ROBBINS & COTRAN PATHOLOGY 10TH ED

CHAPTER 04

Hemodynamic Disorders, Thromboembolic Disease, and Shock

ความผิดปกติของระบบไหลเวียนโลหิต ภาวะลิ่มเลือดหลุดอุดตัน และภาวะช็อกทางพยาธิวิทยา (Complete Medical Edition)

SUBJECT	TARGET	CORE THEMES
General Pathology / Hemodynamics	USMLE Step 1 / Medical Student	8 Deep Sections • 28 Figures & Tables

ROBBINS & COTRAN PATHOLOGY 10TH EDITION

บทที่ 4: ความผิดปกติของระบบไหลเวียนโลหิต ภาวะลิ่มเลือดหลุดอุดตัน และภาวะช็อก

สรุปเนื้อหาพยาธิวิทยาเชิงลึก ครอบคลุมกลไกการเกิด Edema, Congestion, Hemostasis, Coagulation Cascade, Virchow's Triad, Thrombosis, Embolism, Infarction และ Septic Shock Pathophysiology

Starling Forces
Hydrostatic vs Oncotic Pressures

Primary Plug
vWF, GpIb, GpIIb/IIIa, TxA2 & ADP

Virchow Triad
Endothelial Injury, Stasis, Hypercoagulability

Septic Shock
PAMPs, TLR, Cytokines, DIC & MODS

SEC 01 ภาวะบวมน้ำและการสะสมน้ำในช่องว่างของร่างกาย (Edema & Effusions)

พยาธิสรีรวิทยาของ Edema & Starling Forces

FLUID DYNAMICS

Edema คือการสะสมสารน้ำผิดปกติใน Interstitial tissue space ส่วน **Effusion** คือการสะสมสารน้ำใน Serous cavities (Hydrothorax, Hydropericardium, Hydroperitoneum/Ascites) การซึมผ่านของสารน้ำข้าม Microvascular bed ถูกควบคุมโดยแรงสมดุล **Starling Law**:

$$\dot{Q}_{fluid} = K_f \left[(P_c - P_i) - \sigma(\pi_c - \pi_i) \right]$$

- P_c **(Capillary Hydrostatic Pressure):** แรงดันดันน้ำออกจากหลอดเลือด (เพิ่มขึ้นเมื่อมี Venous obstruction หรือ Heart failure)
- π_c **(Plasma Protein Oncotic Pressure):** แรงดันดึงน้ำเข้าสู่หลอดเลือด (เกิดจาก Plasma Albumin เป็นหลัก)
- K_f **&** σ**:** Capillary filtration coefficient และ Reflection coefficient (ควบคุมโดยความสมบูรณ์ของ Endothelium)

Transudate vs Exudate

LAB DIAGNOSIS

ลักษณะ (Feature)	Transudate	Exudate
สาเหตุหลัก	Hydrostatic ↑ / Oncotic ↓	Vascular permeability ↑ (Inflammation)
Protein Content	< 3.0 g/dL (Low)	> 3.0 g/dL (High)
Specific Gravity	< 1.012	> 1.020
LDH Ratio	< 0.6	> 0.6
Cellular Components	Few mesothelial cells	Abundant WBCs (Neutrophils/Monocytes)

5 กลไกทางพยาธิวิทยาที่ทำให้เกิด Edema (5 Major Pathophysiologic Causes)

PATHOPHYSIOLOGY

1. Increased Hydrostatic Pressure

- **Impaired Venous Return:** Congestive Heart Failure (CHF), Constrictive pericarditis, Deep Vein Thrombosis (DVT), Severe Ascites in Liver Cirrhosis
- **Arteriolar Dilation:** Heat, Neurohumoral dysregulation, Acute inflammation

2. Reduced Plasma Oncotic Pressure (Hypoproteinemia)

- **Albumin Loss:** Nephrotic Syndrome (Proteinuria > 3.5 g/day)
- **Reduced Albumin Synthesis:** Liver Cirrhosis, Severe Protein Malnutrition (Kwashiorkor), Protein-losing enteropathy

3. Lymphatic Obstruction

- **Lymphedema:** Parasitic filariasis (Wuchereria bancrofti / Elephantiasis)
- **Surgical/Radiation:** Axillary lymph node dissection in Breast Cancer (Arm edema)
- **Peau d'orange:** Inflammatory breast carcinoma blocking dermal lymphatics

4. Sodium and Water Retention

- **Primary Renal Failure:** Compromised renal excretion
- **Secondary RAAS Activation:** Cardiac output ↓ ใน CHF → Renal blood flow ↓ → Renin-Angiotensin-Aldosterone system ↑ → Water retention worsens edema

5. Increased Vascular Permeability

- **Inflammation & Trauma:** Histamine, Bradykinin, Leukotrienes, Leukocyte-mediated endothelial injury
- **ARDS (Acute Respiratory Distress Syndrome):** Diffuse alveolar damage causing protein-rich pulmonary exudate

SEC 02 ภาวะเลือดคั่งแบบแอ็กทีฟและพาสซีฟ (Hyperemia vs Congestion)

Active Hyperemia

ARTERIOLAR DILATION

เกิดจากกระบวนการ **Active arteriolar vasodilation** ทำให้มีเลือดแดงที่มีออกซิเจนสูง (Oxygenated blood) ไหลเข้าสู่เนื้อเยื่อเพิ่มขึ้น

- **พบใน:** อวัยวะขณะออกกำลังกาย (Skeletal muscle exercise), บริเวณที่มีอักเสบระยะแรก (Acute inflammation)
- **ลักษณะมหพยาธิวิทยา:** เนื้อเยื่อมีสีแดงสด (Erythema) เนื่องจากพลาสม่าเต็มไปด้วย Oxygenated RBCs

Passive Congestion

VENOUS OBSTRUCTION

เกิดจากกระบวนการ **Passive impairment of venous blood outflow** ทำให้เลือดดำที่ขาดออกซิเจน (Deoxygenated blood) คั่งในหลอดเลือดฝอยและหลอดเลือดดำ

- **พบใน:** Systemic venous congestion (Heart failure), Localized venous obstruction (Deep vein thrombosis)
- **ลักษณะมหพยาธิวิทยา:** เนื้อเยื่อมีสีคล้ำม่วงหรือน้ำเงิน (Cyanosis) เนื่องจากคั่งด้วย Deoxygenated hemoglobin

Pulmonary Congestion (ปอดคั่งเลือด)

CARDIAC PATHOLOGY

Morphological Features

- **Acute Pulmonary Congestion:** Engorged alveolar capillaries, Alveolar septal edema, Intra-alveolar capillary hemorrhage
- **Chronic Pulmonary Congestion:** Alveolar septa Thickened & Fibrotic. เม็ดเลือดแดงหลุดเข้าถุงลมถูก Macrophages กัดกิน เปลี่ยน Heme เป็น Hemosiderin เกิดเป็น **Heart Failure Cells (Hemosiderin-laden alveolar macrophages)**
- **Brown Induration:** ปอดแข็งแน่นและเป็นสีน้ำตาลจาก Fibrosis + Hemosiderin pigment

Hepatic Congestion (ตับคั่งเลือด / Nutmeg Liver)

HEPATOLOGY

Morphological Features

- **Acute Hepatic Congestion:** Central vein & Sinusoids ขยายตัวคั่งเลือด, Centrilobular hepatocytes เกิด Ischemic necrosis
- **Chronic Passive Congestion (Nutmeg Liver):** บริเวณ Centrilobular (Zone 3) เกิดสีแดงน้ำตาลจากการตายและคั่งเลือด สลับกับบริเวณ Periportal (Zone 1) ที่เป็นสีเหลือง เนื่องจาก Fatty change เกิดลายเหมือนลูกจันทน์เทศ (Nutmeg)
- **Cardiac Cirrhosis (Bridging Fibrosis):** เกิด fibrosis เชื่อมระหว่าง central veins หากภาวะ Right heart failure เป็นเรื้อรังยาวนาน

SEC 03 กลไกการห้ามเลือดปกติ (Normal Hemostasis & Coagulation Cascade)

4 ขั้นตอนของกลไกการห้ามเลือดเมื่อหลอดเลือดฉีกขาด (Hemostatic Sequence)

PHYSIOLOGICAL CASCADE

1. Vasoconstriction

การหดตัวทันทีของ Arterioles ควบคุมโดย Neurogenic reflex และสาร **Endothelin** จาก Endothelium เพื่อลดปริมาณเลือดสูญเสีย

2. Primary Hemostasis

Platelet Adhesion ผ่าน **vWF & GpIb** → Activation (Shape change & release of ADP/TxA2) → Aggregation ผ่าน **GpIIb/IIIa & Fibrinogen** เกิดเป็น **Primary Platelet Plug**

3. Secondary Hemostasis

การหลั่ง **Tissue Factor (Factor III)** กระตุ้น Coagulation Cascade → Thrombin (Factor IIa) เปลี่ยน Fibrinogen เป็น **Fibrin Meshwork** ห่อหุ้มลิ่มเลือดแน่นหนา

4. Clot Antithrombosis

การจำกัดขนาดลิ่มเลือดโดย **t-PA (Tissue Plasminogen Activator)** & Thrombomodulin เพื่อป้องกันลิ่มเลือดขยายตัวอุดรูหลอดเลือดทั้งหมด

Coagulation Cascade & Laboratory Monitoring

COAGULATION LABS

- **Intrinsic Pathway (XII → XI → IX → VIII):** วัดโดยค่า **aPTT (activated Partial Thromboplastin Time)** — ใช้ติดตามยา **Unfractionated Heparin**
- **Extrinsic Pathway (Tissue Factor + VII):** วัดโดยค่า **PT (Prothrombin Time) / INR** — ใช้ติดตามยา **Warfarin (Coumadin)** (ยับยั้ง Vitamin K dependent factors: II, VII, IX, X, Protein C, Protein S)
- **Common Pathway (X + V → II/Prothrombin → I/Fibrinogen):** Factor Xa เปลี่ยน Prothrombin เป็น Thrombin (IIa) ซึ่งเปลี่ยน Fibrinogen เป็น Fibrin monomers และถูก Factor XIIIa เชื่อม cross-link

> **Clinical Pearl (Vitamin K Dependent Factors):** Factor II, VII, IX, X และ Protein C, S ต้องการ Vitamin K เพื่อทำการ γ-carboxylation ของ glutamic acid residues ยา Warfarin ออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ Vitamin K epoxide reductase (VKORC1)

Antithrombotic Endothelium

ENDOTHELIAL FACTORS

หลอดเลือดปกติมีคุณสมบัติต้านการแข็งตัวของเลือด (Antithrombotic Properties):

- **PGI2 (Prostacyclin) & NO:** ยับยั้ง Platelet aggregation และขยายหลอดเลือด
- **Heparin-like molecules:** กระตุ้น Antithrombin III ให้ทำลาย Thrombin, Xa, IXa
- **Thrombomodulin:** จับ Thrombin เพื่อไปกระตุ้น Protein C (ทำงานร่วมกับ Protein S ในการทำลาย Factor Va & VIIIa)
- **TFPI (Tissue Factor Pathway Inhibitor):** ยับยั้ง Tissue Factor-VIIa complex
- **t-PA:** เปลี่ยน Plasminogen เป็น Plasmin ย่อยสลาย Fibrin

SEC 04 ภาวะลิ่มเลือดอุดตันและสามเหลี่ยมเฟอร์โชว์ (Thrombosis & Virchow's Triad)

Virchow's Triad (3 ปัจจัยหลักในการเกิด Thrombus)

TRIAD OF PATHOGENESIS

1. Endothelial Injury

ปัจจัยสำคัญที่สุดในการเกิด **Arterial & Cardiac Thrombosis** (เช่น Atherosclerosis, Vasculitis, Myocardial Infarction, Hypertension, Smoking)

2. Abnormal Blood Flow

Turbulence (ทำลาย Endothelium และเกิดกระแสวนใน Aneurysm/Arterial plaque) และ **Stasis** (ปัจจัยหลักของ Venous thrombosis ใน DVT, Atrial fibrillation, Bed rest)

3. Hypercoagulability

ภาวะเลือดแข็งตัวง่ายผิดปกติ ทั้งแบบ **Primary (Genetic):** Factor V Leiden, Prothrombin G20210A และ **Secondary (Acquired):** Cancer, Antiphospholipid Syndrome, HIT

Arterial vs Venous Thrombi

THROMBUS TYPES

คุณลักษณะ	Arterial Thrombus	Venous Thrombus (Phlebothrombosis)
สาเหตุหลัก	Endothelial Injury / Turbulence	Stasis & Hypercoagulability
ตำแหน่งที่พบ	Coronary, Cerebral, Femoral arteries	Deep Veins of lower extremities (90%)
ลักษณะทางจุลพยาธิวิทยา	**Lines of Zahn** ชัดเจน (Pale platelets/fibrin + Red RBC layers)	Stasis thrombus, สีแดงเข้ม (Red/Coagulum thrombus) มี RBCs หนาแน่น
ทิศทางการเจริญ	Retrograde (ย้อนทิศทางไหลของเลือด)	In direction of blood flow (ตามทิศทางเลือดเข้าสู่หัวใจ)

4 Fates of a Thrombus (ชะตากรรมของลิ่มเลือด)

THROMBUS OUTCOMES

- **1. Propagation:** ลิ่มเลือดขยายขนาดใหญ่ขึ้นและสะสมเพิ่มตามทิศทางหลอดเลือด
- **2. Embolization:** ลิ่มเลือดบางส่วนหรือทั้งหมดหลุดลอยไปตามกระแสเลือดไปอุดตำแหน่งอื่น
- **3. Dissolution:** การย่อยสลายลิ่มเลือดโดยเอนไซม์ Plasmin ในระบบ Fibrinolysis (ได้ผลดีเฉพาะลิ่มเลือดเกิดใหม่)
- **4. Organization & Recanalization:** Fibroblasts & Endothelial cells งอกเข้ามาสร้างช่องทางหลอดเลือดใหม่ขนานไปกับลิ่มเลือดเดิม หรือเปลี่ยนเป็นองค์ประกอบสการ์แข็ง (Calcification/Phlebolith)

Disseminated Intravascular Coagulation (DIC)

ภาวะที่มีการกระตุ้น Fibrin thrombi ในหลอดเลือดจิ๋วทั่วร่างกายอย่างกว้างขวาง นำไปสู่การใช้องค์ประกอบลิ่มเลือดจนหมด **(Consumption Coagulopathy)** เกิดเลือดออกรุนแรงตามมา พร้อมตรวจพบ **Schistocytes (Fragmented RBCs)** ใน Peripheral blood smear

SEC 05 ภาวะสารหลุดอุดตันหลอดเลือด (Embolism Types & Clinical Consequences)

Pulmonary Embolism (PE)

PULMONARY PATHOLOGY

มากกว่า **95% ของ PE มีจุดกำเนิดมาจาก Deep Vein Thrombosis (DVT)** ในหลอดเลือดดำขาเหนือเข่า (Popliteal, Femoral, Iliac veins) ลอยผ่าน Inferior Vena Cava เข้าสู่หัวใจขวาและปอด

Saddle Embolus

ลิ่มเลือดขนาดใหญ่อุดกั้นตรงจุดแยกของ Pulmonary Artery Main Trunk ทำให้เกิด **Sudden Death** หรือ Acute Right Heart Failure (Cor Pulmonale) ทันที

Pulmonary Infarction

ลิ่มเลือดขนาดเล็กอุด Medium/Small Pulmonary arteries ทำให้เกิด **Wedge-shaped Red/Hemorrhagic Infarct** (เนื่องจากปอดมี Dual blood supply จาก Bronchial arteries)

Systemic Thromboembolism

SYSTEMIC EMBOLI

80% มีจุดกำเนิดมาจาก Intracardiac Mural Thrombi (เช่น Left Ventricular Wall Infarct, Left Atrial Dilation ใน AFib/Mitral Stenosis, Infective Endocarditis Vegetations)

ตำแหน่งที่พบบ่อย: Lower Extremities (75%), Brain (10%), Kidneys, Spleen, Mesenteric Arteries

Special Non-Thrombotic Embolism Types

RARE EMBOLI

Fat Embolism Syndrome

เกิดหลัง **Severe Long Bone Fractures (Femur/Tibia)** หรือ Soft tissue trauma **Clinical Triad:** Neurological dysfunction, Respiratory insufficiency (ARDS), และ Petechial rash บนหน้าอกและลำคอ

Amniotic Fluid Embolism

น้ำคร่ำเข้าสู่หลอดเลือดดำแม่ระหว่างคลอดบุตร **อัตราการเสียชีวิตสูงมาก (>80%)** เกิด sudden dyspnea, cyanosis, shock, severe DIC ตรวจพบ Fetal Squamous cells และ Lanugo hair ในปอดแม่

Air / Gas Embolism

ฟองอากาศ > 100 cc ในกระแสเลือด หรือเกิดจาก **Decompression Sickness (The Bends / Caisson Disease)** ในนักดำน้ำเนื่องจากแก๊ส Nitrogen ควบแน่นละลายในเนื้อเยื่อและข้อต่อ

SEC 06 ภาวะเนื้อเยื่อตายจากการขาดเลือด (Infarction Mechanisms & Types)

Red (Hemorrhagic) Infarcts

DUAL / VENOUS

เกิดในอวัยวะที่มีเลือดออกซึมย้อนกลับเข้ามาในบริเวณเนื้อเยื่อที่ตายแล้ว:

- **Venous Occlusions:** การบิดของอวัยวะ (Testicular / Ovarian Torsion)
- **Spongy Loose Tissues:** ปอด (Lungs)
- **Dual Blood Supply Tissues:** Lungs (Pulmonary + Bronchial arteries), Small Intestine (Collateral mesenterics)
- **Reperfusion Injury:** การเปิดขยายหลอดเลือดหลังเกิด Ischemia (เช่น Post-Angioplasty)

White (Anemic) Infarcts

END-ARTERIAL

เกิดในอวัยวะที่มีเนื้อแน่นและมีหลอดเลือดเลี้ยงแบบปลายเปิด (Solid organs with end-arterial circulation):

- **อวัยวะที่พบบ่อย:** หัวใจ (Heart / Myocardium), ม้าม (Spleen), ไต (Kidney)
- **ลักษณะ:** รูปร่างเป็นสามเหลี่ยมลิ่ม **(Wedge-shaped infarct)** โดยปลายแหลมชี้ไปทางหลอดเลือดที่อุดตัน เนื้อเยื่อซีดขาวล้อมรอบด้วยขอบอักเสบแดง
- **Histology:** Ischemic Coagulative Necrosis (เว้นแต่ สมอง ที่เป็น Liquefactive Necrosis)

4 ปัจจัยกำหนดความรุนแรงของ Infarct (Factors Influencing Infarct Development)

DETERMINANTS

1. Anatomy of Blood Supply

อวัยวะที่มี Dual supply (Lungs, Liver) ทนต่อการอุดตันได้ดีกว่า End-arterial supply (Kidney, Spleen)

2. Rate of Occlusion

การอุดตันช้าๆ เปิดโอกาสให้สร้างหลอดเลือดแขนงลัด **(Collateral Circulation)** ช่วยลดความเสียหาย

3. Tissue Hypoxia Vulnerability

สมองทนขาด O2 ได้เพียง 3-4 นาที, เซลล์กล้ามเนื้อหัวใจ 20-30 นาที, ขณะที่ Fibroblasts ทนได้หลายชั่วโมง

4. Blood Oxygen Content

ภาวะ Anemia หรือ Hypoxemia ซ้ำเติมให้เกิด Infarction ได้ง่ายขึ้นแม้หลอดเลือดอุดตันเล็กน้อย

SEC 07 ภาวะช็อกทางพยาธิวิทยา (Shock & Septic Shock Pathophysiology)

5 ประเภทหลักของภาวะช็อก (5 Major Categories of Shock)

SHOCK CATEGORIES

ประเภทของ Shock	กลไกหลักทางพยาธิวิทยา (Primary Mechanism)	สาเหตุทางคลินิกที่พบบ่อย (Clinical Examples)
1. Cardiogenic Shock	Myocardial pump failure ทำให้ Cardiac Output (CO) ลดลงรุนแรง	Myocardial Infarction (MI), Ventricular Arrhythmias, Cardiac Tamponade, Massive PE
2. Hypovolemic Shock	การสูญเสียปริมาตรเลือดหรือน้ำในหลอดเลือดอย่างรุนแรง	Massive Hemorrhage, Fluid loss จาก แผลไหม้รุนแรง (Severe Burns), Vomiting, Diarrhea
3. Septic Shock	Systemic immune response ต่อติดเชื้อ → Cytokine storm & Vasodilation	Gram-negative Endotoxemia (LPS), Gram-positive infections, Fungal sepsis
4. Neurogenic Shock	การสูญเสีย Sympathetic vascular tone นำไปสู่การขยายตัวหลอดเลือดดำ	Spinal cord injury, High spinal anesthesia accidents
5. Anaphylactic Shock	IgE-mediated Type I Hypersensitivity → Histamine release & Systemic leak	Severe Drug/Food allergies, Insect sting reactions

Pathophysiology Cascade of Septic Shock

SEPTIC CASCADE

การเกิด Septic Shock มีพยาธิสรีรวิทยาซับซ้อนผ่านกระบวนการต่อไปนี้:

1. **Microbial PAMPs (LPS / Teichoic Acid):** จับกับ **Toll-like Receptors (TLRs)** บน Monocytes & Endothelial cells
2. **Proinflammatory Cytokines Storm:** การหลั่งอย่างทะลักของ **TNF-α, IL-1, IL-6, IFN-γ**
3. **Widespread Endothelial Activation:** หลอดเลือดขยายตัวรุนแรง (Systemic Vasodilation $\rightarrow$ Hypotension), เพิ่ม Vascular Permeability (Edema), และเกิด Procoagulant State **(DIC)**
4. **Metabolic Abnormalities:** Insulin resistance & Hyperglycemia, Lactic acidosis จาก tissue hypoxia
5. **Multi-Organ Dysfunction Syndrome (MODS):** อวัยวะล้มเหลวหลายระบบและการเสียชีวิต

3 Stages of Shock

STAGES

- **1. Non-progressive (Compensated):** Reflex mechanisms (Baroreceptors, RAAS, Catecholamines) ยังรักษา Cardiac output & BP ไว้ได้
- **2. Progressive Stage:** Tissue hypoperfusion, Lactic acidosis, Peripheral blood pooling
- **3. Irreversible Stage:** Cell membrane damage รุนแรง, Lysosomal enzymes หลั่ง, Anuria, Death

SEC 08 สรุปข้อสอบและประเด็นสำคัญ (USMLE High-Yield Board Pearls)

Clinical & Pathological High-Yield Pearls 1

- **Lines of Zahn:** ช่วยแยก Thrombus ที่เกิดขณะมีชีวิต (Antemortem clot) ออกจาก Postmortem clot (ซึ่งเป็นลักษณะ Chicken-fat และ Curd-like jelly ไม่มี Lines of Zahn)
- **Factor V Leiden Mutation:** สาเหตุทางพันธุกรรมที่พบบ่อยที่สุดของ Inherited Thrombophilia เกิดจากจุดกลายพันธุ์ Arg506Gln ทำให้ Factor Va ดื้อต่อการย่อยโดย Protein C
- **Nutmeg Liver:** ตรวจพบใน Chronic Passive Congestion จาก Right Heart Failure โดย Zone 3 เกิด necrosis & congestion ส่วน Zone 1 เกิด Fatty change
- **Heart Failure Cells:** Hemosiderin-laden alveolar macrophages ตรวจพบในถุงลมปอดผู้ป่วย Left Heart Failure เรื้อรัง

Clinical & Pathological High-Yield Pearls 2

- **Amniotic Fluid Embolism:** สงสัยทันทีเมื่อหญิงหลังคลอดเกิด Sudden shock, Cyanosis, DIC และพบ Squamous cells ในหลอดเลือดปอดแม่
- **Fat Embolism Triad:** กระดูกต้นขาหัก (Femur fracture) + อาการทางสมอง + อาการทางปอด + Petechiae บนหน้าอก
- **Red vs White Infarct:** ปอด ม้าม ลำไส้ บิดขั้ว = Red Infarct | หัวใจ ไต = White Infarct | สมอง = Liquefactive Necrosis
- **Waterhouse-Friderichsen Syndrome:** Hemorrhagic necrosis ของ Adrenal glands สัมพันธ์กับ Meningococcemia และ Septic Shock