

© Editura Medicală, 2018

„Toate drepturile editoriale asupra ediției românești aparțin în exclusivitate Editurii Medicale. Publicația este protejată integral de legislația internă și internațională. Orice valorificare a conținutului în afara limitelor acestor legi și a permisiunii editorilor este interzisă și pasibilă de pedeapsă. Acest lucru este valabil pentru orice reproducere – integrală sau parțială, indiferent de mijloace (multiplicări, traduceri, microfilmări, precum și la stocarea și prelucrarea în sistem electronic).“

Descrierea CIP a Bibliotecii Naționale a României
AVRAM, SIMONA

Explorarea paraclinică a hemostazei / dr. Simona Ileana Avram,
prof. dr. Delia Mut Popescu. - București : Editura Medicală, 2018

Conține bibliografie
ISBN 978-973-39-0840-1

I. Mut Popescu, Delia

61

Redactor: **Corina GHINOIU**

Secretar de redacție: **Maria Elena NEAMȚ**

Tehnoredactor: **Florina ALEXE**

CUPRINS	
Cuvânt înainte	5
Introducere	7
Condiții de lucru în explorarea în laborator a hemostazei	9
Explorarea paraclinică a hemostazei vasculare	12
Componentele structurale ale peretelui vascular	12
Fiziologia hemostazei vasculare.....	14
Timpul de sângerare	15
Testul fragilității capilare.....	16
Explorarea hemostazei trombocitare	18
Structura trombocitului.....	18
Funcțiile trombocitului.....	20
Metodele de explorare în laborator a hemostazei trombocitare	22
Numărarea trombocitelor	22
Explorarea morfologiei trombocitare pe frotiul de sânge	
capilar	23
Explorarea seriei megacariopoitice pe frotiul medular....	24
Măsurarea duratei de viață a trombocitului.....	24
Dozări ale componentelor structurale ale trombocitului ..	24
Citometria de flux pentru trombocit.....	25
Testele de adezivitate trombocitară.....	26
Testele de agregometrie.....	27
Alte teste pentru funcția trombocitară.....	29
Microparticulele de origine trombocitară.....	30
Alte teste de explorare a hemostazei trombocitare	31
Explorarea hemostazei secundare	33
Fiziologia hemostazei secundare	33
Noi concepte în coagulare.....	35
Principiul general al testelor de coagulare.....	36
Teste de explorare a hemostazei secundare	37
Timpul Howell	37
Timpul de cefalină (APTT).....	38
Timpul de protrombină	39
Teste de explorare a căii comune	41
Alte metode de explorare a coagulării.....	42
Dozarea factorilor plasmatici ai coagulării.....	42
Dozarea fibrinogenului	43
Teste de hipercoagulabilitate	44

Explorarea fibrinolizei	46
Fibrinoliza fiziologică	46
Testele de explorare a fibrinolizei	47
Timpul de liză a cheagului de sânge.....	48
Timpul de liză a cheagului euglobulinic.....	48
Producții de degradare ai fibrinogenului și fibrinei	49
Testul D-dimerilor.....	49
Dozările plasmatice ale proteinelor fibrinolizei	50
Explorarea mecanismelor anticoagulante fiziologice	51
Mecanismele anticoagulante fiziologice	51
Diagnosticul de laborator al trombofiliilor	53
Dozarea antitrombinei.....	53
Dozarea proteinei C	54
Dozarea proteinei S (PS)	54
Rezistența la proteina C activată.....	55
Testarea genetică a trombofiliilor.....	56
Diagnosticul sindromului antifosfolipidic.....	56
Explorarea globală a hemostazei	58
Algoritm de explorare a unui sindrom hemoragipar	59
Diagnosticul clinic al unui sindrom hemoragipar.....	59
Explorarea paraclinică a unui sindrom hemoragipar.....	60
Exemple de buletine de analize și interpretările lor.....	60
Monitorizarea în laborator a terapiei antitrombotice	67
Terapia antitrombotică.....	67
Monitorizarea în laborator a heparinoterapiei.....	67
Heparinele cu greutate moleculară scăzută (LMWH).....	70
Monitorizarea terapiei cumarinice.....	70
BIBLIOGRAFIE	73

CUVÂNT ÎNAINTE

Hematologia este o specialitate medicală frumoasă, în care se îmbină practica medicală cu laboratorul clinic. Ea are nevoie de pasiune și cunoștințe medicale solide. În ultimii 50 de ani s-au făcut progrese mari în cercetarea patologiei bolilor țesutului hematopoietic, a mecanismelor celulare de supraviețuire a celulei și în cercetarea citogenetică. Au apărut modele noi, revoluționare de tratament al neoplaziilor țesutului hematopoietic. Este necesar ca investigația de laborator să fie îmbunătățită și să poată fi folosită când se aplică noi scheme de tratament în bolile maligne hematologice.

De aceea prezentăm într-o formă practică, simplă în „Caietele laboratorului de hematologie clinică” cunoștințele noi despre hemostază, despre citometria în flux introdusă în practica medicală, despre citogenetica și biologia moleculară.

Contribuie la aceste cinci volume de „Caiete” colegii din laboratorul clinic al Clinicii de Hematologie a Spitalului „Colțea”, care au citit și, cu multă muncă, au aplicat o parte din noutățile din cercetare în explorarea bolilor țesutului sanguin. Acești colegi au ajuns să cunoască și să poată expune cu claritate noile cunoștințe. Sperăm ca efortul lor să fie de folos în modernizarea diagnosticului de laborator în bolile țesutului sanguin.

Dorim ca apariția acestor 5 „Caiete ale laboratorului de hematologie clinică” să le fie de ajutor studentului, medicului rezident și oricărui coleg care face parte din echipa de lucru. Dorim ca acest coleg, înțelegând mecanismele celulare ale bolilor și ca medic practician, să le folosească pentru a indica un tratament țintit, cu rezultate încurajatoare pentru bolnav.

Prof. dr. Delia MUT POPESCU
Clinica de Hematologie, Spitalul „Colțea”

Hemostaza reprezintă ansamblul fenomenelor biochimice care apar ca urmare a unei leziuni vasculare și care au drept scop oprirea extravazării sângelui din arborele circulator.

Prin noțiunea de leziune vasculară nu înțelegem doar o soluție de continuitate la nivelul peretelui vascular ci și agresiunea de natură inflamatorie (acțiunea endotoxinei, a radicalilor superoxizi eliberați din leucocite sau a citokinelor), imunologică (complexe imune, activarea complementului) sau biochimică (hiperlipemii, homocisteinemie, hiperglicemie) asupra endoteliului. De asemenea, un flux sangvin accelerat, hipervâscozitatea, așa-numitul „high share stress” din HTA, ruperea sau însăși prezența unei plăci de aterom pot constitui agresiuni asupra celulei endoteliale cu declanșarea mecanismelor complexe ale hemostazei. De aceea, se vorbește de noțiunea de disfuncție endotelială care reprezintă un proces mult mai complex decât o simplă secționare a vasului de sânge.

Alături de aceste mecanisme complexe, de răspuns la agresiunea vasculară, există în organism o serie de alte mecanisme care împiedică obstruarea trombotică a vaselor sangvine. Acestea sunt reprezentate de fibrinoliza fiziologică și de mecanismele anticoagulante naturale (antitrombina, sistemul proteinei C, inhibitorul căii mediate de factorul tisular – TFPI – Tissue Factor Pathway Inhibitor).

Cele două categorii de mecanisme (hemostatice și anti-trombotice) reprezintă cele două capete ale balanței echilibrului fluido-coagulant al sângelui, echilibru numit și homeostazia hemostazei.

Din punct de vedere didactic, echilibrul fluido-coagulant al sângelui este împărțit în mai multe etape:

- hemostaza vasculară;
- hemostaza trombocitară;

(Aceste două etape sunt cunoscute sub denumirea de hemostază primară sau timp vasculo-plachetar.)

Hemostaza este o specialitate medicală transversală, în care se împart practic medicală cu laboratorul clinic. Ea are nevoie de pasivitate, răbdare, răbdare, răbdare, răbdare. În 30 de ani s-au făcut programe de învățare în domeniul hemostazei în cadrul cursurilor de studii de la Facultatea de Medicină și Farmacie din Cluj Napoca. Au apărut modele noi, revoluționare de tratament și investigații în domeniul hemostatic. Este necesar ca investigațiile de laborator să fie aplicabile și să poată fi folosite când se aplică noi scheme de tratament în bolile maligne hematologice.

De aceea prezentați în această lucrare rezultatele activității de cercetare în domeniul hemostatic și în domeniul trombocitar. În această lucrare sunt prezentate rezultatele activității de cercetare în domeniul hemostatic și în domeniul trombocitar. În această lucrare sunt prezentate rezultatele activității de cercetare în domeniul hemostatic și în domeniul trombocitar.

Contribuția la acest curs este realizată de Prof. Dr. Delia MUT POPESCU din laboratorul clinic al Clinicii de Hematologie și Splenologie „Coțea”, care au cînt și cu multă mîncă, au aplicat o parte din noțiunile din cursul de investigații din laboratorul clinic al Splenologiei și Hematologiei „Coțea”, care au cînt și cu multă mîncă, au aplicat o parte din noțiunile din cursul de investigații din laboratorul clinic al Splenologiei și Hematologiei „Coțea”. Acest curs este realizat de Prof. Dr. Delia MUT POPESCU din laboratorul clinic al Splenologiei și Hematologiei „Coțea”, care au cînt și cu multă mîncă, au aplicat o parte din noțiunile din cursul de investigații din laboratorul clinic al Splenologiei și Hematologiei „Coțea”.

Prof. Dr. Delia MUT POPESCU
Clinica de Hematologie, Spitalul „Coțea”

Respect pentru oameni și cărți

- hemostaza secundară sau coagularea propriu-zisă;
- faza de acțiune a mecanismelor anticoagulante fiziologice;
- fibrinoliza fiziologică;
- faza de acțiune a sistemului monocito-macrofagic;
- faza reologică;
- procesul de reendotelizare sau reparare vasculară.

Fiecare dintre aceste etape este în esență o mică „balanță” la capetele căreia există mecanisme hemostatice și, respectiv, antitrombotice, prin echilibrul căreia este împiedicată pe de o parte extravazarea sângelui iar pe de altă parte obstrucția trombotică a vaselor.

În condiții patologice, în fiecare din aceste etape este posibilă o dereglare în dublu sens a acestor echilibre, ducând fie la tulburări hemoragice fie la manifestări trombotice, care sunt cele două tipuri de manifestări clinice ale patologiei echilibrului fluido-coagulant al sângelui.

CONDIȚII DE LUCRU ÎN EXPLORAREA ÎN LABORATOR A HEMOSTAZEI

În explorarea paraclinică a hemostazei există o serie de condiții speciale de lucru, având în vedere că de la recoltare până la testarea propriu-zisă există o mulțime de variabile care pot influența rezultatele.

Recoltarea probelor biologice pentru testele de laborator trebuie să îndeplinească anumite condiții:

- Se realizează de obicei dimineața, à jeun pentru că lipidele din plasmă pot interfera cu reacția de coagulare; unele teste, cum ar fi de exemplu Lupusul anticoagulant, necesită condiții de à jeun speciale (12 ore anterior recoltării și ultima masă fără grăsimi);
- Pacientul trebuie să fie relaxat; recoltarea se face la temperatura camerei;
- Se recomandă prelevarea sângelui în sisteme speciale de recoltare (direct în tuburi vidate, conținând anticoagulant);
- Se are în vedere o stază venoasă moderată, sub un minut, altfel există risc de activare a fibrinolizei sau de hemoconcentrare;
- Puncția venoasă trebuie să fie fermă, cu traumatizarea minimă a venei, altfel se eliberează tromboplastină care poate influența testele de coagulare;
- Este interzisă recoltarea probelor pentru hemostază de pe catetere sau branule, mai ales branule heparinizate;
- Se aplică vacuumtainerul și se lasă până la umplerea completă (până la semn), evitând spumuirea sângelui;
- Omogenizarea sângelui cu anticoagulantul se face prin inversiune, de minim 4 ori (fără agitare!); altfel există risc de hemoliză sau activare trombocitară;
- Recoltarea se realizează în recipiente speciale (vacuumtainer), cel mai frecvent cu citrat de sodiu în concen-

Respect pentru oameni și cărți

trație de 3,2%, proporția sângelui cu anticoagulantul fiind de 9:1. Pentru un hematocrit de peste 55% se recomandă ajustarea proporției sângelui cu anticoagulantul;

- Se are în vedere că hemoliza, hiperlipemia și concentrația crescută de bilirubină influențează rezultatele testelor de coagulare;
- Atunci când se recoltează sânge pentru mai multe teste de laborator este indicată respectarea unei anumite ordini a eprubetelor:
 - Hemoculturi;
 - Coagulograma (citrat de sodiu 3,2% – dop albastru); testele speciale de coagulare necesită un tub suplimentar;
 - Ser (dop roșu);
 - Hemoleucograma (EDTA – dop mov);
 - VSH – citrat de sodiu.

Transportul probelor pentru testele de hemostază se realizează la temperatura camerei; este interzis transportul probelor pe gheață sau păstrarea probelor la frigider întrucât se pot activa unii factori de coagulare (de exemplu FVII).

Prelucrarea probelor se realizează prin centrifugare imediată (în max. 1 oră). Există mai multe tipuri de plasmă pentru diferite teste de laborator:

1. Plasmă bogată în trombocite (Platelet Rich Plasma – PRP) folosită pentru testele de agregometrie și pentru Timpul Howell – se centrifughează 10 minute la 150 g. Această plasmă conține aproximativ 200-250 mii trombocite/mm³;
2. Plasmă săracă în trombocite (Platelet Poor Plasma – PPP), folosită pentru toate testele de coagulare, conține <10.000 trombocite/mm³; se obține prin centrifugare minim 15 minute la 1500 g;

Separarea supernatantului (plasmei) după centrifugare se realizează numai cu recipiente de plastic; de asemenea păs-

trarea plasmei la congelator se realizează numai în recipiente din plastic sau sticlă siliconată.

Timpul de lucru pentru testele de hemostază este de maxim 2 ore pentru explorarea trombocitului și 3-4 ore pentru testele de coagulare. Păstrarea probelor până la testare se realizează la temperatura camerei și nu la frigider (mai ales pentru PT), după ultimele indicații ale NCCLS. Timpul de protrombină (PT) poate fi lucrat și după 24 ore, în condițiile în care plasma nu este separată de pe sediment iar Timpul de cefalină (APTT) poate fi lucrat în aceleași condiții până la 4 ore. Timpul de lucru pentru celelalte teste de hemostază este de asemenea de 4 ore de la recoltare.

Păstrarea plasmelor pe o perioadă mai lungă presupune congelarea imediat după prelucrare (dublă centrifugare pentru a obține o plasmă foarte săracă în trombocite), în maxim 2 ore. Plasma se aliquotează în volume mici, pentru o congelare cât mai rapidă, la -20°C. Timpul de păstrare este de 1 lună la -20°C și respectiv 6 luni la -70°C. Decongelarea trebuie să fie rapidă, la 37°C, iar timpul de lucru a acestor probe este de 2 ore.

EXPLORAREA PARACLINICĂ A HEMOSTAZEI VASCULARE

În condiții de agresiune, peretele vascular participă la procesul de hemostază prin mecanisme complexe în care sunt implicate toate componentele sale structurale: celula endotelială, membrana bazală, subendoteliul, tunica medie și mai puțin adventicea.

Componentele structurale ale peretelui vascular

Celula endotelială este o „unitate perfectă anatomică și funcțională”, înzestrată cu un bogat bagaj enzimatic și având antigenicitate proprie. Stratul de celule endoteliale este un strat unicelular situat pe membrana bazală subiacentă. Celula endotelială exprimă la suprafața vasculară o serie de molecule de adeziune: ICAM (Inter Cell Adhesion Molecule), PECAM (Platelet Cell Adhesion Molecule), VCAM (Vascular Cell Adhesion Molecule), care sunt markeri de activare ai celulei endoteliale, precum și o serie de selectine (E-selectin, P-selectin).

Principala funcție a celulei endoteliale este cea de tromboreglare, la nivelul ei existând pe de o parte mecanisme specifice antitrombotice (anticoagulante, antiplachetare și fibrinolitice) și pe de altă parte mecanisme protrombotice.

Dintre mecanismele antitrombotice fac parte:

- electronegativitatea celulei endoteliale (respinge electrostatic trombocitele încărcate la rândul lor electronegativ);
- eliberarea din celula endotelială a unor mediatori cum ar fi prostaciclina (PGI) și a EDRF (Endothelium Derived Relaxing Factor) cu rol vasodilatator și de inhibiție a funcției de agregare trombocitară;

- expunerea la suprafața celulei endoteliale a trombomodulinei – o glicoproteină de suprafață care face parte din sistemul anticoagulant al proteinei C – , având rol în activarea proteinei C;
- eliberarea de TFPI (Tissue Factor Pathway Inhibitor) cu rol de inhibare a căii extrinseci a coagulării;
- eliberarea de t-PA (tissue Plasminogen Activator), principalul activator al fibrinolizei;
- eliberarea unei ecto-ADP-aze – inhibă ADP-ul, care este cel mai important activator trombocitar;
- sinteza de mucopolizaharide (glucosaminoglicani) de tipul heparansulfatului, dermatansulfatului sau condroitinsulfatului care potențează efectele antitrombotice ale ATIII și ale cofactorului II al heparinei;
- sinteza unei mici părți din ATIII (cea mai importantă cantitate fiind sintetizată la nivelul ficatului).

Dintre proprietățile protrombotice fac parte:

- sinteza de factor von Willebrand cu rol în aderarea și agregarea trombocitară dar și în coagulare, prin transportul și limitarea proteolizei FVIII;
- eliberarea de PAF (Platelet Activator Factor), cu rol de stimulare a trombocitelor;
- eliberarea de PAI (Plasminogen Activator Inhibitor) – un inhibitor al fibrinolizei;
- sinteza unor factori ai coagulării: FV, FVIII.

În condiții fiziologice (endotelii intacte) există un echilibru al acestor mecanisme, cu ușoară preponderență a proprietăților antitrombotice care asigură o protecție trombotică locală.

Odată cu apariția unei leziuni vasculare, acest echilibru este perturbat și vor deveni preponderente mecanismele protrombotice. Astfel:

- se va accentua eliberarea de factor von Willebrand, PAF și PAI;
- va fi eliberat factor tisular care declanșează coagularea pe cale extrinsecă;

– este expus colagenul și microfibrilele de elastină sub-endoteliale, implicate în procesul de aderare al trombocitelor dar și în inițierea căii intrinseci a coagulării.

Structurile subendoteliale sunt reprezentate de membrana bazală și țesutul subendotelial. Acestea au un conținut bogat în colagen, microfibrile de elastină, factor von Willebrand, glucozaminoglicani (heparan-sulfat, dermatan-sulfat sau condroitin-sulfat), trombospondin, fibronectin și vitronectin.

Principalele funcții ale structurilor subendoteliale sunt:

- aderarea trombocitară – un proces complex care se realizează prin mai multe mecanisme (atracția electrostatică a trombocitelor, aderarea directă a trombocitelor la fibrele de colagen prin GPIa/IIa, la trombospondin și fibronectin și aderarea indirectă a trombocitelor prin intermediul factorului von Willebrand care reprezintă cel mai important mecanism);
- activarea factorului de contact și declanșarea coagulării pe cale intrinsecă.

Tunica medie conține fibre musculare netede și țesut conjunctiv de susținere a peretelui vascular. Funcțiile sale principale sunt de vasoconstricție și sinteză a unor componente ale peretelui vascular (colagen, glucozaminoglicani, proteine din structura fibrelor elastice) sau a unor mediatori (de exemplu PDGF-like, care are rol în procesele de reparare tisulară).

Adventicea conține fibroblaști, vase și nervi proprii vasului de sânge și are funcții mai puțin importante în hemostază.

Fiziologia hemostazei vasculare

Participarea vasului de sânge la oprirea sângerării constă pe de o parte în vasoconstricția postlezională și pe de altă parte în capacitatea de sinteză a diversilor mediatori de la nivelul structurilor peretelui vascular și în special a celulei endoteliale.

Vasoconstricția se produce printr-un mecanism reflex sau este mediată chimic prin catecolamine, serotonină, tromboxanul A₂ (eliberate din trombocite) sau prin endotelinul-1 și EDCF (Endothelium Derived Contracting Factor) eliberate de celula endotelială. Rezultatele acestor mecanisme vasoconstrictoare sunt:

- reducerea lumenului vascular;
- marginalizarea trombocitelor, ceea ce permite interacțiunea lor cu peretele vascular și
- încetinirea fluxului sangvin, care realizează condiții optime pentru desfășurarea mecanismelor hemostatice ulterioare.

Cu toate că importanța hemostazei vasculare este foarte mare pentru toate etapele echilibrului fluido-coagulant, explorarea ei paraclinică este încă sărăcăcioasă. Practic, nu avem la îndemână decât câteva teste iar acestea au sensibilitate și specificitate scăzute și nu pot fi standardizate.

Există și teste care determină diferiți mediatori sintetizați în celula endotelială prin tehnici de imunofluorescență (în supernatant de culturi celulare) sau imunohistochimie (pe secțiuni tisulare înghețate și fixate) dar acestea sunt de domeniul cercetării, cel puțin la noi. Se pot determina astfel endotelin-1, E-selectin, ICAM, VCAM, factorul von Willebrand, trombosmodulin, fibronectin, t-PA. Indirect, hemostaza vasculară poate fi explorată și prin dozări serice (RIA, ELISA) ale acestor mediatori (t-PA, factorului von Willebrand, fibronectinului, endotelinului-1) ca markeri indirecti ai celulei endoteliale, iar biopsia vasculară are valoare diagnostică în diferitele tipuri de vasculită.

Practic, există doar două teste care pot fi realizate în orice laborator pentru explorarea hemostazei vasculare: Timpul de sângerare și Testul fragilității capilare.

Timpul de sângerare

Timpul de sângerare are ca principiu măsurarea duratei de sângerare dintr-o incizie realizată la nivelul tegumentului.

Respect pentru oameni și cărți

Reflectă eficiența interacțiunii dintre trombocite și peretele vascular. Există două metode de realizarea a testului:

- Metoda DUKE – în care se realizează o incizie de 1,5/3 mm la nivelul lobului urechii și
- Metoda IVY – care presupune o incizie de 2/2 mm la nivelul antebrațului.

Valorile normale ale timpului de sângerare sunt între 2-4 min.

Timpul de sângerare > 5 min este întâlnit în tulburările hemostazei primare:

- Purpuri vasculare;
- Purpuri trombocitopenice;
- Trombopatii congenitale sau dobândite (inclusiv tratamentul cu aspirină);
- Boala von Willebrand.

Timpul de sângerare este un test cu sensibilitate scăzută (depinde foarte mult de execuția sa), are o specificitate redusă (este modificat nu doar în patologia vasculară ci și în cea trombocitară) și, ca urmare, este greu de standardizat.

Există o serie de variabile ale timpului de sângerare (după NCCLS – H45-A) de care trebuie să se țină seama și anume:

- Direcția inciziei (o incizie orizontală duce la un timp de sângerare mai lung decât o incizie verticală);
- Lungimea și adâncimea inciziei;
- Temperatura ambientală (ideal, 22-25°C);
- Vârsta (TS se scurtează odată cu vârsta);
- Administrarea unor medicamente (aspirină, AINS, antiagregante trombocitare, antibiotice).

Testul fragilității capilare

Testul fragilității capilare constă în aprecierea numărului de peteșii apărute prin aplicarea unei presiuni la nivelul tegumentului (manșeta unui tensiometru sau o ventuză). Una

dintre cele mai uzuale este metoda Rumpel-Leede care constă în aplicarea manșetei unui tensiometru la nivelul brațului și menținerea ei timp de 10 minute la o presiune egală cu media între sistolica și diastolica pacientului. Se numără apoi peteșiile pe o suprafață cu diametrul de 20 mm la marginea inferioară a manșetei.

Valori normale: 0-10 peteșii pe o suprafață cu diametrul de 20 mm.

Rezultatele sunt exprimate semicantitativ (+, ++, +++, +++++), în funcție de numărul de peteșii.

Interpretare – Testul fragilității capilare este pozitiv în:

- unele purpuri vasculare;
- trombocitopenii, trombopatii, unele trombocitoze;
- HTA, uremie, DZ;
- La 8% din persoanele sănătoase;
- la femei (mai ales la menstră, în sarcină).

EXPLORAREA HEMOSTAZEI TROMBOCITARE

Trombocitul este cel mai mic element figurat al sângelui, fiind o celulă anucleată, de fapt un fragment celular, deosebit de activ metabolic datorită încărcăturii sale enzimatică. În condiții normale (nestimulat) trombocitul are formă de disc biconvex cu suprafață netedă, diametru de 2,5-4 μm și un volum de 7 μm^3 .

Sinteza trombocitelor – megacariopoieza – se realizează la nivelul măduvei osoase, prima celulă din seria megacariotrombocitară recunoscutibilă pe frotiul medular fiind megacarioblastul. Acesta se diferențiază la promegacariocit, apoi la megacariocit granular și apoi la megacariocit trombocitogen care își învaginează prelungirile citoplasmice la nivelul sinusului vascular și prin fragmentarea acestora eliberează în circulație trombocitele. Megacariopoieza este reglată de o serie de factori intrinseci sau extrinseci. Unii dintre aceștia – trombopoietina, IL 1, 3, 6, 11, reacția de fază acută sau distrucțiunile celulare – stimulează megacariopoieza ducând la trombocitoză. În schimb, transfuziile repetate de trombocite, IL2, TNF, interferonii sau trombocitoza inhibă producția de trombocite la nivelul măduvei osoase.

Numărul trombocitelor în sângele periferic este de 150.000-450.000/ mm^3 , durata lor de supraviețuire fiind de 8-12 zile, perioadă după care sunt îndepărtate din circulație la nivelul sistemului monocito-macrofag, în special splenic.

Structura trombocitului

Structural, trombocitul este organizat din:

Membrana trombocitară – formată dintr-un dublu strat lipidic bogat în colesterol liber și fosfolipide prin care trom-

bocitul își realizează una dintre principalele funcții – funcția procoagulantă. Fosfolipidele de la acest nivel sunt principala sursă de fosfolipide care intră în compoziția complexelor de activare în cascadă a factorilor plasmatici ai coagulării. În acest strat lipidic sunt înglobate o serie de glicoproteine cu rol de receptor.

Glicoproteinele de membrană au rol foarte important în realizarea funcțiilor trombocitului. Dintre acestea, mai importante sunt:

- **GLICOPROTEINA Ib** – asigură suprafața electronegativă a trombocitului. Se leagă în complex cu GPIIb și GPIIc și constituie receptorul pentru factorul von Willebrand. În mod secundar are și rol de receptor pentru trombină;
- **COMPLEXUL GLICOPROTEIC GPIIb/IIIa** – este receptorul pentru fibrinogen. În condiții de repaus este situat la nivelul sistemului canalicular dar odată cu activarea trombocitară sub acțiunea diversilor stimuli (ADP, collagen, trombină), prin modificările de formă a trombocitelor, acest complex este expus la suprafață și astfel devine eficient în fixarea fibrinogenului. Este receptor secundar și pentru factorul von Willebrand și pentru fibronectina circulantă. Blocarea acestui complex glicoproteic, fie prin anticorpi monoclonali fie prin peptide conținând secvența RGD, constituie una dintre bazele noilor terapii antiagregante;
- **COMPLEXUL GLICOPROTEIC Ia/IIa** – este receptorul pentru collagen și participă la procesul de aderență directă a trombocitelor la subendoteliu;
- **COMPLEXUL GLICOPROTEIC Ic/IIa** – receptorul pentru fibronectină; prin intermediul său trombocitul aderă la fibronectina din subendoteliu;
- **GPIV** – receptorul pentru trombospondina eliberată din trombocite prin procesul de secreție trombocitară și participă astfel la consolidarea agregatelor trombocitare.