

## ภาวะความดันเลือดในหลอดเลือดแดง ปอดโมนารี สูงผิดปกติในเด็ก

ไพโรจน์ โชติวิทยธารากร\*

**Chottivittayatarakorn P. Pulmonary Hypertension in Children. Chula Med J 1991 Dec; 35(12): 853-864**

*Elevation of pulmonary arterial pressure may be caused by pulmonary vascular disorder or secondary to many diseases of the lungs, chest wall, and heart. The pathophysiology of pulmonary hypertension is secondary to vascular obstruction, vasoactivity, increased circulation, and increased pulmonary venous pressure. The clinical features of pulmonary hypertension depend on the nature of the underlying disease. Right ventricular failure, low cardiac output, and impaired gas exchange are the consequences of pulmonary hypertension. In many instances, pulmonary hypertension can be diagnosed utilizing physical examinations and noninvasive tests such as Doppler echocardiography and radionuclide study. Right heart catheterization, wedge angiography, and/or lung biopsy are necessary to confirm the diagnoses and may determine the prognosis. Therapeutic interventions include correction of the underlying causes, maintenance of cardiac output and coronary perfusion pressure, avoidance of factors known to increase pulmonary vascular resistance, and utilization of drugs to reverse pulmonary arteriolar constriction. Prevention or early recognition and intervention are particularly important for this condition.*

*Key words: Pulmonary hypertension, Children.*

Reprint request : Chottivittayatarakorn P, Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok 10330, Thailand.

Received for publication. September 3, 1991.

Pulmonary hypertension หมายถึงภาวะที่มีความดันในหลอดเลือดแดง pulmonary สูงเกินกว่าค่าปกติสำหรับอายุนั้น ๆ ในภาวะปกติค่าความดันเฉลี่ยของความดันในหลอดเลือดแดง pulmonary (mean pressure) ในเด็กอายุมากกว่า 6 สัปดาห์ มีค่าน้อยกว่า 20 mmHg<sup>(1)</sup> สาเหตุของการมีความดันในหลอดเลือดแดง pulmonary สูงผิดปกติอาจเนื่องมาจากความผิดปกติภายในหลอดเลือดแดง pulmonary (primary pulmonary hypertension) หรือเป็น

ภาวะแทรกซ้อนของความผิดปกติในระบบหายใจ หรือระบบหัวใจและหลอดเลือดแดง<sup>(2)</sup> (ตารางที่ 1) ในปัจจุบันความรู้ความเข้าใจเกี่ยวกับโครงสร้าง การเติบโต และการทำงานของหลอดเลือดแดง pulmonary เพิ่มขึ้น<sup>(2-6)</sup> ทำให้เข้าใจถึงกลไกการเกิดการเปลี่ยนแปลงของหลอดเลือดแดงในภาวะที่มี pulmonary hypertension สามารถวางแผนการรักษา การป้องกันและให้การรักษาตั้งแต่เริ่มต้นทำให้การพยากรณ์โรคในผู้ป่วยเหล่านี้ดีขึ้น<sup>(2)</sup>

**Table 1.** Causes of pulmonary hypertension in children.

Cause	Examples
1. Heart disease	With increase pulmonary blood flow. With increase pulmonary venous pressure.
2. Hypoxia	Acute or chronic hypoxia Lung disease Disorders of chest wall
3. Persistent pulmonary hypertension	
4. Thromboembolic disease	Ventriculovenous shunts
5. Portal hypertension	Liver disease
6. Collagen vascular disease	Rheumatoid arthritis Lupus erythematosus
7. Drugs	Aminorex
8. Unexplained	Arterial or venous abnormality

การเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นในหลอดเลือดแดง pulmonary มีส่วนสำคัญอย่างมากในการบ่งชี้ถึงอาการและอาการแสดง ผลการรักษาและการพยากรณ์โรคในผู้ป่วยที่มีภาวะ pulmonary hypertension ในบทความนี้ได้ทบทวนความรู้เกี่ยวกับการพัฒนาการและการเปลี่ยนแปลงของหลอดเลือดแดง pulmonary พยาธิสภาพกำเนิด ผลของภาวะ pulmonary hypertension แนวทางการวินิจฉัย และการรักษาในผู้ป่วยเด็กที่มีปัญหานี้

### การพัฒนาการและการเปลี่ยนแปลงของหลอดเลือดแดง pulmonary

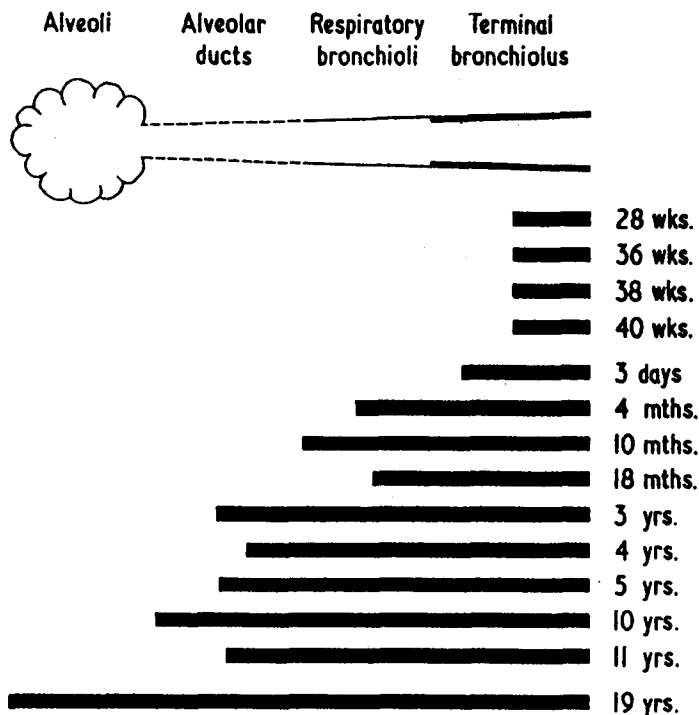
หลอดเลือดแดง pulmonary มีการเติบโตและเปลี่ยนแปลงตลอดเวลาตั้งแต่ทารกอยู่ในครรภ์มารดา ภายหลังคลอดและเติบโตเป็นผู้ใหญ่<sup>(3,4)</sup> การพัฒนาการที่สำคัญได้แก่การเพิ่มจำนวน และขนาดของหลอดเลือดแดงตามการเติบโตและพัฒนาการของปอดร่วมกับมีการเปลี่ยนแปลงภายในหลอด-

เลือดแดงโดยมีการเติบโตของชั้นกล้ามเนื้อเรียบเพิ่มขึ้นจากส่วนกลางไปสู่ส่วนปลาย<sup>(2,4)</sup>

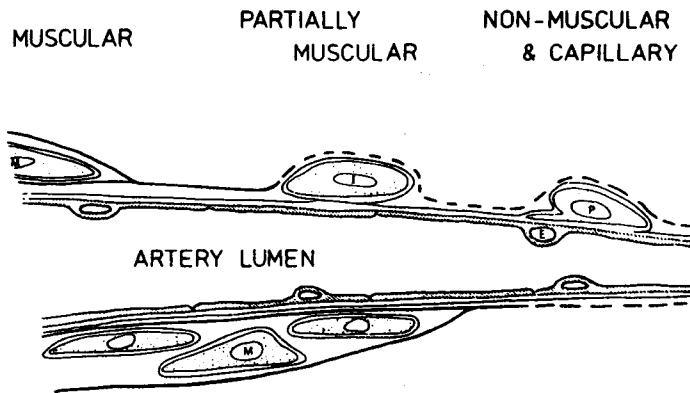
โครงสร้างของปอดประกอบด้วยส่วนที่เกี่ยวข้องกับการนำอากาศ (conducting airway) และส่วนที่เกี่ยวข้องกับการแลกเปลี่ยนก๊าซ (respiratory airway) ซึ่งส่วนนี้เรียกว่า acinar อันประกอบด้วย respiratory bronchiole, alveolar duct, alveolar sac และ alveoli หลอดเลือดแดง pulmonary มีการแตกแขนงตามส่วนของทางเดินหายใจเหล่านี้<sup>(4,7)</sup> หลอดเลือดแดงที่อยู่ขนานกับ conducting airway เรียกว่า preacinar arteries และหลอดเลือดแดงที่อยู่ขนานกับ respiratory airway เรียกว่า intraacinar arteries หลอดเลือดแดงทั้งสองชนิดนี้ มีการเติบโตและการเปลี่ยนแปลงแตกต่างกัน โดยจำนวนของ preacinar arteries มีจำนวนเท่ากับผู้ใหญ่ เมื่อทารกในครรภ์อายุได้ 20 สัปดาห์ และต่อจากนั้นจะเป็นการเพิ่มความยาวและขนาดของหลอดเลือด-

แดง ส่วน intraacinar arteries มีการพัฒนาการและเปลี่ยนแปลงภายหลังคลอดโดยการเพิ่มจำนวนขึ้นอย่างมากโดยเฉพาะในช่วงอายุ 18 เดือนแรกหลังคลอดและมีจำนวนเท่ากับผู้ใหญ่เมื่ออายุ 8 ปี<sup>(3-6,8)</sup> มีอัตราส่วนของ alveoli ต่อ arteries ในทารกแรกคลอดเท่ากับ 20 : 1 และลดลงเหลือเพียง 8 : 1 เมื่ออายุได้ 18 เดือน<sup>(6)</sup> นอกจากนี้ยังมีการเพิ่มความหนาและชั้นกล้ามเนื้อเรียบในหลอดเลือดแดงจากส่วนกลางสู่ส่วนปลาย (peripheral vessels) อีกด้วย<sup>(9)</sup> Intraacinar arteries มีส่วนสำคัญอย่างมากในพยาธิสภาพกำเนิดของภาวะ pulmonary hypertension.<sup>(2,4)</sup> ลักษณะโครงสร้างของ intraacinar arteries สามารถแบ่งได้เป็น 3 ส่วนคือ muscular arteries, partial muscular arteries และ nonmuscular arteries ตามการมีชั้นกล้ามเนื้อเรียบในชั้น media และขนาดเส้นผ่าศูนย์กลางของหลอดเลือดแดงในทารกแรกเกิด พบ muscular arteries เฉพาะในส่วนของ terminal bronchiole เมื่อ

อายุมากขึ้นจะพบเส้นเลือดชนิดนี้ ในหลอดเลือดแดงส่วนปลาย และในผู้ใหญ่ สามารถพบไปถึงบริเวณ alveolar duct (รูปที่ 1)<sup>(4,10,11)</sup> ลักษณะโครงสร้างของหลอดเลือดแดงทางกล่องจุลทรรศน์อิเล็กตรอน บริเวณส่วนที่เกี่ยวข้องกับการหดตัวของหลอดเลือดแดง (contractile elements) ที่ basement membrane ของหลอดเลือดแดงทั้ง 3 ชนิด มีลักษณะแตกต่างกัน โดยพบเซลล์ที่เรียกว่า pericyte ใน nonmuscular arteries และ intermediate cell ใน partial muscular arteries<sup>(5,12)</sup> (รูปที่ 2) โดย intermediate cell จะเปลี่ยนไปเป็นกล้ามเนื้อเรียบของ muscular arteries ในภาวะที่มี hypoxia, มีปริมาณเลือดไหลไปปอดเพิ่มขึ้น, ชั้น endothelium มีการฉีกขาด หรือ มีการหลั่ง mediators ต่าง ๆ เช่น angiotensin II, leukotriene เพิ่มขึ้น มีผลกระตุ้นให้ intermediate cell เปลี่ยนเป็นกล้ามเนื้อเรียบเร็วกว่าปกติ และการเปลี่ยนแปลงนี้สามารถเกิดขึ้นได้ภายใน 1 วัน ภายหลังจากถูก กระตุ้นด้วยสิ่งกระตุ้นเหล่านี้<sup>(5,12)</sup>



**Figure 1.** Diagram of extension of medial smooth muscle in the wall of arteries. Extension of muscular region shown by the black lines. No acinar muscle in fetus. Postnatal gradual extension of muscle to the periphery.



**Figure 2.** Diagram of the cell in the wall of the intraacinar arteries. The smooth muscle (m), intermediate cell (I) and pericyte (p) are found in the basement membrane of the muscular, partial muscular and non-muscular arteries respectively.

ในขณะที่ทารกอยู่ในครรภ์มารดา ปอดยังไม่ทำงาน (collapse) ร่วมกับการมีภาวะ hypoxia เนื่องจากมี oxygen saturation ต่ำ ทำให้หลอดเลือดแดง pulmonary หดตัว และความดันในหลอดเลือดแดง pulmonary สูงเมื่อเทียบกับความดันในหลอดเลือดแดงที่ไปเลี้ยงร่างกาย ภายหลังคลอด มีการขยายตัวของปอด และ oxygen saturation เพิ่มขึ้น ร่วมกับมีการหลั่งของ mediators ต่าง ๆ เช่น kinin, prostacyclin และ prostaglandins เพิ่มขึ้น ทำให้หลอดเลือดแดง pulmonary เกิดการขยายตัว<sup>(13)</sup> โดยเฉพาะหลอดเลือดแดง บริเวณ precapillary arteries ที่มีขนาดเล็กกว่า 200  $\mu\text{m}$  ทำให้ความดันในหลอดเลือดแดง pulmonary ลดลง โดยมีการลดลงมากกว่าร้อยละ 50 ในช่วง 24 ชั่วโมงหลังคลอด และหลังจากนั้นจะมีการลดลงอย่างช้า ๆ จนมีความดันเท่ากับผู้ใหญ่เมื่ออายุประมาณ 2-6 สัปดาห์ ส่วนความหนาของชั้นกล้ามเนื้อเรียบมีการลดลงอย่างมากใน 3 วันหลังคลอด และมีความหนาเท่ากับหลอดเลือดแดงของผู้ใหญ่เมื่ออายุประมาณ 3-4 เดือน<sup>(10,14)</sup>

**พยาธิสภาพที่สำคัญที่พบในผู้ป่วยที่มีภาวะ pulmonary hypertension**

ความผิดปกติที่เกิดขึ้นภายในหลอดเลือดแดง pulmonary เช่น จำนวนหลอดเลือดแดง pulmonary ลดลง (underdevelopment),<sup>(15)</sup> การปรับตัวที่ผิดปกติ (maladaptation),<sup>(16)</sup> การเติบโตของชั้นกล้ามเนื้อเรียบไปสู่ส่วนปลายเร็วผิดปกติ (maldevelopment)<sup>(17)</sup> หรือมีองค์ประกอบ

ที่กระตุ้นให้ partial muscular arteries เปลี่ยนเป็น muscular arteries เร็วขึ้น รวมทั้งมีความหนาของชั้นกล้ามเนื้อเรียบเพิ่มขึ้น<sup>(5,12)</sup> ซึ่งลักษณะพยาธิสภาพเหล่านี้มักพบในผู้ป่วยที่มีภาวะ pulmonary hypertension ถึงแม้มีสาเหตุของการเกิดแตกต่างกันก็ตาม<sup>(2)</sup>

จากกฎของ Poiseulles และสมการความสัมพันธ์ของความดันภายในหลอดเลือดแดง การไหลของเลือด และความต้านทานของหลอดเลือดแดง<sup>(1)</sup>

$$PVR = \frac{P_{PA} - P_{LA}}{Qp}$$

$$R = \frac{\Delta P}{Q} = \frac{8nl}{r^4}$$

- โดย
- PVR = Pulmonary vascular resistance
  - $P_{PA}$  = Mean pulmonary artery pressure
  - $P_{LA}$  = Mean left atrium pressure
  - Qp = Pulmonary blood flow
  - R = Resistance
  - $\Delta P$  = Pressure difference between inflow and outflow of lumen
  - Q = Flow volume
  - l = Length of the lumen
  - n = Viscosity of fluid
  - r = Radius of the lumen

จากสมการทั้งสอง ความดันในหลอดเลือดแดง pulmonary มีความสัมพันธ์กับความดันใน pulmonary vein และหัวใจห้องซ้าย, ปริมาณเลือดที่ไหลในหลอดเลือดแดง, ความต้านทานของหลอดเลือดแดง, ความหนืดของเลือด และ

พื้นที่หน้าตัดรวมของหลอดเลือดแดง pulmonary (Total effective cross sectional area) ความผิดปกติในองค์ประกอบเหล่านี้ เป็นกลไกที่สำคัญของการเกิดภาวะ pulmonary hypertension<sup>(18)</sup> (ตารางที่ 2) ดังนี้

**Table 2.** Mechanisms of pulmonary hypertension.

Mechanism	Clinical example
Increase venous pressure	Mitral stenosis Left ventricular failure
Increase blood flow	Left to right shunts
Increase blood viscosity	Polycythemia
Decrease effective radius of arterial bed	
1. Loss of vessels	Diaphragmatic hernia
2. Vascular obstruction	Thromboembolism
3. Narrowing of luminal diameter	Chronic hypoxia Primary pulmonary hypertension

**1. ความดันใน pulmonary vein เพิ่มขึ้น<sup>(19-21)</sup>**

พยาธิสภาพที่ทำให้การไหลของเลือดใน pulmonary vein ช้าลงกว่าปกติหรือมีการอุดตันการไหลของเลือด เป็นผลให้ความดันใน pulmonary vein เพิ่มขึ้น เกิดแรงดันต้านทานการไหลของเลือดในหลอดเลือดแดง pulmonary ประกอบกับมีการหดตัวของหลอดเลือดแดง pulmonary ทำให้เกิดภาวะ pulmonary hypertension ขึ้น พยาธิสภาพเช่นนี้พบในผู้ป่วย mitral stenosis, aortic stenosis, coarctation of aorta, cor triatriatum, pulmonary vein stenosis, obstructed type of total anomalous pulmonary venous returns. เป็นต้น

**2. ปริมาณเลือดไปปอดเพิ่มขึ้น (Increased pulmonary blood flow)<sup>(22,23)</sup>**

ในภาวะปกติหลอดเลือดแดง pulmonary มีความสามารถรับปริมาณเลือดที่เพิ่มขึ้นมากกว่าปกติ 3-4 เท่า โดยที่ความดันในหลอดเลือดแดง pulmonary ไม่เพิ่มขึ้น ผู้ป่วยที่มีพยาธิสภาพที่ทำให้ปริมาณเลือดไปปอดเพิ่มขึ้นเป็นเวลานาน ความดันในหลอดเลือดแดง pulmonary เพิ่มขึ้นเนื่องจากการเพิ่มความต้านทาน (resistance) ต่อการไหลเวียนของเลือดในหลอดเลือดแดง โดยการปรับตัวเพิ่ม vascular tone และเพิ่มจำนวนชั้นของกล้ามเนื้อเรียบร่วมกับเซลล์ในชั้น endothelium มีการแบ่งตัวและเพิ่มจำนวน

ขึ้น (proliferation) ทำให้เกิดการอุดตันภายในหลอดเลือดแดง<sup>(24)</sup> กลไกของการเกิดการเปลี่ยนแปลงนี้เชื่อว่าในภาวะที่ปริมาณเลือดที่ไหลในหลอดเลือดแดง pulmonary เพิ่มขึ้น เซลล์ในชั้น endothelium ถูกกระตุ้นให้สร้าง Von Willibrand factor เพิ่มขึ้น สารนี้กระตุ้นให้เกร็ดเลือดเกาะที่ผนังของหลอดเลือดแดงเกิดเป็น microthrombi ร่วมกับมีการหลั่งสารที่กระตุ้นให้หลอดเลือดแดงหดตัว กระตุ้นให้กล้ามเนื้อเรียบมีการแบ่งตัวและหนาขึ้น (smooth muscle mitogen)<sup>(25)</sup>

ในผู้ป่วยที่มีปริมาณเลือดไปปอดเพิ่มขึ้น เช่น atrioventricular canal defect, ventricular septal defect, patent ductus arteriosus, transposition of great arteries, double outlet right ventricle หรือ truncus arteriosus นอกจากจะมีการเปลี่ยนแปลงดังกล่าวข้างต้นแล้วยังพบว่าในผู้ป่วยบางราย มีจำนวนหลอดเลือดแดง pulmonary ลดลงอีกด้วย ผู้ป่วยเหล่านี้ ภายหลังจากผ่าตัดแก้ไข ความดันในหลอดเลือดแดง pulmonary อาจลดลงหรือคงที่ ในบางรายอาจมีการดำเนินของโรคต่อไปและกลายเป็นภาวะ Eisenmenger ได้ ดังนั้นการพิจารณาทำการผ่าตัดในผู้ป่วยเหล่านี้จึงต้องคำนึงถึงช่วงเวลาที่เหมาะสมโดยให้อัตราการเสียชีวิตและความพิการน้อยที่สุด โดยทั่วไปการเปลี่ยนแปลงในหลอดเลือดแดงที่รุนแรงมักพบภายหลังจากอายุ 2 ปี<sup>(2)</sup>

### 3. พื้นที่หน้าตัดรวมของหลอดเลือดแดง pulmonary ลดลง

การที่พื้นที่หน้าตัดรวมของหลอดเลือดแดง pulmonary ลดลงทำให้ความต้านทานการไหลของเลือดในหลอดเลือดแดงเพิ่มขึ้นตามสมการของ Poiseulles เป็นผลให้ความดันในหลอดเลือดแดง pulmonary เพิ่มขึ้น อาจมีสาเหตุจาก

3.1 จำนวนของหลอดเลือดแดง pulmonary ลดลง เช่นใน ภาวะ diaphragmatic hernia, ทารกคลอดก่อนกำหนด, โรคหัวใจพิการแต่กำเนิดบางชนิด หรือภายหลังการทำ pneumonectomy

3.2 การอุดตันภายในหลอดเลือดแดง pulmonary สาเหตุของการมี pulmonary embolism ในเด็กได้แก่ ventriculoatrial shunts, fat embolism, sickle cell anemia, tumor embolism, schistosomiasis, sepsis และภาวะขาดน้ำ ผลของการมี pulmonary embolism นอกจากทำให้พื้นที่หน้าตัดของหลอดเลือดแดงลดลงแล้ว ยังกระตุ้นให้เกิดการหดตัวของหลอดเลือดแดงจากภาวะ hypoxia อีกด้วย<sup>(2,27,28)</sup>

3.3 เส้นผ่าศูนย์กลางของหลอดเลือดแดง pulmonary ลดลง<sup>(29)</sup> อาจเป็นผลเนื่องจากการเปลี่ยนแปลงภายในหลอดเลือดแดง (remodeling) เช่น ในภาวะ chronic hypoxia ซึ่งอาจเกิดจากการอุดตันของระบบทางเดินหายใจเรื้อรัง, chronic diffused pulmonary parenchymal disease, ความผิดปกติของกระดูกสันหลังและทรวงอก เป็นต้น ทำให้กล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือดแดง pulmonary มีขนาดโตขึ้น (hypertrophy) เส้นผ่าศูนย์กลางของหลอดเลือดแดงจึงลดลงและในบางรายมีจำนวนของหลอดเลือดแดงลดลงด้วยการที่เนื้อปอดถูกทำลาย<sup>(30)</sup>

ในภาวะ acute hypoxia<sup>(31)</sup> พื้นที่หน้าตัดรวมของหลอดเลือดแดงลดลงจากการที่มีการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบในหลอดเลือดแดง pulmonary ในเด็กการหดตัวนี้จะรุนแรงกว่าในผู้ใหญ่กลไกที่ทำให้เกิดการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบในหลอดเลือดแดง เชื่อว่าเป็นการปรับตัวของปอด (auto-regulation) เพื่อทำให้เลือดไหลไปสู่บริเวณที่มี ventilation เพียงพอ นอกจากนี้ภาวะ hypoxia ยังมีผลทำให้กล้ามเนื้อหดตัวโดยตรง และมีการกระตุ้นให้ร่างกายหลั่งสารบางชนิด เช่น catecholamine, serotonin, angiotensin II, bradykinin, prostaglandins และ leukotrienes ซึ่งสารเหล่านี้มีฤทธิ์ทำให้หลอดเลือดแดง pulmonary หดตัว<sup>(31-33)</sup>

### ผลของภาวะ pulmonary hypertension<sup>(34)</sup>

ภาวะ pulmonary hypertension มีผลต่อทั้งการทำงานของหัวใจ และการแลกเปลี่ยนก๊าซของปอด โดยเมื่อมีความดันในหลอดเลือดแดง pulmonary เพิ่มขึ้น แรงต้านทานต่อการบีบตัวของหัวใจห้องล่างขวา (afterload) เพิ่มขึ้น ทำให้สัดส่วนของเลือดที่ถูกบีบออกจากหัวใจห้องล่างขวา (ejection fraction) ลดลง ปริมาณเลือดที่คงเหลืออยู่ในหัวใจห้องล่างขวาในช่วง end-diastolic เพิ่มขึ้น เป็นผลให้เพิ่ม wall stress ของกล้ามเนื้อหัวใจห้องล่างขวา ปริมาณเลือดที่ไปเลี้ยงกล้ามเนื้อหัวใจ (coronary perfusion) ลดลง ทำให้ความสามารถในการบีบตัว (contractility) ของกล้ามเนื้อหัวใจลดลงและเกิดการขาดเลือดของชั้น subendocardium หัวใจห้องล่างขวาก็ปรับตัวโดยการมีชั้นกล้ามเนื้อหนาขึ้น (hypertrophy) ซึ่งเป็นการลด wall stress ของผนังหัวใจตามกฎของ La Place<sup>(2)</sup> และจากการที่ปริมาณเลือดในช่วง end-diastolic ของหัวใจห้องล่างขวาเพิ่มขึ้น ทำให้ผนังกันห้องหัวใจห้องล่างถูกดันไปทางหัวใจห้องล่างซ้าย ลักษณะทางเรขาคณิตของหัวใจห้องล่างซ้ายจึงผิดปกติกไป ทำให้ความยืดหยุ่น (compliance) ของหัวใจห้องล่างซ้ายลดลง ปริมาณเลือดไหลกลับเข้าสู่หัวใจห้องล่างซ้ายลดลง cardiac output ลดลง ความดันใน pulmonary vein เพิ่มขึ้นและทำให้ภาวะ pulmonary hypertension เพิ่มมากขึ้น

ภาวะ pulmonary hypertension มีผลทำให้หลอดเลือดแดง pulmonary ไปขึ้นและหัวใจห้องบนซ้าย (left atrium) โตขึ้น (จากการที่หัวใจห้องล่างซ้ายทำงานผิดปกติ) ทำให้มีการกดต่อทางเดินหายใจ เกิดมีการอุดตันของทางเดินหายใจ ความยืดหยุ่นของปอดลดลง และเกิดภาวะ hypoxia จากการที่ความสมดุลใน ventilation และ perfusion เสียไป นอกจากนี้ในภาวะนี้ยังทำให้ dead space ventilation เพิ่มขึ้นเนื่องจากการที่หัวใจห้องขวามี ejection fraction ลดลง ร่วมกับมีการหดตัวของหลอดเลือดแดง pulmonary และมีการไหลของเลือดจากหัวใจห้องขวาไปซ้าย (right to left shunt) ทำให้การแลกเปลี่ยนก๊าซผิดปกติ ภาวะ hypoxia เพิ่มมากขึ้น และทำให้ความดันในหลอดเลือดแดง pulmonary เพิ่มสูงขึ้นอีก

### อาการแสดง<sup>(2,18)</sup>

อาการแสดงทางคลินิกในผู้ป่วยที่มีภาวะ pulmonary hypertension มักเป็นอาการแสดงของสาเหตุที่ทำให้เกิดภาวะ pulmonary hypertension ร่วมกับอาการแสดงของการมี

ความดันในหลอดเลือดแดง pulmonary เพิ่มขึ้น โดยมีอาการของการมี cardiac output ไม่เพียงพอ โดยเฉพาะในช่วงออกกำลังกาย อาจมีอาการเขียว เหนื่อยง่าย หายใจหอบ อ่อนเพลีย เป็นลม เจ็บหน้าอก ไอ หรือไอเป็นเลือด และอาการของหัวใจขวาล้มเหลว เช่น ตับโต ม้าม หรือเส้นเลือดที่คอโป่ง

การตรวจระบบหัวใจที่บ่งชี้ว่ามีภาวะ pulmonary hypertension ได้แก่การมีเสียงของ pulmonic valve ปิดดิ่งขึ้น พบ high pitch pulmonary ejection sound murmur อาจพบเสียงรั่วของ pulmonary และ tricuspid valve และ พบ jugular venous pulse เพิ่มขึ้น

#### การตรวจทางห้องปฏิบัติการ<sup>(2,18,35)</sup>

การตรวจทางห้องปฏิบัติการนอกจากช่วยสนับสนุนการวินิจฉัยภาวะ pulmonary hypertension ยังอาจสามารถช่วยบอกถึงสาเหตุ และความรุนแรงของภาวะ pulmonary hypertension นอกจากนี้ยังใช้ในการติดตามผลการรักษาได้อีกด้วย

##### 1. ภาพรังสีปอด<sup>(18)</sup>

ลักษณะของภาพรังสีปอดที่บ่งชี้ว่ามีภาวะ pulmonary hypertension ได้แก่เงาของ pulmonary trunk และแขนงส่วนกลางมีขนาดใหญ่ขึ้น ส่วนแขนงส่วนปลายมีขนาดเล็กลง อาจพบลักษณะของ venous congestion ร่วมด้วยโดยเฉพาะในรายที่มีการอุดตันของ pulmonary vein หรือหัวใจห้องซ้ายทำงานผิดปกติและอาจพบความผิดปกติของปอดที่บ่งชี้ถึงสาเหตุของการเกิดภาวะ pulmonary hypertension ได้

##### 2. การตรวจคลื่นหัวใจ<sup>(35)</sup>

ลักษณะของคลื่นหัวใจที่บ่งชี้ว่ามีภาวะ pulmonary hypertension ได้แก่การตรวจพบลักษณะของหัวใจห้องบนและห้องล่างขวาโตขึ้น ลักษณะดังกล่าวนี้เป็นลักษณะที่ไม่จำเพาะอาจพบในภาวะ pulmonary stenosis หรือ supratricuspid left to right shunts ได้ และอาจไม่พบลักษณะดังกล่าวในขณะที่มีภาวะ pulmonary hypertension เช่นในผู้ป่วย ventricular septal defect มักมีลักษณะของหัวใจห้องล่างซ้ายโต ทำให้ลักษณะที่บ่งชี้ว่ามีหัวใจห้องล่างขวาโตไม่ชัดเจน ทำให้การประเมินว่ามีภาวะ pulmonary hypertension หรือไม่ผิดพลาดได้

##### 3. การตรวจคลื่นเสียงสะท้อนความถี่สูง<sup>(36-38)</sup>

การตรวจนี้ช่วยในการวินิจฉัยบอกถึงสาเหตุ และความรุนแรงของภาวะ pulmonary hypertension

##### 3.1 การตรวจด้วย M-mode echocardiography<sup>(36)</sup>

การตรวจวิธีนี้ เป็นการศึกษาลักษณะการปิดและเปิดของลิ้นหัวใจ pulmonary ในภาวะที่มีความดันในหลอดเลือดแดง pulmonary สูงผิดปกติจะพบลักษณะของ a wave มีขนาดเล็กลงหรือหายไป พบ midsystolic notching (N) ร่วมกับการมี EF slope ลดลง (รูปที่ 3) การตรวจด้วย M-mode echocardiography นี้ค่อนข้างยุ่งยาก บางครั้งไม่สามารถแสดงการปิดและเปิดของลิ้นหัวใจ pulmonary ได้ชัดเจน ครอบคลุมโดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีปัญหาทางระบบทางเดินหายใจ ทำให้ไม่สามารถประเมินความรุนแรงของภาวะ pulmonary hypertension ได้

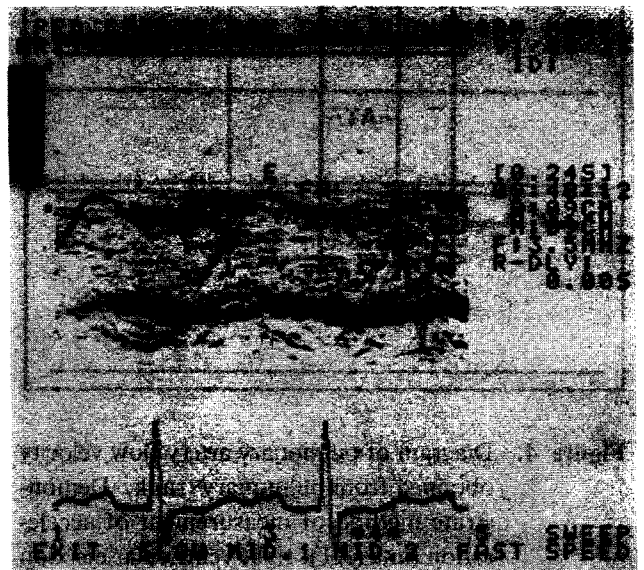
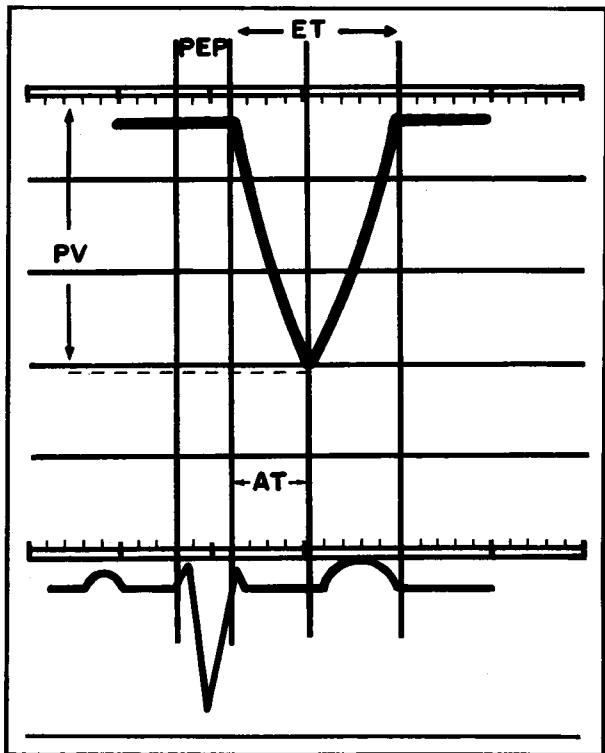


Figure 3. M mode echocardiography recording from patient with severe pulmonary hypertension. Note that pulmonary valve leaflets gradually move posteriorly in diastole, with loss of a wave and the presence of mid systolic notching (N).

##### 3.2 การตรวจด้วย Doppler echocardiography<sup>(37,38)</sup>

การตรวจวิธีนี้เป็นการตรวจลักษณะการไหลของเลือดในหลอดเลือดแดง pulmonary โดยแสดงผลออกมาในรูปของ pulmonary flow velocity curve (รูปที่ 4) ลักษณะที่บ่งชี้ว่ามีภาวะ pulmonary hypertension ได้แก่การที่มีความเร็วของการไหลของเลือดถึงจุดสูงสุด (peak velocity) เร็วขึ้น (รูปที่ 5) (ในภาวะที่ความดันในหลอดเลือด

เลือดแดง pulmonary ปกติ peak velocity จะพบในช่องกลางของ flow velocity curve) อัตราส่วนของ acceleration time (AT) ต่อ ejection time (ET) ลดลง และระยะ pre-ejection period (PEP) ต่อ ejection time เพิ่มขึ้น (ภาพที่ 4) อัตราส่วนทั้งสองนี้มีความสัมพันธ์โดยตรงกับค่าของความดัน



**Figure 4.** Diagram of pulmonary artery flow velocity obtained from pulmonary trunk. Demonstrate method of measurement of acceleration time (AT), right ventricular ejection time (ET) and pre-ejection period (PEP).

4. การตรวจด้วย isotope<sup>(35)</sup>

การตรวจวิธีนี้เป็นการศึกษาการทำงานของหัวใจห้องขวา (right ventricular ejection fraction) และ right ventricular mass ด้วยสาร isotope ที่ฉีดเข้าไปในร่างกายหรือใช้ในการตรวจหา pulmonary embolism โดยการทำให้ ventilation perfusion scan.

5. การสวนหัวใจ (cardiac catheterization)<sup>(1,18)</sup>

การสวนหัวใจห้องขวาเป็นวิธีการวัดความดันในหลอดเลือดแดง pulmonary โดยตรง ทำให้ค่าที่ได้มีความถูกต้องและใช้เป็นมาตรฐานในการเทียบกับการตรวจโดยวิธีต่าง ๆ การตรวจวิธีนี้ช่วยในการวินิจฉัยและหาสาเหตุวัด

ของหลอดเลือดแดง pulmonary ที่วัดได้จากการสวนหัวใจ ทำให้สามารถใช้การตรวจวัดวิธีนี้ในการติดตามผลการรักษา เลือกช่วงเวลาที่เหมาะสมในการสวนหัวใจ ทำการผ่าตัด และบอกการพยากรณ์โรคได้



**Figure 5.** Doppler echocardiography of pulmonary artery flow velocity obtained from patient with severe pulmonary hypertension. Note that the curve is skewed toward left, with peak velocity in early systole, rapid decline in velocity in mid and late systole and prolonged pre-ejection period.

pulmonary vascular resistance และการทำงานของหัวใจ การสวนหัวใจมักทำในรายที่มีภาวะ pulmonary hypertension รุนแรง หรือมีปัญหาในการวินิจฉัยและดูแลรักษา

6. การทำ Wedge angiography<sup>(2)</sup>

การตรวจวิธีนี้คล้ายกับการสวนหัวใจแต่ใช้ balloon catheter ใส่เข้าไปในหลอดเลือดแดง pulmonary ส่วน posterior basal segment ของ right lower lobe และฉีดสารทึบแสงที่บริเวณนั้น ทำให้เห็นลักษณะของหลอดเลือดแดง pulmonary ชัดเจนแล้วนำมาวัดความยาวระหว่างหลอดเลือดแดงที่มีขนาด 1.5 มิลลิเมตร ถึง 2.5 มิลลิเมตร ในผู้ป่วยที่มีภาวะ pulmonary hypertension ความยาวช่วงนี้จะลดลง

7. การทำ lung biopsy<sup>(2,6)</sup>

การทำ lung biopsy ช่วยบอกลักษณะความผิดปกติ



ที่เกิดขึ้นภายในหลอดเลือดแดง pulmonary ขนาดของหลอดเลือด ความหนาของชั้นกล้ามเนื้อเรียบ และการมีชั้นกล้ามเนื้อเรียบที่ผิดปกติในหลอดเลือดแดงส่วนปลาย วิธีนี้ช่วยในการบอกการพยากรณ์โรคภายหลังการผ่าตัดได้ดี

### การรักษา

ลักษณะการเปลี่ยนแปลงของหลอดเลือดแดง pulmonary เป็นพยาธิสภาพที่สำคัญและมีความสัมพันธ์กับความรุนแรงของภาวะ pulmonary hypertension การเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นนี้อาจเป็นการเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นชั่วคราว และกลับมาเป็นปกติภายหลังการรักษา หรือมีการเปลี่ยนแปลงมากถึงแม้ให้การรักษาสาเหตุของการเกิด pulmonary hypertension แล้วก็ตาม การเปลี่ยนแปลงภายในหลอดเลือดแดงก็ไม่กลับมาเป็นปกติและบางรายอาจมีการดำเนินโรคต่อไปเรื่อย ๆ ดังนั้นในการดูแลรักษาผู้ป่วยเหล่านี้จึงจำเป็นต้องให้การวินิจฉัยที่รวดเร็ว รักษาสาเหตุหรือปัจจัยเสริมที่กระตุ้นให้ภาวะ pulmonary hypertension เพิ่มขึ้น และรักษาภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้น

#### 1. รักษาสาเหตุของการเกิด pulmonary hypertension<sup>(2,18)</sup>

สาเหตุของการเกิด pulmonary hypertension มีได้หลายสาเหตุทั้งที่เกิดจากความผิดปกติของหลอดเลือดแดง pulmonary หรือเป็นผลแทรกซ้อนของโรคต่าง ๆ (ตารางที่ 1) ผู้ป่วยโรคหัวใจพิการแต่กำเนิดบางชนิด เช่น ventricular septal defect ขนาดใหญ่, transposition of great arteries, และ truncus arteriosus การผ่าตัดรักษาในผู้ป่วยเหล่านี้ต้องเลือกเวลาที่เหมาะสมเนื่องจากภาวะ pulmonary hypertension เกิดได้เร็ว และมีการเปลี่ยนแปลงของหลอดเลือดแดงรุนแรง เป็นผลให้การผ่าตัดมีภาวะแทรกซ้อน และอัตราการตายสูง รวมทั้งมีผลต่อการพยากรณ์โรคภายหลังการทำผ่าตัดด้วย

ในผู้ป่วยที่ภาวะ pulmonary hypertension ที่มีสาเหตุเนื่องจากโรคปอดเรื้อรัง การให้ oxygen ในขนาดต่ำ ๆ (low flow) ตลอดเวลา 24 ชั่วโมง อาจสามารถลดความดันภายในหลอดเลือดแดง pulmonary ได้ และมีบางรายงานที่พบว่า การให้ oxygen เพียง 12 ชั่วโมง ในระหว่างนอนหลับให้ผลดีได้เช่นเดียวกัน แต่การให้ oxygen นี้อาจมีปัญหาพิษจาก oxygen ได้

#### 2. รักษาและควบคุม cardiac output และ coronary perfusion ให้เพียงพอ<sup>(18)</sup>

ผลของ pulmonary hypertension ทำให้มี cardiac output ลดลง และ coronary perfusion ของหัวใจไม่เพียงพอในการเพิ่ม cardiac output โดยการเพิ่ม preload เช่น การให้สารน้ำ ควรให้ด้วยความระมัดระวังเนื่องจากการให้ในปริมาณที่มากเกินไปทำให้ end-diastolic volume ของหัวใจห้องขวาเพิ่มขึ้น ซึ่งจะมีผลทำให้ coronary perfusion และ cardiac output ลดลง

การเพิ่มประสิทธิภาพการบีบตัวของหัวใจโดยการให้ยาในกลุ่ม inotropic เช่น dopamine, dobutamine หรือ isoproterenol อาจมีผลเสียได้เนื่องจาก dobutamine มีฤทธิ์ทำให้หลอดเลือดแดงขยายตัว อาจทำให้ความดันโลหิตต่ำ และ cardiac output ลดลง ส่วน dopamine อาจทำให้ pulmonary hypertension เพิ่มขึ้นในผู้ป่วยที่มีภาวะ pulmonary hypertension ร่วมกับหัวใจห้องขวาล้มเหลว การให้ digitalis ช่วยทำให้การบีบตัวของหัวใจดีขึ้น แต่ควรระวังภาวะแทรกซ้อนของยานี้ เนื่องจากผู้ป่วยเหล่านี้เกิดอาการเป็นพิษจาก digitalis ได้ง่าย และการให้ rapid digitalization มีผลทำให้หลอดเลือดแดง pulmonary เกิดการหดตัวและภาวะ pulmonary hypertension เป็นมากขึ้น

ในผู้ป่วยที่มีสาเหตุของภาวะ pulmonary hypertension เนื่องจากการอุดตันของหลอดเลือดแดง pulmonary vein ทำให้มีการคั่งของน้ำในปอด การให้ยาขับปัสสาวะสามารถลดปริมาณน้ำใน interstitial space และทำให้การแลกเปลี่ยนก๊าซดีขึ้น แต่การให้ยาขับปัสสาวะมากเกินไปอาจทำให้ preload ลดลงมีผลให้ cardiac output ลดลง และมีผลเสียต่อ coronary perfusion.

#### 3. ป้องกันปัจจัยเสริมที่ทำให้ pulmonary hypertension เพิ่มขึ้น<sup>(13,29,31)</sup>

ปัจจัยที่ทำให้ความดันในหลอดเลือดแดง pulmonary เพิ่มขึ้นได้แก่ ภาวะ hypoxia, acidosis, polycythemia, pulmonary embolism, hypothermia หรือ left ventricular dysfunction ภาวะ hypoxia สามารถป้องกันได้โดยการให้ oxygen หรือใช้เครื่องช่วยหายใจ และจากการที่พบว่าภาวะ alkalosis ทำให้หลอดเลือดแดง pulmonary ขยายตัว ในการทำ hyperventilation เพื่อให้มีการขยายตัวของหลอดเลือดแดงนั้น ความเป็นกรดต่าง (pH) ของเลือดต้องมากกว่า 7.55 ซึ่งอาจมีผลเสียติดตามมาได้แก่ความดันโลหิตต่ำ ความต้านทานในหลอดเลือดแดงของ coronary และสมองเพิ่มขึ้น ทำให้เลือดไปเลี้ยงอวัยวะต่าง ๆ ของ

ร่างกายน้อยลง, เม็ดเลือดแดงปล่อย oxygen ให้เนื้อเยื่อ น้อยลง (leftward shift of oxygen dissociation curve) เกิดการหดตัวของกล้ามเนื้อหลอดเลือด และหัวใจเต้นผิดปกติได้ ดังนั้นการทำ hyperventilation จึงไม่มีประโยชน์มากนัก

#### 4. การรักษาโดยการให้ยา<sup>(2,18,34)</sup>

ยาที่มีการทดลองใช้ในการรักษาภาวะ pulmonary hypertension ส่วนใหญ่เป็นยาที่มีฤทธิ์ในการขยายตัวของหลอดเลือดแดง (ตารางที่ 3) ยาเหล่านี้ใช้ได้ผลดีในผู้ป่วยที่มีสาเหตุของ pulmonary hypertension เนื่องจากการหดตัวของ

หลอดเลือดแดง เช่นในภาวะ primary pulmonary hypertension ส่วนผู้ป่วยที่มีการเปลี่ยนแปลงภายในหลอดเลือดแดง แล้วมักไม่ตอบสนองต่อยาเหล่านี้ ผู้ป่วยที่มีความรุนแรงของภาวะ pulmonary hypertension น้อย (mean pulmonary arterial pressure น้อยกว่า 60 มม.ปรอท) ตอบสนองต่อยาได้ดีกว่ากลุ่มที่มีความรุนแรงของภาวะ pulmonary hypertension มาก ผลข้างเคียงของการให้ยาในกลุ่มนี้ได้แก่ความดันโลหิตต่ำ หัวใจเต้นเร็วผิดปกติ การบีบตัวของกล้ามเนื้อหัวใจลดลง และลดปริมาณเลือดไปยังไต ซึ่งมีผลเสียต่อการทำงานของหัวใจ และทำให้ cardiac output ลดลง

**Table 3.** Vasodilator agents of possible benefit in primary pulmonary hypertension.

Alpha adrenergic blockers	Direct smooth muscle relaxants
Tolazoline	Hydralazine
Phentolamine	Minoxidil
Prazosin	Diazoxide
Alpha adrenergic agonists	Nitroprusside
Isoproterenol	
Prostaglandins	Calcium channel blocker
Prostacyclin	Nifedipine
	Converting enzyme inhibitors
	Captopril
	Enalapril

## สรุป

ภาวะ pulmonary hypertension อาจมีสาเหตุเนื่องจากความผิดปกติภายในหลอดเลือดแดง หรือเป็นภาวะแทรกซ้อนของความผิดปกติในระบบหายใจ ระบบหัวใจ และหลอดเลือด โดยเฉพาะในโรคหัวใจพิการแต่กำเนิด ภาวะ pulmonary hypertension มีผลต่อการรักษา การผ่าตัด และการพยากรณ์โรค ถึงแม้สาเหตุการเกิดภาวะ pulmonary hypertension น่าจะแตกต่างกัน แต่ลักษณะพยาธิสภาพที่พบใกล้เคียงกันได้แก่ การมีจำนวนหลอดเลือดแดง pulmonary ลดลง ความหนาของชั้นกล้ามเนื้อเรียบเพิ่มขึ้นและพบชั้นกล้ามเนื้อเรียบในหลอดเลือดแดงส่วนปลายเร็วกว่าปกติ การตรวจด้วยคลื่นเสียงสะท้อนความถี่สูง (echocardiography)

และ radionuclide study สามารถช่วยในการวินิจฉัยบอกถึงความรุนแรงและใช้ในการติดตามผลการรักษาได้ การทำ cardiac catheterization ควรทำในรายที่มีความรุนแรง และมีปัญหาในการวินิจฉัย ในการรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะ pulmonary hypertension ควรให้การรักษาตั้งแต่ในระยะแรกก่อนที่จะมีการเปลี่ยนแปลงที่ถาวรในหลอดเลือดแดงซึ่งทำให้การพยากรณ์โรคไม่ดี การป้องกันและหลีกเลี่ยงปัจจัยที่ทำให้เกิดภาวะ pulmonary hypertension ให้การวินิจฉัยตั้งแต่ในระยะแรก และรักษาสาเหตุของภาวะนี้ในระยะเวลาที่เหมาะสม ช่วยทำให้การพยากรณ์โรคในผู้ป่วยเหล่านี้ดีขึ้น การให้ยารักษาในผู้ป่วยเหล่านี้ ควรระวังอาการข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้น ซึ่งจะมีผลต่อการทำงานของหัวใจ และทำให้ภาวะ pulmonary hypertension เป็นมากขึ้น

## References

1. Fried MD. Cardiac catheterization. In: Adam FH, Emmanouilides GC, Reimenschneider TA, eds. Heart Disease in Infants, Children, and Adolescents. 4<sup>th</sup> ed. Baltimore: William and Wilkins, 1989. 130-46
2. Robinovitch M. Pulmonary hypertension. In: Adam FH, Emmanouilides GC, Reimenschneider TA, eds. Heart Disease in Infants, Children, and Adolescents. 4<sup>th</sup> ed. Baltimore: William & Wilkins, 1989. 856-85
3. Inselman LS, Millins RB. Growth and development of the lung. *J Pediatr* 1981 Jan; 98(1): 1-15
4. Reid LM. The pulmonary circulation: remodeling in growth and disease. The 1978 J. Burns Amberson Lecture. *Am Rev Respir Dis* 1979 Apr; 119(4): 531-46
5. Mayrick B, Reid L. Ultrastructural findings in lung biopsy material from children with congenital heart defects. *Am J Pathol* 1980 Dec; 101(6): 527-42
6. Rabinovitch M, Haworth SG, Castaneda AR, Nadas AS, Reid LM. Lung biopsy in congenital heart disease: a morphologic approach to pulmonary vascular disease. *Circulation* 1978 Dec; 58(6): 1107-22
7. Reid LM. The embryology of the lung. In: de Reuck AVS, Corter R, eds. Ciba Foundation Symposium, Development of the Lung. Boston: Little, Brown, 1967. 109-24
8. Davies G, Reid L. Growth of the alveoli and pulmonary arteries in childhood. *Thorax* 1970 Nov; 25(6): 669-81
9. Meyrick B, Reid LM. Pulmonary arterial and alveolar development in normal postnatal rat lung. *Am Rev Respir Dis* 1982 Apr; 125(4): 468-73
10. Hislop A, Reid LM. Growth and development of the respiratory system, anatomical development. In: Davis JA, Dakbing J, eds. Scientific Foundation of Pediatrics. London: Heinemann Medical Publications, 1981. 391-431
11. Hislop A, Reid L. Pulmonary arterial development during childhood: branching pattern and structure. *Thorax* 1973 Mar; 28(2): 129-35
12. Haworth SG, Hislop AA. Normal structural and functional adaptation to extrauterine life. *J Pediatr* 1981 Jun; 98(6): 915-8
13. Cassin S. Physiological changes in the circulation after birth. In: Miler JH, Neal WA, eds. Fetal, Neonatal, and Infant Cardiac Disease. Norwalk: Appleton Lhange, 1990. 73-89
14. Rabinovitch M, Bothwell T, Mullen M, Hayakawa BN. High-pressure pulsation of central and microvessel pulmonary artery endothelial cells. *Am J Physiol* 1988 Feb; 254(2pt1): C338-43
15. Swischuk LE, Richardson CI, Nichols MM, Ingman MJ. Primary pulmonary hypoplasia in the neonate. *J Pediatr* 1979 Oct; 95(4): 573-7
16. Riemenschneider TA, Nielsen HC. Ruttenburg HD. Jaffe RB. Disturbances of the transitional circulation: spectrum of pulmonary hypertension and myocardial dysfunction. *J Pediatr* 1976 Oct; 89(4): 622-5
17. Haworth SG, Reid L. Persistent of fetal circulation: newly recognized structural features. *J Pediatr* 1976 Apr; 88(4pt1): 614-20
18. Rounds S, Hill NS. Pulmonary hypertensive disease. *Chest* 1984 Mar; 85(3): 397-405
19. Wagenvoort CA, Wagenvoort N. Smooth muscle content and pulmonary arterial media in pulmonary venous hypertension as compared to other forms of pulmonary hypertension. *Chest* 1982 May; 81(5): 581-5
20. Collins -Nakai RL, Rosenthal A, Castaneda AR. Congenital mitral stenosis. A review of 20 years of experience. *Circulation* 1977 Dec; 56(6): 1039-47
21. Ward C, Hancock BW. Extreme pulmonary hypertension caused by mitral valve disease: natural history and results of surgery. *Br Heart J* 1975 Jan; 37(1): 74-8
22. Civin WH, Edwards JE. Pathology of the pulmonary vascular tree, comparison of intrapulmonary arteries in Eisenmenger complex and instenosis of ostium infundibuli association with biventricular origin of aorta. *Circulation* 1950 Oct; 2: 545-52
23. Wood P. The Eisenmenger syndrome or pulmonary hypertension with reversed central shunt. *Br Med J* 1958 Sep 20; 2(5098): 701-9, 755-76
24. Heath D, Edward JE. The pathology of hypertension pulmonary vascular disease. *Circulation* 1958 Oct; 18(4): 533-47
25. Rabinovitch M, Andrew M, Thom H, Trusler GA, Williams WG, Rowe RD, Olley PM. Abnormal endothelial factor VIII associated with pulmonary hypertension and congenital heart defect. *Circulation* 1987 Nov; 76(5): 1043-52

26. Kitagawa M, Hislop A, Bayden EA. Lung hypoplasia in congenital diaphragmatic hernia: a quantitative study of airway artery and alveolar development. *Br J Surg* 1971 May; 58(5): 342-46
27. Emery JL. Pulmonary embolism in children. *Arch Dis Child* 1962 Dec; 37(6): 591-5
28. McIntyre KM, Sasahara AA. The hemodynamic response to pulmonary embolism in patients without prior cardiopulmonary disease. *Am J Cardiol* 1971 Sep; 28(3): 288-94
29. Ilkiw RL, Miller-Hance WC, Nihill M. The pulmonary circulation. In: Garson A, Bricker JT, McNamara DG, eds. *The Science and Practice of Pediatric Cardiology*. Philadelphia: Lea & Febiger, 1990. 360-85
30. Robinovith M, Gamba W, Nadas AS, Miettinen OS, Reid LM. Rat pulmonary circulation after chronic hypoxia: hemodynamic and structural features. *Am J Physiol* 1979 Jun; 236(6): H 818-27
31. Kulik T, Reid LM. Neonatal pulmonary vasculature. In: Moller JH, Neal WA, eds. *Fetal, Neonatal, and Infant Cardiac Disease*. Norwalk: Appleton & Lange, 1990. 91-132
32. Fishman AP. Hypoxia and the pulmonary circulation How and where it acts. *Circ Res* 1979 Apr; 38(4): 221-31
33. Voelkel NF, Gefer JG, Mc Murtry IF, Nies AS, Reeves JT. Release of vasodilator prostaglandin, PG I<sub>2</sub>, from isolated rat lungs during vasoconstriction. *Circ Res* 1981 Feb; 48(2): 207-13
34. Perkin RM, Anas NG. Pulmonary hypertension in pediatric patients. *J Pediatr* 1984 Oct; 105(4): 511-22
35. Zellers T, Gutgesell HP. Noninvasive estimation of pulmonary artery pressure. *J Pediatr* 1989 May; 114(5): 735-41
36. Feigenbaum H. Hemodynamic information derived from echocardiography. In: Feigenbaum H, ed. *Echocardiography*. 4<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1986. 215-30
37. Hatle L, Angelsen B. Pulsed and continuous wave Doppler in diagnosis and assessment of various heart lesions. In: Hatle L, Angelsen B, eds. *Doppler Ultrasound in Cardiology*. 2<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1982. 252-63
38. Quinones MA, Nelson JG. Doppler evaluation of right sided lesions and pulmonary hypertension. In: Nanda NC, ed. *Doppler Echocardiography*. New York: Igaku-Shoin, 1985. 262-92