระยะที่ 1 การสร้างชั้นเนื้อเยื่อตัวอ่อน (formation of germ layers; gastrulation)

ใน 2 สัปดาห์แรกหลังการปฏิสนธิของอสุจิและเซลล์ไข่ (oocyte) ซึ่งถือเป็นจุดเริ่มต้นของการสร้างไซโกต (zygote) และ embryogenesis จะมีการแบ่งตัวของเซลล์ในไซโกต ทำให้ไซโกตกลายเป็นกลุ่มของเซลล์รูปร่างกลมที่เรียก บลาสโตซิสต์ (blastocyst) ซึ่งจะฝังตัวที่ผนังมดลูกของแม่ในช่วงประมาณวันที่ 7 หลังปฏิสนธิ ระยะแรกผนังของตัวอ่อนจะมีชั้นของเนื้อเยื่อ 2 ชั้น กลุ่มเซลล์ชั้นในซึ่งแรกเริ่มจะมี 2 ชั้นคือ ไฮโปบลาสต์ (hypoblast) และอีปีบลาสต์ (epiblast) เมื่อสิ้นสุดสัปดาห์ที่ 2 จะเริ่มเกิดร่องเรียกว่า primitive streak ซึ่งเป็นเสมือนแกนที่แบ่งหัว-หางและด้านซ้าย-ขวาของตัวอ่อน จากนั้น epiblast รอบ primitive streak จะเคลื่อนที่เข้าไปหา primitive streak แล้วม้วนลงไปตามด้านล่างเกิดเป็นชั้นเนื้อเยื่อเอนโดเดิร์ม (endoderm) แทนที่ hypoblast ส่วนของ epiblast จะยังคงเคลื่อนที่เข้าไปเรื่อย ๆ และสร้างเป็นชั้นที่สองเรียกว่า เมโซเดิร์ม (mesoderm) และชั้นบนสุดที่เป็นเอ็กโทเดิร์ม (ectoderm) เรียกกระบวนการนี้ว่า แกสตรูเลชัน (gastrulation) บริเวณที่ติดกับเอ็กโทเดิร์มจะมีการ

สร้าง amniotic cavity อยู่ทางด้านบน (dorsal) ของตัวอ่อน ส่วนด้านเอนโดเดิร์มจะมีการสร้าง yolk sac เกิดขึ้นอยู่ที่ด้านท้อง (ventral) ของตัวอ่อน รอบ ๆ ตัวอ่อนจะมีช่องว่างของเหลว (fluid-filled chorionic cavity) ที่เรียกว่า extraembryonic coelom ล้อมรอบอีกชั้นหนึ่ง โดยตัวอ่อนจะมีทางเชื่อมต่อกับรก เรียกว่า connecting stalk (รูปที่ 1) การแบ่งข้างซ้าย-ขวาของตัวอ่อนก็เกิดในช่วง gastrulation โดยการเคลื่อนไปทางด้านซ้ายของ nodal cilia ที่บริเวณส่วนหัวของ primitive streak จากนั้นมีการแบ่งชั้นของเนื้อเยื่อ mesoderm เป็น axial notochord, intermediate mesoderm และ lateral plate mesoderm ส่วนของ intraembryonic coelom จะแบ่ง mesoderm ออกเป็น 2 ชั้น คือ splanchnic mesoderm ซึ่งอยู่ชิดกับ endoderm และ somatic mesoderm อยู่ชิดกับ ectoderm^(1,3,5)



รูปที่ 1 การพัฒนาโครงสร้างตัวอ่อนในระยะ gastrulation (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 5 โดยได้รับอนุญาต)

ระยะที่ 2 การสร้าง cardiac progenitor; first heart field และ second heart field

หัวใจประกอบด้วยเซลล์ต้นกำเนิด (cardiac progenitor) ทั้งสิ้น 3 ชนิด ได้แก่ เซลล์ cardiac neural crest มาจาก neuroectoderm เซลล์ cardiogenic mesoderm และเซลล์ proepicardium ซึ่งทั้งสองเซลล์หลังกำเนิดมาจาก mesoderm⁽⁷⁾

การพัฒนาของ cardiogenic mesoderm ที่พัฒนาเป็นส่วนประกอบหลักของ primitive heart tube เริ่มที่ส่วนหัว (cranial) ของ embryonic disc ในชั้นของ splanchnic mesoderm บริเวณ lateral plate mesoderm จะมีการเจริญเป็น cardiogenic mesoderm ซึ่งเป็นต้นกำเนิดของ cardiac progenitors ส่วนที่เรียกว่า heart field⁽⁸⁾ แบ่งออกเป็น

- First heart field (FHF) เกิดจากส่วนของ epithelial sheath ของ splanchnic mesoderm ซึ่งเจริญจากส่วน cranio-lateral ต่อ primitive streak มีการโค้งตัวปกคลุมด้านบนของ cranial neural fold
- Secondary heart field (SHF) เป็นกลุ่ม cardiogenic mesodermal cell ในตำแหน่ง medial และ caudal ต่อ FHF

การโค้งตัวของ heart field มีลักษณะคล้ายพระจันทร์เสี้ยว จึงเรียกขั้นตอนนี้ว่า cardiac crescent เกิดขึ้นในวันที่ 15 หลังปฏิสนธิ (รูปที่ 2) primitive heart จะเริ่มเต้นเมื่อตัวอ่อนอายุ 21 วัน และจะเริ่มการสูบฉีดเลือดประมาณวันที่ 24 เป็นเวลาเดียวกับที่มีการสร้าง primitive streak ซึ่งประกอบด้วย primitive groove, primitive pit และ primitive node ในตำแหน่งของหัว เป็นเซลล์เริ่มต้นของระบบประสาทส่วนกลางโดย primitive streak จะวางตัวเป็นแกนระหว่าง left-right และ medial-lateral พบว่าส่วนหัวของ primitive streak ที่เจริญเป็น primitive node มีผลต่อ left-right laterality ในอวัยวะภายในช่องอกและช่องท้องในระยะต่อมา (รูปที่ 1) ทั้งนี้มีการศึกษาพบยีน และ transcription factor ที่เกี่ยวข้องกับ left-right laterality หลายชนิด ได้แก่ *ZIC3*, *CRYPTIC*, *NODAL*, *CFC1*, *ACVR2B*, *LEFTY2*, *CITED2*, *GDF1* ซึ่งความผิดปกติของยีน และ transcription factor มีความสัมพันธ์กับ CHD ร่วมกับความผิดปกติของการแบ่งข้างของอวัยวะภายใน เช่น หลอดลม ปอด ตับ ม้าม ที่เรียกว่า heterotaxy ได้^(9,10)

ในขั้นตอนการสร้าง FHF และ SHF มีการใช้ transcription factor หลายอย่าง^(1,4,6,11) เช่น

- T-box transcription factor Eomesodermin ชักนำให้ splanchnic mesoderm สร้าง heart field
- Primitive streak ชักนำให้มีการใช้งาน Mesoderm posterior-1 (*Mesp1*) ร่วมกับ upregulation ของ cardiac transcription factors เช่น *Gata4*, *Nkx2-5* และ enhancer factor *Mef2c* ทำให้ *Mesp1*-induced specification of cardiogenic mesoderm^(6,11)

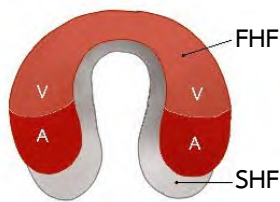
- Sonic hedgehog (Shh), Wnt ligands, fibroblast growth factors (FGFs), transforming growth factor (TGF)-superfamily Nodal, bone morphogenetic proteins (BMPs) มีผลต่อ cardiac specification เช่นกัน⁽⁶⁾

ส่วนของ FHF และ SHF จะมีการแบ่งส่วนเป็น venous pole และ arterial pole ต่อกับหลอดเลือดดำและแดงในระยะหลังที่เจริญมาจาก dorsal paraxial และ caudal lateral plate mesodermal cells ซึ่งในที่สุดจะไปเชื่อมต่อกับ connecting stalk

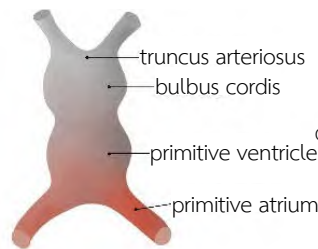
ระยะที่ 3 การสร้าง primitive heart tube

ช่วง 15-21 วันหลังการปฏิสนธิ (สัปดาห์ที่ 3) เป็นช่วงที่สมองและเนื้อเยื่อระบบประสาทส่วนกลางของเอ็มบริโอมีการเติบโตอย่างมาก ทำให้มีการโค้งตัวของตัวอ่อนในแนวยาว ในระยะนี้จะมีการสร้าง primitive heart tube ที่ล้อมรอบด้วย coelomic cavity (ซึ่งระยะต่อมาเป็น pericardial cavity) มีการหมุน 180 องศาในแนว transverse ทำให้ heart tube มาอยู่ในตำแหน่ง ventral และ caudal ต่อสมอง และ myocardial sheet ของ splanchnic mesoderm ก็จะเคลื่อนตัวเข้าไปที่ coelomic cavity จนเชื่อมต่อกัน มีลักษณะเป็น heart tube ที่มี gelatinous substance หรือที่เรียกว่า cardiac jelly อยู่ภายใน ผนังด้านในของ heart tube คือ endocardium เจริญมาจาก endothelial cell และ myocardium เจริญมาจาก myocardial cell ส่วนชั้นนอกคือ epicardium ซึ่งเจริญตามมาภายหลังจากการ migration ของเซลล์ proepicardial precursor ช่วงแรกของ heart tube จะวางตัวแนวตรง (linear heart tube) ระยะสั้น ๆ (วันที่ 21) ก่อนที่จะมีการโค้งตัวเป็นวงที่เรียกว่า cardiac looping (วันที่ 28) โดย heart tube มีการสร้างส่วนต่าง ๆ 4 ส่วน ได้แก่ primitive atrium, primitive ventricle, bulbus cordis และ truncus arteriosus โดยส่วนหางคือ primitive atrium จะต่อกับ systemic venous return (sinus venosus) ขณะที่ส่วน cranial ของ heart tube คือ truncus arteriosus จะต่อกับ dorsal aorta ช่วงเวลานี้เป็นช่วงเดียวกับที่ neural tube ปิดและมีการเคลื่อนตัวไปด้านหน้าของ buccopharyngeal membrane ทำให้หัวใจวางตัวในช่องอก^(1-3,5) การศึกษาในปี พ.ศ. 2555 เป็นต้นมา⁽⁸⁾ พบว่า FHF เจริญเป็นส่วนของ primitive heart tube ก่อนเสมือนเป็นโครงร่างและในที่สุดเป็นบางส่วน of หัวใจห้องล่างซ้าย (left ventricle, LV) ขณะที่ส่วนใหญ่ของหัวใจเจริญมาจาก SHF ซึ่งมีผลต่อไปในการยืดตัว (elongation) ของ heart tube (รูปที่ 2)

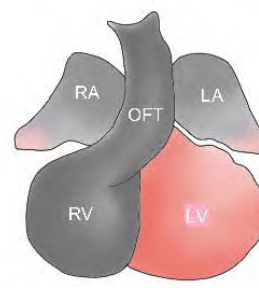
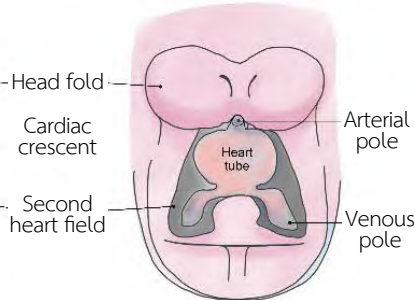
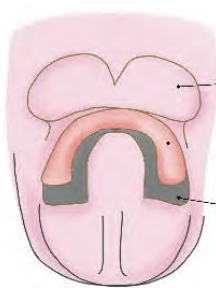
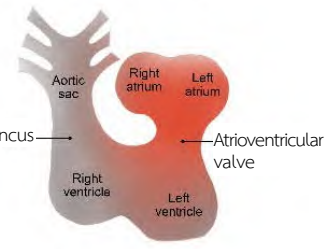
DAY 15 : Cardiac crescent



DAY 21 : Linear heart tube



DAY 28 : Looped heart tube



Early heart tube and derivatives

Second heart field and derivatives

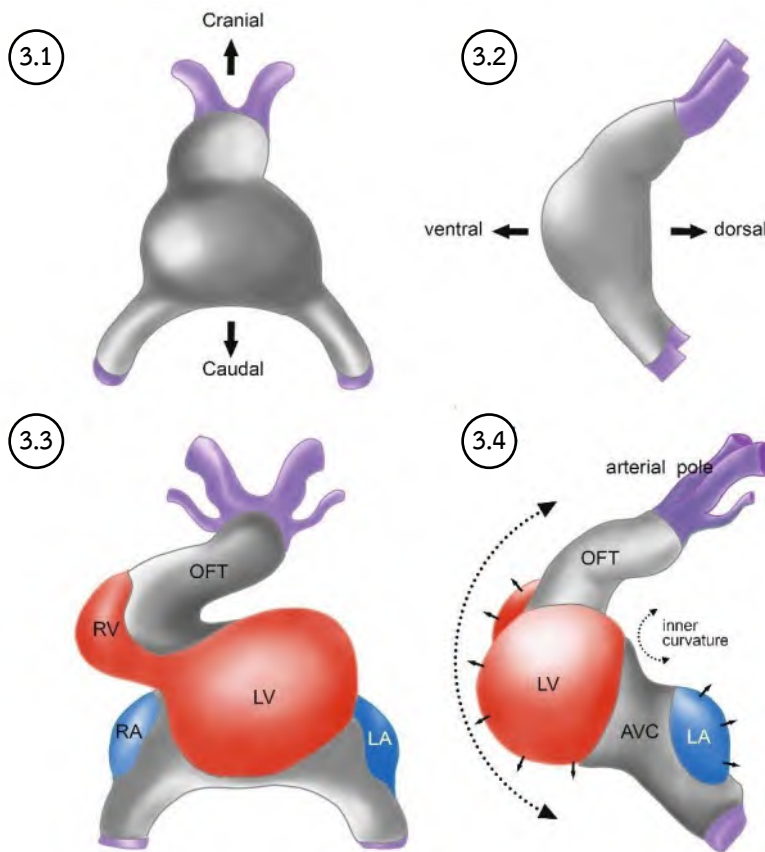
รูปที่ 2 แสดงขั้นตอนของ cardiac crescent, first heart field และ second heart field ในวันที่ 15, linear heart tube ในวันที่ 21 และ cardiac looping ในวันที่ 28 หลังการปฏิสนธิ (LA, left atrium; LV, left ventricle; OFT, outflow tract; RA, right atrium; RV, right ventricle) (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 8 โดยได้รับอนุญาต)

ระยะที่ 4 Cardiac looping

วันที่ 23-28 หลังปฏิสนธิ การยัดตัวของ primitive endocardial tube ทำให้เกิด cardiac looping ส่วนหัวของ heart tube จะโค้งงอตัวในแนว ventrocaudal ไปทางขวา ขณะที่ส่วนหางจะโค้งงอตัวในแนว dorsocranial ไปทางซ้าย (รูปที่ 2 และ 3) ส่วนของ outflow tract, LV (จาก primitive ventricle) และ atrioventricular canal จะวางตัวบรรจบกันอยู่ตรงกลางของ cardiac looping เรียกกระบวนการนี้ว่า convergence โดย bulbus cordis ส่วนต้นจะ incorporate เป็นหัวใจห้องล่างขวา (right ventricle, RV) ส่วนต่อมาของ bulbus cordis เรียกว่า conus cordis จะเจริญต่อไปเป็น outflow tract (OFT) ส่วน distal ของ heart tube คือ truncus arteriosus ซึ่งจะเจริญมาจากส่วนปลายของ bulbus cordis และจะเจริญต่อไปเป็นส่วนต้นของ aorta และ pulmonary trunk มีการแบ่งผนัง (septation) ของ aorta และ pulmonary trunk ออกจากกัน และจะมีการหมุนตัวทวนเข็มนาฬิกา (counterclockwise) ทำให้ส่วนของ aortic valve ใน mature heart วางตัวอยู่หลังขวาต่อ pulmonary trunk เรียกกระบวนการนี้ว่า wedging⁽¹⁻⁵⁾

ขั้นตอนการเปลี่ยนแปลงจาก cardiac progenitor, heart field จนถึง cardiac looping มีความเกี่ยวข้องกับกระบวนการจาก transcription factor ใน pharyngeal mesoderm, pharyngeal epithelia, neural crest-derived cells หลายชนิด^(1,6) เช่น

- Bone morphogenetic proteins, noncanonical Wnt signals, Pro-proliferation - fibroblast growth factor signaling และ pro-differentiation-bone morphogenetic protein signaling ซึ่งพบว่าเกี่ยวข้องกับการเจริญของ SHF เป็นส่วนของ heart tube
- Fibroblast growth factor signaling มีส่วนในช่วง septation ของ OFT
- Islet1, Tbx1, fork head, homeobox, T-box, GATA, zinc finger, bHLH factors มีส่วนในการพัฒนาต่อของ SHF โดยพบว่า islet1-positive cells พบได้ในเกือบทุกส่วนของหัวใจยกเว้น LV



รูปที่ 3 แสดงการโป่งตัวคล้ายลูกโป่ง (ballooning model) ของตัวอ่อนเพื่อสร้างห้องหัวใจมองจาก ventral (รูปที่ 3.1, 3.3) และ right lateral view (รูปที่ 3.2, 3.4) สีเทาแสดง primary myocardium ที่ภายหลังเจริญเป็นส่วนของ right atrium (RA), left atrium (LA), atrioventricular canal (AVC) และส่วนของ outflow tract (OFT) สีฟ้าแสดง secondary myocardium ของ atrial chamber สีแดงแสดง first heart field ที่ต่อมาเจริญเป็น ventricular myocardium ของ left ventricle (LV) และ trabeculated right ventricle (RV) รูปที่ 3.1 และ 3.2 แสดงระยะ linear heart tube ซึ่งยังไม่มี secondary myocardium รูปที่ 3.3 และ 3.4 เป็นช่วง cardiac looping และการสร้างห้องหัวใจ มีลูกศรแสดงส่วนโค้งงอทางด้าน ventral ของตัวอ่อนใน ventricular looping (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 12 และ 15 โดยได้รับอนุญาต)

ระยะที่ 5 การสร้างผนังกันห้องหัวใจห้องบนและห้องล่าง (atrial septation, atrioventricular canal)

5.1 Morphogenesis ของ atria และ atrial septation

ในระยะแรกของการสร้างห้องหัวใจ (cardiac chamber) ส่วนของ primitive atrium จะต่อเนื่องกับ future LV ผ่านทาง atrioventricular canal ทางซ้ายของ midline ประมาณวันที่ 24 หลังการปฏิสนธิ ในระหว่าง cardiac looping เกือบเสร็จสมบูรณ์ จะมีการสร้างห้องหัวใจ โดยส่วนของ primitive atrium ซึ่งภายหลังจะเชื่อมต่อกับ venous sinus (sinus venosus) จะมีการโป่งตัวคล้ายลูกโป่ง (ballooning) ส่วนหนึ่งจะเจริญเป็น atrial appendage ขวาและซ้าย มีส่วนของ atrial myocardial walls สร้างจาก cardiomyocytes ซึ่งมาจาก SHF ทั้งนี้พบ transcription factor หลายตัวที่เกี่ยวข้องกับ differentiation ของ atrium^(1,5,6,12-15) ได้แก่

- *Irx4* (a member of the Iroquois family Transcription factor), *Gata6*, a canonical Wnt signaling targeting transcription factor มีส่วนในการตั้งต้นของเซลล์ atrial progenitor และ proliferation ของ SHF โดยพบว่า ในหนูที่ขาด *Wnt2* มักมีความผิดปกติในการสร้าง atrial และ atrioventricular septation รวมถึงการเชื่อมต่อของ pulmonary vein และ sinus venosus กับ atrium⁽¹³⁾

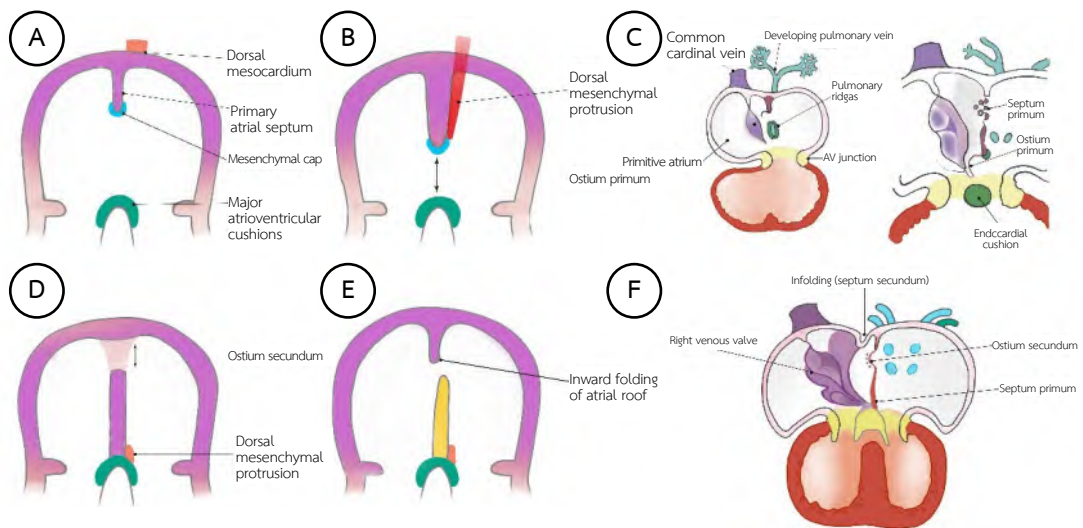
- ยีนหลายชนิดมีผลต่อการจำแนก cardiomyocyte เป็น morphologic right atrium (RA) และ left atrium (LA) ที่เรียกว่า left-right asymmetry เช่น *Pitx2c*⁽¹⁴⁾

- ในสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมพบว่า ผนังด้าน dorsal ของ common atrium รอบ dorsal mesocardium บริเวณรูต่อของ common pulmonary vein มีเซลล์ที่ positive connexin 40 แต่จะไม่พบเซลล์ที่มี atrial natriuretic factor⁽⁶⁾

ในสัปดาห์ที่ 4-5 หลังการปฏิสนธิ มีการสร้างผนังกันห้องหัวใจห้องบน (atrial septation) (รูปที่ 4) โดยเริ่มจาก primitive atrium ที่มีลักษณะคล้าย common atrium มีการงอกของเนื้อเยื่อคล้ายพระจันทร์เสี้ยวจากผนังด้านบน ที่เรียกว่า primary atrial septum (septum primum) ยื่นตัวลงมาด้านล่างทาง endocardial cushion ปรากฏรูที่เกิดขึ้นก่อนการเชื่อมต่อกันของ septum primum กับ endocardial cushion เรียกว่า ostium primum ส่วนปลาย (leading edge) ของ septum primum จะปกคลุมด้วยเนื้อเยื่อ mesenchyme ที่เรียกว่า mesenchymal cap ซึ่งส่วนนี้จะยื่นมาจนเชื่อมต่อกับ anterior และ posterior endocardial cushion ในเวลาเดียวกันยังมีเซลล์ mesenchyme จาก dorsal mesocardium สร้างเนื้อเยื่อเข้ามาใน primitive atrium เรียกว่า dorsal mesenchymal protrusion ซึ่งภายหลังเนื้อเยื่อนี้จะผสานไปกับ septum primum เพื่อปิด ostium primum จนหมด

ในขณะที่ septum primum ยื่นมาปิด ostium primum นี้ พบว่าผนังส่วนบนของ septum primum จะมี apoptosis เป็นรูที่เรียกว่า secondary interatrial foramen หรือ ostium secundum^(3,5,12,15-18)

เมื่ออายุครรภ์ประมาณ 33 วันจะมีการสร้างเนื้อเยื่อคล้ายพระจันทร์เสี้ยวอีกอันจากผนังด้านบน (postero-superior infolding) ยื่นเฉียงลงมาทาง RA ตรงตำแหน่งระหว่าง superior caval vein (ซึ่งอยู่ทาง RA) กับ right pulmonary vein ของ LA เรียกว่า secondary atrial septum หรือ septum secundum เจริญลงมายัง ostium secundum เหลือรูเป็นทางเชื่อมต่อของ RA และ LA ของทารกในครรภ์ (fetus) เรียกว่า foramen ovale โดยมี septum primum เดิมอยู่ด้านล่างทำตัวเป็น flap valve ของ foramen ovale^(5,16-18) (รูปที่ 4)



รูปที่ 4 แสดงกระบวนการเกิด atrial septation ในสัปดาห์ที่ 4-5 หลังการปฏิสนธิ (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 5 และ 17 โดยได้รับอนุญาต)

ความผิดปกติใน atrial septation ทำให้เกิด CHD เช่น atrial septal defect (ASD) ที่แบ่งชนิดตามตำแหน่งของรูรั่ว ความผิดปกติใน morphogenesis ของ secundum ASD เกิดจากการที่ septum primum มี reabsorption มากเกินไปจน ostium secundum มีขนาดใหญ่เกินกว่าที่ septum secundum จะปิดได้หมด เกิดเป็น defect หลังคลอด ซึ่งแตกต่างจาก foramen ovale ที่ flap valve ของ foramen ovale (septum secundum) จะปิดได้เองหลังคลอด เนื่องจากไม่มี defect ของ true septum⁽¹⁷⁾ โดยพบว่ามีความสัมพันธ์กับ cardiac signal และ transcription factor หลายอย่าง เช่น

- *TBX2*, *BMP2*, cytoplasmic 2/3/4 (NFATC2/3/4) proteins ชักนำ endothelial-to-mesenchymal transformation-regulating molecules ทำให้ *ALK2/3/5*, *VEGFR*, *NOTCH1* and β -catenin หลั่งออกมา ส่งผลต่อการสร้าง endocardial cushion, mesenchymal cap ที่ septum

primum และ dorsal mesenchymal protrusion ซึ่งหากมี deletion ของ BMP-receptor (ALK3) ใน SHF จะทำให้เกิด hypoplasia of dorsal mesenchymal protrusion มีผลให้เกิด defect ตามมา⁽¹⁹⁾

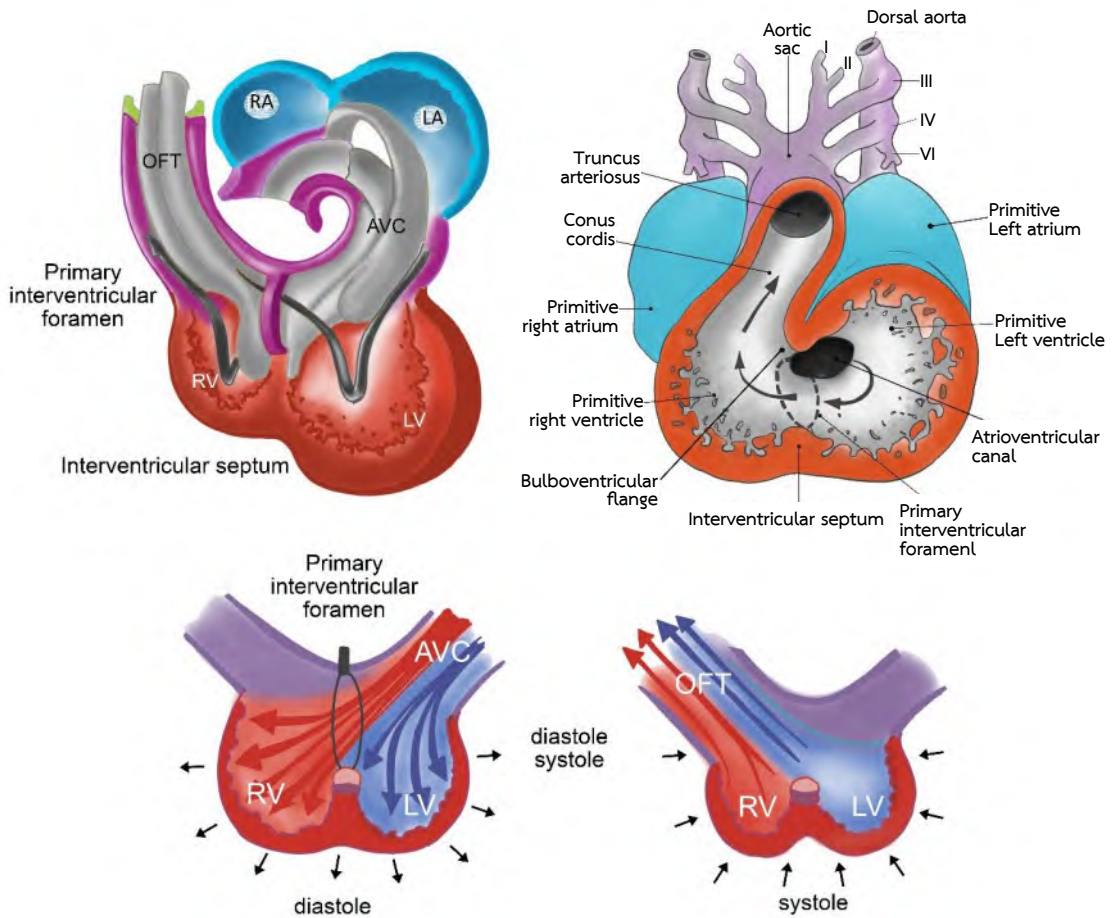
- *TBX5*, *TBX20* (both T-box transcription factors), *GATA4* (a zinc finger transcription factor) และ *NKX2.5* มีผลต่อ cardiac differentiation โดย *GATA4* และ *TBX5* ชักนำให้เกิด cyclin-dependent kinase 4, 2, 6 (CDK4/2/6) มีผลต่อ cell cycle regulation และ dorsal mesenchymal protrusion⁽⁵⁾ ซึ่งพบว่า mutation ของ *TBX5*, *TBX20*, *GATA4* และ *NKX2.5* มีความสัมพันธ์กับ ASD เช่นในกลุ่มอาการ Holt-Oram (“heart-hand” syndrome) ที่พบ ASD ได้ถึงร้อยละ 58 ของผู้ป่วย ร่วมกับมีความพิการผิดปกติของมือและแขน มีความสัมพันธ์กับ *TBX5* mutation⁽²⁰⁾

สำหรับ ASD ชนิดอื่น ๆ พบ dysmorphogenesis ที่ไม่ได้เกี่ยวข้องกับ atrial septation โดยตรง เช่น primum type ASD เกิดจากความผิดปกติของ atrioventricular canal (AVC) ในส่วนของ endocardial cushion, sinus venosus type ASD เกิดจาก deficiency ของ common wall ระหว่าง systemic vein (sinus venosus) และ right upper pulmonary vein, coronary sinus type ASD เป็น defect ของ common wall ระหว่าง LA กับ coronary sinus เรียกว่า unroof coronary sinus^(17,18)

5.2 การสร้าง AVC, ventricular chamber และ ventricular septation

ในช่วง cardiac looping มีการโค้งงอตัวของ heart tube ไปทางขวา และมีส่วนที่พองออก (out-pouching/ ballooning) ทางด้าน ventral เพื่อสร้างหัวใจห้องล่าง (ventricular chamber) โดยเฉพาะในส่วน trabeculated ventricular chamber (รูปที่ 3) ขณะที่มีการสร้างหัวใจห้องบน (primitive atrium) ทางด้าน dorsal และเลื่อนตัวไปอยู่ด้านบนนั้น ส่วนของ primitive ventricle ที่พองออกจะมีการสร้างผนัง interventricular septum กั้นระหว่างห้องล่างขวา (primitive RV) และซ้าย (primitive LV) โดยยังเหลือช่องว่างเรียกว่า primary interventricular foramen ไว้ จากการที่ความเร็วของการเจริญของเซลล์ในส่วนของ ventricular free wall เร็วกว่า interventricular septum จึงมีการสร้างห้องหัวใจ (chamber) RV และ LV พบว่า cardiomyocytes ที่เจริญเป็นส่วนของ RV มาจาก SHF progenitor ขณะที่ cardiomyocyte ส่วนที่เจริญเป็น LV มาจาก FHF progenitor^(1,5,21)

ส่วนของ smooth-walled primary myocardium ของ heart tube ที่เหลืออยู่จะเชื่อมต่อกับ trabeculated cardiac chambers โดยส่วนที่เรียกว่า AVC ในระยะแรก ๆ ของ cardiac looping AVC เป็นทางเชื่อมของ primitive atrium และ primitive LV เลือดจาก primitive atrium ไหลผ่านไปยัง primitive LV ผ่าน interventricular foramen ต่อไปยัง primitive RV และออกไปสู่ conus cordis ซึ่งจะมีการเคลื่อนตัวมาอยู่ทาง medial มากขึ้นเรื่อย ๆ และออกไปยัง truncus arteriosus ที่จะเจริญเป็น OFT ต่อไป^(1,5,12) (รูปที่ 5)



รูปที่ 5 การสร้างห้องหัวใจห้องล่าง โดยการโค้งงอและพองตัวของ primitive ventricle มี interventricular septum กั้น primitive ventricle เป็นห้องล่างขวา (right ventricle, RV) และล่างซ้าย (left ventricle, LV) โดยเหลือช่องว่างที่เชื่อมต่อ primitive RV และ LV คือ primary interventricular foramen และมีโครงสร้าง atrioventricular canal (AVC) เชื่อมระหว่าง primitive atrium (right atrium, RA; left atrium, LA) และ primitive LV เลือดจะไหลจาก primitive LV ไป RV ออกไปยัง outflow tract (OFT) (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิง หมายเลข 12 และ 15 โดยได้รับอนุญาต)

กลไกการพัฒนา atrioventricular และ ventriculoarterial arrangement ที่ถูกต้อง พบว่าเกี่ยวข้องกับยีนและ transcription factor หลายชนิด^(1,4,5,22) เช่น

- Neural tissue antigen Gln2 ที่มีปัจจัยเกี่ยวกับการสร้าง interventricular septum และ AVC
- BMP 2 signaling ก่อให้เกิดการทำงานของ T-box transcriptional factor; Tbx2 เหนี่ยวนำให้ Tbx3 และ Msx2 มีผลการป้องกันไม่ให้ AVC musculature มีการแบ่งตัวผิดไป Tbx20 มีผลต่อ BMP/ Smad signaling ลด Tbx2 expression เป็นการขัดขวางการสร้างโครงสร้าง AVC โดยรวมในหนูและมนุษย์พบว่า Tbx2 และ Tbx3 มีผลต่อการสร้างห้องหัวใจและ conduction system^(6,22)

- Transcription factors ที่เกี่ยวข้องกับ chamber expansion ของ RV ได้แก่ Hand2, Mef2c (target of Isl1), Gata4, Foxh1 และ Tbx20 ใน SHF progenitor⁽²²⁾
- Transcription factors ที่เกี่ยวข้องกับ chamber expansion ของ LV ได้แก่ Hand1, Nkx2-5, Gata4 และ expression ของ Tbx2 ใน AVC โดยพบว่า Tbx2 ที่ผิดปกติอาจส่งผลให้เกิด LV hypoplasia⁽²²⁾
- Connexins 40 และ connexins 43 มีความเกี่ยวข้องกับการสร้าง trabeculae หรือส่วน
- non-compaction ของ RV และ LV รวมถึง precursor cells ในการสร้าง Purkinje network มีหลักฐานว่าการที่ connexins ทำงานผิดปกติมีผลต่อการแบ่ง compaction และ non-compaction zone ของ myocardium ใน non-compaction cardiomyopathy ได้^(4,22)

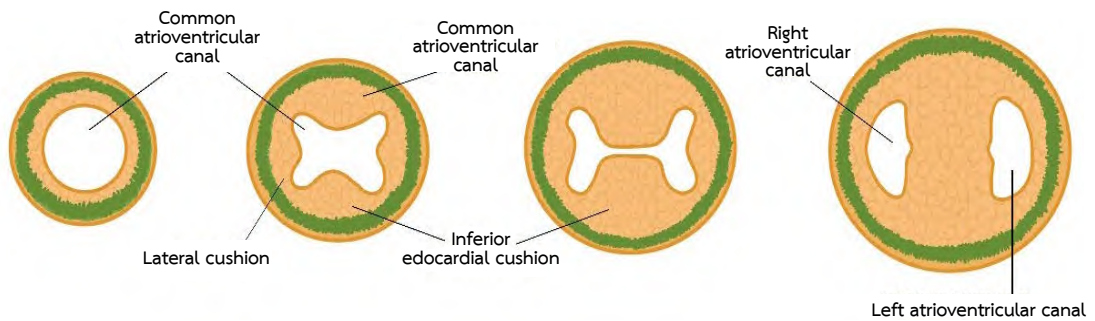
สัปดาห์ที่ 5-6 ของอายุครรภ์หลังจากมีการสร้าง primitive RV, LV และ primary interventricular foramen ส่วนของ AVC จะแบ่งเป็น superior, inferior, right lateral และ left lateral endocardial cushion ซึ่งจะมีการบวมและยื่นตัวเข้ามาใน common AVC และ proximal ventricular outflow แบ่ง common AVC ออกเป็นขวาและซ้าย แล้วมีการเคลื่อนตัวของ AVC มาทางขวา (rightward medial shift) มากขึ้น ทำให้ right AVC มากขึ้นอยู่ระหว่าง RA และ RV ส่วน left AVC กันอยู่ระหว่าง LA และ LV ตามลำดับ (รูปที่ 6) ในขณะเดียวกันส่วนของ conus cordis ก็จะมีการแบ่งซีกออกเป็น OFT ขวาและซ้าย โดยมีการหมุนตัวอีกเล็กน้อยเพื่อให้ OFT ส่วน aorta ออกจาก LV และ pulmonary trunk ออกจาก RV จากนั้นส่วนที่เหลือของ primary interventricular foramen ที่กั้นระหว่าง left ventricular outflow tract และ RV cavity จะถูกปิดด้วยเนื้อเยื่อจาก 3 ส่วน ได้แก่ endocardial cushion, ridge of conus cordis และ muscular interventricular septum ซึ่งใน mature heart ส่วนนี้คือ membranous part ของ interventricular septum การปิดของ interventricular foramen เกิดในช่วงปลายสัปดาห์ที่ 7 ของอายุครรภ์^(1,4,5,12) (รูปที่ 6)

กระบวนการสร้าง endocardial cushion ใน AVC และ ridge ใน OFT นี้จะเป็นผลจาก epithelial-to-mesenchymal transformation (EMT) เริ่มจาก AVC myocardium หลัง active adheron-like protein complexes เช่น ES1, fibronectin, transferrin, ES130, hLAMP1 ร่วมกับ BMP signal กระตุ้น endothelial cells เกิด EMT ควบคุมการสร้าง endocardial cushion นอกจากนี้ยังมีหลักฐานว่ามี transcription protein หลายชนิดเกี่ยวข้องด้วย^(1,5,12,22) ได้แก่

- Tbx2 Tbx3, Tbx20, canonical Wnt, transformation growth factor β (TGF- β), neurogenic locus notch homolog protein (Notch), suppression of Twist1 & Msx2⁽¹²⁾
- ขั้นตอนของ atrioventricular septation จะสมบูรณ์ เมื่อมีการเชื่อมต่อของ atrial septal mesenchymal cap กับ endocardial cushion โดยการยื่นตัวลงมาของ intracardially protruding mediastinal mesenchyme ซึ่งเจริญมาจาก dorsal mesocardium และ right sided pulmonary

ridge เรียกว่า vestibular spine ซึ่งมีความเกี่ยวข้องกับ islet1-positive mesenchymal progenitor ของ SHF, Tbx5, Mef2c^(12,23)

- ความผิดปกติของการเจริญของ endocardial cushion ทำให้เกิด CHD ในกลุ่ม atrioventricular septal defect (AVSD) ได้แก่ primum ASD, complete/ partial AVSD^(17,18)
- นอกจากนี้ยังพบว่า cardiac neural crest-derived cells มีส่วนในการสร้าง OFT ด้วย ดังนั้น conotruncal defect ที่สัมพันธ์กับความผิดปกติของเซลล์ neural crest มักพบ outlet type ventricular septal defects ร่วมกับ malaligned muscular outlet ventricular septum ร่วมด้วย ซึ่งน่าจะเป็นผลของความผิดปกติในการ fusion ของเนื้อเยื่อ mesenchyme ของ outflow tract กับ endocardial cushion^(1,5,18)



รูปที่ 6 การพัฒนาของ endocardial cushion แบ่ง common atrioventricular canal เป็นขวาและซ้าย ในเวลาเดียวกับ partition ของ ventricular outflow tract ในภาพแสดงภาคตัดขวางจาก common atrioventricular ที่เจริญไปเป็น right และ left atrioventricular valve (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 2 โดยได้รับอนุญาต)

ในการสร้าง atrioventricular valve เกิดในสัปดาห์ที่ 7-9 พบว่า septal leaflet ของ atrioventricular valve มาจากการเชื่อมต่อกันของ inferior (dorsal) และ superior (ventral) cushion และ parietal (mural) leaflet มาจากส่วนของ lateral cushions เชื่อว่ากำเนิดของ septal leaflet มาจากเซลล์ endocardium ของ mesenchymal endocardial cushion แต่เซลล์กำเนิดของ parietal leaflet น่าจะมาจาก migration ของเซลล์ epicardium และจากนั้นจะมี proliferation ของเซลล์ที่ leaflet สร้างเป็นลิ้นหัวใจ tricuspid และ mitral ที่สมบูรณ์ ซึ่งประกอบด้วยเนื้อเยื่อ 3 ชั้น ได้แก่ ชั้น atrialis ประกอบด้วย elastin, ชั้น spongiosa ประกอบด้วย proteoglycan และชั้น fibrosa ซึ่งประกอบด้วย collagen โดยในสัปดาห์ที่ 10 จะพบ chordae tendineae ซึ่งเป็นโครงสร้างค้ำยัน atrioventricular valve ใน mature heart เกิดขึ้น ร่วมกับการลอกตัว (delamination) ของ ventricular myocardi และ septum เกิดเป็น papillary muscle และบางส่วนของ leaflet โดยในที่สุด chordae จะเชื่อมต่อ atrioventricular valve กับ papillary muscle เข้าด้วยกัน^(1,5,12)

Transcription factor และยีนที่เกี่ยวข้องกับ valve formation ได้แก่ activation ของ NFATc1,

RANKL, ErbB2/ B3 complex ขณะที่ activation ของ ErbB1/ B2 complex ลด proliferation, FGF4 signaling เกี่ยวข้องกับการสร้าง chordae^(1,12,24)

ความผิดปกติใน delamination ของ superficial layer ของ RV ทำให้มีการสร้าง septal และ posterior leaflet ของ tricuspid valve ผิดปกติ มีการเกาะต่ำของ tricuspid valve ไปทาง apex เกิดโรค Ebstein anomaly พบว่า familial Ebstein anomaly สัมพันธ์กับ mutation ของ MYH7 ซึ่งเป็น sarcomere gene encoding cardiac beta-myosin heavy chain⁽²⁵⁾

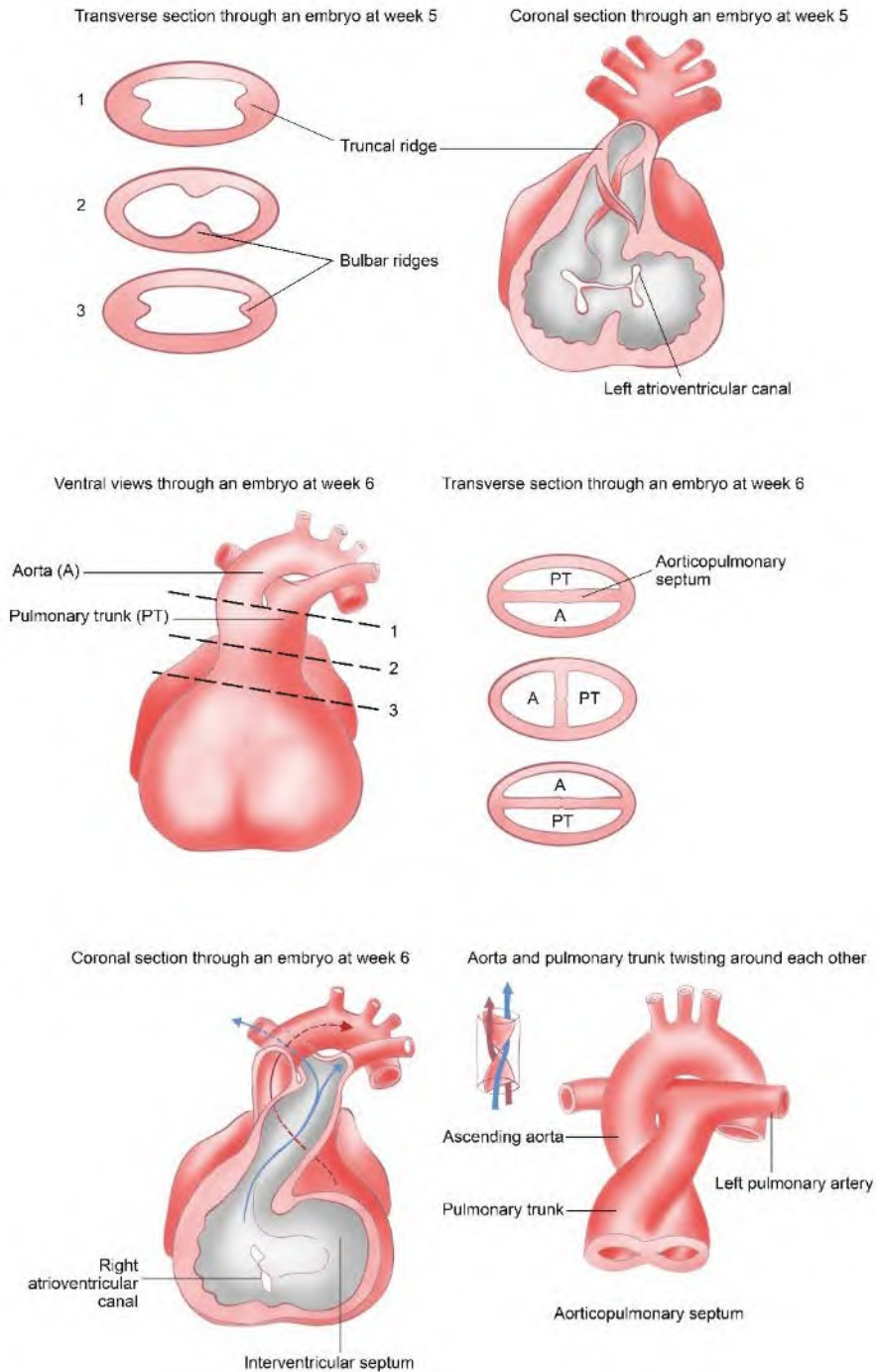
ระยะที่ 6 การพัฒนาของ outflow tract

ในสัปดาห์ที่ 7-8 หลังปฏิสนธิ arterial pole หรือ OFT จะมี septation เสร็จสมบูรณ์ โดย 2 ขั้นตอนหลัก ได้แก่

1. สร้าง aorticopulmonary septum ที่ truncus arteriosus ทำให้แบ่งเป็น aorta และ pulmonary trunk เกิดจากการมี truncal swelling ในแนว right superior และ left inferior แล้วมีการหมุนบิดแบบ spiral rotation ของ truncus arteriosus ทำให้ aorta อยู่ตำแหน่งหลังและขวาต่อ pulmonary trunk ดังรูปที่ 7 จากนั้นจะมีการสร้างส่วนของ semilunar valve คือ aortic valve และ pulmonary valve

2. การสร้าง OFT ขวาและซ้าย ในระดับต่ำกว่า semilunar valve ขั้นตอนนี้เกี่ยวข้องกับการ conus cordis และ ventricular septation กล่าวคือ ส่วนนี้อาศัยการเจริญและเชื่อมต่อกันของ conal cushion, muscular interventricular septum และ endocardial cushion บริเวณ outlet septum และมีการปิดของ primary interventricular foramen ในระยะ ventricular septation

จากนั้นมีการ remodeling ของ aortic sac และการเชื่อมต่อกันของ oblique aortopulmonary septum กับ endocardial cushions ชักนำไปสู่ future extrapericardial ascending aorta เจริญไปทางหัว (cranial) และ pulmonary trunk แยกเป็น bifurcation และอ้อมไปด้านหลัง (dorsal)⁽¹⁻⁵⁾



รูปที่ 7 การสร้าง ventriculoarterial connection หรือ outflow tract (OFT) แถวบนแสดง septation ในระดับ bulbar ridge ที่ conus cordis แบ่ง right and left OFT และ truncal ridge ทำให้เกิด aorticopulmonary septum ใน truncus arteriosus แถวล่างแสดง aorticopulmonary septum และ spiral rotation ของ distal OFT ทำให้ aorta (A) อยู่ในตำแหน่งหลังและขวาต่อ pulmonary trunk (PT) (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 2 โดยได้รับอนุญาต)