

พยาธิวิทยา บทที่ 3: การอักเสบและการซ่อมแซมเนื้อเยื่อ

(Inflammation and Repair - Complete Medical Masterclass)

สรุปเนื้อหาพยาธิวิทยาเชิงลึก ครอบคลุมกลไก Acute & Chronic Inflammation, Leukocyte Extravasation Cascades, Chemical Mediators, Complement System, Granulomatous Inflammation, Systemic Acute-Phase Response และกระบวนการ Tissue Repair & Wound Healing พร้อมสำหรับการสอบ NL, USMLE และการนำไปใช้ทางคลินิก



5 Cardinal Signs

Rubor, Calor, Tumor, Dolor, Functio Laesa



4 Recruitment Steps

Margination, Rolling, Adhesion, Transmigration



3 Complement Pathways

Classical, Alternative, Lectin Pathways



M1 vs M2

Microbicidal (M1) vs Tissue Repair (M2)

จดจำไป กระดาษ
ยี่ห้อ 64
GOAT
Robbin
!!
o o

นิยามและเป้าหมายหลักของการอักเสบ (Definition & Goal)

PATH-CORE-01

Inflammation (การอักเสบ) คือ ปฏิกิริยาการตอบสนองของเนื้อเยื่อที่มีหลอดเลือด (vascularized tissue) ต่อสิ่งกระตุ้นที่เป็นอันตราย เช่น เชื้อโรค (microbes) หรือเซลล์ที่ตาย (necrotic cells) เพื่อทำลาย ขจัด หรือจำกัดเขตของสารก่ออันตราย และเริ่มต้นกระบวนการซ่อมแซมเนื้อเยื่อ (tissue repair)

- องค์ประกอบหลัก: สารน้ำ (fluid), หลอดเลือด (blood vessels), เม็ดเลือดขาว (leukocytes) และองค์ประกอบของ extracellular matrix (ECM)
- ขั้นตอนสำคัญ (5 Rs): 1. Recognition (การจดจำสิ่งแปลกปลอม) → 2. Recruitment (การเกณฑ์เม็ดเลือดขาว) → 3. Removal (การทำลายสารก่ออันตราย) → 4. Regulation (การควบคุมและยุติปฏิกิริยา) → 5. Resolution/Repair (การฟื้นฟูเนื้อเยื่อ)

5 Cardinal Signs

HIGH-YIELD

- 1 **Rubor (Redness):** เกิดจาก Vasodilation ขวมแดง
- 2 **Calor (Heat):** เกิดจาก Vasodilation & Hyperemia เลือดมาเลี้ยงเพิ่ม
- 3 **Tumor (Swelling):** เกิดจาก Edema / Exudation
- 4 **Dolor (Pain):** เกิดจาก Bradykinin & PGE2 → ขวม
- 5 **Functio Laesa:** เกิดจาก Tissue Damage
↓
Lost of function

บวม ร้อน ขวม เจ็บ

สูญเสียการทำงาน

Note: อธิบายโดย Celsus (4 อาการแรก) และ Galen (เพิ่ม Functio Laesa)

Cellular Receptors for Microbes & Tissue Damage (PRRs)

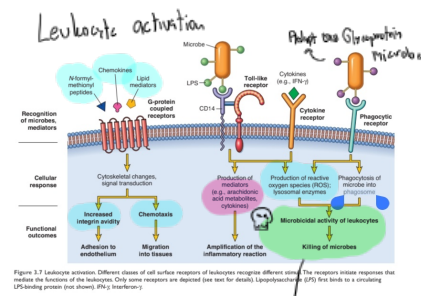
③ Detectability

MOLECULAR PATHOLOGY

ตัวรับสัญญาณ (Receptor)	ตำแหน่ง (Location)	โมเลกุลที่จดจำ (Ligand)	ผลลัพธ์ทางชีววิทยา (Downstream Output)
Toll-like Receptors (TLRs) พบใน Immune cells (macrophages, dendritic cells) และ Endothelial cells	Plasma membrane & Endosomes	PAMPs (LPS, Peptidoglycan, Viral RNA) ของไวรัส	กระตุ้น NF- κ B → สร้าง Inflammatory Cytokines (TNF, IL-1) → Leukocytosis, fibrinogen, PGE ₂
Nod-like Receptors (NLRs) / Inflammasome	Cytosol	DAMPs (Uric acid, ATP, Low K ⁺), PAMPs	ประกอบเป็น NLRP3 Inflammasome → กระตุ้น Caspase-1 → หลั่ง IL-1 β
C-type Lectin Receptors (CLRs)	Plasma membrane	Fungal glucans / sugars	กระตุ้นการเก็บกินเชื้อราและสร้าง Cytokines + Phagocytosis
G protein-coupled receptors (GPCRs)	Plasma membrane (Neutrophils)	N-formylmethionyl peptides, C5a, LTB ₄	กระตุ้น Chemotaxis และการเคลื่อนที่ของ Leukocyte

จับกับ Chemottractants ที่ไม่ใช่ออกซิเจน

โดย C5a, N-formylmethionyl peptide, LTB₄
complement system



การเปลี่ยนแปลงของหลอดเลือด (Vascular Changes) *การไหลเวียน / ติดอวัยวะ*

- Transient vasoconstriction:** เกิดขึ้นเพียงไม่กี่วินาทีหลังบาดเจ็บ (ผ่าน neurogenic reflex) *หลอดเลือดหดตัว*
- Arteriolar Vasodilation:** กระตุ้นโดย **Histamine** และ Nitric Oxide (NO) ทำให้เลือดไหลเข้าสู่พุงเนื้อเยื่อเพิ่มขึ้น (Locally increased blood flow → **Rubor & Calor**) *พองตัว*
- Increased Vascular Permeability:** การเพิ่มความซึมผ่านของหลอดเลือดฝอยและ Venules ทำให้โปรตีนและน้ำรั่วออกจากหลอดเลือดเกิด **Exudate** และภาวะ Stasis *Endothelial นอน*
- Stasis & Leukocyte Margination:** เลือดข้นขึ้นจากการสูญเสีย น้ำ รูปร่างการไหลเปลี่ยนไป ทำให้ Neutrophils เบียดเข้าชิดผนังหลอดเลือด (Margination) *เลือดไหลช้า*

Exudate vs. Transudate Comparison

DIAGNOSTIC TABLE

คุณสมบัติ (Property)	Exudate (น้ำอักเสบ)	Transudate (น้ำใส) <i>→ ที่ไม่ใช่ Albumin, Transudate นานๆที</i>
สาเหตุหลัก	Increased Vascular Permeability (Inflammation)	Increased Hydrostatic pressure หรือ Decreased Oncotic pressure
ปริมาณโปรตีน	สูงมาก (> 3.0 g/dL)	ต่ำ (< 3.0 g/dL)
Specific Gravity	> 1.020	< 1.012
LDH Level	สูง (High fluid/serum ratio)	ต่ำ
จำนวนเซลล์	สูง (มักพบ Neutrophils/WBCs)	ต่ำ (มีเซลล์น้อยมาก)

Handwritten notes: ความเข้มข้น โปรตีน ความดันออสโมติกที่รั่วออกมา, ความดันไฮดรอสแตติก → น้ำรั่ว → เลือดออก, ความดันออสโมติก, ไม่พบ Exudate vs Transudate

Starling Law & Fluid Hydrodynamics Equation

PATHOPHYSICAL FORMULA

การเคลื่อนที่ของน้ำผ่านผนังหลอดเลือดปกติตามกฎของ Starling (Starling's Law of Capillary Fluid Exchange):

$$J_v = K_f \cdot [(P_c - P_i) - \sigma(\pi_c - \pi_i)]$$

Handwritten labels: J_v: fluid volume, K_f: Vascular Permeability, P_c: Capillary Hydrostatic Pressure, P_i: Interstitial Hydrostatic Pressure, π_c: Capillary Oncotic Pressure, π_i: Interstitial Oncotic Pressure

โดยที่ P_c คือ Capillary Hydrostatic Pressure, P_i คือ Interstitial Hydrostatic Pressure, π_c คือ Capillary Oncotic Pressure, π_i คือ Interstitial Oncotic Pressure ในภาวะ **Acute Inflammation** ค่า K_f (Vascular Permeability) และ π_i เพิ่มขึ้นอย่างมาก ส่งผลให้เกิด **Exudative Edema**

อาการบวมจากน้ำอักเสบ

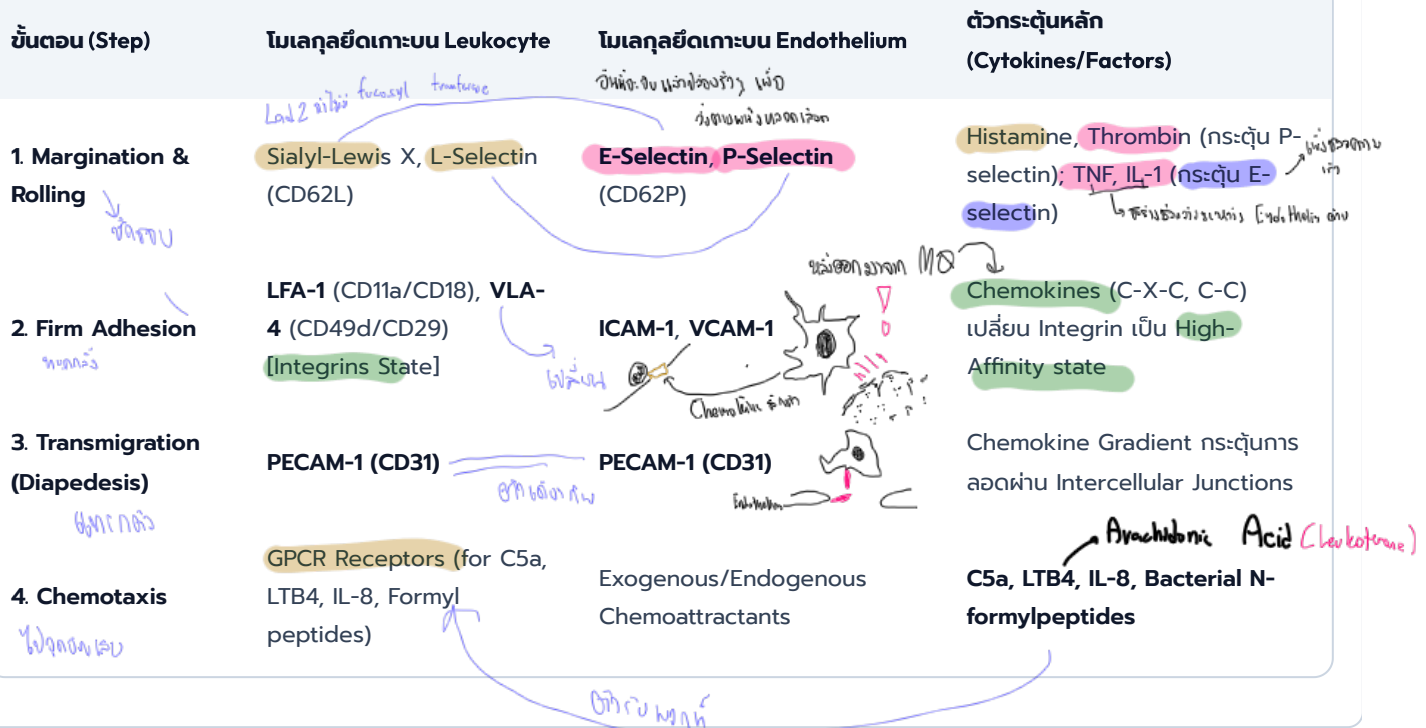
- K_f สูง เพราะ: Histamine ⊕ Permeability
- โปรตีนรั่วเพิ่มเพิ่ม Permeability → ⊕ Osmotic Pressure บวมจากน้ำอักเสบ
-

Exudative Edema - Intense inflammation that cause increase vascular permeability

↳ Exudate or Exudate fluid

ขั้นตอนการเคลื่อนที่ของเม็ดเลือดขาวออกจากหลอดเลือด (Leukocyte Extravasation Cascade)

CRITICAL STEP-BY-STEP



Phagocytosis & Intracellular Killing

MICROBICIDAL MECHANISMS

- 1. **Recognition & Attachment (Opsonization):** เชื้อถูกเคลือบด้วย opsonins ได้แก่ **IgG (Fc region)**, **C3b**, และ **Collectins** (MBL) เพื่อเข้าจับกับ Receptors บน Phagocyte
- 2. **Engulfment:** สร้าง Pseudopods ล้อมรอบเชื้อเกิดเป็น **Phagosome** ซึ่งจะรวมกับ Lysosome เป็น **Phagolysosome**
- 3. **Microbicidal Destruction:**
 - **Oxygen-dependent pathway (ROS):** กระตุ้น **NADPH Oxidase (Phagocyte Oxidase)** เปลี่ยน $O_2 \rightarrow O_2^{\cdot -}$ (Superoxide) $\rightarrow H_2O_2$
 - **Myeloperoxidase (MPO):** ใน Neutrophil azurophilic granules เปลี่ยน $H_2O_2 + Cl^- \rightarrow HOCl^{\cdot}$ (Hypochlorite / Bleach) ซึ่งเป็นตัวทำลายเชื้อที่แรงที่สุด
 - **Nitric Oxide (NO):** สร้างจาก iNOS รวมกับ Superoxide ได้เป็น **Peroxynitrite ($ONOO^-$)**

Neutrophils Extracellular traps

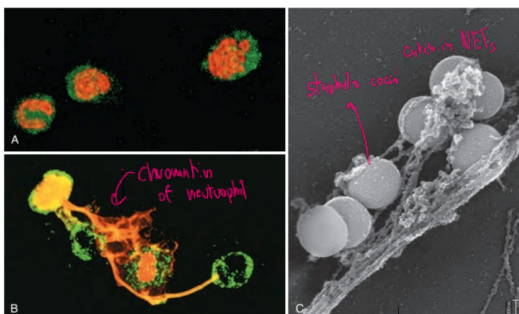
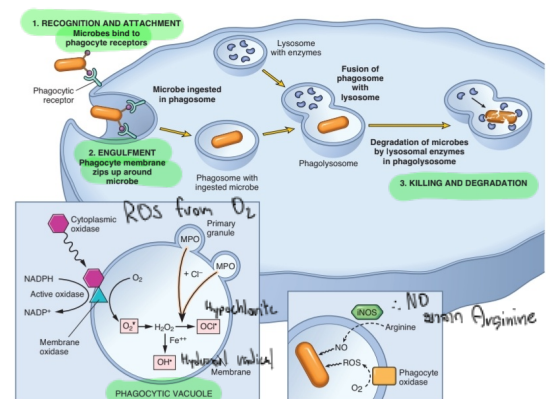


Figure 3.9 Neutrophil extracellular traps (NETs). (A) Healthy neutrophils with nuclei stained red and cytoplasm stained green. (B) Release of nuclear material from neutrophils (note that two have lost their nuclei), forming extracellular traps. (C) Electron micrograph of bacteria (staphylococci) trapped in NETs. (From Brinkmann V, Zychlinsky A: Beneficial suicide: why neutrophils die to make NETs. Nat Rev Microbiol 5:377, 2007, with permission.)



Neutrophil Extracellular Traps (NETs) & LAD Deficiencies

CLINICAL CORRELATE

รูปร่างตามเพชรร่วมตาม

Neutrophil Extracellular Traps (NETs): ปล่อยไฟเบอร์จาก Chromatin ในนิวเคลียสของ Neutrophil ที่ถูกปลดปล่อยออกมาพร้อมกับ Antimicrobial proteins (เช่น Histones, Elastase, MPO) เพื่อดักจับและทำลายเชื้อใน extracellular space

Leukocyte Adhesion Deficiencies (LAD):

- **LAD-1:** การผ่าเหล่าของ β_2 -integrin (CD18) → ขาด Integrin LFA-1/Mac-1 ไม่สามารถ Firm Adhesion ได้
 - **LAD-2:** การผ่าเหล่าของ Fucosyl transferase → ขาด Sialyl-Lewis X ไม่สามารถ Rolling ได้
- ทั้งสองภาวะทำให้เกิด *Recurrent bacterial infections, delayed umbilical cord separation, and NO pus formation!*

รูปร่างตามเพชรร่วมตาม

LAD 1 → Firm Adhesion

LAD 2 → Rolling

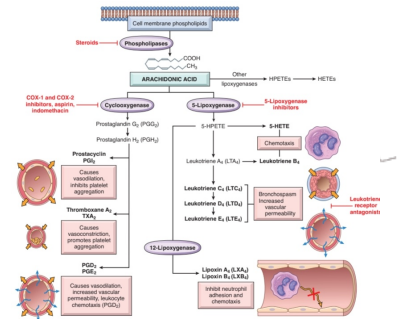
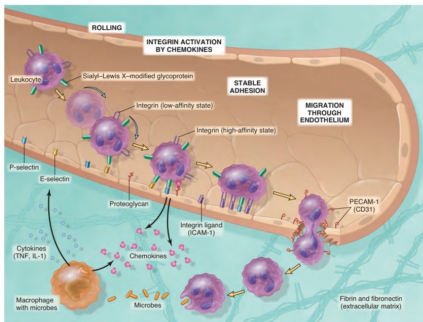
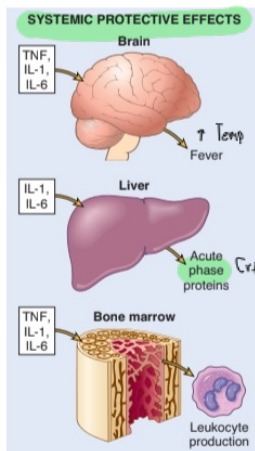
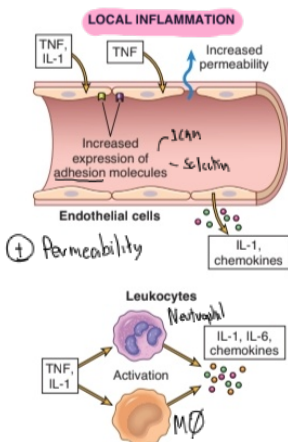
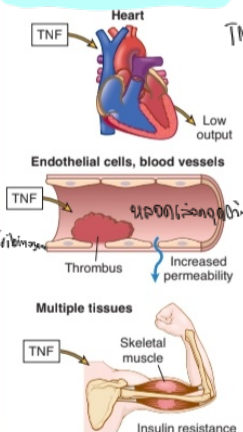


Figure 3.18 Production of arachidonic acid metabolites and their roles in inflammation. Note the enzymatic activities whose inhibition through pharmacologic measures blocks major pathways (inhibited with a red X). COX-1, COX-2, Cyclooxygenase 1 and 2; HETE, hydroperoxyarachidonic acid; HETE, hydroperoxyarachidonic acid.



SYSTEMIC PATHOLOGICAL EFFECTS



TNF คือ stroke volume

Insulin resistant
Cachexia → อดอาหาร

Figure 3.11 Major roles of cytokines in acute inflammation. IL, Interleukin; TNF, tumor necrosis factor.

Arachidonic Acid Metabolites (Eicosanoids)

BIOCHEMISTRY & PHARMACOLOGY

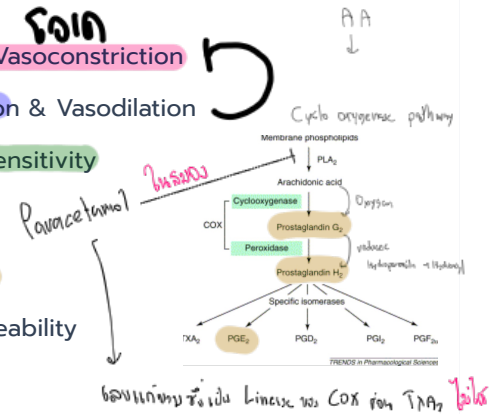
Arachidonic acid (AA) ถูกปลดปล่อยจาก membrane phospholipids โดย enzyme **Phospholipase A₂** (ยับยั้งโดย Steroids)

Cyclooxygenase (COX) Pathway:

- Thromboxane A₂ (TXA₂)**: สร้างจาก Platelets → Platelet aggregation & **Vasoconstriction**
- Prostacyclin (PGI₂)**: สร้างจาก Endothelium → **Inhibits platelet aggregation** & Vasodilation
- PGE₂**: Causes Vasodilation, Fever (กระตุ้น hypothalamus) และ **Pain hypersensitivity**

Lipoxygenase (LOX) Pathway:

- Leukotriene B₄ (LTB₄)**: Powerful Chemotactic agent สำหรับ Neutrophils
- LTC₄, LTD₄, LTE₄: Intense **Bronchospasm** & Increased Vascular Permeability
- Lipoxins (LXA₄, LXB₄)**: Inhibits inflammation (**Anti-inflammatory**)

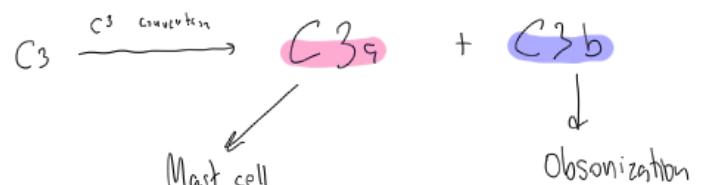
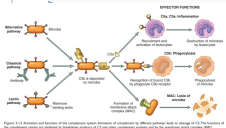


The Complement Cascades (Classical, Alternative, Lectin)

IMMUNOPATHOLOGY

วิถี (Pathway)	ตัวกระตุ้นเริ่มต้น (Trigger)	C3 Convertase
Classical Pathway	Antigen-Antibody Complexes (IgM หรือ IgG)	C4b2a
Alternative Pathway	Microbial surface molecules (LPS, Endotoxin)	C3bBb
Lectin Pathway	Mannose-binding Lectin (MBL) จับกับเชื้อ	C4b2a

Critical Step: C3 $\xrightarrow{\text{C3 Convertase}}$ C3a (Anaphylatoxin) + C3b (Opsonin)
 C5b + C6 + C7 + C8 + C9 → **C5b-9** (Membrane Attack Complex - MAC)



Mast cell

Histamine

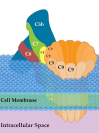
Chemotaxis
 ↑ Permeability

Membrane Attack Cascade

C5b + C6 + C7 + C8 + C9 → C5b-9 (MAC)

C5

C3b $\xrightarrow{\text{C3 Convertase}}$ C5 convertase
 C5 $\xrightarrow{\text{C5 convertase}}$ C5a + C5b
 C5a → Chemotactic, Neutrophil, Vasodilation
 C5b → Anaphylatoxin



Membrane lipids

Phospholipases

Arachidonic Acid

LOX/COX Inhibitor

Zileuton → 5-Lipoxygenases

5-HPETE → 5-HETE

LXA₄LTA₄LTC₄LTB₄

Inflammation

GI Damage

Protumorigenic

Prothrotic Effects

Fatal Cardiovascular Risk

COX-1

COX-2

Celecoxib

Aspirin

PGH₂

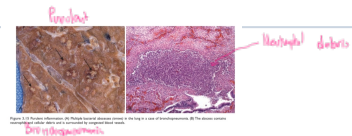
Isomerases

PGE₂TXA₂PGF_{2α}PGD₂PGI₂

Mediator	แหล่งที่มาหลัก (Source)	บทบาทหน้าที่หลัก (Major Action)
Histamine	Mast cells, Basophils, Platelets	Vasodilation, Increased vascular permeability, Endothelial activation
Prostaglandins (PGE₂, PGI₂)	Mast cells, Endothelium, Leukocytes	Vasodilation, Pain, Fever (PGE ₂)
Leukotrienes (LTC₄, LTD₄, LTE₄)	Leukocytes, Mast cells	Increased permeability, Bronchospasm, Vascular constriction
TNF & IL-1	Macrophages, Dendritic cells	Endothelial adhesion molecule expression, Systemic acute-phase fever/shock
Chemokines (e.g. IL-8)	Leukocytes, Macrophages	Leukocyte chemotaxis & activation
C3a, C5a	Plasma (Liver synthesis)	Anaphylatoxins: Histamine release, C5a is potent Neutrophil Chemoattractant
Bradykinin	Plasma (Hageman factor activation)	Increased permeability, Smooth muscle contraction, Vasodilation, PAIN

SECTION 05

Morphologic Patterns of Acute Inflammation



Serous & Fibrinous Inflammation

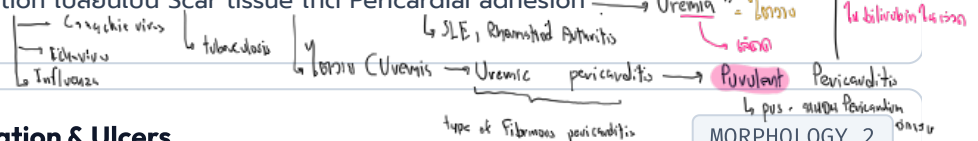
MORPHOLOGY 1

• **Serous Inflammation:** การสะสมของสารน้ำใสมีโปรตีนน้อย (Outpouring of watery, protein-poor fluid) หลังเข้าสู่ Serous cavities (Pericardium, Pleura, Peritoneum) หรือผิวหนัง เช่น *Skin blister จากแผลไฟฟ้พุ่ม*

• **Fibrinous Inflammation:** เกิดเมื่อ Vascular permeability สูงมาก ทำให้ Fibrinogen ขนาดใหญ่ออกจากหลอดเลือด และกลายเป็น **Fibrin meshwork** *Granulatio : การเกาะกันของ -itis : inflammation*

• พบบ่อยใน **Pericardial cavity** (**Fibrinous pericarditis**: "Bread and butter" appearance)

• หากไม่อาจขจัดออกได้ จะเกิด Organization เปลี่ยนเป็น Scar tissue เกิด Pericardial adhesion



Purulent (Suppurative) Inflammation & Ulcers

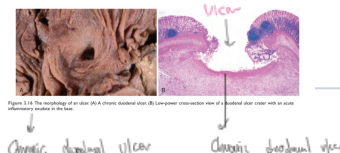
MORPHOLOGY 2

• **Purulent / Suppurative Inflammation:** โดดเด่นด้วยการสร้าง **Pus (หนอง)** ซึ่งประกอบด้วย Neutrophils ที่ตายแล้ว (Exudate), Necrotic cells และ Edematous fluid

• สาเหตุหลัก: Pyogenic bacteria (เช่น *Staphylococcus aureus*)

• **Abscess (ฝี):** การสะสมของหนองในเนื้อเยื่อที่ถูกล้อมรอบด้วยระนาบขอบเขตแน่ชัด (Localized collection of purulent inflammatory tissue) → Suppurative Inflammation *ฝีหนอง/หนอง*

• **Ulcer (แผลเปื่อย):** แผลหลุดลอกที่เกิดบนผิวมัยเยื่อ (Mucosa/Skin) อันเนื่องมาจากการหลุดหลุดของ **Necrotic inflammatory tissue** เช่น *Peptic ulcer in stomach*



SECTION 06

Outcomes of Acute Inflammation

ผลของการอักเสบ

1. Complete Resolution → กว้างๆ ง่าย ๆ → หมดไป Cell division ize IDEAL OUTCOME

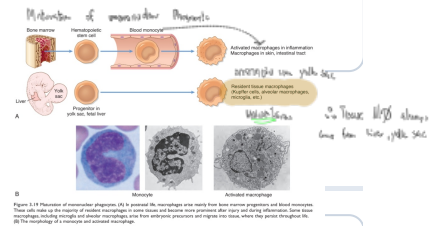
เกิดเมื่อพบบาดแผลถูกกำจัด สมบูรณ์ ขจัดเศษเซลล์ตาย ขจัดสารอักเสบ และเนื้อเยื่อเดิมมีความสามารถในการแบ่งตัว (Labile/Stable tissue) ทำให้โครงสร้างกลับคืนสู่ปกติสมบูรณ์

2. Healing by Scarring (Fibrosis) → permanent tissue → Fibrosis → Scar TISSUE REPLACEMENT

เกิดเมื่อมีการทำลายโครงสร้างเนื้อเยื่ออย่างรุนแรง หรือเกิดในPermanent tissues (เช่น Heart, Brain) ไม่สามารถแบ่งตัวซ่อมแซมได้ เนื้อเยื่อถูกแทนที่ด้วย Collagen scar (Organization)

3. Progression to Chronic → ธรรมดา → Acute inflammation ไม่หาย → PERSISTENT INJURY

เกิดเมื่อไม่สามารถกำจัดสารก่อภูมิแพ้หรือบาดเจ็บออกได้หมด (เช่น เชื้อวัณโรค, อุบัติการณ์สิ่งแปลกปลอม) Acute inflammation จึงดำเนินต่อไป กลายเป็น Chronic inflammation



SECTION 07

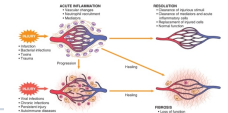
Chronic Inflammation & Macrophage Polarization

ลักษณะสำคัญของการอักเสบเรื้อรัง (Characteristics)

CHRONIC PATHOLOGY

การอักเสบเรื้อรังเป็นการอักเสบที่ยาวนาน (หลายสัปดาห์ถึงหลายปี) โดยมี 3 กระบวนการเกิดขึ้นพร้อมๆ กัน (Co-existence):

- Infiltration with Mononuclear cells:** ได้แก่ Macrophages, Lymphocytes, และ Plasma cells → รวมกันในเนื้อเยื่อ
- Tissue Destruction:** ถูกทำลายหลักๆ โดยสารที่หลั่งจากเซลล์อักเสบ → ทำลายเนื้อเยื่อ
- Attempts at Healing:** เกิดการสร้าง Angiogenesis และ Fibrosis (Scar formation)



Classical M1 vs. Alternative M2 Macrophage Activation

IMMUNE POLARIZATION

คุณสมบัติ	M1 Macrophage (Classical) กระตุ้นโดย IFN- γ , Microbial PAMPs (LPS)	M2 Macrophage (Alternative) กระตุ้นโดย IL-4, IL-13
ตัวกระตุ้น (Inducer)	(จาก T cell) IFN- γ , Microbial PAMPs (LPS)	Helper T cell IL-4, IL-13
บทบาทหน้าที่หลัก	Microbicidal & Inflammatory (Phagocytosis, killing)	Tissue Repair & Anti-inflammatory (Fibrosis, wound healing)
สารที่สร้าง	ROS, NO, Lysosomal enzymes, IL-1, TNF, IL-12	TGF- β , IL-10, Proline, Polyamines, VEGF <i>Vascular Endothelial Growth factor</i>

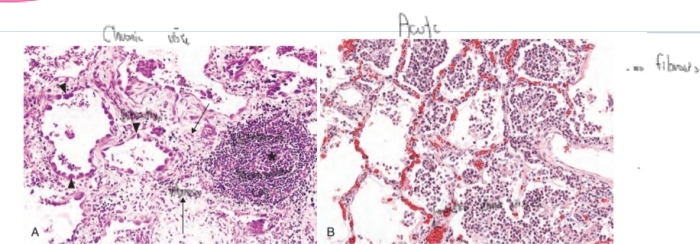
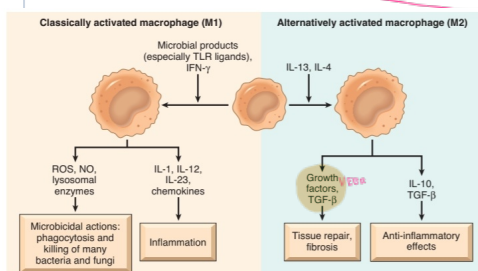


Figure 3.18 (A) Chronic inflammation in the lung, showing all three characteristic histologic features: (1) collection of chronic inflammatory cells (asterisk), (2) destruction of parenchyma (normal alveoli are replaced by spaces lined by cuboidal epithelium) (arrowheads), and (3) replacement by connective tissue (fibrosis) (arrows). (B) In contrast, in acute inflammation of the lung (acute bronchopneumonia), neutrophils fill the alveolar spaces, and blood vessels are congested.

SECTION 08

Granulomatous Inflammation

Granuloma formation is a result of chronic inflammation. It involves the recruitment of immune cells, particularly T cells, which release cytokines like IFN- γ and TNF. These cytokines activate macrophages, which then transform into epithelioid cells and multinucleated giant cells. The process is often associated with diseases like Tuberculosis, Sarcoidosis, Crohn's disease, and Foreign body reaction.

โครงสร้างและชนิดของ Granuloma

GRANULOMA ARCHITECTURE

Granuloma: การรวมกลุ่มก้อนเฉพาะของ **Activated Macrophages** ที่เปลี่ยนรูปร่างเป็นลักษณะคล้าย **Epithelial cells** เรียกว่า **Epithelioid Histiocytes** ล้อมรอบด้วย **Lymphocytes rim** และมี **Multi-nucleated Giant Cells** ร่วมด้วย

- **Langhans Giant Cell:** นิวเคลียสเรียงตัวเป็นรูปเกือกม้า (Horseshoe pattern) ที่ขอบเซลล์ พบบ่อยใน Tuberculosis
- **Caseating vs. Non-caseating Granuloma:**
 - **Caseating Granuloma:** มีศูนย์กลางเป็น Necrosis ชีสชี้นูน (Caseous necrosis) เช่น **Tuberculosis (TB)**
 - **Non-caseating Granuloma:** ไม่มี Central necrosis เช่น **Sarcoidosis, Crohn disease, Foreign body reaction**

Etiologic Examples

- TB** *Mycobacterium tuberculosis*
- LEPROSY** *Mycobacterium leprae*
- SYPHILIS** *Treponema pallidum* (Gumma)
- CAT-SCRATCH** *Bartonella henselae*
- CROHN** Inflammatory Bowel Disease
- SARCOIDOSIS** Non-caseating immune

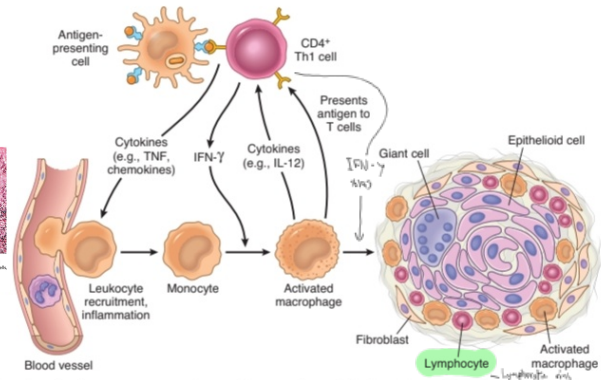
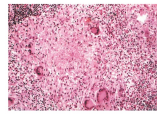
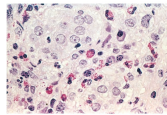


Figure 3.21 Macrophage-lymphocyte interactions in chronic inflammation. Activated T cells produce cytokines that recruit macrophages (tumor necrosis factor [TNF], interleukin-17 [IL-17], chemokines) and others that activate macrophages (interferon- γ [IFN- γ]). Activated macrophages in turn stimulate T cells by presenting antigens and via cytokines such as IL-12. Prolonged reactions involving T cells and macrophages may result in granuloma formation.

SECTION 09

Systemic Effects of Inflammation (Acute-Phase Response)

Fever & Pyrogens Pathway

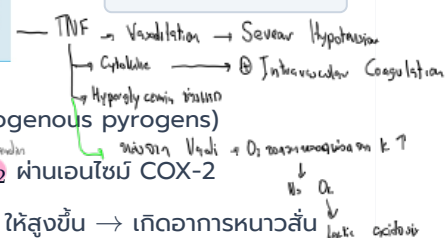
Fever (ไข้): ถูกกระตุ้นโดย Pyrogens:

- Exogenous pyrogens (เช่น Bacterial LPS) กระตุ้น Macrophages ให้สร้าง **IL-1, TNF** (Endogenous pyrogens)
- Cytokines เข้าสู่สมอง กระตุ้น **vascular endothelial cells** ใน **Hypothalamus** ให้สร้าง **PGE₂** ผ่านเอนไซม์ COX-2
- PGE₂ เปลี่ยนแปลง Thermoregulatory Set-point ใน Preoptic area ของ Hypothalamus ให้สูงขึ้น → เกิดอาการหนาวสั่นและไข้ขึ้น

Septic shock

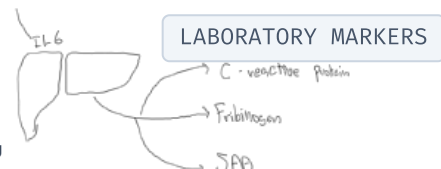
- In some severe infections, septic shock: fall in blood pressure, disseminated intravascular coagulation, metabolic abnormalities; induced by high levels of TNF and other cytokines.

FEVER MECHANISM



Acute-Phase Proteins & Leukocytosis

- **Acute-Phase Proteins:** สร้างเพิ่มขึ้นอย่างมากจากตับ โดยการกระตุ้นของ **IL-6**:
 - **C-reactive protein (CRP):** ตัวจับ opsonin และสะท้อนความรุนแรงของการอักเสบ
 - **Fibrinogen:** จับกับ RBCs เกิด Rouleaux formation ทำให้ **Erythrocyte Sedimentation Rate (ESR)** สูงขึ้น
 - **Serum Amyloid A (SAA):** สะสมเรื้อรังทำให้เกิด Secondary Amyloidosis (AA amyloid)
- **Leukocytosis:** เม็ดเลือดขาวในเลือดเพิ่มขึ้น (**15,000–20,000 / μ L**) พร้อมกับการพบ **Band cells** ออกมาจากการกดอ้วน เรียกว่า "Shift to the left"



SECTION 10

Tissue Repair & Proliferative Capacity



ชนิดของเนื้อเยื่อแบ่งตามความสามารถในการแบ่งตัว (Proliferative Capacity of Tissues)

REGENERATION
POTENTIAL

ประเภทเนื้อเยื่อ (Tissue Category)	คุณลักษณะการแบ่งตัว (Proliferative Status)	ตัวอย่างเนื้อเยื่อ (Examples)
Labile Tissues (Continuously dividing) <i>แบ่งตัวตลอดเวลา</i>	มี ECM ถูกทำลายก็ถูกเติม <i>Scar formation</i> ของดี แบ่งตัวตลอดชีวิตเพื่อทดแทนเซลล์ที่หลุดลอก มี Stem cells สมบูรณ์	Hematopoietic cells, Stratified squamous epithelia (Skin, Oral cavity), GI tract mucosa
Stable Tissues (Quiescent) <i>G₀ → Cell cycle</i>	ปกติอยู่ในระยะ G ₀ ของ Cell cycle แต่สามารถแบ่งตัวได้เมื่อได้รับบาดเจ็บ	Parenchyma of Liver, Kidney tubules, Pancreas; Endothelial cells, Fibroblasts, Smooth muscle
Permanent Tissues (Non-dividing)	ออกจาก Cell cycle ถาวร ไม่สามารถแบ่ง เซลล์ทดแทนได้ การบาดเจ็บจะเกิด Scarring เท่านั้น	Cardiac myocytes, Neurons, Skeletal muscle cells

SECTION 11

Repair by Scar Formation & Angiogenesis

Angiogenesis (การสร้างหลอดเลือดใหม่)

VASCULAR SPROUTING

กระบวนการงอกของหลอดเลือดใหม่จากหลอดเลือดเดิม มีขั้นตอนหลักดังนี้:

- Vasodilation & Permeability:** ตอบสนองต่อ **VEGF** (Vascular Endothelial Growth factor)
- Separation & Migration:** Endothelial tip cells รอกผ่าน BM ที่ย่อยโดย MMPs
- Proliferation:** Endothelial stalk cells แบ่งตัวต่อยาว
- Inhibition & Maturation:** **Notch signaling** ยับยั้ง excessive sprouting และดึง **Pericytes** มาล้อมรอบหลอดเลือด

Major Growth Factors: **VEGF-A** (Primary driver), **FGF-2**, **Angiopoietins (Ang1/Ang2)**, และ **PDGF** (ดึง Pericytes)

Granulation Tissue & Scar Remodeling

FIBROGENESIS

- Granulation Tissue:** เนื้อเยื่อซ่อมแซมระยะแรก มีลักษณะสีชมพู นุ่ม ขรุขระ ประกอบด้วย 3 องค์ประกอบหลัก:

- Newly formed leaky capillaries (Angiogenesis)
- Proliferating Fibroblasts / Myofibroblasts
- Loose Extracellular Matrix + Inflammatory cells

- Deposition of Connective Tissue:** กระตุ้นโดย **TGF-β** ซึ่งเป็น *most potent fibrogenic agent* กระตุ้นการสังเคราะห์

Collagen Type I → แทนที่ 3

- Scar Remodeling:** สลายคอลลาเจนเดิมและจัดเรียงใหม่โดยเอนไซม์ **Matrix Metalloproteinases (MMPs)** (ยับยั้งโดย TIMPs)

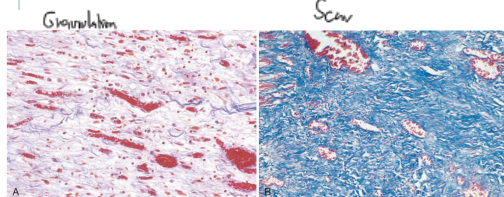
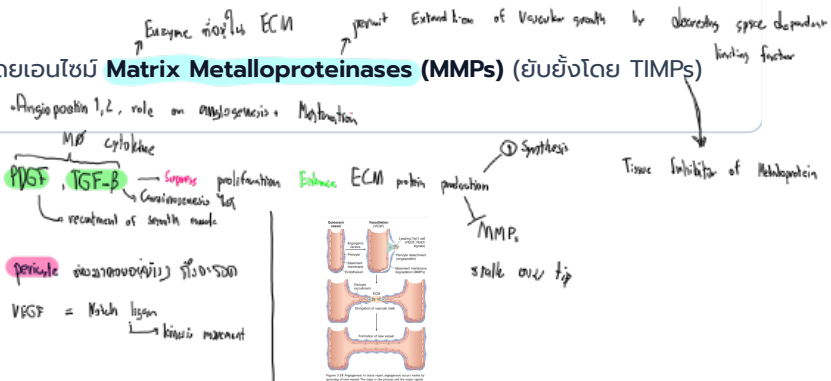


Figure 3.27 (A) Granulation tissue showing numerous blood vessels, edema, and a loose extracellular matrix containing occasional inflammatory cells. Collagen is stained blue by the trichrome stain; minimal mature collagen can be seen at this point. (B) Tissue stained blue by the trichrome stain; showing dense collagen with only scattered vascular channels.

Mechanisms of Angiogenesis: The process of angiogenesis involves several signaling pathways, cell-cell interactions, ECM proteins, and tissue enzymes. VEGFs, mainly VEGF-A (Chapter 1), stimulate both migration and proliferation of endothelial cells, thus initiating the process of capillary sprouting in angiogenesis. VEGF promotes vasodilation by stimulating the production of NO and contributes to the formation of the vascular lumen. Fibroblast growth factors (FGFs), mainly FGF-2, stimulate the proliferation of endothelial cells. They also promote the migration of macrophages and fibroblasts to the damaged area and stimulate epithelial cell migration to cover epidermal wounds. Angiopoietins 1 and 2 (Ang 1 and Ang 2) are growth factors that play a



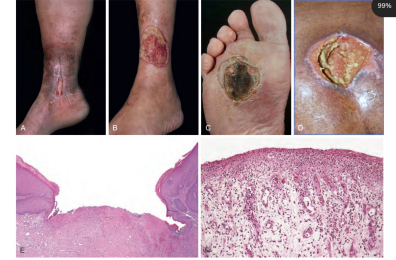
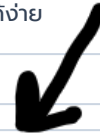


Figure 3.39 Chronic wounds. Remaining defects in wound healing. (A-D) External appearance of skin ulcers. (E) Histologic appearance of a skin ulcer with deep ulceration, tissue necrosis, and granulation tissue. (F) Histologic appearance of a skin ulcer with inflammation and granulation tissue. (G) Histologic appearance of a skin ulcer with inflammation and granulation tissue.

Primary vs. Secondary Intention Wound Healing

ลักษณะ (Feature)	First Intention (Primary)	Second Intention (Secondary)
ขนาดแผล	แผลขนาดเล็ก ขอบเรียบชิดติดกัน (เช่น แผลผ่าตัดเย็บด้าย)	แผลขนาดใหญ่ สูญเสียเนื้อเยื่อมาก ขอบแผลแยกห่าง
ปริมาณ Granulation	เกิดขึ้นน้อยมาก (Minimal granulation)	เกิดขึ้นปริมาณมาก (Abundant granulation tissue)
Wound Contraction	ไม่มีหรือเกิดน้อยมาก	โดดเด่นมาก โดยการหดตัวของ Myofibroblasts
แผลเป็น (Scar)	แผลเป็นขนาดเล็ก จางหายง่าย	แผลเป็นขนาดใหญ่ โดดเด่น และอาจเกิดความผิดปกติได้ง่าย



Pathologic Aspects of Repair (Abnormalities in Scarring)

HIGH-YIELD CLINICAL CORRELATE

ภาวะผิดปกติ (Abnormality)	พยาธิสภาพและขอบเขต (Pathology & Extent)
Hypertrophic Scar	คอลลาเจนสะสมเกินปกติ แต่ ขอบเขตแผลเป็นไม่เกินขอบแผลเดิม (Confined within original wound boundary) มักค่อยๆ ยุบลงเอง
Keloid Scar	คอลลาเจนสะสมหนาผิดปกติ ลุกลามเลยขอบแผลเดิม (Grows beyond original wound boundary) และไม่ยุบหายเอง (พบเจเนติกส์ในผิวหนัง)
Exuberant Granulation (Proud Flesh)	การเจริญเติบโตของ Granulation tissue มากเกินไป ยับยั้งการเคลื่อนที่ปิดของ Epithelium ต้องตัด/จี้ออก
Wound Dehiscence & Contracture	Dehiscence = แผลปริแยกออกจากกัน (มักเกิดจากแรงดันหรือติดเชื้อ); Contracture = การหดตัวของแผลเป็นจนก่อพิพัตรูป

Hypertrophic Scar

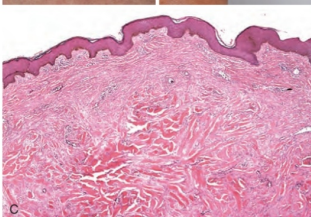


Figure 3.31 Clinical examples of excessive scarring and collagen deposition. (A) Hypertrophic scar. (B) Keloid. (C) Microscopic appearance of a keloid. Note the thick connective tissue deposition in the dermis. (A-B, From Eming SA, Martin P, Tomic-Canic H: Wound repair and regeneration: mechanisms, signaling, and translation. *Sci Transl Med* 6:265, 2014; C, Courtesy Z. Argemir, MD, University of Washington, Seattle, Wash.)

Keloid: scar that grows out of the original bound

Wound Healing

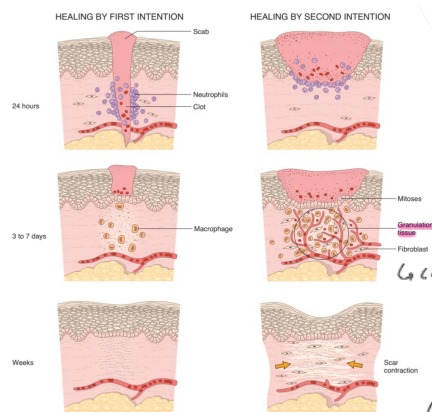


Figure 3.29 Steps in wound healing by first intention (left) and second intention (right). In the latter, note the large amount of granulation tissue and wound contraction.

Collagen II
remodeling

Collagen I

fibro → myofibroblast

Defects in Healing: Chronic Wounds

These are seen in numerous clinical situations, as a result of local and systemic factors. The following are some common examples.

- *Venous leg ulcers* (Fig. 3.30A) develop most often in elderly people as a result of chronic venous hypertension, which may be caused by severe varicose veins or congestive heart failure. Deposits of iron pigment (hemosiderin) are common, resulting from red cell breakdown, and there may be accompanying chronic inflammation. These ulcers fail to heal because of poor delivery of oxygen to the site of the ulcer.
- *Arterial ulcers* (Fig. 3.30B) develop in individuals with atherosclerosis of peripheral arteries, especially associated with diabetes. The ischemia results in atrophy and then necrosis of the skin and underlying tissues. These lesions can be quite painful.
- *Diabetic ulcers* (Fig. 3.30C) affect the lower extremities, particularly the feet. There is tissue necrosis and failure to heal as a result of vascular disease causing ischemia, neuropathy, systemic metabolic abnormalities, and secondary infections. Histologically, these lesions are characterized by epithelial ulceration (Fig. 3.30E) and extensive granulation tissue in the underlying dermis (Fig. 3.30F).
- *Pressure sores* (Fig. 3.30D) are areas of skin ulceration and necrosis of underlying tissues caused by prolonged compression of tissues against a bone, e.g., in elderly patients with numerous morbidities lying in bed without moving. The lesions are caused by mechanical pressure and local ischemia.

When a surgical incision reopens internally or externally it is called wound dehiscence. The risk factors for such an occurrence are obesity, malnutrition, infections, and vascular insufficiency. In abdominal wounds it can be precipitated by vomiting and coughing.

