

## SINGE CURS I

Singele este alcatuit din plasma si elemente figurate (H,L,T); impreuna cu limfa, L.interstitial si L.transcelulare alcatuieste LEC, functional sinonim cu Mediul Intern. Mentinerea constanta a parametrilor fiziologici ai acestuia este definita drept **homeostazie** (homeios = aceeasi, stasis=stare), conform definitiilor date de Claude Bernard (1865) si mai tirziu de Kanore(1939).

**Homeostazia** este azi considerata prezenta la toate nivelele la care materia vie e organizata in sisteme: celular, tisular, organic, organism, populatie, biocenoza, ecosistem. Singele,ca sistem fizic e compus din faza dispersata (elem.figurate) si faza dispersanta, plasma, care se separa prin centrifugare.

**Volumul sanguin** este alcatuit din **volumul plasmatic** si **cel globular**.

**Volumul globular exprimat procentual este hematocritul -Ht.**

Determinarea Vol.Sangh, se face prin metoda dilutiei. Primele determinari au fost facute la condamnatii prin decapitare – Birschhoff-1857.

Volemia la un adult este de 5L, adica 65-70mL/kgc, adica 8% din GC,din care >4% sint determinate de vol plasmatic si 3% de vol globular.

Diferenta dintre sexe, la adulti este de aproximativ 1L in favoarea sexului masculin. Diferentele se datoreaza h.sexuali, in ceea ce priveste Ht, c% de Hb, si procentului de tes.adipos, mai slab vascularizat. Ca dovada, dupa castrare, diferentele de volemie practic dispar.

Vol.sanguin se raporteaza si la supraf.corporala: 3,1 L/mp la B si 2,5 L/mp pt.F, exprimare corecta si in caz de retentii hidrosaline importante (edeme) si pt.obezi.

La copiii nou nascuti (NN) la termen, vol sangh/Greut corp. este de 80-100mL/Kgc, dat.vol.eritrocitar mai mare. La prematuri, volemia e si mai mare, de 108mL/kgc, datorita greutatii corporalemai mici.

Determinarea vol.sangh.se face cel mai corect prin det.simultana a vol.plasm si a vol glob.

Determinarea VP se face prin adm iv de coloranti (albastru Evans=sol.T1824, albastru Chicago, rosu Congo) care se leaga de albuminele plasmaticice. Se mai pot folosi albumine marcate cu  $I^{131}$  sau  $I^{135}$ . Volumul globular sau corpuscular se determina prin injectare de hematii marcate cu  $Cr^{51}$ ,  $P^{32}$ ,  $Tc^{99}$ . Determinarea simultana a VP si a VG se numeste metoda dublului marker.

Determinarea Ht se face pe singe venos recoltat pe anticoagulant in tuburi capilare cu pereti grosi, prin centrifugare, la 3000turtatii/min. Hematiile, cu densitatea de 1090 sedimenteaza la baza tubului, iar plasma - deasupra coloanei celulare. La limita de separare dintre ele se detaseaza un strat albicios de limfo-monocite si trombocite, a caror densitate este intre cea a hematiilor si cea a plasmei. Pentru determinarea corecta a Ht, este necesara aplicarea unor factori de corectie ce tin de anticoaglantele folosite si de plasma sechestrata in urma centrifugarii intre elementele figurate din singele venos folosit.Astfel, in cazul folosirii de oxalat de Na ca AC, F1 de corectie este 1,09, datorita modificarii volumului eritrocitor si de 1 in cazul heparinei.

F2, ce tine de plasma sechestrata este de 0,96. Valorile Ht astfel obtinute dupa corectare prin inmultire cu F1 si F2 sint de 42% pt.F si 45% pt.B. La nou-nascut (NN), Ht are o valoare mai mare, de 56%, datorita numarului crescut de hematii si datorita unei usoare deshidratari specifice acestuia. Ht. venos de 45% este putin mai mare fata de cel arterial, 42%, datorita transferurilor hidroelectrolitice de la nivelul segmentului capilar: hematia din singele venos contine mai mult clor si mai multa apa datorita fenomenului de membrana Hamburger.

Valoarea Ht variaza si in functie de organul in care este determinat: la nivel splenic, Ht este de 70%, la nivelul capilarelor sinusoidale care “filtreaza” eritrocitele. La nivelul capilarelor si venulelor, Ht este mai mic, datorita curgerii axiale a singelui, iar la nivel tisular, este mai mic fata de Ht arterial si venos.

Ht intregului organism este media valorilor Ht din toate tesuturile si organele. Astfel,Ht somatic este de 35%. Raportul dintre Ht somatic si Ht venos se numeste Factor celular si este subunitar: 0,91 la adult si 0,87 la NN. Ht este direct proportional cu nr de hematii/mm<sup>3</sup> de singe, daca volumul eritrocitar mediu (VEM) este normal (80-94 microni cubi). Ht creste in poliglobulii (pletora globulara), insotita si de hipervolemie. In plasmoragii, volemia scade, dar Ht creste datorita hemoconcentratiei. Ht scade in anemii, cu volemie normala

sau scazuta, in hiperhidratari (hidremii) situatie in care volumul globular este normal, dar Ht scade datorita hemodilutiei.

In cazul hemoragiilor acute, inaintea declansarii mecanismelor compensatorii pentru corectarea hipovolemiei prin intravazarea lichidului interstitial, Ht este normal, dar volumul globular este scazut.

### **Modificarile fiziologice ale volemiei. Factori endogeni.**

**Digestia** determina o usoara si lenta crestere a volemiei, datorita absorbtiei lichidelor in intestin.

**In timpul efortului fizic** intens, volemia scade cu citeva sute de mL in primele 10-15 min., datorita extravazarii de lichid in spatiul interstitial, datorita cresterii nr. de capilare functionale. La subiectii antrenati, acest proces e mai putin intens. Volemia este direct proportionala cu activitatea fizica: la sportivii bine antrenati, raportul volum sanguin/G corp este de 100 mL/kgc.

**Postura:** dupa 30 min de ortostatism, volumul sanguin este cu 15% mai mic fata de clinostatism, datorita extravazarii lichidului din plasma la nivelul capilarelor membrelor inferioare, ca urmare a cresterii presiunii hidrostatice la acest nivel.

**Repausul la pat** pe termen scurt determina cresterea volemiei cu 5%. Prelungit, (2-3 saptamini) acesta determina scaderea volumului plasmatic la adult cu pina la 500 mL.

**Sarcina** determina crestere mari ale volemiei, in medie cu 20-30%, uneori cu 100% (in cazul sarcinilor gemelare sau cu tripleti). Cresterea volemiei incepe din saptamina 10 si continua progresiv pina in saptamina 30-34, ramaind nemodificata pina la nastere. Revenirea la normal se face lent, dupa 2-8 sapt de la nastere. Aceasta crestere se datoreaza cresterii atit a volumului plasmatic (VP), cit si a volumului globular (VG). VP creste datorita retentiei hidrosaline din timpul sarcinii, ca urmare a secretiei crescute de aldosteron si ADH. Estrogenii si progesteronul placentari induc vasodilatatie (prin lipsa de raspuns la efectele presoare ale ATII), ce scad rezistenta periferica. Perfuzia renala scade si ca urmare a compresiei mecanice exercitate de uterul gravid. VP creste in sarcina si datorita cresterii sintezei de proteine plasmatic. Cresterea VG in sarcina variaza direct proportional cu aportul de Fe exogen. Cauza cresterii de VG este descarcarea de eritropoietina, stimulata de prolactina si de Hormonul lactogen placentar (somato-mamotropina corionica umana, denumita si prolactina placentara – hLP).

**Factori exogeni. Climatul** cald induce usoara crestere a volemiei, iar cel rece o usoara scadere, datorita transferului de lichid in tesuturi (ficat, muschi). La mare altitudine, presiunea atmosferica scazuta si hipoxia prelungita determina cresterea volemiei, prin stimularea eritropoezei.

**Variatiile patologice ale volemiei.** Scaderea volumului sanguin total reprezinta **hipovolemiile sau oligohemiile**. Acestea apar in: pierderi externe de sange (traumatisme, interventii chirurgicale) sau interne (ruptura de organ: ficat, splina). Scaderea volumului globular caracterizeaza anemiile. Scaderea VP se datoreaza pierderii de plasma si lichidelor hidroelectrolitice in arsuri, varsaturi, diarei profuze, fistule digestive, ocluzii intestinale inalte, diureze excesive, diabet zaharat (poliurie), insuficienta CR, transpiratii profuze, edeme generalizate, acumularea de mari cantitati de lichid in pleura sau peritoneu.

Hipovolemiile sint insotite sau nu de modificarea HT. In hemoragiile acute, la inceput, hipovolemia este normocitemica, apoi, pe masura intravazarii de lich. interstitial, Ht incepe sa scada si hipovolemia devine oligocitemica. In cazul pierderilor de plasma si/sau lichide electrolitice, datorita hemoconcentratiei, hipovolemia este policitemica. Daca se pierde lichide hipotone (transpiratii, varsaturi, diureze apoase), plasma devine hipertona, hematiile se ratatineaza, scade VG si Ht scade, indicind astfel pierderi lichidiene mai mici ca in realitate. In cazul pierderilor de lichide mai putin hipotone, (bila, suc pancreatic) prin varsaturi sau fistule digestive, sau in cazul evacuarilor repetate de transsudate pleurale sau peritoneale, plasma devine usor hipotona, hematiile cresc in volum, creste VG si astfel Ht indica pierderi mai mari ca in realitate. In hemoragiile acute datorate leziunilor venoase ce nu depasesc 10% din vol.sangh. total, presiunea arteriala (PA) practic nu se modifica, iar in cazul leziunilor arteriale ce duc la pierderi de sub 10% din vol.sangh, PA se modifica, dar pe termen scurt si in mica masura, datorita declansarii prompte a mecanismelor compensatorii: mobilizarea singelui din depozite, intravazarea lich.interst. in capilare, oligurie pina la anurie, cu declansarea sistemului R-A-aldosteron, scaderea secretiilor exocrine, ajustarea patului vascular la vol.sangh. scazut prin vasoconstrictie

selectiva si redistributia singelui spre organe vitale; se sunteaza sectorul arteriolo-venular, deci scade patul vascular.

Daca hemoragia se soldeaza cu pierderea de peste 30% din Vol sangh, se instaleaza **socul. Acesta se instaleaza in hipovolemii absolute, datorate pierderilor lichidiene si in hipovolemii functionale**: decompensarea acuta a VS in cazul IMA, tamponadei pericardice, rupturii de valve cardiace, in toate aceste cazuri aparind EPA (edemul pulmonar acut).

**Hipervolemii** sau pletorele sanghine se pot instala datorita cresterii VP in cazul **hipervolemiiilor oligocitemice**, cind VG este N sau usor scazut asa cum se intimpla in hiperhidratari: administrarea unor cantitati mari de solutii saline, plasma, inlocuitori de plasma, solutii macromoleculare (dextrani), aport de lichide in exces.

**Hipervolemia policitemica** se caracterizeaza prin cresterea VG, fara modificarea VP: **poliglobuliile secundare** (altitudine), boli respiratorii cronice sau **poliglobuliile primare: Policitemia Vera**.

**Hipervolemia normocitemica** se datoreaza cresterii atita VP cit si a VG, cu Ht N: hipertiroidie, transfuzie de sange integral. Hipervolemiiile acute se datoreaza perfuziei masive de diferite solutii: sange, plasma, masa eritrocitara, solutii cristaloide.

**Repartitia volumului sanghin este inegala**, cea mai mare parte, 85% gasindu-se in sistemul de joasa presiune, adica in **rezervorul de capacitate**, reprezentat de cord, venele mari, capilarele din marea circulatie, mica circulatie, iar restul de 15% sint repartizate in aorta si artere, ce reprezinta **rezervorul de presiune**.

In conditii fiziologice si in repaos, jumatare din VS total se afla efectiv in circulatie, ca VS circulant, iar restul circula de 10-12 ori mai lent, sau stagneaza in sectoare ale sistemului venos, ca VS de rezerva. In ficat exista 0,5-1L de sange, in splina 0,3-0,5L, si de asemenea, la nivelul plexurilor subpapilare. La aceste nivele, se pot acumula cantitati relativ mari de S, fara modificarea presiunii intravasculare.

**Controlul volemiei. Reglarea volumului plasmatic.** Mecanismele de baza ale controlului volemului plasmatic sint corelate cu cele care controleaza echilibrul hidro-electrolitic, nivelul natremiei, PA si functia renala.

**VOLUMUL EFECTIV CIRCULANT** este parametru functional care regleaza natriureza. El reflecta nivelul perfuziei tisulare asigurat de presiunea intravasculara din tesut. Pentru organism, VEC este indexul balantei Na. Fiziologic, modificarile VEC evolueaza in paralel cu cele ale LEC. In anumite boli (insuficienta cardiaca, sd.nefrotic, ciroza hepatica), desi LEC creste (edeme, ascita), VEC scade, inducind retentia de Na. In cazul cresterii VP, creste debitul cardiac, creste PA, creste presiunea in a.renala, creste filtratul glomerular, creste diureza si astfel se corecteaza volemia prin mecanismul hemodinamic de **DIUREZA PRESIONALA**.

Natriureza si diureza variaza direct proportional cu nivelul VEC. Cind acesta creste, este inhibat sistemul R-A-A, si astfel scade reabsorbtiia de Na. Pt valori mici ale VEC, mecanismul invers, de retentie hidrosalina are la baza sistemul R-A-Aldosteron. In hipervolemia datorata unui VP mare, intervine rapid (secunde, minute) reflexul intindere a mecanoreceptorilor din zonele de joasa presiune ("stretch receptors"), denumit "reflex de volum", astfel: cresterea VEC stimuleaza mai ales receptorii de intindere de la nivel atrial, efectele instalate fiind tahicardia (reflexul Bainbridge), vasodilatatia la nivelul arteriolelor renale si scadrea secretiei de aDH.

Cresterea VP stimuleaza si eliberarea de **atriopeptina**, ca urmare va creste natriureza si diureza de 3 pina la 10 ori, mecanismul nefiind, insa, de lunga durata. Concomitent, atriopeptina inhiba eliberarea de aldosteron.

Modificarile VEC sint "monitorizate" de baroreceptorii situati in cele 2 zone, de inalta presiune si de joasa presiune din circulatia sistemica si in plus de baroreceptorii situati la nivelul a.afereente renale si la nivel hepatic. Scaderea VEC sesizata de baroreceptorii circulatiei arteriale centrale induce prin stimulare simpatica la nivelul AJG eliberarea de renina si declansarea axului R-A-A.

Scaderea VEC este sesizata si de receptorii de intindere de la nivelul celulelor granulare din a.afereenta (celule musculare netede care secreta, stocheaza si elibereaza R; reducerea gradului de intindere a acestor receptori duce la scaderea Ca intracelular si cresterea eliberarii de R si activarea intregului ax R-A-A, pentru cresterea PA. Invers, in conditiile resterii distensiei acestor receptori, cind creste VEC, este inhibata eliberarea de R.

Un alt efect al stimulării baroreceptorilor din circulatia arteriala sistemica, atunci cind scade VEC, este inducerea pe cale simpatica a scaderii fluxului plasmatic renal, cu scaderea consecutiva a eliminarii de Na.

Totodata, scaderea marcata a VEC induce cresterea secretiei de ADH de catre hipofiza posterioara si inhibarea eliberarii de PNA, cu reducerea natriurezei si diurezei.

In cazul scaderii VEC, scade presiunea arteriala medie, scade rata impulsurilor inhibitorii descarcate de baroR sinocarotidieni si aortici la nivelul centrilor simpatici cardioaccelerator si vasoconstrictor bulbari, efectele fiind tahicardia si vasoconstrictia. Intervine si aldosteronul care favorizeaza reabsorbtiia de Na si apa in segmentele distale ale tubilor renali, ca urmare volemia creste cu 10-20% in primele doua zile dupa cresterea eliberarii de aldosteron. Pe masura ce creste PA, datorita cresterii volemiei, se instaleaza fenomenul "aldosteron escape" care consta in cresterea diurezei si natriurezei in ciuda aldosteronului eliberat in cant mai mare. Volemia revine in citeva zile la valori cu 5-10% mai mari ca normal, dupa fenomenul "aldosteron escape".

In mentinerea volemiei intevin si eliberarea de ADH si mecanismul setei, ca si mecanismul "apetitului pentru sare", ce intervine in hipovolemia din B.Addison, neuronii din structurile ce regleaza apetitul pt.sare fiind situati in aria anteroventrala a V3. Lezarea acestora (traumatica, ischemica, experimentală) induce disparitia apetitului pentru sare.

Mentinerea normala a volemiei se datoreaza si schimburilor lichidiene de la nivelul capatului arterial al capilarului, interstitiului si capatului venos al capilarului, guvernate de un joc presional denumit "Fortele Starling". Presiunea hidrostatica la capatul arterial este de 30mmHg, cea coloid-osmotica de 28 mmHg, presiunea coloid-osmotica din interstitiu este de 8 mmHg, iar cea hidrostatica a lichidului interstitial este negativa, datorita suctiunii limfatic. Structurile solide din interstitiu dezvoltă o presiune de sens contrar celei din lichid, iar turgorul cutanat (elasticitatea pielii) exercita o presiune de 2 mmHg. Suma algebrica a fortelor de la capatul arterial al capilarului este egala cu o presiune efectiva de filtrare de citiva mmHg, al carei efect este extravazarea de lichid din capilar in interstitiu: 0,3% din plasma capilara. La capatul venos, predomina forta de intravazare, datorita scaderii presiunii hidrostatice la 10mmHg; reintra in capilar o mare parte din totalul lichidului extravazat, iar o mica ia calea limfei, cu o rata de 2mL/min..

**Compozitia plasmei** –schema.

**Proprietatile singelui. Culoarea singelui** se datoreaza Fe din Hb, care reflecta razele spectrale rosii. OxiHb da culoarea rosu-aprins, Hb deoxigenata (reduca) da culoarea rosu-inchis, cianoza se datoreaza cresterii cantitatii de Hb reduca la 6-7g% sau mai mult. In zonele cu staza sanghina sau circulatie incetinuta, culoarea singelui este inchisa. CarboxiHb are culoarea rosu-aprins iar metHb-rosu brun –"cianoza bruna".

**Temperatura singelui** creste paralel cu activitatea metabolica tisulara. La nivel hepatic: 41grade C. Cea mai scazuta este cea cutanata, datorita proceselor de termoliza. Un factor esential pt.termoreglare este caldura specifica mare a singelui.

**Densitatea singelui** este de 1050-1070. Cea a plasmei este 1030, iar a hematiilor este 1090; densitatea singelui creste in policitemii, iar a plasmei creste in pierderi hidro-electrolitice (pe cale digestiva), in arsuri, hiperproteinemii patologice. Densitatea singelui scade in anemii, iar a plasmei scade in retentii hidrosaline de cauza renala, hepatica, sau in casexie.

**Presiunea osmotica** este forta ce se opune osmozei apei printr-o mb.semipermeabila si este direct proportionala cu nr.particulelor dizolvate in solutie. PO a S este 280-290 mOsm/L, si este egala cu PO a unei sol de NaCl 0,9g% (9g/mie) sau a unei sol. de glucoza 5%. Determinantii PO sint anionii si cationii plasmei, moleculele neionizate, nedisociate, proteinele (albuminele si globulinele). PO a singelui = PO a plasmei = PO eritrocitara. P coloid-osmotica sau oncotica se datoreaza proteinelor plasmatic, in principal albuminelor.

**Viscozitatea (V)** singelui este un element al rezistentei intravasculare la curgerea singelui, pt.ca singele are in conditii fiziologice un regim de curgere neturbulent.

Ecuatia Hagen- Poiseuille,  $Q$  (fluxul) =  $\frac{\Delta P \times R^4}{8\eta L}$ . Viscozitatea depinde de factori plasmatici (globuline alfa 1, alfa 2, beta si gama), fibrinogen. In afibrinogenemii, V scade foarte mult, iar in hiperfibrinogenemii, creste f.mult. Viscozitatea variaza direct proportional cu Ht. In hipervisozitate, scade mult viteza de circulatie a S in microcirculatia hepatica, cerebrala, hepatosplenica si exista tendinta la agregare intraarteriolară a hematiilor, ceea ce duce la ischemie si staza in acele teritorii, urmate de semne neurologice de focar ce sugereaza un accident vascular cerebral ischemic si semne de retinopatie. Hipervisozitatea sanguina are consecinte foarte grave: infarcte fara tromboza, gangrena localizata fara ocluzie arteriala. HiperV prin

cresterea Ht este intilnita in Policitemia Vera. HiperV este provocata si de cresterea agregarii eritrocitare in diferite situatii, precum sint: arsuri, intoxicatii, embolii grasoase, transfuzii masive de sange; hiperV prin scaderea temperaturii ambiante este intilnita in hipotermii spontane sau provocate; HiperV prin scaderea deformabilitatii eritrocitare se intilneste in diferite hemoglobinopatii si alterari ale metabolismului eritrocitar. Hipoviscozitatea se intilneste in anemii, hemodilutii, hipoproteinemii, hipertermii.

**Funcțiile singelui. Functia respiratorie**, datorita transportului gazelor respiratorii, **Functia nutritiva**, datorata transportului de subst.energogenetice,plastice de la nivelul tubului digestiv la nivel tisular, si de la organele de depozit la alte tesuturi.

**Functia excretoare** datorata transportului catabolitelor la organele de eliminare (plamin, rinichi, piele, intestin, ficat, gl.sudoripare).

**Functia de control al ech.hidroelectrolitic**, datorata schimburilor dintre plasma, lich.interstitial si celule, care asigura izoionia (echilibrul ionic), izotonia (mentinerea POsm a plasmei) si izohidria (ment.ech.acido-bazic). Pt.realizarea acestei functii, singele asigura transportul a numerosi hormoni implicati.

**Functia de termoreglare** asigurata prin transportul de caldura de la organe cu metabolism intens (F) la suprafata corpului, astfel realizandu-se termoliza. O importanta aparte in aceasta functie o detine caldura specifica mare a S, datorita apei ce reprezinta 90% din compozitia singelui.

**Functia de hemostaza**, realizata prin trombocite si o serie de factori plasmatici indispensabili hemostazei si fibrinolizei,

**Functia de aparare** impotriva diversilor agenti patogeni si cea de eliminare a elementelor celulare imbatrinite, realizata prin cooperarea unor mecanisme complexe imune, specifice si nespecifice, ce implica elemente figurate ale singelui, elemente tisulare si proteine diverse, cu origine plasmatica sau tisulara.

**Functia de coordonare si reglare, alaturi de SNC**, asigurata de transportul hormonilor, mediatorilor chimici, substante biologic active, toate implicate in mentinerea homeostaziei.

**Hematopoieza (H)** este definita drept **proliferarea cel.progenitoare** (precursoare), al caror numar e mentinut ct. de celulele stem si **diferentierea lor in toate componentele celulare ale singelui. Sediul H** depinde de virsta individului si de starea fiziologica sau patologica a acestuia.

**Eritropoieza** este procesul prin care sint generate hematiile adulte.

In ontogeneza, etapele acesteia sint:

**I.Etapa embriofetala, alcatuita din 3 subetape: 1.Etapa mezoblastica**, in care eritropoieza este extraembrionara si intravasculara; astfel, in insulele sanghine mezodermale ale sacului vitelin, se observa in sapt.3-12 de sarcina **hemangioblasti**, cel.mezenchimale sosite prin migrare din "linia primitiva" a blastomerului primitiv.Incepind cu a 22-zi, insule sanghine asemanatoare, dar mai putin numeroase se observa si in tes.mezoblastic al embrionului. Insulele extraembrionare si intraembrionare vor fuziona, alcatuind un sistem vascular unic. In aceasta etapa, se sintetizeaza Hb Gower I,cu 2 lanturi zeta si 2 lanturi epsilon, care se va transforma rapid in Hb Portland, cu formula lanturilor globinice zeta 2 gamma 2 si apoi Hb Gower II,cu 2 lanturi alfa si doua lanturi epsilon. La fat se sint. Hb F, cu 2 lanturi alfa si 2 lanturi gamma.

**2.Etapa hepato-splenică se caracterizeaza prin migrarea celulelor pluripotente la acest nivel**, unde exista conditii superioare pt.hematopoeza. Ea ocupa intervalul cuprins intre sapt.6-luna 5, spre sfirsitul caruia hematopoeza scade la acest nivel,dar se mentine in grad redus pina la 2 sapt.dupa nastere. La nivel splenic, hematopoeza se prelungeste pina in luna 8 de sarcina.

**3.Etapa medulara incepe sa fie activa din luna 5 a VIU**, iar incepind cu luna 7, devine principalul sediu al H. **II.A doua mare etapa a H incepe dupa nastere. La NN si la copil**, H se desfasoara la nivelul tuturor cavitatilor epifizare si diafizare, si anume la nivelul diafizelor oaselor L si cavitatilor spongioase din oasele late si scurte. **La adult, sediul H se limiteaza la nivelul oaselor scheletului axial** -vertebre,coaste, stern, bazin, oase craniene, epifize proximale femur si humerus. Maduva rosie este activa, functionala, iar cea galbena apare prin inlocuirea celulelor specializate cu adipocite. La 20 de ani, inlocuirea este completa, realizandu-se centripet, dintre extremitati spre trunchi. Adipocitele medulare difera mult de cele din tes.adipos propriuzis: ele sint

cel.adventiceale, reticulare si macrofage transformate prin incarcarea cu grasime, si detin si alte roluri, in afara celui de sustinere.

**Populatia celulara a maduvei hematogene este alcatuita din: celule stem pluripotente, care sint cele mai timpurii.** Sint desemnate prin prescurtarea CFU-S (colony forming units-spleen); aceste celule formeaza colonii pure si mixte de cel.precursoare la nivel splenic, la soareci iradiati. Morfologic, aceste celule sint asemanatoare limfocitelor mici,dar sint incomplete din punct de vedere imunologic. La om exista CFU-blast, celule pluripotente, asemanatoare celulelor CFU-S. Din aceste celule primordiale, se dezvoltă 2 linii celulare:

**1.Celule stem multipotente limfoide**, din care deriva limfocitele T si B si

**2.Cel stem multipotente mioeloid**, din care deriva precursorii pentru seria elementelor rosii (hematii), granulocite, monocite si megakariocite.

MH se caracterizeaza prin particularitati de microclimat; **stroma celulara** a MH contine cel.endoteliale, fibroblasti, si cel.adventiceale, macrofage centrale, denumite “nurse cells”, cel.doica ce asigura Fe necesar sintezei Hb de catre eritroblasti, cel.adipoase specifice; **matricea extracelulara** contine glicoproteine ce act.ca situsuri de recunoastere si de adeziune pt.cel.stem hematopoetice, precum: fibronectina, laminina, colagenul,proteoglicanii.

**Factorii de crestere hematopoietici** sint hormoni ce apartin microclimatului medular si detin si functii extramedulare. Ei controleaza multiplicarea si diferentierea cel.stem in cel.mature; intervin si in functionarea cel.mature in anumite situatii (leucocite in infectii); Sint produsi de diverse celule medulare si extramedulare, precum limfocite, monocite, macrofage,celule endoteliale, fibroblasti.

**Clasificarea acestora:1. factorii nespecifici ce actioneaza pe cel.stem pluripotente si multipotente, denumiti multi CSFactors, cum este IL3, implicata in maturarea granulocitelor, monocitelor, eozinofilelor, mastocitelor, eritrocitelor si megakariocitelor.**

**2. GM-CSF, factori implicati in maturarea granulocitelor si monocitelor si**

**3.factori de crestere specifici, ce actioneaza pe o anumita linie celulara, mai exact asupra celulelor orientate, “comise” spre o anumita linie cel. Astfel,exista G-CSF, M(onocit)-CSF, Eo(sinofil)-CSF, Eritropoietina, trombopoietina, precum si numeroase limfokine si monokine. Acesti factori detin numeroase functii hematopoetice, realizind o adevarata retea de efecte interactive, cum sint raspunsul imun la infectii si apararea antitumorală.**

IL1 (denumit si factor endogen pirogen datorita efectului de hipertermie indus prin actiunea sa la nivel hipotalamic) este o glicoproteina produsa de macrofage in principal, dar si de endotelii, astrocite, fibroblasti si LT, care detine o serie de functii, cum ar fi de stimulare a cel. stromale ale MH pentru sinteza si eliberarea de CSF.

**Eritrogenza sau eritropoieza** parcurge citeva etape: proEblast-E bazofil, Eblast policromatofil, Eblast acidofil (ortocromatofil = normoblast), reticulocit (R), hematia adulta. Pe parcursul acestor etape, au loc importante modificari ale nucleului si citoplasmei: nucleul dispare treptat, astfel incit este complet expulzat la Eblast acidofil, apoi fagocitat. Pe parcursul maturizarii, scade nr.de ribozomi si mitocondrii, ap.Golgi si sistemul de microtubuli. ProEblastul are deja Hb, concentratia crescind progresiv, pina ajunge la1/3 din masa hematiei. Hematia adulta contine de 10 ori mai multa Hb fata de ProEblast. Sinteza de Hb in cadrul ciclului celular este mai importanta in faza G2 si inceputul fazei S. Trecerea reticulocitelor din MH in sange prin diapedeza se numeste **eritrodiabaza**.

**Eritropoieza este ineficienta cind R sint blocate intre cel.endoteliale si ulterior fagocitate de macrofage. Comparativ cu R, eritrocitul adult** pierde organitele prin autofagie si expulzie, pierde capacitatea proprie de locomotie, contine mai multa Hb si pierde antigenele din sistemul HLA, ce exista pe mb.tuturor precursorilor, inclusiv la R mai virstnice, detinind in schimb propriile sisteme antigenice, cu cele doua mai importante, AOB si Rh.

Multiplicarea precursorilor eritrocitari este de tip **homoplasic**, adica o celula produce doua celule fiice identice cu ea si intre ele, ceea ce asigura stocul celulelor stem, deci aceasta multiplicare are loc in cazul celulelor nedif. sau slab diferentiate. Al doilea tip de multiplicare este de tip **heteroplasic**, sau maturizanta, in care cel.fiice difera de celula mama. Este prezenta pina la etapa Eblasti policromatofili, care nu se mai potdivide.

Marcarea ADN cu Fe59 si timidina tritiata a aratat ca proliferarea celulelor eritroide e asincrona, viteza fazelor ciclului celular difera de la un stadiu la altul. Relativ stabile par fazele S si M, cea mai variabila fiind G1. Numarul mitozelor in seria rosie este de 4: un proEblast formeaza 16 eritrocite

In MH exista un tip particular de eritroblasti cu diferite virste, denumiti **sideroblasti**, care contin granule de Fe neheminic, siderozomi. Numarul granulelor scade progresiv, pe masura ce se acumuleaza Hb. Eritrocitele nu contin siderozomi. Timpul de tranzit medular al Eblastilor este de 4-7 zile. Eritrocitul adult este o celula anucleata, de forma discoidala, desi sint denumite globule rosii si reprezinta faza dispersata a singelui.

In S periferic exista **25 X 10<sup>12</sup>**; la barbati exista 5 milioane/mm<sup>3</sup> de sange, iar la femei - 4,5 milioane/mm<sup>3</sup> sange. Aceste diferente, datorate h.sexuali, nu exista pina la pubertate si dispar dupa climacterium.

**Structura functionala** : de disc biconcav, diam.mediu de 7,2-8,3 microni, grosimea scade in p.centrala, (1μ), fata de periferie, 2,2μ, ceea ce confera hematiei maxim de supraf la un minim de vol. Vol este 80-90μ<sup>3</sup>. Deformabilitatea h. este o proprietate esentiala pt functia ei. Viscozitatea interna a e (1-2centipoise) depinde de cant si calit.Hb. Mb hematiei este importanta pt.aceasta fctie, mai ales prin componentele sale lecitina si lizolecitina. Se adauga si rolul fct.citoscheletali, si anume prezenta pe versantul intern al mb a actinei, ankirinei, spectrinei fosforilate, care depinde de proteinkinazele AMPc-dependente; defosforilarea spectrinei depinde de act.fosfatazelor, inhibate de 2,3DPG; calmodulina si glicoforinele prezente in citoplasma hematiei, ca si acidul sialic prezent la nivel membranal sint implicati in deformabilitatea h., care este principalul consumator de ATP, acesta fiind sintetizat 90% prin glicoliza anaeroba si 10% doar prin oxidarea glucozei.

Forma eritrocitului depinde de virsta sa si de cant. de ATP. In sangele conservat, ATP scade cu 50%, eritrocitele devin crenelate, apoi sferocite. Daca eritrocitele sint incubate cu inhibitori de glicoliza anaeroba (NaFl), apar modificari similare. Eritrocitele mai au proprietatea de a se dispune in fisicuri, agregarea eritrocitara fiind numita si **simpexa hematiilor**, fenomen reversibil, ce consta in circulatia hematiilor sub forma de trenuri, rulouri. Aceasta proprietate depinde de nr.hematiilor si de macromoleculele plasmaticice, precum albumine, globuline, fibrinogen, dextransi. Lungimea rulourilor de hematii influenteaza **viteza de sedimentare a hematiilor (VSH)**. Rezistenta globulara a hematiilor la agresiuni mecanice, chimice, osmotice este cercetata prin rezistenta la hemoliza, hematiile fiind expuse progresiv la medii tot mai hipotone. VSH exploreaza stabilitatea in plasma a hematiilor.