



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ



ΟΦΘΑΛΜΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

Διευθύντρια: Ευαγγελή Τσιρώνη-Μαλίζου

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΚΥΗΣΗ ΚΑΙ ΜΙΚΡΟΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑ ΣΤΟΝ ΟΦΘΑΛΜΟ

Σταματία Π. Μόκα

Αναισθησιολόγος

ΥΠΟΒΛΗΘΗΚΕ ΣΤΟ ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΤΗΣ ΣΧΟΛΗΣ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΟΥ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΛΑΡΙΣΑ 2022

© 2022 ΣΤΑΜΑΤΙΑ ΜΟΚΑ

Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από το Τμήμα Ιατρικής της Σχολής Επιστημών Υγείας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας δεν υποδηλώνει αποδοχή των απόψεων του συγγραφέα (Ν. 5343/32 αρ. 202 παρ. 2).

Εγκρίθηκε από τα Μέλη της Επταμελούς Εξεταστικής Επιτροπής (2^η/26-10-2022 ΓΣ):

- | | |
|---|---|
| 1^{ος} Εξεταστής
(Επιβλέπουσα) | Ευαγγελή Τσιρώνη-Μαλίζου
Καθηγήτρια Οφθαλμολογίας-Νευροοφθαλμολογίας,
Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας |
| 2^{ος} Εξεταστής | Ιωάννης Μεσσήνης
Ομότιμος Καθηγητής Μαιευτικής-Γυναικολογίας
Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας |
| 3^{ος} Εξεταστής | Αντώνιος Γκαράς
Επίκουρος Καθηγητής Μαιευτικής-Γυναικολογίας
Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας |
| 4^{ος} Εξεταστής | Αλέξανδρος Δαπόντε
Καθηγητής Μαιευτικής-Γυναικολογίας
Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας |
| 5^{ος} Εξεταστής | Κωνσταντίνος Νταφόπουλος
Καθηγητής Μαιευτικής-Γυναικολογίας
Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας |
| 6^{ος} Εξεταστής | Σοφία Ανδρούδη
Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Οφθαλμολογίας
Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας |
| 7^{ος} Εξεταστής | Αριστοτέλης Κουτσιαρής
Επίκουρος Καθηγητής Πληροφορικής-Τεχνολογίας
Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας |

... στον επίγειο άγγελό μου, Χριστίνα

Ευχαριστίες

Θα ήθελα να ευχαριστήσω, καταρχήν, την Καθηγήτρια Οφθαλμολογίας-Νευροοφθαλμολογίας κυρία Τσιρώνη – Μαλίζου Ευαγγελή, επιβλέπουσα της διδακτορικής μου διατριβής, διότι όλα αυτά τα χρόνια υπήρξε σημαντική αρωγός στην προσπάθειά μου. Από την πρώτη στιγμή έδειξε εμπιστοσύνη στο πρόσωπό μου και παρόλες τις δυσκολίες που αντιμετώπισα δεν έπαψε στιγμή να πιστεύει στις δυνατότητές μου και να με στηρίζει, τόσο επιστημονικά όσο και ηθικά, μέχρι τέλους. Επίσης, θα ήθελα να εκφράσω την ευγνωμοσύνη μου στον Επίκουρο Καθηγητή Πληροφορικής – Τεχνολογίας, με έμφαση στις μικροαγγειακές ροές, κύριο Αριστοτέλη Κουτσιαρή. Δίχως την πολύτιμη συμβολή του δεν θα ήταν εφικτό να ολοκληρωθεί η συγκεκριμένη διατριβή, καθώς το τεχνικό σκέλος της μελέτης ουσιαστικά αποτελεί πεδίο μελέτης και έρευνας του ιδίου.

Θα ήθελα να εκφράσω την ευγνωμοσύνη μου και στα υπόλοιπα μέλη της τριμελούς επιτροπής, στον Ομότιμο Καθηγητή Μαιευτικής-Γυναικολογίας κύριο Ιωάννη Μεσσήνη και στον Επίκουρο Καθηγητή Μαιευτικής-Γυναικολογίας κύριο Αντώνιο Γκαρά, για τη βοήθεια και την καθοδήγηση σε όλα τα στάδια εκπόνησης της διδακτορικής μου διατριβής. Επίσης, ευχαριστώ όλους τους Καθηγητές και Ιατρούς της Μαιευτικής-Γυναικολογικής Κλινικής, καθώς και τους Ιατρούς της Οφθαλμολογικής Κλινικής του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας για την άψογη συνεργασία, κατά τη διάρκεια συγκέντρωσης του υλικού της μελέτης.

Θα ήταν παράλειψή μου να μην ευχαριστήσω τις έγκυες γυναίκες που συμμετείχαν εθελοντικά στην έρευνα μου, λαμβάνοντας ιδιαίτερα υπόψη την υψηλή συναισθηματική φόρτιση και τους πιθανούς φόβους που διέπουν την περίοδο της κύησης, καθώς και τις γυναίκες που συμμετείχαν εθελοντικά στην ομάδα ελέγχου.

Τέλος, ευχαριστώ την κυρία Αικατερίνη Σατήρα για την πολύτιμη βοήθεια στη γραμματειακή διεκπεραίωση της διατριβής μου και την οικογένεια μου για την αμέριστη στήριξη και κατανόηση.

Σταματία Μόκα

ΣΥΝΤΟΜΟ ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

ΣΤΑΜΑΤΙΑ ΜΟΚΑ

Διεύθυνση κατοικίας: *****

Τηλέφωνα επικοινωνίας: *****

E-mail: *****

Ημερομηνία γέννησης: *****

Αφαίρεση προσωπικών δεδομένων
(Υπηρεσία Βιβλιοθήκης & Πληροφόρησης
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας)

ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ – ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ

- 2020 – σήμερα Ειδικός Αναισθησιολόγος στον Ιδιωτικό Τομέα Υγείας.
- 2018 – σήμερα Φοιτήτρια Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών με τίτλο: «Αλγολογία, Αντιμετώπιση του Πόνου, Διάγνωση και Θεραπεία, Φαρμακευτικές, Παρεμβατικές και άλλες Τεχνικές».
- 2010 – σήμερα Υποψήφια διδάκτωρ Πανεπιστημίου Θεσσαλίας με τίτλο Διατριβής: « Κύηση και μικροκυκλοφορία στον οφθαλμό ».
- 2021 Διπλωματούχος Ιατρός εφαρμογής Ιατρικού Βελονισμού από την Ιατρική Εταιρεία Βελονισμού Ελλάδος, υπό την αιγίδα του Διεθνούς Συμβουλίου Ιατρικού Βελονισμού (ICMART).
- 2014 – 2020 Ειδικευόμενη Ιατρός στην Αναισθησιολογική Κλινική του Γενικού Νοσοκομείου Λάρισας.
- 2012 Ιατρός Υπηρεσίας Υπαίθρου στο Π.Ι. Καλαμακίου του κέντρου Υγείας Αγιάς.
- 2009 – 2014 Ιατρός στο κέντρο Αποθεραπείας και Αποκατάστασης « ANIMUS », Λάρισα.
- 2002 – 2008 Πτυχίο Σχολής Επιστημών Υγείας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Βαθμός πτυχίου: 8,12 / 100.
- 1999 – 2002 Ενιαίο Λύκειο Καλαμπάκας, Βαθμός απολυτηρίου: 19,2 / 10.

ΣΥΝΕΧΗΣ ΕΠΙΜΟΡΦΩΣΗ

- 2017 Παρακολούθηση 10^{ου} κύκλου ετησίων εφαρμοσμένων Σεμιναρίων Περιφερειακής Ανασθησιολογίας ESRA HELLAS.
- 2015 ALS provider course, European Resuscitation Council, Larissa
- 2012 Σεμινάριο: Εξειδικευμένη Υποστήριξη της Ζωής (Advanced Cardiac Life Support, eACLS), Ελληνική Εταιρεία Καρδιοαναπνευστικής Αναζωογόνησης (ΕΕΚΑΑ), Αθήνα.

ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ

- **Stamatina Moka**, Aristotle G. Koutsiaris, Antonios Garas, Ioannis Messinis, Sophia V. Tachmitzi, Athanasios Giannoukas, Evangelia E. Tsironi. Blood flow velocity comparison in the eye capillaries and postcapillary venules between normal pregnant and non-pregnant women. Volume 127, January 2020, 103926.
- Papaioannou AI, Kastanis A, Malli F, Zakynthinos E, Minas M, Mpakarozzi M, **Moka S**, Zintzaras E, Gourgoulisianis KI, Daniil Z, "Predicting short-term mortality in patients with pulmonary embolism: a simple model," Am J Med Sci. 2013, 345(6):462-9.
- Dailiana H Z, Kotsaki D, Varitimidis S, **Moka S**, Bakarozzi M, Oikonomou K, Malizos N K, "Injection injuries: seemingly minor injuries with major consequences", Hippokratia 2008, 12(1):33-36.

ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ ΣΕ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

- **Moka S.**, Koutsiaris A. G., Garas A., Messinis I., Tsironi E. Conjunctiva : a window to microcirculation. Is blood flow velocity different between 3d trimester pregnant and non-pregnant women? Προφορική ανακοίνωση στο 52^ο Πανελλήνιο Οφθαλμολογικό Συνέδριο, Αθήνα, 6-9 Ιουνίου, 2019.
- Δημάκη Παρασκευή, Παναγιωτίδης Αναστάσιος, Βαΐτση Αθανασία, **Μόκα Σταματία**, Μπόγκα Φρειδερίκη. Επίμονος σοβαρός βρογχόσπασμος ως η μόνη κλινική εκδήλωση αναφυλαξίας στο ροκουρόνιο, παρουσίαση περιστατικού. Προφορική ανακοίνωση στο 23^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ανασθησιολογίας, Πάτρα, 16-18 Μαΐου 2019.

- **Stamatia Moka** and Aristotle Koutsiaris, “Comparing blood flow velocity in the microcirculation of pregnant and non-pregnant women”, αναρτημένη ανακοίνωση στο 5^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Βιοϊατρικής Τεχνολογίας, Αθήνα, 4-6 Απριλίου 2013.
- Α.Ι. Παπαϊωάννου, Ζ. Δανιήλ, Φ. Μάλλη, Μ. Μπακαρόζη, **Μ. Μόκα**, Κ.Ι. Γουργουλιάνης, « Αναδρομική μελέτη των κλινικών και εργαστηριακών χαρακτηριστικών ασθενών με πνευμονική εμβολή: συσχέτιση με την έκβαση της νόσου». Πνευμονολογική Κλινική Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Πανελλήνιο Συνέδριο Πνευμονολογίας, Αθήνα, 6-9 Δεκεμβρίου, 2007.
- Μπακαρόζη Μ, **Μόκα Σ**, Δανιήλ Ζ, Παπαϊωάννου Α, Γουργουλιάνης Κ, « Πνευμονική εμβολή: κλινική εικόνα, διάγνωση, αντιμετώπιση », Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, 13^ο Επιστημονικό Συνέδριο Φοιτητών Ιατρικής Ελλάδος και 1^ο Διεθνές Forum Φοιτητών Ιατρικής και Νέων Ιατρών Ελλάδος, Επιστημονική εταιρεία Φοιτητών Ιατρικής Ελλάδος, Αθήνα, 20-22 Απριλίου, 2007.
- **Μόκα Σ**, Μπακαρόζη Μ, Βογιατζάκης Ν, Τσιρώνη Ε, Καραμπάτσας Κ, Χατζούλης Δ, « Τοξική κερατίτιδα από κατάχρηση τοπικών αναισθητικών», , Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Πανεπιστημιακή Οφθαλμολογική Κλινική, 13^ο Επιστημονικό Συνέδριο Φοιτητών Ιατρικής Ελλάδος και 1^ο Διεθνές Forum Φοιτητών Ιατρικής και Νέων Ιατρών Ελλάδος, Επιστημονική εταιρεία Φοιτητών Ιατρικής Ελλάδος, Αθήνα, 20-22 Απριλίου, 2007.
- **Μόκα Σ**, Μπακαρόζη Μ, Οικονόμου Κ, Μαλίζος ΚΝ ,« Τραυματισμοί άνω άκρου από έγχυση τοξικών ουσιών υπό πίεση (injection injuries) », Ορθοπαιδική Κλινική Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, 12^ο Επιστημονικό Συνέδριο Φοιτητών Ιατρικής Ελλάδος, Επιστημονική Εταιρεία Φοιτητών Ιατρικής Ελλάδος, Λάρισα, 5-7 Μαΐου, 2006.

ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΕΡΓΟ

- Συμμετοχή στο εκπαιδευτικό πρόγραμμα της Αναισθησιολογικής Κλινικής του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, κατά τα ακαδημαϊκά έτη 2016-17 και 2017-18.

- Εκπαιδευτρια στο ταχύρρυθμο τμήμα του ΙΕΚ ΕΚΑΒ Λάρισας τα έτη 2011 και 2012.

ΞΕΝΕΣ ΓΛΩΣΣΕΣ

Αγγλικά Άριστο επίπεδο, πτυχίο: Certificate of Proficiency in English, University of Michigan.

ΓΕΝΙΚΑ ΕΝΔΙΑΦΕΡΟΝΤΑ

- Γνώση χρήσης Η/Υ: «Windows, Microsoft Office, Internet, ηλεκτρονικό ταχυδρομείο».
- Αγιογραφία.

«ΚΥΗΣΗ ΚΑΙ ΜΙΚΡΟΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑ ΣΤΟΝ ΟΦΘΑΛΜΟ»

ΣΤΑΜΑΤΙΑ Π. ΜΟΚΑ

Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Τμήμα Ιατρικής, 2022

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

1. **Ευαγγελή Τσιρώνη-Μαλίζου** Καθηγήτρια Οφθαλμολογίας –
Νευρο-οφθαλμολογίας Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
(Επιβλέπουσα)
2. **Ιωάννης Μεσσήνης** Ομότιμος Καθηγητής Μαιευτικής-
Γυναικολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
3. **Αντώνιος Γκαράς** Επίκουρος Καθηγητής Μαιευτικής-
Γυναικολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Επιστημονική δημοσίευση από την παρούσα διδακτορική διατριβή

Blood flow velocity comparison in the eye capillaries and postcapillary venules
between normal pregnant and non-pregnant women

Microvascular Research, Volume 127, January 2020, 103926

<https://doi.org/10.1016/j.mvr.2019.103926>

Περιεχόμενα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ	14
1. ABSTRACT	15
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	16
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1	17
1.1 Πρόλογος – Ιστορική αναδρομή.....	17
1.2 Εισαγωγή	20
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2	21
2.1 Στοιχεία ανατομίας κυκλοφορικού συστήματος	21
2.2 Στοιχεία αιμοδυναμικής – αιμορρολογίας.....	23
2.2.1 Φυσικές ιδιότητες των αγγείων	24
2.2.2 Στοιχεία αιμορρολογίας	27
2.2.2.1 Ιξώδες ολικού αίματος (Whole Blood Viscosity)	28
2.2.2.2 Ιξώδες πλάσματος (Plasma Viscosity, ρ_v)	31
2.2.2.3 Συναθροισμότητα ερυθροκυττάρων.....	31
2.2.3 Αιμοδυναμικές παράμετροι	32
2.3 Μικροκυκλοφορία : ορισμός.....	38
2.4 Φυσιολογία της μικροκυκλοφορίας.....	39
2.5 Μέθοδοι εκτίμησης της μικροκυκλοφορίας (monitoring).....	41
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3	45
3.1 Αιμοδυναμικές μεταβολές στην κύηση	45
3.1.2 Ενδοτικότητα αγγείων	46
3.2 Αιμορρολογικές μεταβολές στην κύηση	47
3.2.1 Συναθροισμότητα ερυθροκυττάρων.....	47
3.2.2 Ιξώδες ολικού αίματος (ρ_v)	48
3.2.3 Ιξώδες πλάσματος (ρ_v)	48
3.3 Επίδραση κύησης στη μικροκυκλοφορία.....	50
3.4 Οπτικό σύστημα και μεταβολές στην κύηση	53
3.4.1 Ανατομία οφθαλμού	53
3.4.2 Αγγείωση οφθαλμού	56
3.4.3 Αναστρέψιμες οφθαλμικές μεταβολές.....	58

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	61
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4	62
4.1 Εισαγωγή	62
4.2 Σκοπός	65
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5	66
5.1 Μεθοδολογία έρευνας και πληθυσμός	66
5.2 Πειραματικό μοντέλο καταγραφής.....	66
5.3 Υλικό	68
5.4 Πρωτόκολλο λήψης εικόνων.....	69
5.5 Υπολογισμός διαμέτρου αγγείων και αξονικής ταχύτητας.....	72
5.6 Αιματική ροή (Q)	73
5.7 Στατιστική ανάλυση.....	73
Στατιστικές επισημάνσεις	74
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6	75
Αποτελέσματα	75
6.1 Βασικά χαρακτηριστικά.....	75
6.2 Επίδραση κύησης στην αξονική ταχύτητα (V_{ax}) και στην αιματική ροή (Q).....	76
6.2.1 Τιμές αποκοπής διαμέτρου: 9 και 14 μm	78
6.2.2 Τιμές αποκοπής διαμέτρου: 8,8 και 12,4 μm	83
6.2.3 Τιμές αποκοπής διαμέτρου: 8,8 και 13 μm	83
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7	84
7.1 Συζήτηση.....	84
7.2 Δυσκολίες – περιορισμοί	86
Βιβλιογραφία.....	88

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή – Ιστορικό: Δεν υπάρχει ομοφωνία σε ποιο βαθμό και σε ποιας διαμέτρου αγγεία μεταβάλλεται η ταχύτητα ροής των ερυθροκυττάρων στη μικροκυκλοφορία, κατά τη διάρκεια της φυσιολογικής κύησης.

Μεθοδολογία: : Ένα μη επεμβατικό σύστημα βιομικροσκόπησης μέσω ψηφιακής κάμερας προσαρτημένης σε σχισμοειδή λυχνία, χρησιμοποιήθηκε, για τη μέτρηση της αξονικής ταχύτητας αίματος (V_{ax}) και της διαμέτρου (D) στη μικροκυκλοφορία του επιπεφυκότα 28 φυσιολογικών μη εγκύων (Ομάδα ελέγχου), 17 γυναικών στο πρώτο εξάμηνο της φυσιολογικής τους εγκυμοσύνης (Ομάδα 1) και 16 γυναικών στο τρίτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης τους (Ομάδα 2). Η ροή όγκου αίματος (Q) υπολογίστηκε από τις V_{ax} και D . Τα μικροαγγεία ταξινομήθηκαν ως "τριχοειδή" (CAP) με $D < 9 \mu m$, "μετατριχοειδή φλεβίδια μεγέθους 1" (PC1) με $9 \leq D < 14 \mu m$ και "μετατριχοειδή φλεβίδια μεγέθους 2" (PC2) με $14 \leq D \leq 24 \mu m$.

Αποτελέσματα: Οι ομάδες γυναικών δεν διέφεραν σημαντικά ως προς την ηλικία, τη διαστολική και συστολική πίεση και τη διάμετρο κάθε τάξης μεγέθους αγγείου. Λαμβάνοντας ως βάση τη V_{ax} των $0,51 \text{ mm/s}$ στα τριχοειδή της Ομάδας Ελέγχου, υπήρξε μια στατιστικά σημαντική αύξηση ($p < 0,001$) σε $0,74 \text{ mm/s}$ (45%) στην Ομάδα 1 και σε $0,95 \text{ mm/s}$ (86%) στην Ομάδα 2. Αυτή η σημαντική αύξηση V_{ax} στα τριχοειδή αγγεία (CAP) ήταν ένα σταθερό εύρημα ανεξάρτητα από την τιμή αποκοπής της διαμέτρου του αγγείου για τη διάκριση της κλάσης ταξινόμησης σε CAP ή PC1. Δεν υπήρχε στατιστική διαφορά στη V_{ax} μεταξύ των ομάδων στα μετατριχοειδή φλεβίδια μεγέθους 2 (PC2). Τα στατιστικά συμπεράσματα για τις ροές όγκου αίματος ήταν παρόμοια με τις ταχύτητες.

Συμπεράσματα: Η φυσιολογική κύηση αυξάνει σημαντικά την αξονική ταχύτητα αίματος (V_{ax}) στα τριχοειδή αγγεία (CAP) με διάμετρο $< 9 \mu m$.

1. ABSTRACT

Background: There is no consensus on how much and at what diameters the blood flow velocity changes in the female microcirculation during normal pregnancy.

Methods: A non-contact, digital slit lamp biomicroscopy system was used to measure axial blood velocity (V_{ax}) and diameter (D) in the conjunctival microcirculation of 28 normal non-pregnant (Control Group), 17 women in the first semester of their normal pregnancy (Group 1) and 16 women in the third trimester of their normal pregnancy (Group 2). Blood volume flow (Q) was estimated from V_{ax} and D . Microvessels were classified as “capillaries” (CAP) with $D < 9 \mu\text{m}$, “postcapillary venules of size 1” (PC1) with $9 \leq D < 14 \mu\text{m}$ and “postcapillary venules of size 2” (PC2) with $14 \leq D \leq 24 \mu\text{m}$.

Results: The women groups did not differ significantly in age, diastolic and systolic pressure and diameter of each size. Taking as baseline the capillary V_{ax} of 0,51 mm/s of the Control Group, there was a statistically significant ($p < 0,001$) increase to 0,74 mm/s (45%) in Group 1 and to 0,95 mm/s (86%) in Group 2. This significant V_{ax} increase in capillaries (CAP) was a consistent finding irrespective of the exact vessel size cut-off value for discriminating CAP from PC1. There was no statistical difference in V_{ax} among groups at postcapillary venules of size 2 (PC2). Statistical conclusions for blood volume flows were similar to velocities.

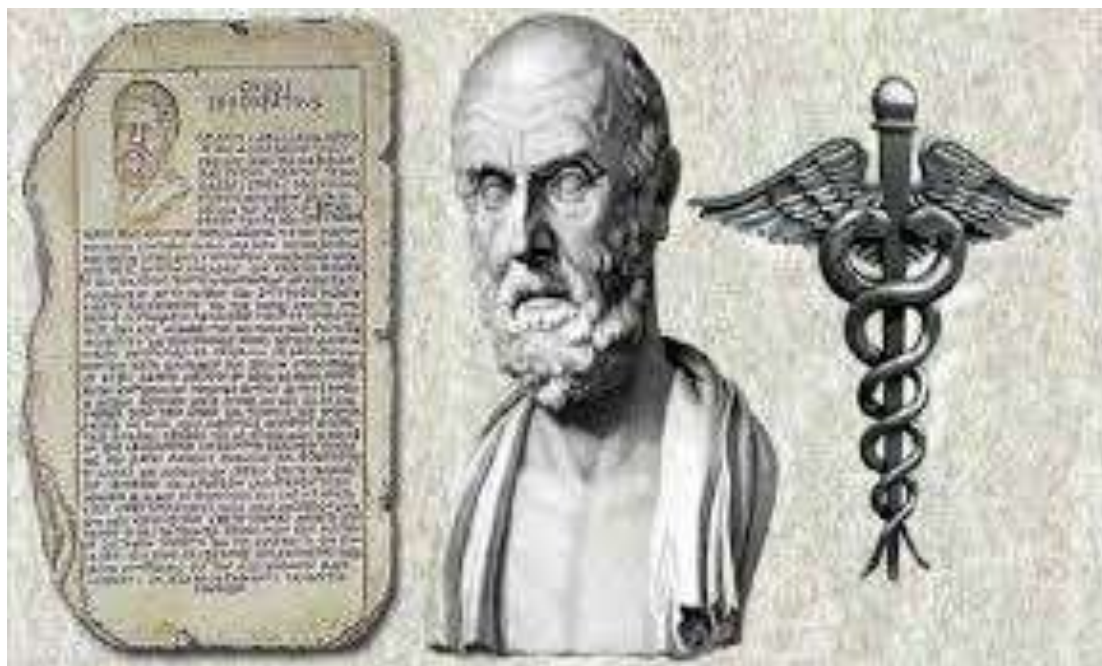
Conclusions: Normal pregnancy increases significantly axial blood velocity (V_{ax}) in capillaries (CAP) with diameter $< 9 \mu\text{m}$.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

1.1 Πρόλογος – Ιστορική αναδρομή

Η ελληνική Ιατρική αναπτύχθηκε έχοντας ως βάση τη Φιλοσοφία. Ο Ιπποκράτης, ο πατέρας της Ιατρικής, που γεννήθηκε στην Κω περίπου το 460 π.Χ., ήταν ο πρώτος που ξεχώρισε την Ιατρική, από τη θρησκεία και τη μαγεία, και τη στήριξε στη λογική και στην παρατήρηση, θέτοντας έτσι τα θεμέλια της σύγχρονης ιατρικής έρευνας και επιστήμης. Παρόλο που, η έλλειψη γνώσεων ανατομίας και φυσιολογίας αποτελούσαν το αδύναμο σημείο της ιπποκρατικής διδασκαλίας, η θεωρία του περί ύπαρξης τεσσάρων χυμών στο σώμα, η ισορροπία των οποίων προήγαγε την υγεία, εξακολουθούσε να θεωρείται ισχύουσα μέχρι και το πρώτο ήμισυ του 19^{ου} αιώνα.



Πηγή:

<https://www.diodos.gr/%CE%B1%CF%81%CF%87%CE%B1%CE%AF%CE%B1-%CE%B5%CE%BB%CE%BB%CE%AC%CE%B4%CE%B1/%CE%B5%CF%80%CE%B9%CF%83%CF%84%CE%AE%CE%BC%CE%BF%CE%>

Δεδομένου ότι οι φυσικές επιστήμες έδειχναν να ακμάζουν το 17^ο αιώνα, γνωστός ως ο χρυσός αιώνας των επιστημών, παρόλα ταύτα η Ιατρική ήταν εγκλωβισμένη στις μεσαιωνικές αντιλήψεις και στα δόγματα του παρελθόντος. Η ανάπτυξη της ιατρικής φυσικής και της ιατρικής χημείας όμως από τους Καρτέσιο, Γαλιλαίο, Sanctorius και Gian Alfonso Borelli, κατά τα μέσα του 17^{ου} αιώνα, έδωσαν ώθηση στην απελευθέρωση της ιατρικής σκέψης και στην αλματώδη πορεία της ιατρικής έρευνας. Παράλληλα, την ίδια περίπου εποχή ξεκίνησε και η επινόηση ποικίλων οργάνων που είχαν σαν σκοπό τη μέτρηση των ζωτικών λειτουργιών όπως ήταν το θερμόμετρο, συμβάλλοντας μ' αυτόν τον τρόπο στην ανάπτυξη της ιατρικής έρευνας.



Πηγή: https://en.wikipedia.org/wiki/William_Harvey#/media/File:William_Harvey_2.jpg

https://www.researchgate.net/figure/Figura-1-Primera-monografia-de-William-Harvey-Exercitatio-anatomica-de-motu-cordis-et_fig1_270342975

Ο William Harvey, ένας από τους μαθητές του Γαλιλαίου, μελέτησε διεξοδικά το αγγειακό σύστημα και απέδειξε ότι η ροή του αίματος ήταν συνεχής και πάντοτε προς τη μία κατεύθυνση. Στο έργο του με τίτλο "Exercitatio anatomica de motu cordis et sanguinis in animalibus" περιέγραψε πως το αρτηριακό αίμα έρρεε από την αριστερή κοιλία της καρδιάς προς την αορτή και κατανεμόταν μέσω αυτού του

αγγείου σε όλα τα μέρη του σώματος. Μόλις καθίστατο φλεβικό, το αίμα μεταφερόταν διαμέσου των φλεβών στο δεξιό κόλπο από όπου διοχετεύονταν στη δεξιά κοιλία. Η δεξιά κοιλία προωθούσε το φλεβικό αίμα προς την πνευμονική αρτηρία και από αυτήν προς τους πνεύμονες όπου μετατρεπόταν σε αρτηριακό. Συνεπώς, θα μπορούσε να ειπωθεί πως ο Harvey είναι ο θεμελιωτής της μακροκυκλοφορίας όπως τη γνωρίζουμε σήμερα. Το μόνο που έλειπε από το έργο του ήταν η απόδειξη της ύπαρξης των τριχοειδών. Την ύπαρξη των τριχοειδών έφερε στο φως, λίγο μετά το θάνατο του Harvey, το 1661, ο Malpighi. Ο Malpighi είναι γνωστός ως ο θεμελιωτής της μικροσκοπικής ανατομικής των ζώντων ιστών και είναι ο πρώτος άνθρωπος που είδε τα ερυθροκύτταρα του αίματος. Περιέγραψε ότι το αίμα έρρεε διαμέσου κολπωδών αγγείων, η πορεία των οποίων είναι τέτοια καθώς εκφύονται στη μία μεριά από αρτηρία, ώστε δεν ακολουθούν ευθεία γραμμή, αλλά φαίνεται να σχηματίζουν ένα πλέγμα που συνδέει την αρτηρία με τη φλέβα. Περιέγραψε δηλαδή τη μορφολογία της μικροκυκλοφορίας όπως είναι γνωστή ακόμη και σήμερα.

Προς το τέλος του 17^{ου} αιώνα ο van Leeuwenhoek, ένας ολλανδός υφασματέμπορος, αυτοδίδακτος μικροσκοπιστής με ευφυΐα και απέραντη περιέργεια κατασκεύασε πάνω από τετρακόσια μικροσκόπια. Βελτιώνοντάς τα συνεχώς και επιτυγχάνοντας μεγεθύνσεις μέχρι και διακόσιες φορές, ήταν ο πρώτος που έκανε εκτιμήσεις για την ταχύτητα με την οποία κινούνται τα ερυθροκύτταρα στο δίκτυο της μικροκυκλοφορίας.



Πηγή: Ιστορία της Ιατρικής

Σήμερα, σχεδόν τετρακόσια χρόνια μετά, ο κόσμος της μικροκυκλοφορίας εξακολουθεί να γοητεύει τους επιστήμονες και να αποτελεί πεδίο έρευνας καθώς ακόμη δεν έχει αποκαλύψει όλα του τα μυστικά. Ωστόσο, η δυσκολία των μελετών έγκειται στο γεγονός ότι, το σύστημα της μικροκυκλοφορίας, δεν είναι εύκολα προσβάσιμο για απευθείας μελέτη, καθώς δεν έχουν αναπτυχθεί ακόμα μη επεμβατικές τεχνολογίες. Επομένως, για αυτόν ακριβώς τον λόγο η παρούσα μελέτη, στηριζόμενη σε ένα πειραματικό μοντέλο παρατήρησης του δικτύου των αγγείων της μικροκυκλοφορίας του οφθαλμικού επιπεφυκότα, ευελπιστεί να προσθέσει ένα μικρό λιθαράκι στην κατανόηση των μηχανισμών της και στην προαγωγή ανάπτυξης νέων τεχνολογιών που θα βοηθήσουν μακροπρόθεσμα στην πρόληψη νοσημάτων.

1.2 Εισαγωγή

Αρχικά, αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι, το καρδιαγγειακό σύστημα αποτελείται από ένα πολύπλοκο δίκτυο διακλαδιζόμενων σωλήνων, τα αγγεία, μία αντλία, την καρδιά και ένα «υγρό» που ρέει ακατάπαυστα εντός αυτού του συστήματος, το αίμα. Κατά τη ροή του αίματος σημειώνονται δύο βασικοί σταθμοί, τα όργανα στο σύνολο τους και οι πνεύμονες. Η κυκλοφορία του αίματος από την καρδιά στα όργανα και αντίστροφα αποτελεί τη συστηματική ή μεγάλη κυκλοφορία. Ειδικότερα, η συστηματική κυκλοφορία είναι ένα σύστημα υψηλών πιέσεων, που στοχεύει στην κατανομή του αίματος στους ιστούς προκειμένου αυτό να επιτελέσει τις λειτουργίες του (μεταφορά οξυγόνου, βιοδραστικών ουσιών και θρεπτικών συστατικών προς τους ιστούς και μεταφορά διοξειδίου του άνθρακα και μεταβολικών αποβλήτων, από τους ιστούς). Από την άλλη, η πνευμονική ή μικρή κυκλοφορία είναι ένα σύστημα χαμηλών πιέσεων που οδηγεί το αίμα, το οποίο έχει επιστρέψει στην καρδιά από την περιφέρεια, στους πνεύμονες για να οξυγονωθεί και να αποβάλει το διοξείδιο του άνθρακα.

Το οξυγόνο για όλα τα αερόβια όντα, μεταξύ των οποίων και ο άνθρωπος είναι απαραίτητο για την επιβίωση. Συγκεκριμένα, αποτελεί τη βασική μονάδα για την παραγωγή ενέργειας στα μιτοχόνδρια, ώστε κάθε κύτταρο να είναι σε θέση να

επιτελεί τις εξειδικευμένες λειτουργίες του. Η απόδοση του οξυγόνου στους ιστούς είναι εφικτή μόνο με την αιματική ροή σε επίπεδο μικροκυκλοφορίας και η επαρκής αιματική ροή είναι ζωτικής σημασίας όπως ήδη έχει περιγράψει από το 1968 ο Prys-Roberts [1]. Το αίμα δεν είναι ένα απλό υγρό, αλλά αποτελείται από πολλαπλά σωματίδια και κύτταρα (έμμορφα στοιχεία), τα οποία αλληλεπιδρούν και επιδρούν με τη σειρά τους στη ροή του προδίδοντας συγκεκριμένες ρεολογικές ιδιότητες.

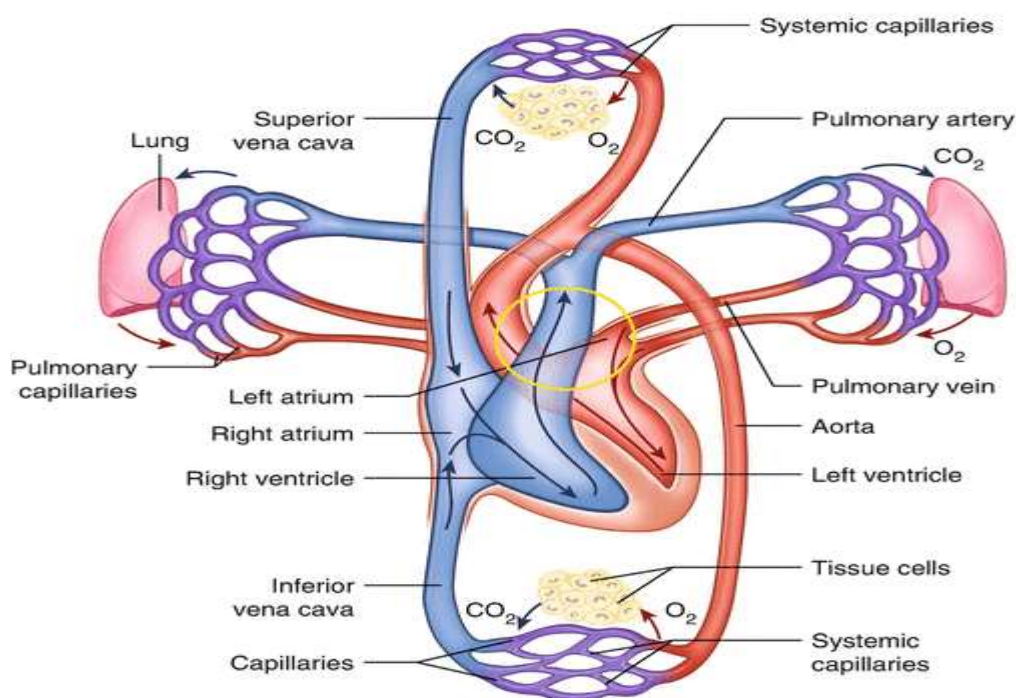
Η διάκριση επομένως σε μεγάλη και μικρή κυκλοφορία είναι εντελώς σχηματική. Λειτουργικά οι δύο βασικές διεργασίες του καρδιαγγειακού λαμβάνουν χώρα ταυτόχρονα υπό το ρυθμό που δίνει η καρδιακή αντλία, με τελικό στόχο την παροχή οξυγόνου στους ιστούς. Η σωστή λειτουργία του καρδιαγγειακού συστήματος ελέγχεται από πληθώρα παραμέτρων που αφορούν είτε στο σύστημα της κυκλοφορίας του και ονομάζονται αιμοδυναμικές, είτε στις ιδιότητες του ίδιου του αίματος οπότε ονομάζονται αιμορεολογικές. Όλες αυτές οι παράμετροι είναι σημαντικές διότι παρέχουν έμμεσα πληροφορίες για τη ροή αίματος στους ιστούς, μέσω της μικροκυκλοφορίας. Πολλάκις, όμως στην καθημερινή κλινική πράξη, η βελτίωση των αιμοδυναμικών παραμέτρων της μακροκυκλοφορίας, σε περίπτωση παθολογικών καταστάσεων, δε συνεπάγεται αυτόματα και βελτίωση της μικροκυκλοφορίας. Η μικροκυκλοφορία ελέγχεται από πολλαπλά ορμονικά, νευρικά, βιοχημικά και τοπικά αγγειακά συστήματα, τα οποία όταν δυσλειτουργούν χάνεται η συνοχή μεταξύ μικρο- και μακροκυκλοφορίας. Το monitoring επομένως της μικροκυκλοφορίας δεν είναι απλά αναγκαίο, αλλά επιβεβλημένο.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

2.1 Στοιχεία ανατομίας κυκλοφορικού συστήματος

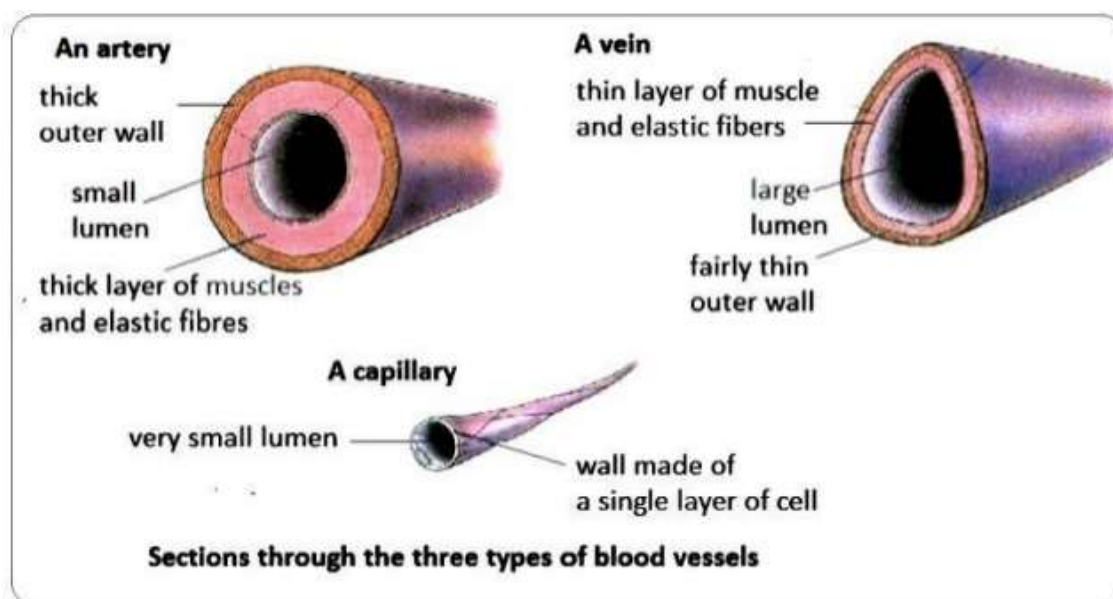
Το κυκλοφορικό σύστημα διακρίνεται σε αιμοφόρο και λεμφικό σύστημα. Το μεν λεμφικό σύστημα αποτελείμένο από τα λεμφαγγεία και τους λεμφαδένες απάγει την περίσσεια του διάμεσου υγρού από τους ιστούς και το μεταφέρει εντός

της κυκλοφορίας του αίματος. Το δε αιμοφόρο σύστημα περιλαμβάνει τα αιμοφόρα αγγεία και την καρδιά. Αυτό, αποτελείται από δύο κατηγορίες αγγείων, τις αρτηρίες και τις φλέβες με χαρακτηριστικές ιδιότητες τόσο δομικές όσο και λειτουργικές. Οι αρτηρίες απάγουν το αίμα από την καρδιά και αποτελούν σύστημα κατανομής του αίματος στους ιστούς, αντιθέτως, οι φλέβες προσάγουν το αίμα στην καρδιά, αποτελώντας έτσι σύστημα συλλογής του αίματος από την περιφέρεια. Οι αρτηρίες και οι φλέβες συνάπτονται σε ένα δίκτυο μικροσκοπικών αγγείων, στα τριχοειδή, τα οποία αποτελούν σύστημα διάχυσης και διήθησης ουσιών. Η αορτή είναι ένα μεγάλο αγγείο, το οποίο εκφύεται από την αριστερή κοιλία της καρδιάς και διακλαδίζεται σε όλο και μικρότερης διαμέτρου αρτηρίες ελαστικές, μυικές και αρτηρίδια κατανέμοντας το αίμα σε όλους τους ιστούς. Από τα τριχοειδή το αίμα μεταφέρεται μέσω των φλεβιδίων σε όλο και μεγαλύτερης διαμέτρου αγγεία, τις φλέβες, στο δεξιό κόλπο και από εκεί στη δεξιά κοιλία, προκειμένου να διοχετευθεί εν συνεχεία μέσω της πνευμονικής αρτηρίας στους πνεύμονες, στο δίκτυο της πνευμονικής κυκλοφορίας. Στην εικόνα 1 απεικονίζεται σχηματικά η ανατομία του καρδιαγγειακού ή κυκλοφορικού συστήματος.



Εικόνα 1: Anatomical Principles of the Circulatory System

Κάθε αγγείο αποτελείται από έσω, μέσο και έξω χιτώνα. Οι αρτηρίες έχουν παχύτερο μέσο χιτώνα, μεγαλύτερη ελαστικότητα, στενότερο αυλό και παρουσιάζουν σφυγμική εναλλαγή του εύρους τους σύμφωνα με την καρδιακή συχνότητα. Οι φλέβες έχουν λεπτότερο τοίχωμα, λεπτό μέσο χιτώνα, λιγότερο ελαστικό από τις αρτηρίες, μεγαλύτερο αυλό και λειτουργούν κυρίως σαν δεξαμενές αίματος. Φέρουν επίσης βαλβίδες, μηνοειδείς πτυχές, οι οποίες αποτρέπουν την παλινδρόμηση του αίματος σε πορεία αντίθετη προς την καρδιά. Τα τριχοειδή αγγεία που έχουν πολύ μικρή διάμετρο, περίπου 10 μm, αποτελούνται από μονήρη στιβάδα ενδοθηλιακών κυττάρων περιβαλλόμενα από βασική μεμβράνη επιτρέποντας έτσι τη διέλευση ενός μόνο στίχου ερυθροκυττάρων [2]. Στην εικόνα 2 συνοψίζονται οι ανατομικές διαφορές των αγγείων.



Εικόνα 2: Sections through the three types of blood vessels

Πηγή: <https://www.slideshare.net/Sri911/structure-and-function-of-arteries-and-veins>

2.2 Στοιχεία αιμοδυναμικής – αιμορρολογίας

Τα αγγεία, όπως έχει προαναφερθεί, αποτελούν σωλήνες που συνεχώς διακλαδίζονται καθώς διανέμονται στο ανθρώπινο σώμα. Ανάλογα με το βαθμό

διακλάδωσης παρουσιάζουν και διαφορετικές φυσικές ιδιότητες. Η κίνηση του αίματος εντός του αγγειακού δικτύου είναι αποτέλεσμα της επίδρασης των φυσικών ιδιοτήτων των αγγείων και των ιδιοτήτων του ίδιου του αίματος ως ρευστό. Το κομμάτι εκείνο της επιστήμης που μελετά τις φυσικές ιδιότητες των αγγείων και της κίνησης του αίματος εντός αυτών ονομάζεται αιμοδυναμική και οι εξεταζόμενες παράμετροι αιμοδυναμικές. Η αιμορρολογία ασχολείται με τη μελέτη των ιδιοτήτων που προσδίδονται στο αίμα λόγω της υγρής του φάσης και οι οποίες με τη σειρά τους επηρεάζουν την κίνησή του. Αιμορρολογία είναι η επιστήμη που μελετά τη ροή και την παραμόρφωση των έμμορφων συστατικών του αίματος [3].

2.2.1 Φυσικές ιδιότητες των αγγείων

Σε κάθε επίπεδο διακλάδωσης των αγγείων οι τιμές των βασικών παραμέτρων τους όπως είναι ο αριθμός τους, η ακτίνα κάθε μεμονωμένου αγγείου, η συνολική επιφάνεια εγκάρσιας διατομής όλων των αγγείων του ίδιου επιπέδου, η αιματική ροή, η γραμμική ταχύτητα, ο χρόνος κυκλοφορίας του αίματος, το διάγραμμα πίεσης κατά μήκος του αγγειακού δικτύου διαφέρουν σημαντικά. Έτσι, ξεκινώντας από την αορτή με διάμετρο 1,1cm καταλήγουμε σε όλο και μικρότερης διαμέτρου αγγεία έως και τα τριχοειδή με διάμετρο 3,3μm. Σύμφωνα με το θεμελιώδη νόμο της διακλάδωσης των αγγείων ισχύει ότι η συνολική επιφάνεια της εγκάρσιας διατομής (A) των θυγατρικών αγγείων είναι μεγαλύτερη από αυτή του μητρικού αγγείου. Ως συνολική επιφάνεια εγκάρσιας διατομής όλων των αγγείων του ίδιου επιπέδου ορίζεται το άθροισμα των επιφανειών των παράλληλων αγγείων αυτού του επιπέδου. Η αιματική Ροή (F) σε κάθε επίπεδο διακλάδωσης είναι ίδια $F = A \times v$ όπου:

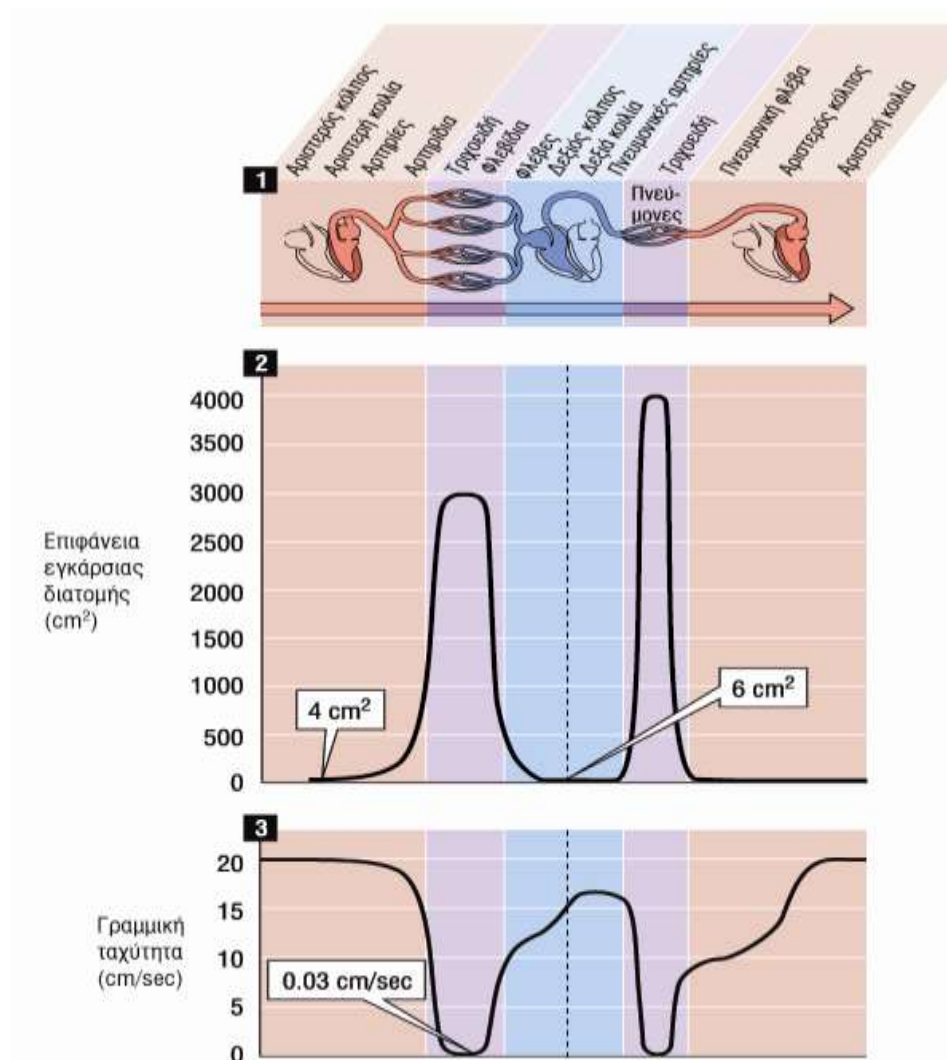
F : αιματική Ροή (ml/sec)

A : συνολική Επιφάνεια Εγκάρσιας Διατομής (cm²)

v : γραμμική ταχύτητα ροής (cm/sec)

Σε μια περιοχή διατομής περίπου 4 cm² στην αορτή, η παλμική κεντρική ροή αίματος αντιστοιχεί σε 20 cm/s και μειώνεται σε μια πιο ομοιόμορφη ροή, τυπική για την περιφέρεια, από τις αρτηρίες Windkessel και τα προτριχοειδή αγγεία αντίστασης. Η συνολική περιοχή διατομής στα αγγεία ανταλλαγής, στα τριχοειδή και στα

φλεβίδια, εκτιμάται ότι κυμαίνεται μεταξύ 2000 και 3000 cm^2 , επιτρέποντας έτσι μια μέση ταχύτητα ροής αίματος περίπου 0,05 cm/s . Τα μικροαγγεία των πνευμόνων παρέχουν μια ακόμη μεγαλύτερη επιφάνεια διατομής, περίπου 4000 cm^2 . Τέτοιοι αργοί ρυθμοί διέλευσης σαφώς ωφελούν τις διαδικασίες ανταλλαγής μεταξύ αίματος και παρεγχύματος [4]. Η γραμμική ταχύτητα (v) στα τριχοειδή είναι ελάχιστη (0.03 cm/s) και στην αορτή μέγιστη (20-50 cm/s). Στο επίπεδο των τριχοειδών όπου η ροή του αίματος επιβραδύνεται σημαντικά συντελείται η ανταλλαγή O_2/CO_2 και χρήσιμων/άχρηστων ουσιών. Στην εικόνα 3 απεικονίζονται σχηματικά η μεταβολή της εγκάρσιας διαμέτρου του αγγειακού δικτύου καθώς και η γραμμική ταχύτητα ροής ανάλογα με το είδος του αγγείου.



Εικόνα 3: Γραμμική ταχύτητα σε σχέση με την επιφάνεια εγκάρσιας διατομής των αγγείων.

Πηγή: <https://docplayer.gr/17416966-Artiries-kai-fleves-skopos-toy-kykloforikoy-systimatos-einai-i-metafora-oysion-se-ola-ta-kyttara-toy-somatos-meso-toy-aimatos.html>

Ο συνολικός όγκος του αίματος (Blood Volume, BV) στην κυκλοφορία είναι σταθερός και ορίζεται ως το άθροισμα του όγκου των ερυθροκυττάρων (Red Cell Volume, RCV) και του όγκου του πλάσματος (Plasma Volume, PV). Οι χωριστοί όγκοι του πλάσματος και των ερυθροκυττάρων και άρα ο BV, μεταβάλλονται ανάλογα με τις κλιματικές συνθήκες, κατά την περίοδο της εγκυμοσύνης ή σε περίπτωση ασθένειας. Τέτοιες αλλαγές μπορεί να έχουν κλινική σημασία αν και σπάνια αποκαλύπτονται στην κοινή κλινική πρακτική λόγω έλλειψης διαθεσιμότητας ακριβών, φθηνών και απλών τεχνικών για τη μέτρησή τους [5]. Για την ακριβή μέτρηση των RCV και PV χρησιμοποιούνται ειδικά μόρια που συνδέονται με τα ερυθροκύτταρα (sodium fluorescein, SoF) και τις πρωτεΐνες του πλάσματος (dye indocyanine green, ICG) και λειτουργούν ως ιχνηθέτες [6]. Πιο απλές και εύκολες, έμμεσες όμως, μέθοδοι εκτίμησης των όγκων είναι μέσω του προσδιορισμού του αιματοκρίτη, της ολικής συγκέντρωσης πρωτεϊνών και της κολλοειδοσμητική πίεσης (Allen's formula) [7]. Ο όγκος αίματος που βρίσκεται εντός του αρτηριακού σκέλους του αγγειακού δικτύου ονομάζεται δραστικός όγκος και είναι αυτός που εξασφαλίζει την επαρκή αιμάτωση των ιστών. Το 65% περίπου του συνολικού όγκου αίματος βρίσκεται στις φλέβες. Επομένως, το φλεβικό σύστημα δρα ως δεξαμενή όγκου αίματος. Μεταβολές στη διάμετρο των φλεβών έχουν σημαντική επίδραση στο ποσό αίματος που περιέχουν. Επί παραδείγματι, η μείωση της φλεβικής επιστροφής λόγω της απότομης αύξησης της χωρητικότητας του φλεβικού δικτύου, οδηγεί σε μείωση του δραστικού όγκου και κατά συνέπεια της καρδιακής παροχής αίματος στον εγκέφαλο, με κλινική εκδήλωση συγκοπτικό επεισόδιο [8,9].

Μια άλλη παράμετρος που μεταβάλλεται ανάλογα με το επίπεδο διακλάδωσης είναι ο χρόνος κυκλοφορίας του αίματος. Συγκεκριμένα, ως χρόνος κυκλοφορίας του αίματος ορίζεται αυτός που απαιτείται για τη μεταφορά μίας ποσότητας αίματος κατά μήκος είτε όλης της κυκλοφορίας και ισοδυναμεί με 1min είτε ενός δικτύου όπως π.χ. το στεφανιαίο που ισοδυναμεί με 10sec.

Τέλος, οι πιέσεις κατά μήκος του αγγειακού δικτύου μεταβάλλονται σημαντικά. Η αρτηριακή πίεση καθορίζεται από τον όγκο αίματος που εκτοξεύεται από την καρδιά στις αρτηρίες, την ελαστικότητα των τοιχωμάτων των αρτηριών και

τον ρυθμό με τον οποίο το αίμα ρέει έξω από τις αρτηρίες. Γι' αυτό τον λόγο, οι πιέσεις στη συστηματική κυκλοφορία είναι πολύ μεγαλύτερες (μέσος όρος 95mmHg) σε σχέση με αυτές στην πνευμονική κυκλοφορία (μέσος όρος 15mmHg) [9,10].

2.2.2 Στοιχεία αιμορρολογίας

Εντός του αγγειακού δικτύου ρέει το αίμα, το οποίο υπό φυσιολογικές συνθήκες θεωρείται ασυμπίεστο ρευστό με πυκνότητα: $\rho = 1.05 \text{ gr/cm}^3$. Ρευστά ονομάζονται τα υλικά σώματα τα οποία παραμορφώνονται συνεχώς, υπό την επίδραση διατμητικής τάσης οποιουδήποτε μεγέθους. Ως διατμητική τάση F ορίζεται ο λόγος της τάσης F' που πρέπει να εφαρμοστεί στο επίπεδο μιας επιφάνειας A προκειμένου να προκαλέσει τη μετακίνησή της προς την επιφάνεια αυτή ($F = T = F' / A$). Βασική μονάδα μέτρησής της είναι το Pascal ($1\text{Pa} = 1\text{N/m}^2 = 10\text{dyn/cm}^2$). Στη μηχανική των ρευστών η διατμητική τάση χαρακτηρίζεται ως το πηλίκο της παράλληλης ή εφαπτομενικής δύναμης που εφαρμόζεται σε μια επιφάνεια ρευστού προς το εμβαδό της επιφάνειας αυτής. Επομένως, η διατμητική τάση είναι η δύναμη που συνηθέστερα παραμορφώνει τα ρευστά ανεξάρτητα του πόσο μικρή μπορεί να είναι. Η διαδικασία της συνεχούς παραμόρφωσης των ρευστών ονομάζεται ροή (Flow). Η Ροή αποτελεί τη θεμελιώδη ιδιότητα των ρευστών που μας επιτρέπει να τα διακρίνουμε από τα στερεά σε σχέση, όμως, πάντα με τη δυναμική (ροϊκή) συμπεριφορά τους. Ο τομέας της βιορευστομηχανικής ασχολείται αφενός με τη μελέτη της ροής βιολογικών ρευστών μέσα σε ζωντανούς ιστούς αφετέρου με το πώς οι αλλαγές στη ροή επηρεάζουν τόσο το ίδιο το ρευστό, όσο και τον ιστό τον οποίο αυτό διαρρέει [10]. Οι ρεολογικές ιδιότητες του αίματος μας ενδιαφέρουν, στο παρόν πόνημα, διότι η ταχύτητα της αιματικής ροής σε ένα αγγείο συγκεκριμένης διαμέτρου εξαρτάται από την αρτηριακή πίεση και την αιμορρολογική κατάσταση του αίματος.

Το 1933 δημοσιεύθηκε στο περιοδικό *Journal of Physiology* μία από τις πρώτες μελέτες αιμορρολογικών παραμέτρων *in vivo* και *in vitro*. Οι Whittaker και Winton [11] μελέτησαν το ιξώδες του αίματος και τη συσχέτισή του με τον αιματοκρίτη σε ζώντες οργανισμούς. Ειδικότερα, έλαβαν τιμές του ιξώδους του αίματος και της σχέσης του με τον αιματοκρίτη από αγγεία στα πίσω άκρα σκύλων και τις σύγκριναν

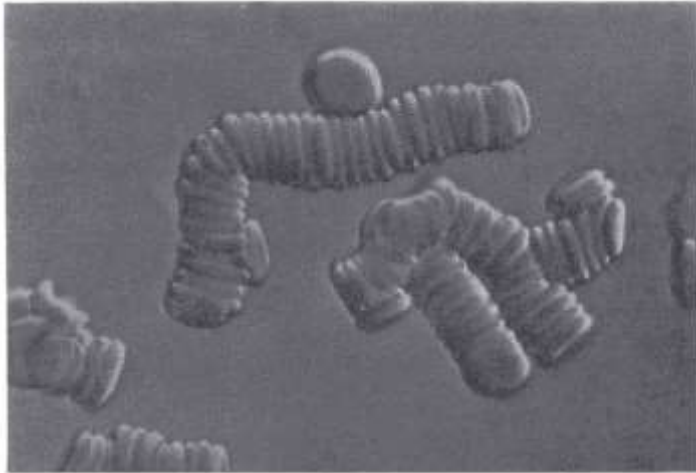
με τις τιμές που βρήκαν από ταυτόχρονες μετρήσεις σε γυάλινο βισκόμετρο. Από τα αποτελέσματα αξίζει να αναφέρουμε ότι το ιξώδες του αίματος είναι μικρότερο στους ζωντανούς οργανισμούς και ότι οι αλλαγές στο ιξώδες που προκύπτουν από διάφορες άλλες μεταβλητές όπως για παράδειγμα η μεταβολή του αιματοκρίτη, είναι λιγότερο εμφανείς σε σχέση πάντα με τις αντίστοιχες αλλαγές που παρατηρούνται στις μετρήσεις εντός του δοκιμαστικού σωλήνα. Μετά το πέρας της συγκεκριμένης μελέτη ακολούθησε πληθώρα μελετών για τον προσδιορισμό της ρεολογικής συμπεριφοράς του αίματος εντός του αγγειακού δικτύου, λαμβάνοντας δηλαδή υπόψιν τις επιδράσεις του ζωντανού οργανισμού στη ροή του. Αν και τα αποτελέσματα δεν ήταν πάντα σύμφωνα, καταδείχθηκε η σημασία ανεύρεσης μεθόδων για τον υπολογισμό του ιξώδους και κατ' επέκταση της παρακολούθησης των αλληλεπιδράσεων των αιμορρολογικών παραγόντων σε ζωντανούς πλέον οργανισμούς και όχι σε πειραματικά μοντέλα [12]. Δεν πρέπει, επομένως, να παραβλέπεται τόσο η αλληλεπίδραση των συστατικών του αίματος με το ενδοθήλιο του αγγειακού δικτύου όσο και η επακόλουθη επίδραση αυτών στη ροή του.

2.2.2.1 Ιξώδες ολικού αίματος (Whole Blood Viscosity)

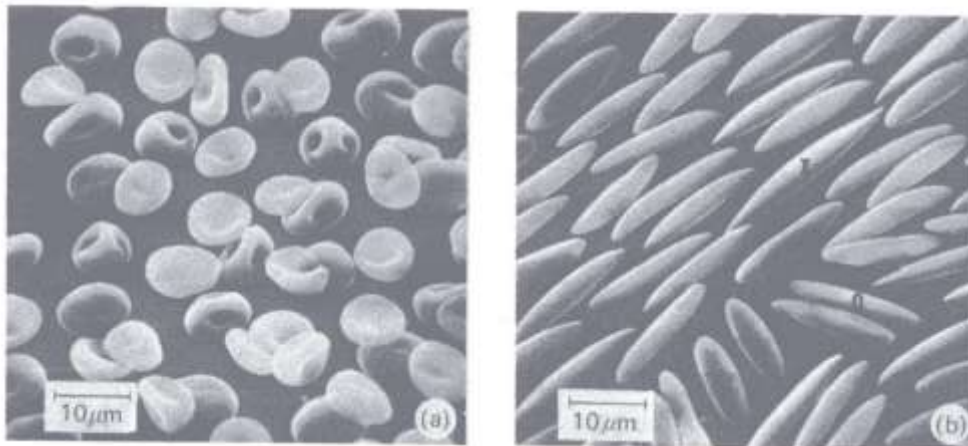
Το ολικό αίμα αποτελεί ένα μη νευτώνειο, συμπυκνωμένο εναιώρημα έμμορφων κυτταρικών στοιχείων, των ερυθρών αιμοσφαιρίων (ερυθροκύτταρα), των λευκών αιμοσφαιρίων (λευκοκύτταρα) και των αιμοπεταλίων. Η μη νευτώνεια συμπεριφορά του ολικού αίματος, η αλλαγή δηλαδή του ιξώδους του ανάλογα με το ρυθμό ροής του, οφείλεται σε μεγάλο βαθμό στις τρεις ιδιότητες των ερυθροκυττάρων: 1) στην ικανότητά τους να συσσωματώνονται και να σχηματίζουν μια διακλαδισμένη τρισδιάστατη (3D) μικροδομή σε χαμηλούς ρυθμούς διάτμησης, 2) στην παραμόρφωσή τους, λόγω της έλλειψης πυρήνα και 3) στην τάση ευθυγράμμισης με το πεδίο ροής, σε υψηλούς ρυθμούς διάτμησης. Ο υπολογισμός επομένως του ιξώδους του ολικού αίματος είναι αρκετά σύνθετη διαδικασία.

Το ιξώδες του ολικού αίματος (whole blood viscosity) εξαρτάται από τον αιματοκρίτη, από το ιξώδες του πλάσματος, από τη συναθροιστικότητα των ερυθροκυττάρων και την παραμόρφωση αυτών σε χαμηλούς ρυθμούς διατμητικής

τάσης. Επίσης ποικίλει ανάλογα με τη διάμετρο του αγγείου [12, 13, 14]. Στις εικόνες 4 και 5 που ακολουθούν απεικονίζονται οι δομές που σχηματίζουν τα ερυθροκύτταρα ανάλογα με το ρυθμό διατμητικής τάσης, όπως φαίνονται στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο.



Εικόνα 4: Profile view of erythrocytes forming rouleaux. (From Bessis (1973). *Living blood cells and their ultrastructure* (tismsl.'Weed), p. 141. Springer Verlag, Heidelberg.)



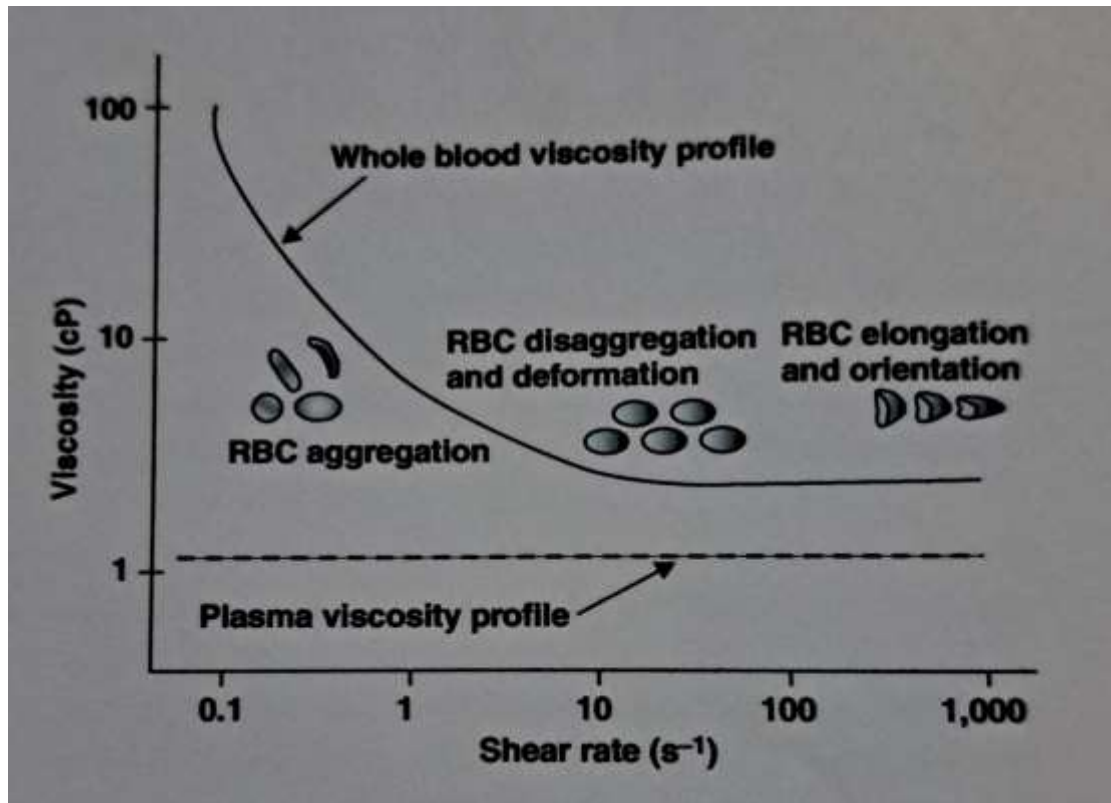
Εικόνα 5: Red cells fixed with glutaraldehyde while being subjected to a shearing stress in a viscometer. The stress is 10 N m^{-2} in (a) and 300 N m^{-2} in (b). (From Sutera, Mehrjardi, and Mohandas (1974), personal communication.)

Πηγή:

https://kparker.bg-research.cc.ic.ac.uk/homepage/Mechanics%20of%20the%20Circulation/Chap_10/_Chapter_10.htm

Στην εικόνα 6 απεικονίζονται η μεταβολή του ιξώδους του ολικού αίματος και του πλάσματος σε σχέση με την αύξηση του ρυθμού διατμητικής τάσης.

Παρατηρούμε, ωστόσο, ότι σε συνθήκες υψηλής διατμητικής τάσης ($\text{shear rate} > 200 \text{ s}^{-1}$) τα ερυθροκύτταρα λαμβάνουν ελλειψοειδές σχήμα κατευθυνόμενα παράλληλα προς τη ροή του αίματος αποκτώντας νευτώνεια συμπεριφορά. Τότε το ιξώδες του ολικού αίματος αγγίζει την τιμή των $3,4 \text{ mPa s}$, σε θερμοκρασία 37°C . Τέτοιοι υψηλοί ρυθμοί διατμητικής τάσης απαντώνται στα μεγάλα αγγεία στη φυσιολογική κυκλοφορία του αίματος [15].



Εικόνα 6: Ιξώδες ολικού αίματος και πλάσματος ανάλογα με το ρυθμό διάτμησης

Πηγή: G. D. O. LOWE. Bailliere's Clinical Haematology, 1987 [15]

Το ιξώδες του ολικού αίματος εξαρτάται από το ρυθμό ροής του αίματος σε αντίθεση με το πλάσμα, το οποίο έχει σταθερό ιξώδες ανεξάρτητο του ρυθμού ροής και άρα της διατμητικής τάσης που εφαρμόζεται σε αυτό [14].

2.2.2.2 Ιξώδες πλάσματος (Plasma Viscosity, $\rho\nu$)

Το ιξώδες του πλάσματος είναι ίσως η πιο συχνά μετρούμενη παράμετρος στην κλινική αιμορρολογία. Το πλάσμα είναι ένα νευτώνειο υγρό. Το ιξώδες του είναι ανεξάρτητο από τα χαρακτηριστικά της αιματικής ροής, αλλά καθορίζεται κυρίως από την περιεκτικότητά του σε νερό και πρωτεΐνες, οι οποίες βρίσκονται σε αυτό σε μεγάλη συγκέντρωση. Η ύπαρξη επομένως παθολογικών πρωτεϊνών στο αίμα επηρεάζει την τιμή του. Η τιμή του σε φυσιολογικά άτομα κυμαίνεται από 1,10 έως 1,30 mPa s, σε θερμοκρασία 37°C, ανεξάρτητα από την ηλικία και το φύλο [16, 17, 18].

Εκτός αυτού, το ιξώδες του πλάσματος μπορεί να αυξηθεί παράλληλα με την ΤΚΕ αλλά δεν επηρεάζεται από τον αιματοκρίτη, τη συναθροισιμότητα των ερυθροκυττάρων, συνυπάρχουσες αιμοσφαιρινοπάθειες ή τη θερμοκρασία του δείγματος τη στιγμή της μέτρησης. Είναι ανεξάρτητο από το φύλο και ανεξάρτητο ή λιγότερο εξαρτημένο από την ηλικία. Επίσης, λόγω του στενού εύρους φυσιολογικών τιμών του, η αύξηση στην τιμή του κατά κανόνα ισοδυναμεί με παθολογική κατάσταση. Για το λόγο αυτό, στο παρελθόν, είχε προταθεί να αντικαταστήσει την ΤΚΕ ως δείκτης παρακολούθησης διαφόρων νοσημάτων [17, 18, 19, 20]. Επίσης, αποτελεί υποκατάστατο δείκτη, για τα επίπεδα στο πλάσμα, των πρωτεϊνών οξείας φάσης.

Τα τριχοειδή βισκόμετρα (capillary viscometers) προτιμώνται για τη μέτρηση του ιξώδους του πλάσματος και η διαδικασία προσδιορισμού της τιμής του είναι απλή, χαρακτηριζόμενη από υψηλή σταθερότητα, ακρίβεια και ταχύτητα [17].

2.2.2.3 Συναθροισιμότητα ερυθροκυττάρων

Με τον όρο συναθροισιμότητα εννοούμε την τάση των ερυθροκυττάρων να συσσωρεύονται και να αλληλεπιδρούν τόσο μεταξύ τους όσο και με το ενδοθήλιο των αγγείων, σε χαμηλούς ρυθμούς διατμητικής τάσης. Η συναθροισιμότητα των ερυθροκυττάρων εξαρτάται από τον αριθμό και το σχήμα των ερυθρών και αυξάνει με την παρουσία ορισμένων πρωτεϊνών του αίματος όπως είναι ο παράγοντας πήξης

VII, οι ανοσοσφαιρίνες IgG, IgM ή η $\alpha 2$ -μικροσφαιρίνη. Άλλοι παράγοντες που προάγουν τη συνάθροιση των ερυθρών είναι η αιμοσυγκέντρωση, ο αυξημένος δηλαδή αιματοκρίτης και ο αυξημένος αγγειακός τόνος [21]. Αυξημένη συσσώρευση των ερυθρών έχει περιγραφεί σε αρκετές παθολογικές καταστάσεις (σακχαρώδης διαβήτης, HIV λοίμωξη, σήψη, ισχαιμία μυοκαρδίου, αγγειακό εγκεφαλικό) και όπως και με το ιξώδες του πλάσματος ο βαθμός αύξησης συνήθως συνδέεται με την επιδείνωση της παθολογίας που αφορά [18].

Η συσσώρευση των ερυθρών αιμοσφαιρίων μπορεί να μετρηθεί με άμεση μικροσκοπική παρατήρηση, με μέτρηση του ιξώδους του αίματος σε ρυθμούς χαμηλής διατμητικής τάσης, με φωτομετρία ή έμμεσα από την ΤΚΕ (Ταχύτητα Καθίζησης Ερυθρών). Η τεχνική της άμεσης μικροσκόπησης είναι η μόνη τεχνική άμεσης μέτρησης που παρέχει αδιαμφισβήτητα στοιχεία. Ωστόσο, είναι δύσχρηστη και ελάχιστα χρήσιμη στην καθημερινή ιατρική πράξη.

Το ιξώδες του αίματος σε ρυθμό χαμηλής διάτμησης περίπου 1 s^{-1} (ή με διατμητική τάση περίπου $0,01 \text{ Pa}$), μετρά κυρίως τη συσσωμάτωση των ερυθρών αιμοσφαιρίων. Η μέτρηση, ωστόσο, αυτή είναι τεχνικά δύσκολη και απαιτεί εξειδικευμένο προσωπικό, ευαίσθητο και κατά συνέπεια δαπανηρό εξοπλισμό και συγκεκριμένες συνθήκες δείγματος (φρέσκο, ζεσταμένο, προστατευμένο από δονήσεις) (International Committee for Standardization in Haematology, 1986) [15].

2.2.3 Αιμοδυναμικές παράμετροι

Η παρακολούθηση της φυσιολογικής λειτουργίας του καρδιαγγειακού συστήματος και της παροχής αίματος στους ιστούς γίνεται μέσω της παρακολούθησης των αιμοδυναμικών παραμέτρων. Στόχοι ενός αιμοδυναμικού monitoring είναι: 1) η εκτίμηση του ενδαγγειακού όγκου, 2) η εκτίμηση της σωστής λειτουργίας της καρδιάς ως αντλία και 3) η εκτίμηση της επαρκούς παροχής αίματος στους ιστούς. Το κλασικό αιμοδυναμικό monitoring στηρίζεται στην επεμβατική μέτρηση των πιέσεων της συστηματικής και πνευμονικής κυκλοφορίας και της καρδιακής παροχής, ενώ χρησιμοποιείται κατεξοχήν εντός των χειρουργικών αιθουσών και των μονάδων εντατικής θεραπείας [22]. Οι συχνότερα μετρήσιμες

αιμοδυναμικές παράμετροι είναι: η αρτηριακή πίεση (Blood Pressure, BP), η καρδιακή συχνότητα (Heart Rate, HR), η καρδιακή παροχή (Cardiac Output, CO), η κεντρική φλεβική πίεση (Central Venous Pressure, CVP). Η μέτρηση ορισμένων παραμέτρων μπορεί να γίνει αναίμακτα. Το επεμβατικό monitoring του καρδιαγγειακού, όμως, παρέχει περισσότερες λεπτομέρειες σχετικά με την αιμοδυναμική κατάσταση ενός ασθενούς, δεν είναι ωστόσο εύκολο και αποδεκτό στην καθημερινή κλινική πράξη, καθώς δε μπορεί να χρησιμοποιηθεί παρά την κλίνη του ασθενούς.

Η καρδιακή συχνότητα, ο αριθμός δηλαδή των καρδιακών παλμών στη μονάδα του χρόνου, υπολογίζεται εύκολα με τη χρήση του ηλεκτροκαρδιογραφήματος (ΗΚΓ) 12 απαγωγών. Το ΗΚΓ μπορεί να παρέχει επίσης πληροφορίες σχετικά με την αιμάτωση του μυοκαρδίου. Τυχόν αλλοιώσεις ενδεικτικές ισχαιμίας προΐδεάζουν για πιθανή δυσλειτουργία της μυοκαρδιακής αντλίας.

Η αρτηριακή πίεση (Blood Pressure, BP) υπολογίζεται εύκολα και αναίμακτα με ένα απλό μανόμετρο χειρός. Μέθοδος εκλογής ωστόσο σε ασθενείς που απαιτούν εντατική παρακολούθηση αποτελεί ο καθετηριασμός μιας περιφερικής αρτηρίας, συνηθέστερα της κερκιδικής ή της ωλενίου. Η συστολική πίεση (ΣΑΠ) είναι η μέγιστη πίεση που ασκεί το αίμα στο τοίχωμα των αγγείων, κατά τη συστολή των καρδιακών κοιλοτήτων και η διαστολική πίεση (ΔΑΠ), η χαμηλότερη πίεση που ασκείται στα τοιχώματα των αγγείων, από το αίμα, κατά τη διαστολή. Η μέση αρτηριακή πίεση (ΜΑΠ) ισούται με $\text{ΣΑΠ} + 2\text{ΔΑΠ} / 3$ και αποτελεί τον καλύτερο δείκτη άρδευσης των ιστών. Στην περίπτωση χρήσης αιματηρής αρτηριακής πίεσης η ΜΑΠ υπολογίζεται αυτόματα από το ολοκλήρωμα κάτω από την κυματομορφή που ανιχνεύεται στο monitor παρακολούθησης. Είναι αποδεκτό ότι απαιτείται $\text{ΜΑΠ} \geq 65\text{mmHg}$ ώστε να διατηρείται επαρκής αιματική παροχή στα διάφορα όργανα. Προσοχή και τροποποίηση της ΜΑΠ χρειάζεται σε περιπτώσεις ιστορικού αρρυθμιστής υπέρτασης, αυξημένης ενδοκράνιας πίεσης, αυξημένης ενδοκοιλιακής πίεσης όπου απαιτείται προς τα πάνω ρύθμιση της ΜΑΠ [23]. Σε περίπτωση μη ελεγχόμενης αιμορραγίας, χωρίς συνύπαρξη σοβαρής εγκεφαλικής βλάβης χαμηλότερες τιμές ΜΑΠ είναι επιθυμητές [23].

Η κεντρική φλεβική πίεση (Central Venous Pressure, CVP) και η πίεση ενσφήνωσης της πνευμονικής αρτηρίας (Pulmonary Artery Occlusion Pressure, PAOP) αποτελούν τους συνήθεις χρησιμοποιούμενους δείκτες για την εκτίμηση του προφόρτιου της δεξιάς και της αριστερής κοιλίας αντίστοιχα [23]. Ως προφόρτιο ορίζεται η πίεση στις δεξιές καρδιακές κοιλότητες στο τέλος της διαστολής των καρδιακών κύκλων. Η CVP είναι η πίεση στο σημείο συμβολής της άνω κοίλης φλέβας με το δεξιό κόλπο και έχει χρησιμοποιηθεί στο παρελθόν εκτενώς ως δείκτης εκτίμησης του ενδαγγειακού όγκου, καθώς η μέτρησή της είναι εύκολη διαμέσου ενός κεντρικού φλεβικού καθετήρα σφαγιτιδικού ή υποκλειδίου. Παρόλα αυτά επηρεάζεται από τις ενδοθωρακικές πιέσεις, από τυχόν περικαρδιακές συλλογές, βαλβιδοπάθειες και διαταραχές της συσταλτικότητας του μυοκαρδίου. Επίσης, είναι γνωστό από την καμπύλη Frank-Starling πως η αύξηση της CVP πέρα από κάποιο όριο δε συνεπάγεται περαιτέρω αύξηση της καρδιακής παροχής. Αντίθετα, όπως περιέγραψε αργότερα ο Guyton αύξηση της CVP πάνω από κάποιο όριο οδηγεί τελικά σε μείωση της φλεβικής επιστροφής και άρα μείωση του όγκου παλμού και της καρδιακής παροχής. Η CVP δε μπορεί, επομένως, να χρησιμοποιηθεί μεμονωμένα ως δείκτης χορήγησης υγρών γιατί από μόνη της δε μας παρέχει την πληροφορία σε ποιο σημείο της καμπύλης Frank-Starling βρίσκεται ο ασθενής μας τη στιγμή της μέτρησής της. Δε μας παρέχει δηλαδή την πληροφορία, σε περίπτωση καταπληξίας, εάν ο ασθενής μπορεί να οφληθεί ή όχι από τη χορήγηση υγρών.

Η καρδιακή παροχή (Cardiac Output, CO) αντικατοπτρίζει τον όγκο αίματος που διακινείται από την δεξιά και την αριστερή κοιλία στη μονάδα του χρόνου. Είναι μια συνιστώσα του προφόρτιου, της καρδιακής συσταλτικότητας και του μεταφόρτιου. Το προφόρτιο είναι η πίεση που ασκεί το αίμα στη δεξιά κοιλία στο τέλος της διαστολής και εκφράζει τον όγκο του αίματος που επιστρέφει από την περιφέρεια του σώματος στις δεξιές καρδιακές κοιλότητες. Το μεταφόρτιο εκφράζει τις αντιστάσεις που πρέπει να ξεπεράσει η καρδιά ώστε να προωθήσει το αίμα προς την περιφέρεια. Η τιμή της καρδιακής παροχής εξαρτάται από την καρδιακή συχνότητα (HR) και τον όγκο του αίματος που εξωθείται σε κάθε καρδιακό παλμό (Stroke Volume, SV), και ισούται με: $CO = HR \times SV$. Επίσης, ισχύει $BP = CO \times TPR$, όπου TPR οι ολικές περιφερικές αντιστάσεις (Total Peripheral Resistance, TPR).

Ο καρδιακός δείκτης (Cardiac index CI) ισούται με το λόγο της καρδιακής παροχής προς το δείκτη επιφάνειας σώματος και είναι πιο αξιόπιστος από την καρδιακή παροχή διότι λαμβάνει υπόψη του και την επιφάνεια του σώματος. Παραδοσιακά, η μέτρηση της καρδιακής παροχής γίνεται με καθετηριασμό της πνευμονικής αρτηρίας, με ένα καθετήρα Swan-Ganz, όπου με τη μέθοδο της πνευμονικής θερμοαραίωσης υπολογίζονται οι διάφορες αιμοδυναμικές παράμετροι. Ο καθετήρας Swan – Ganz πήρε το όνομά του από τους ερευνητές HJ Swan και William Ganz που τον εφηύραν και τον ανακοίνωσαν το 1970 στο περιοδικό New England Journal of Medicine [24]. Η μέθοδος αυτή, όμως, λόγω της επεμβατικότητας και των αυξημένων επιπλοκών χρησιμοποιείται πλέον μόνο σε ειδικές περιπτώσεις, όπως είναι οι καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις, ή σε μονάδες εντατικής θεραπείας όταν υπάρχουν συγκεκριμένες ενδείξεις, όπως είναι για παράδειγμα η συνύπαρξη καταπληξίας με σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας και καρδιακής δυσλειτουργίας.

Λιγότερο παρεμβατική μέθοδος, για την εκτίμηση της καρδιακής παροχής, είναι αυτή της διαπνευμονικής θερμοαραίωσης, όπου απαιτείται μόνο ένας κεντρικός φλεβικός καθετήρας (σφαγιτιδικός ή υποκλείδιος) και ένας αρτηριακός καθετήρας στη βραχιόνιο αρτηρία. Ένα τέτοιο σύστημα είναι το σύστημα PiCCO (PULSION Medical Systems) και το σύστημα LiDCO. Έτσι, τα συστήματα αυτά μέσω ειδικού λογισμικού, που αναλύουν συνεχώς την κυματομορφή του αρτηριακού κύματος σε συνδυασμό με τη διαπνευμονική θερμοαραίωση, παρέχουν συνεχή ένδειξη καρδιακής παροχής και επιπλέον αιμοδυναμικές μετρήσεις, όπως είναι η διακύμανση του όγκου παλμού (Stroke Volume Variation, SVV) και η διακύμανση της πίεσης παλμού (Pulse Pressure Variation, PPV). Απαιτούν, ωστόσο, καλιμπράρισμα κάθε οκτώ ώρες περίπου ή και νωρίτερα εάν αλλάζει η αιμοδυναμική κατάσταση του ασθενούς.

Οι SVV και PPV είναι ιδιαίτερα χρήσιμες για να διακρίνουμε τις περιπτώσεις ασθενών που βρίσκονται σε καταπληξία και μπορούν να οφηληθούν από τη χορήγηση υγρών. Επιπρόσθετες χρήσιμες παράμετροι είναι ο ολικός τελοδιαστολικός όγκος (Global End Diastolic Volume, GEDV) για την εκτίμηση του προφόρτιου, ο εξωαγγειακός όγκος υγρών στον πνεύμονα (Extravascular Lung Water, EVLW) για την εκτίμηση του πνευμονικού οιδήματος, ο δείκτης διαπερατότητας των

αγγείων του πνεύμονα (Pulmonary Vascular Permeability Index, PVPI), ο δείκτης καρδιακής λειτουργίας (Cardiac Function Index, CFI) και το κλάσμα εξώθησης (Ejection Fraction, EF) ως δείκτες της συσταλτικότητας της καρδιάς [25].

Η αρχική ιδέα ότι από την πίεση παλμού μπορεί να υπολογιστεί ο όγκος παλμού προέκυψε από τους Erlanger και Hooker το 1904 [26, 27]. Η ανάλυση της κυματομορφής της αρτηριακής πίεσης (Pulse Contour Analysis, PCA) χρησιμοποιείται και από άλλα συστήματα, λιγότερο επεμβατικά, για τον υπολογισμό της καρδιακής παροχής, της SSV και της PPV. Αυτές οι συσκευές, όπως είναι για παράδειγμα το σύστημα FloTrac/Vigileo system της Edwards Lifesciences [27] χρησιμοποιούν ειδικούς αλγορίθμους που αναλύουν τα χαρακτηριστικά της κυματομορφής της αρτηριακής πίεσης και καταλήγουν σε μετρήσεις συνδυάζοντας τα δημογραφικά χαρακτηριστικά του ασθενούς. Δε χρειάζονται καλιμπράρισμα και απαιτούν μόνο καθετηριασμό μιας αρτηρίας, η οποία μπορεί να είναι ακόμη και η κερκιδική ή η μηριαία. Δεν παρέχουν, όμως, πληροφορίες σχετικά με τις πιέσεις πλήρωσης των κοιλιών, τις πιέσεις στα μεγάλα αγγεία της καρδιάς και τις παραμέτρους που υπολογίζονται μέσω της διαπνευμονικής θερμοαραίωσης όπως είναι οι GEDV και EVLW [23, 25].

Επιπροσθέτως, ο υπέρηχος αποτελεί μια μη επεμβατική μέθοδο για την παροχή πολύτιμων αιμοδυναμικών στοιχείων. Παρέχει επίσης στοιχεία για τη δομή και τη μορφολογία της καρδιάς και των μεγάλων αγγείων. Ωστόσο, απαιτεί εξοικείωση και εξειδικευμένη γνώση. Επίσης, ο κλασικός διαθωρακικός υπέρηχος παρέχει πληροφορίες για την αιμοδυναμική κατάσταση του ασθενούς, τη στιγμή της εξέτασης, και δε μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως μέθοδος συνεχούς αιμοδυναμικής παρακολούθησης. Τη δυνατότητα συνεχούς αιμοδυναμικής παρακολούθησης με τη χρήση υπερήχων παρέχει το διοισοφάγειο Doppler. Η τεχνική αυτή περιλαμβάνει την εισαγωγή ενός εύκαμπτου ηχοβολέα στον οισοφάγο μέσω του οποίου υπολογίζεται η καρδιακή παροχή μετρώντας την αιματική ροή στην κατιούσα θωρακική αορτή. Η διαδικασία εισαγωγής του ηχοβολέα δεν είναι εύκολα ανεκτή και απαιτεί καταστολή. Επίσης αντενδείκνυται σε βλάβες του οισοφάγου.

Παράλληλα, υπό το πρίσμα της ανάλυσης της κυματομορφής της πίεσης παλμού έχουν αναπτυχθεί και άλλες μέθοδοι, μη επεμβατικές οι οποίες χρησιμοποιούν αισθητήρες ροής αίματος, που τοποθετούνται στο δάκτυλο και

παρέχουν δεδομένα μέσω της φωτοπληθυσμογραφίας. Τα δεδομένα αυτά συλλέγονται, ανακατασκευάζεται η κυματομορφή της αρτηριακής πίεσης και στη συνέχεια υπολογίζεται η καρδιακή παροχή με διάφορους αλγορίθμους. Σε μία συστηματική ανασκόπηση, το 2017, οι Joosten et al έδειξαν ότι οι μη επεμβατικές αυτές συσκευές υπολογισμού της καρδιακής παροχής έχουν ένα συγκεντρωτικό ποσοστό σφάλματος της τάξεως 45% [27, 28]. Ανάλογα ποσοστά σφάλματος, 42%, περιγράφονται και για νεότερες μεθόδους, απόλυτα μη επεμβατικές, που στηρίζονται στη βιοαντιδραστικότητα (Electrical Bioeactance) και στη βιοεμπέδηση (Thoracic electrical bioimpedance). Άλλες νεότερες τεχνικές είναι η μέτρηση του επανεισπνεόμενου διοξειδίου του άνθρακα (Partial CO₂ rebreathing technique – the NICO system) με ποσοστό σφάλματος 40% και η ανάλυση του χρόνου διέλευσης παλμών (Pulsewave transit time) με ποσοστό 62% [27, 28].

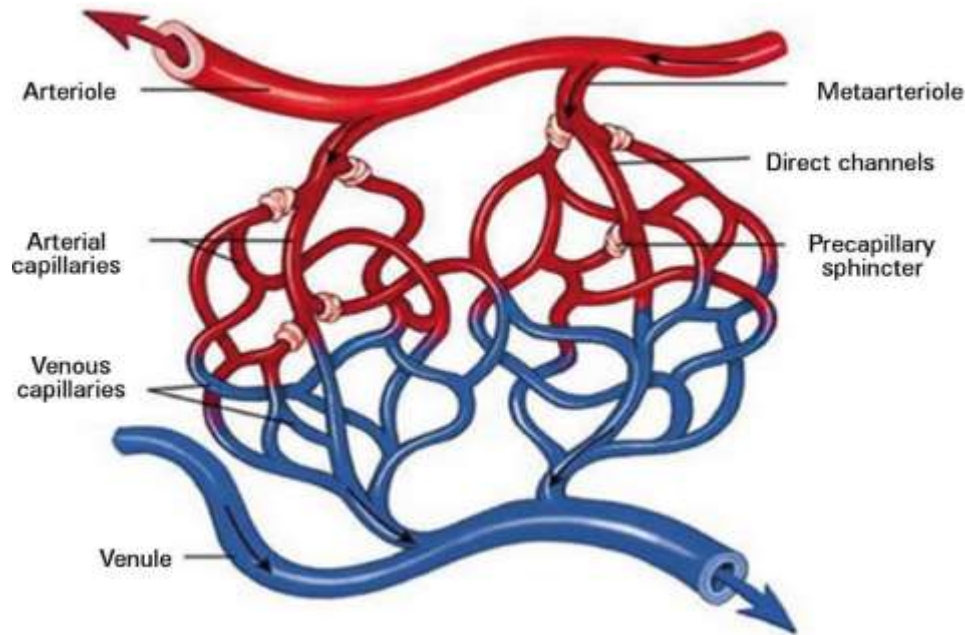
Συνοψίζοντας, από τις διάφορες ανασκοπήσεις και μετααναλύσεις της βιβλιογραφίας σχετικά με την αιμοδυναμική παρακολούθηση, τα γενικά συμπεράσματα είναι τα εξής [24, 25, 26, 27, 28]:

1. Το αιμοδυναμικό monitoring τείνει τα τελευταία χρόνια να γίνει λιγότερο επεμβατικό.
2. Αν και μελέτη εκλογής για τον υπολογισμό της καρδιακής παροχής, των πιέσεων εντός των καρδιακών κοιλοτήτων και του κορεσμού του μικτού φλεβικού αίματος παραμένει ο καθητηριασμός της πνευμονικής αρτηρίας, λόγω των τεχνικών περιορισμών και δυσκολιών στην εφαρμογή του τείνει να εγκαταλειφθεί.
3. Το διοισοφάγειο υπερηχογράφημα και η ανάλυση της κυματομορφής του σφυγμικού κύματος παρέχουν επιπλέον χρήσιμες πληροφορίες σχετικά με την απαντητικότητα στη χορήγηση υγρών.
4. Οι νεότερες, λιγότερο ή καθόλου επεμβατικές, τεχνικές χρήζουν αρκετών βελτιώσεων προκειμένου να αυξηθεί η ακρίβεια και η αξιοπιστία τους.
5. Καμία τεχνική δεν παρέχει από μόνη της ολοκληρωμένες πληροφορίες για την αιμοδυναμική κατάσταση ενός ασθενούς.
6. Απαιτείται εξατομίκευση του είδους του monitoring που θα χρησιμοποιηθεί ανάλογα με το τι πληροφορίες θέλουμε να λάβουμε, τη δεδομένη χρονική στιγμή, για το συγκεκριμένο ασθενή.

7. Δεν υπάρχει ιδανικό σύστημα αιμοδυναμικής παρακολούθησης μέχρι στιγμής.
8. Η νέα τάση αφορά στην ανάπτυξη συσκευών παρακολούθησης της καρδιακής παροχής εστιάζοντας στη μελέτη των μεταβολών της αιματικής ροής στη μικροκυκλοφορία.
9. Απαιτείται μεγαλύτερη κατανόηση της φυσιολογίας και της παθοφυσιολογίας της μικροκυκλοφορίας, ειδικά σε μοριακό επίπεδο.
10. Μελέτες βιοχημικών δεικτών όπως του γαλακτικού οξέος, του αγγειακού ενδοθηλιακού παράγοντα παρουσιάζουν εξαιρετικό ενδιαφέρον, διότι αντανακλούν την αποτελεσματικότητα του κυκλοφορικού συστήματος σε κυτταρικό επίπεδο και μπορούν να συνδυαστούν με αιμοδυναμικές παραμέτρους, ώστε να σκιαγραφήσουν πιο ολοκληρωμένα την αιμοδυναμική κατάσταση του ασθενούς.
11. Ο γενικός προσανατολισμός είναι η ανάπτυξη συστημάτων απευθείας παρακολούθησης της μικροκυκλοφορίας.

2.3 Μικροκυκλοφορία : ορισμός

Η μικροκυκλοφορία αποτελεί ανατομικό τμήμα του κυκλοφορικού συστήματος με ιδιαίτερο λειτουργικό ρόλο. Περιλαμβάνει αγγεία διαμέτρου < 100 μm , τα οποία ανάλογα με το μέγεθος και τη λειτουργία τους διακρίνονται σε αρτηρίδια, μεταρτηρίδια, αρτηριακά τριχοειδή, φλεβικά τριχοειδή, μετατριχοειδικά φλεβίδια και φλεβίδια. Οι προτριχοειδικοί σφιγκτήρες είναι λείες μυικές ίνες στην έκφυση των αρτηριακών τριχοειδών οι οποίοι ρυθμίζουν την αιματική ροή απαντώντας σε τοπικά ερεθίσματα [29]. Στην εικόνα 7 απεικονίζεται σχηματικά η ανατομία του δικτύου της μικροκυκλοφορίας [30].



Εικόνα 7: Ανατομία μικροκυκλοφορίας

Πηγή: Recent advances in bedside microcirculation assessment in critically ill patients, Philippe Franco do Amaral Tafner, Felipe Ko Chen, Roberto Rabello Filho, Thiago Domingos Corrêa, Renato Carneiro de Freitas Chaves, and Ary Serpa Neto Rev Bras Ter Intensiva 2017;29(2): 238–247 [30]

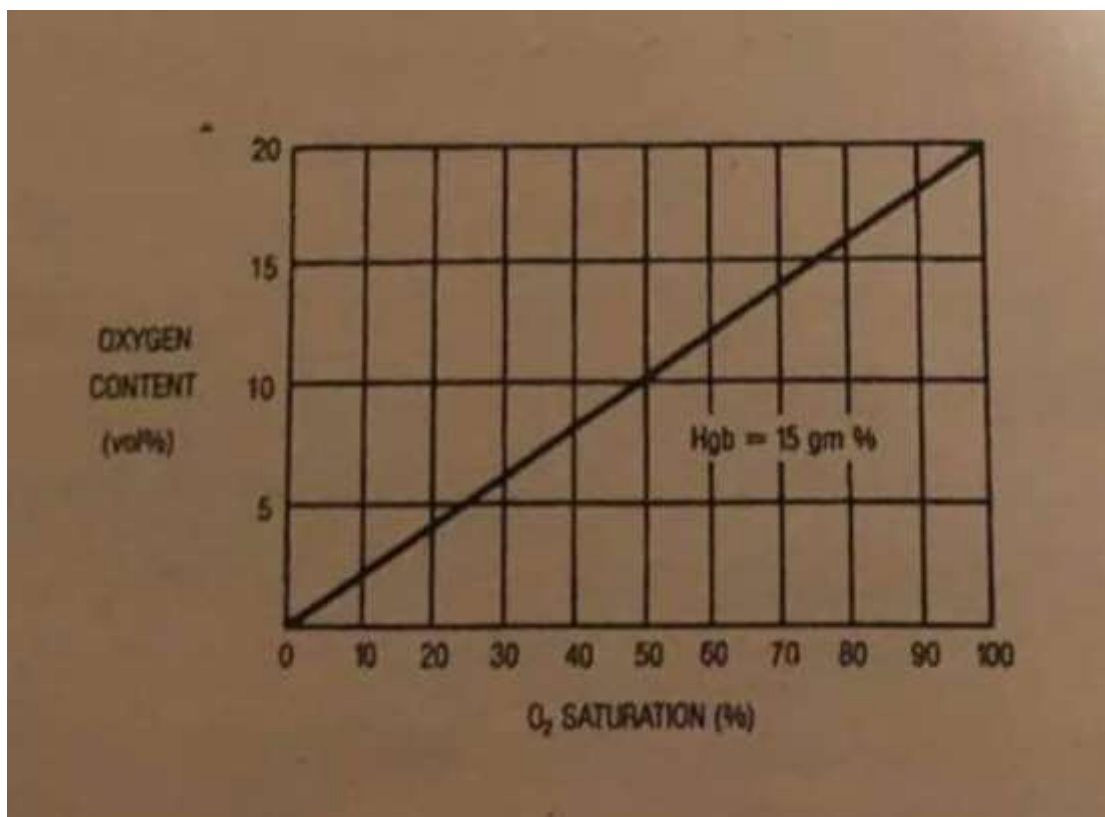
2.4 Φυσιολογία της μικροκυκλοφορίας

Η μικροκυκλοφορία αποτελεί τη λειτουργική μονάδα του καρδιοαναπνευστικού συστήματος. Πρόκειται για το επίπεδο εκείνο στο οποίο η αιμοσφαιρίνη των ερυθροκυττάρων, του επαρκώς οξυγονομένου αίματος αποδίδει το οξυγόνο στα κύτταρα των ιστών και προσλαμβάνει το διοξείδιο του άνθρακα. Η φυσιολογική λειτουργία της, συνεπώς, προϋποθέτει εκτός από επαρκή αιματική παροχή μέσω ενός ακέρατου δικτύου αγγείων (φυσιολογική καρδιαγγειακή λειτουργία), φυσιολογική αναπνευστική λειτουργία και φυσιολογικό αιματοκρίτη. Επίσης, μεταφέρει ορμόνες στα κύτταρα και άλλες βιοδραστικές ουσίες, συμβάλλει στη λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος και συμμετέχει στη θερμορύθμιση.

Η λειτουργική και δομική ακεραιότητα ενός κυττάρου προϋποθέτει η προσφορά οξυγόνου στους ιστούς να είναι ανάλογη της κατανάλωσης. Σε αντίθετη περίπτωση προκαλείται ισχαιμία και κατ' επέκταση ιστική βλάβη. Η κυτταρική

παροχή οξυγόνου συνιστά ένα καλά ρυθμισμένο σύστημα. Το οξυγόνο, αφού περάσει την κυψελιδοτριχοειδική μεμβράνη στον πνεύμονα, μεταφέρεται στους ιστούς με το αίμα. Το μεγαλύτερο μέρος του O_2 που μεταφέρεται στο αίμα είναι δεσμευμένο στην αιμοσφαιρίνη των ερυθρών αιμοσφαιρίων, ενώ η ποσότητα του φυσικώς διαλυμένου O_2 είναι αμελητέα, υπό φυσιολογικές συνθήκες. Το ποσοστό του οξυγόνου που είναι συνδεδεμένο με την αιμοσφαιρίνη υπολογίζεται πολλαπλασιάζοντας τη συγκέντρωση της αιμοσφαιρίνης επί 1,38 και επί τον κορεσμό του οξυγόνου, όπου 1,38 είναι τα ml του οξυγόνου που μπορούν να μεταφερθούν από 1 gr αιμοσφαιρίνης. Ο τύπος που αποτυπώνει τη συγκέντρωση του οξυγόνου στο αίμα (CaO_2) είναι:

$CaO_2 = O_2$ σε διάλυση ($0,0031 \times PO_2$) + PO_2 συνδεδεμένο με Hb ($1,38 \times Hb \times SO_2$), όπου PO_2 : μερική πίεση O_2 , Hb: αιμοσφαιρίνη και SO_2 : κορεσμός οξυγόνου [31]. Η οξυγόνωση ολόκληρου του σώματος προσδιορίζεται από το CaO_2 , την καρδιακή παροχή και την αναλογία εξαγωγής O_2 . Η συνολική ποσότητα του O_2 που παρέχεται στα όργανα (DO_2) υπολογίζεται ως εξής: $DO_2 = \text{καρδιακή παροχή} \times CaO_2$ [29, 32].



Εικόνα 8: Σχέση κορεσμού οξυγόνου και περιεκτικότητας σε οξυγόνο

2.5 Μέθοδοι εκτίμησης της μικροκυκλοφορίας (monitoring)

Όπως ήδη έχει αναφερθεί το δίκτυο της μικροκυκλοφορίας είναι μη ορατό δια γυμνού οφθαλμού και η μελέτη του καθίσταται εξαιρετικά δύσκολη. Από ετών έχουν αναπτυχθεί διάφορες τεχνικές μελέτης, χωρίς ωστόσο να υφίσταται σύμπνοια απόψεων των ερευνητών σχετικά με τα αιμοδυναμικά αποτελέσματα. Οι πιο συχνά χρησιμοποιούμενες αιμοδυναμικές παράμετροι στη μελέτη του είναι η διάμετρος του αγγείου και η αξονική ταχύτητα. Τα όργανα του ανθρώπινου οργανισμού όπου υπάρχει δυνατότητα πρόσβασης στη μικροκυκλοφορία είναι η κοίτη του όνυχα, η υπογλώσσια περιοχή, ο οφθαλμικός επιπεφυκότας και ο αμφιβληστροειδής.

Οι πρώτες ποιοτικές αναφορές σχετικά με τη ροή του αίματος στα οφθαλμικά μικροαγγεία των ανθρώπων δημοσιεύτηκαν τη δεκαετία του 1950 και συγκεκριμένα από τον Bloch το 1956 [33]. Έκτοτε, στη βιβλιογραφία, αναφέρονται μη επεμβατικές μετρήσεις της ροής του αίματος από πολλούς ερευνητές, κατεχοχήν ποιοτικές ή κατά προσέγγιση. Αρχικά αναφέρονται μετρήσεις στο ανθρώπινο νύχι από τους Buti et al., 1975 [34] και Fagrell et al., 1977 [35], οι οποίες όμως ήταν ενδεικτικές και αφορούσαν έναν άνθρωπο ή ένα αγγείο. Κατόπιν, πραγματοποιήθηκαν μετρήσεις στο βολβικό επιπεφυκότα από τους Mayrovitz et al., 1981 [36], Körber et al., 1986 [37], και Arend et al., 1993 [38], κανένας όμως από αυτούς δε μέτρησε σε αγγεία με διάμετρο <25μm ή αν μέτρησαν ήταν με ποιοτικές μεθόδους. Άλλες ποιοτικές ή κατά προσέγγιση μετρήσεις πραγματοποιήθηκαν στα περιβοϊκά τριχοειδή του αμφιβληστροειδούς από τους Wolf et al. το 1991 [39], με τη μέθοδο της αγγειογραφίας με φλουορεσκεΐνη. Μετρήσεις στον αμφιβληστροειδή έγιναν επίσης, από τους Riva et al το 1985 [40], Nagaoka and Yoshida το 2006 [41] και Zhong et al. το 2008 [42], όχι όμως σε αγγεία <25μm.

Με την πάροδο των χρόνων, μεταξύ των πολλών τεχνικών που αναπτύχθηκαν για την αξιολόγηση της μικροκυκλοφορίας είναι η κλινική αξιολόγηση (δείκτης

περιφερικής αιμάτωσης και διαφορά θερμοκρασίας), η ροομετρία με λέιζερ Doppler, τα ηλεκτρόδια αξιολόγησης οξυγόνου ιστού (PO₂), η φασματική απεικόνιση ορθογώνιας πόλωσης (Orthogonal Polarization Spectral Imaging, OPS), η πλευρική απεικόνιση σκοτεινού πεδίου (Sidestream Dark Field Imaging, SDF) ή η απεικόνιση σκοτεινού πεδίου άμεσου φωτισμού (Incident DarkField Imaging, IDF) και η φασματοσκοπία εγγύς υπέρυθρης ακτινοβολίας (NIRS) [30]. Οι τεχνικές αυτές στο σύνολό τους ονομάζονται Sublingual Video Capillaroscopy (SVC), χρησιμοποιούνται κατεξοχήν, όπως περιγράφεται και από την ονομασία, στην υπογλώσσια μικροκυκλοφορία και συνήθως χρησιμοποιούνται στις Μονάδες Εντατικής Θεραπείας. Με τις συγκεκριμένες τεχνικές η αξιολόγηση της μικροκυκλοφορίας γίνεται εκπέμποντας απευθείας πολωμένο πράσινο φως, μήκους κύματος 530nm στον εξεταζόμενο ιστό, το οποίο όταν απορροφηθεί από τα ερυθροκύτταρα, παράγει μια εικόνα που απεικονίζει τα ερυθρά αιμοσφαίρια ως μαύρα σώματα [30, 43, 44, 45]. Αυτές οι τεχνικές μπορούν να εφαρμοστούν σε όργανα που έχουν λεπτό επιθηλιακό στρώμα, όπως η υπογλώσσια περιοχή, απαιτούν ωστόσο επαφή με τον ιστό. Τέλος, οι εικόνες που παρέχουν δεν είναι τόσο καθαρές όσο αυτές που παρέχονται με τις τεχνικές βιντεομικροσκόπησης του επιπεφυκότα, οι οποίες αναφέρονται στη μετα-ανάλυση του Koutsiaris, 2022 [46].

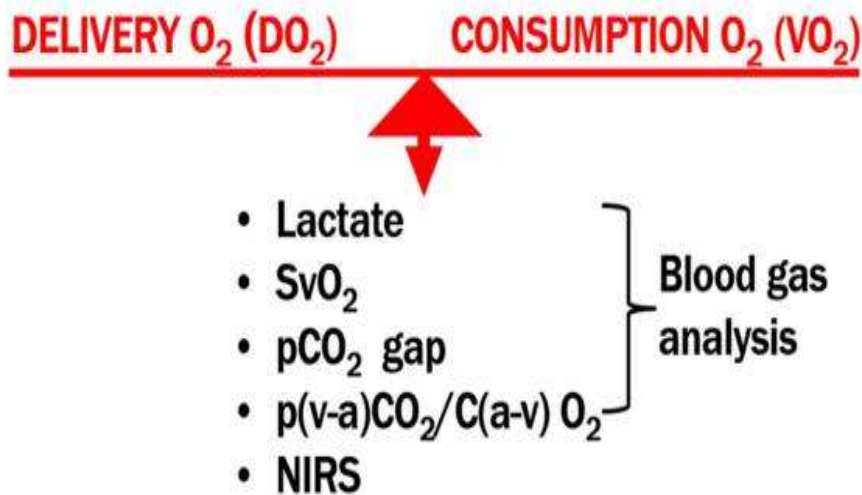
Οι τεχνικές βιντεομικροσκόπησης του επιπεφυκότα μπορούν να ονομαστούν στο σύνολό τους Conjunctival Video Capillaroscopy (CVC) [46]. Πρόκειται για μη επεμβατικές τεχνικές που παρέχουν εικόνες υψηλής ευκρίνειας, χωρίς να απαιτείται επαφή με τον εξεταζόμενο ιστό και προσφέρουν δυνατότητα ποσοτικών μετρήσεων. Οι πρώτες μετρήσεις έγιναν από τους Koutsiaris et al. το 2007 [47], ενώ ακολούθησαν και άλλοι ερευνητές στην πορεία των ετών Shahidi et al., 2010 [48], Jiang et al. 2014 [49], Khansari et al., 2015 [50], Khansari et al., 2017 [51], Brennan et al., 2019 [52]. Στην πιο πρόσφατη μετα-ανάλυση που δημοσιεύθηκε από τον Koutsiaris [46] τον Ιούλιο του 2022 στο περιοδικό Microvascular Research, συνοψίζονται οι εν λόγω τεχνικές και επισημαίνονται οι παράγοντες που οδηγούν σε διαφορετικά αποτελέσματα όσον αφορά στον προσδιορισμό της Vax. Συνοπτικά, αναφέρεται ότι μεταξύ των ερευνών δεν υπάρχει σύμπνοια ως προς τη διάμετρο των αγγείων που επιλέγονται, ή θα έπρεπε να επιλέγονται, για τις μετρήσεις και σε πολλές μελέτες δεν προσδιορίζεται καν εάν η μέτρηση αφορά το αρτηριακό ή το φλεβικό σκέλος της

μικροκυκλοφορίας. Επομένως, τα αποτελέσματα δεν δύνανται να χρησιμοποιηθούν για την αξιολόγηση των τεχνικών και φυσικά να συγκριθούν μεταξύ τους [46]. Κοινό βασικό μειονέκτημα των τεχνικών βιντεομικροσκόπησης του επιπεφυκότα αποτελεί, προς το παρόν, το γεγονός ότι η επεξεργασία και η ανάλυση των δεδομένων της μικροκυκλοφορίας γίνεται off-line. Η χρήση τους επομένως δεν επιτρέπει τη λήψη κλινικών αποφάσεων παρά την κλίνη του ασθενούς και προς το παρόν περιορίζεται μόνο σε ερευνητικά πρωτόκολλα [30, 43, 53].

Η εκτίμηση της αιματικής παροχής, ωστόσο, δε διασφαλίζει ότι και η παροχή οξυγόνου είναι επαρκής για την κάλυψη των κυτταρικών μεταβολικών απαιτήσεων. Τα τελευταία χρόνια, έχουν περιγραφεί συγκεκριμένες βιοχημικές παράμετροι που σχετίζονται με το μεταβολισμό του οξυγόνου προκειμένου να υποδείξουν την κατάσταση μεταξύ των απαιτήσεων και της προσφοράς οξυγόνου των ιστών. Στη συστηματική ανασκόπηση των Marek Janotka and Petr Ostadal [54], που δημοσιεύτηκε στο περιοδικό *Molecular and Cellular Biochemistry* το 2021, οι συγγραφείς συνοψίζουν την εφαρμογή ορισμένων από αυτούς τους βιοχημικούς δείκτες, συμπεριλαμβανομένου του μικτού φλεβικού κορεσμού οξυγόνου (SvO₂), του γαλακτικού οξέος, της διαφοράς κεντρικού φλεβικού-αρτηριακού διοξειδίου του άνθρακα (gap PCO₂) και άλλων παραμέτρων για την αιμοδυναμική εκτίμηση της αιμάτωσης των ιστών. Η ενδεδειγμένη παρακολούθηση της επάρκειας της αιμάτωσης των ιστών και της παροχής οξυγόνου σε κρίσιμες συνθήκες είναι απαραίτητη για την επιλογή της καταλληλότερης θεραπευτικής στρατηγικής και συνδέεται με βελτιωμένα κλινικά αποτελέσματα.

Στην εικόνα 9, από τη μελέτη των Marek Janotka and Petr Ostadal [54], συνοψίζονται οι μέθοδοι (μη επεμβατικές έως επεμβατικές) για τη μέτρηση της παροχής O₂ στους ιστούς, όπου η καρδιακή παροχή (CO, Cardiac Output) χρησιμοποιείται συνήθως ως υποκατάστατο στην κλινική πράξη [54, 55].

- Invasive- pulmonary thermodilution
- Semiinvasive- transpulmonary thermodilution, or chemodilution
 - pulse contour analysis
- Noninvasive- echography
 - bioimpedance, plethysmography
 - capnography
- Direct measurement of exhaled gas
- Estimate with equations and nomograms



Εικόνα 9: Μέθοδοι εκτίμησης αιματικής παροχής στο δίκτυο της μικροκυκλοφορίας.

DO₂: Oxygen Delivery, παροχή οξυγόνου.

VO₂: Oxygen Consumption, κατανάλωση οξυγόνου

NIRS: Near-infrared spectroscopy oximetry, οξυμετρία φασματοσκοπίας κοντά στο υπέρυθρο.

pCO₂ Gap: Χάσμα pCO₂, διαφορά κεντρικού φλεβικού – αρτηριακού διοξειδίου του άνθρακα

SvO₂: μικτός φλεβικός κορεσμός οξυγόνου

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

3.1 Αιμοδυναμικές μεταβολές στην κύηση

Η ροή αίματος που τροφοδοτεί τον πλακούντα προέρχεται από τις μητριάιες αρτηρίες, οι οποίες αποτελούν κλάδους των έσω λαγόνιων αρτηριών. Η ρύθμιση, επομένως, της μητριάιας αιματικής ροής είναι ζωτικής σημασίας για την καλή κατάσταση και σωστή ανάπτυξη του εμβρύου. Ο έλεγχος της αιματικής ροής στις μητριάιες αρτηρίες και η αντίσταση σε αυτή αποτελεί αναπόσπαστο κομμάτι του προγεννητικού ελέγχου, στο πρώτο και στο δεύτερο τρίμηνο της κύησης, κατά το υπερηχογράφημα α' και β' επιπέδου αντίστοιχα. Η αντίσταση ροής στις μητριάιες αρτηρίες, φυσιολογικά, μειώνεται καθώς αυξάνει η ηλικία κύησης. Η αρχική ελάττωση έως τις 24-26εβδ οφείλεται στην τροφοβλαστική διείδυση, ενώ στη συνέχεια σε ορμονικά φαινόμενα που αυξάνουν την ελαστικότητα/ενδοτικότητα των αρτηριακών τοιχωμάτων της μητέρας [56]. Η μείωση των αντιστάσεων στις μητριάιες αρτηρίες αποτελεί μέρος της γενικότερης μείωσης των περιφερικών αντιστάσεων που παρατηρείται στην κύηση. Άλλες μεταβολές, τις οποίες υφίσταται το καρδιαγγειακό σύστημα της εγκύου και οδηγούν με τη σειρά τους στην αύξηση της αιματικής ροής προς τον πλακούντα είναι: η αύξηση του όγκου αίματος, η αύξηση της καρδιακής παροχής, η μείωση του ιξώδους του ολικού αίματος. Συνοπτικά, κατά την κύηση επιτυγχάνεται, μέσω πολύπλοκων μηχανισμών, μια αιμοδυναμική κατάσταση η οποία χαρακτηρίζεται από υψηλό όγκο, υψηλή ροή αίματος και χαμηλές περιφερικές αντιστάσεις [57, 58].

Αναλυτικότερα, ο όγκος του αίματος αυξάνει κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης, αυξάνει πιο γρήγορα κατά το δεύτερο και συνεχίζει να αυξάνει κατά το τρίτο, με μικρότερο όμως ρυθμό, φτάνοντας σε ένα πλατώ τις τελευταίες εβδομάδες. Η αύξηση είναι 45% πάνω από τα επίπεδα που παρατηρούνται στις μη έγκυες και οφείλεται τόσο σε αύξηση των ερυθροκυττάρων, κατά 33%, όσο και σε αύξηση του πλάσματος [59]. Η αύξηση αυτή σε συνδυασμό με την αύξηση της καρδιακής συχνότητας οδηγούν σε αύξηση της καρδιακής παροχής [17, 60]. Επίσης,

παρατηρείται αύξηση των παραγόντων πήξης και της δραστηριότητας του πηκτικού μηχανισμού [61, 62]. Οι αγγειακές αντιστάσεις όμως και η μέση αρτηριακή πίεση μειώνονται λόγω της αύξησης της ενδοτικότητας των αγγείων.

3.1.2 Ενδοτικότητα αγγείων

Η ενδοτικότητα και η ακαμψία των αγγείων αποτελούν μείζονες προγνωστικούς δείκτες οξέων καρδιακών συμβαμάτων και επηρεάζονται από τις ορμόνες του φύλου συμπεριλαμβανομένων των οιστρογόνων και της προγεστερόνης. Η μεταβολή της ενδοτικότητας των αγγείων κατά την κύηση, είναι αποτέλεσμα της αύξησης των γυναικείων ορμονών. Η διακύμανση της ταχύτητας παλμού, PWV (pulse wave velocity) αποτελεί δείκτη της ενδοτικότητας και μπορεί να υπολογιστεί εύκολα και μη επεμβατικά [61]. Φυσιολογικά γνωρίζουμε ότι είναι 7 m/s. Τα αποτελέσματα, ωστόσο, των μελετών για την τιμή της κατά τη διάρκεια της φυσιολογικής κύησης είναι αντικρουόμενα. Σύμφωνα με τη μελέτη των Macedo et al [60] η PWV (carotid-radial and carotid-femoral) δεν παρουσιάζει μεταβολή, ενώ είναι οριακά διαφορετική μεταξύ εγκύων και μη εγκύων εκτός και αν προσαρμοστεί σύμφωνα με την ηλικία της μητέρας και τη μέση αρτηριακή πίεση. Στη μελέτη των Ogama-Kato [63], όμως, βρέθηκαν αλλαγές τόσο κατά τη διάρκεια της κύησης όσο και μεταξύ εγκύων και μη. Κατά την κύηση βρέθηκε ότι η PWV μειώνεται κατά το δεύτερο τρίμηνο συγκριτικά με το πρώτο και ότι στο τρίτο παρουσιάζει μικρή αύξηση συγκριτικά με το δεύτερο. Επιπλέον, μετά τον τοκετό παρουσιάζει απότομη αύξηση για να μειωθεί ξανά ελαφρώς ένα μήνα μετά τον τοκετό [63]. Ανάλογα αποτελέσματα βρέθηκαν και στη μελέτη των Rob et al [61]. Ειδικότερα στη μελέτη αυτή βρέθηκε ότι κατά την κύηση η PWV είναι μειωμένη και παρουσιάζει αύξηση από το τρίτο τρίμηνο και έπειτα [61].

3.2 Αιμορρολογικές μεταβολές στην κύηση

Η ταχύτητα της αιματικής ροής σε ένα δεδομένο αγγείο εξαρτάται από την αρτηριακή πίεση και από το ιξώδες του αίματος. Επομένως, στην κύηση η μείωση των περιφερικών αντιστάσεων, προκειμένου να αυξηθεί η αιματική ροή στη μικροκυκλοφορία και να διευκολυνθεί η διάχυση στη μητροπλακουντιακή κυκλοφορία, επιτυγχάνεται με δύο κύριους μηχανισμούς, την περιφερική αγγειοδιαστολή και τη μείωση του ιξώδους του ολικού αίματος [64]. Εκτός από το ολικό ιξώδες (bv) άλλες αιμορρολογικές παράμετροι που μεταβάλλονται, είναι το ιξώδες του πλάσματος (pv), ο αιματοκρίτης και η συναθροισιμότητα των ερυθροκυττάρων.

3.2.1 Συναθροισιμότητα ερυθροκυττάρων

Στην κυκλοφορία του πλακούντα η συνάθροιση των ερυθρών συμβάλλει στην επιβράδυνση της αιματικής ροής, ώστε να επιτυγχάνεται αποτελεσματικότερα η ανταλλαγή O_2 και θρεπτικών συστατικών [65]. Σύμφωνα με τους von Tempelhoff et al υπάρχει θετική συσχέτιση μεταξύ ιξώδους πλάσματος και συναθροισιμότητας των ερυθρών. Στη μελέτη τους έδειξαν ότι σε χαμηλούς ρυθμούς διάτμησης, όπου το ιξώδες αντικατοπτρίζει τη συναθροισιμότητα των ερυθροκυττάρων, οι τιμές του είναι: E_0 (stasis) = $21,6 \pm 5,28$ και E_1 (low shear rate) = $38,4 \pm 7,9$ [64]. Αντίστοιχα οι Vaya et al, έδειξαν ότι στις φυσιολογικές μη έγκυες γυναίκες οι τιμές είναι: $E_0 = 3,46 \pm 1,02$ και για shear rate $3 s^{-1}$, $E_1 = 6,99 \pm 1,17$ (Myrenne aggregometer) [66].

Οι Konstantinova et al μελέτησαν τη συναθροισιμότητα χρησιμοποιώντας ως δείκτη την ταχύτητα καθίζησης ερυθροκυττάρων (ΤΚΕ). Στη μελέτη αυτή βρέθηκε ότι η ΤΚΕ σε φυσιολογικές γυναίκες, ηλικίας $31,2 \pm 0,4$ έτη, είναι $6,5 \pm 0,47$ mm/h και $26 \pm 1,89$ mm/2h [67]. Οι van den Broek & Letsky μελέτησαν την ΤΚΕ στη φυσιολογική κύηση, χωρίς συνυπάρχουσα αναιμία και βρήκαν ότι ΤΚΕ = 18,5 mm/h στο 1^ο τρίμηνο, ΤΚΕ = 19 mm/h στο 2^ο τρίμηνο και ΤΚΕ = 32 mm/h στο 3^ο [68].

3.2.2 Ιξώδες ολικού αίματος (bv)

Το ιξώδες του ολικού αίματος εξαρτάται από την αλληλεπίδραση των αλλαγών που συμβαίνουν στο ιξώδες του πλάσματος και του αιματοκρίτη. Οι von Tempelhoff et al, το 2009 δημοσίευσαν μια μελέτη στην οποία συμμετείχαν 4985 γυναίκες, όπου βρήκαν ότι το ιξώδες του ολικού αίματος μειώνεται κατά 15% προς το τέλος του πρώτου τριμήνου και φτάνει στις χαμηλότερες τιμές του κατά τη διάρκεια του δεύτερου τριμήνου, λόγω της πτώσης του αιματοκρίτη [64].

Στον πίνακα που ακολουθεί παρατίθενται τιμές για το ιξώδες του ολικού αίματος σε φυσιολογικά άτομα και στην κύηση όπως έχουν βρεθεί από διάφορες μελέτες της βιβλιογραφίας.

ΠΙΝΑΚΑΣ 1

Φυσιολογικά άτομα	Κύηση
3,77-4,81 mPa s	10-15wks : ~4 mPa s 20-30wks: 3,4 mPa s

Πίνακας 1: Ιξώδες ολικού αίματος σε υψηλό ρυθμό διάτμησης ($>300 \text{ s}^{-1}$)

3.2.3 Ιξώδες πλάσματος (pv)

Το ιξώδες του πλάσματος πιθανώς καθορίζεται, ή τουλάχιστον κατά ένα μέρος, από το ινωδογόνο του πλάσματος [69, 70]. Στην κύηση η προσωρινή ενεργοποίηση του μηχανισμού πήξης, η μειωμένη ινωδόλυση και η ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων αποτελούν φυσιολογικές διεργασίες οι οποίες οδηγούν σε αύξηση των περισσότερων παραγόντων πήξης και σε διπλασιασμό των τιμών του ινωδογόνου. Ωστόσο το ιξώδες μειώνεται λόγω της έκπτυξης του όγκου του αίματος και της συνεχούς μείωσης της αλβουμίνης [64].

Στο πρώτο τρίμηνο της κύησης bv και pv αυξάνουν και έπειτα μειώνονται προοδευτικά με την εξέλιξη της κύησης. Η pv αντανακλά τις αλλαγές που συμβαίνουν

στη συγκέντρωση των ολικών πρωτεϊνών και η h_v εξαρτάται από την αλληλεπίδραση των αλλαγών που συμβαίνουν στην h_v και στον αιματοκρίτη [70]. Προς το τέλος του πρώτου τριμήνου η h_v μειώνεται κατά 15% με τις χαμηλότερες τιμές κατά τη διάρκεια του δευτέρου τριμήνου [64].

Αναλυτικότερα όσον αφορά στο ιξώδες του πλάσματος υπάρχουν αντικρουόμενες μελέτες. Έτσι, ορισμένοι υποστηρίζουν ότι δε μεταβάλλεται στην κύηση, άλλοι ότι αυξάνει, άλλοι ότι μειώνεται ενώ, ορισμένοι υποστηρίζουν ότι αυξάνει αρχικά και έπειτα είτε δεν αλλάζει είτε μειώνεται ελάχιστα.

Στην προοπτική μελέτη των von Tempelhoff et al [64], όπως ήδη έχει αναφερθεί, βρέθηκε ότι σε μη επιπλεγμένες κυήσεις το ιξώδες του πλάσματος είναι $1,31 \pm 0,09$ mPa s ($p=0,006$). Δεν παρατηρήθηκε, δηλαδή, μείωση γνωρίζοντας ότι το ιξώδες του πλάσματος σε μη έγκυες είναι $1,14-1,34$ mPa s. Σύμφωνα με τον Robins [69] η τιμή του ιξώδους του πλάσματος σε φυσιολογικές μη έγκυες γυναίκες είναι $1,28$ mPa s.

Στη μελέτη των Heilmann et al [21] βρέθηκε μέτρια αλλά σταθερή αύξηση του ιξώδους του πλάσματος.

Στη μελέτη Kametas et al [70] βρέθηκε αρχική αύξηση ακολουθούμενη από μείωση. Συγκεκριμένα, κατά το πρώτο τρίμηνο η τιμή του ιξώδους του πλάσματος ήταν $1,34$ mPa s ενώ, στη συνέχεια μειώθηκε σε επίπεδα κάτω του $1,16$ mPa s. Η αύξηση στο πρώτο τρίμηνο αποδόθηκε στην αύξηση του ινωδογόνου και των σφαιρινών. Η επακόλουθη μείωση, παρά τη συνεχόμενη αύξηση του ινωδογόνου αποδόθηκε στη μείωση της αλβουμίνης.

Η τιμή του ιξώδους του αίματος σύμφωνα με την παραπάνω μελέτη αν και στο πρώτο τρίμηνο βρέθηκε αυξημένη ($3,99$ mPa s) στη συνέχεια μειώθηκε φτάνοντας στο ναδιρ στις 26 εβδομάδες της κύησης ($\sim 3,4$ mPa s). Το ιξώδες του αίματος στις μη έγκυες είναι $3,63$ mPa s.

Η σημασία της μελέτης των μεταβολών των ανωτέρω παραμέτρων κατά τη διάρκεια της κύησης έγκειται στο γεγονός ότι συσχετίζονται με παθολογικές καταστάσεις. Αναφέρεται χαρακτηριστικά ότι στη μελέτη των von Tempelhoff et al βρέθηκε ότι οι γυναίκες με μία ή περισσότερες παθολογικές καταστάσεις όπως προεκλαμψία, νεογνό με βάρος γέννησης < 2500 gr, ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης του εμβρύου (IUGR), πρόωρο τοκετό (< 37 wks) είχαν πολύ χαμηλότερο

ιξώδες πλάσματος ($1,32 \pm 0,08$ mPa s), ενώ η συναθροισιμότητα των ερυθροκυττάρων ήταν σημαντικά υψηλότερη (low shear rate: $39 \pm 8,5$) [70].

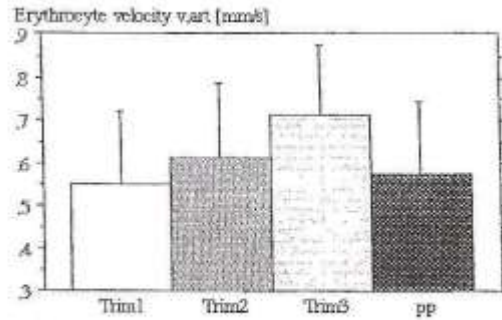
3.3 Επίδραση κύησης στη μικροκυκλοφορία

Κατά τη διάρκεια της κύησης, έχουν γίνει έρευνες, στις οποίες μετρήθηκε η αξονική ταχύτητα των ερυθροκυττάρων σε συνθήκες ηρεμίας, στα μετατριχοειδικά φλεβίδια διαφόρων περιφερικών ιστών. Μια τέτοια μελέτη είναι αυτή των Ohlmann et al του 2001 [57] όπου επιλέγησαν 67 γυναίκες με φυσιολογική κύηση, φυσιολογικό τοκετό και χωρίς επιπλοκές μετά τον τοκετό. Συγκεκριμένα, έγινε καταγραφή της ταχύτητας των ερυθρών σε συνθήκες ηρεμίας στα τρίμηνα της κύησης καθώς και 14 εβδομάδες μετά τον τοκετό, με τη μέθοδο της βιντεομικροσκόπησης. Τα αποτελέσματα φαίνονται στον πίνακα 1 και απεικονίζονται στα διαγράμματα 1 & 2 [57].

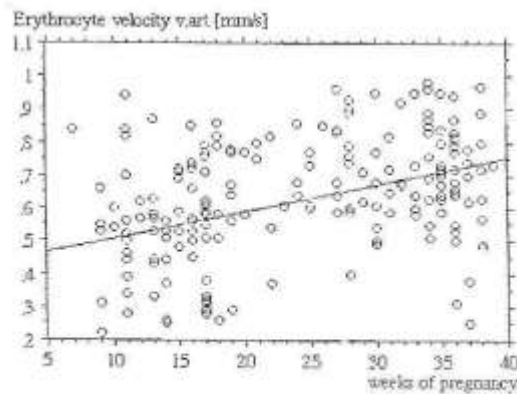
ΠΙΝΑΚΑΣ 2

	Ταχύτητα ερυθρών (mm/sec)
1 ^ο τρίμηνο	0,56 ($\pm 0,17$)
2 ^ο τρίμηνο	0,66 ($\pm 0,13$)
3 ^ο τρίμηνο	0,73 ($\pm 0,13$)
14 εβδομάδες μετά τον τοκετό	0,61 ($\pm 0,14$)

Πίνακας 2: Ταχύτητα ερυθροκυττάρων στα τρίμηνα της κύησης και μετά τον τοκετό [57]



Changes in capillary blood flow under resting conditions from the first to the third trimester as well as after birth.



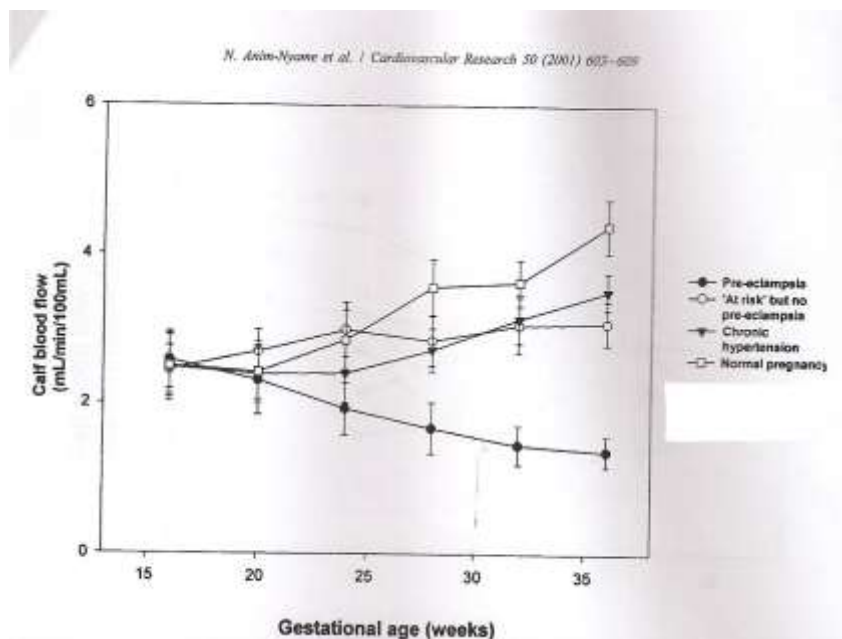
Changes in arterial erythrocyte velocity under resting conditions taking the gestational age into account.

Διαγράμματα 1 & 2 [57]

Αθροιστικά στα τρίμηνα, βρέθηκε ότι η αύξηση της ταχύτητας των ερυθρών κατά τη διάρκεια της κύησης ανέρχεται σε 31,4 %, ποσοστό στατιστικά σημαντικό ($p < 0,005$). Μελετήθηκαν, επίσης, 28 έγκυες στο τρίτο τρίμηνο, με υπέρταση της κύησης, όπου βρέθηκε διαφορά στην ταχύτητα των ερυθροκυττάρων συγκριτικά με αυτή των φυσιολογικών εγκύων. Συγκεκριμένα, η ταχύτητα των ερυθρών στη μικροκυκλοφορία των υπερτασικών εγκύων μειώθηκε κατά 30% σε σχέση με αυτή των φυσιολογικών εγκύων και ο βαθμός της μείωσης ήταν ανάλογος με τη βαρύτητα της υπέρτασης.

Στην έρευνά τους οι Anim-Nyam et al, 2001 [56] βρήκαν ότι η αιματική ροή στη γαστροκνημία, σε συνθήκες ηρεμίας σε φυσιολογικές γυναίκες τρίτου τριμήνου ήταν 3,91ml/min ανα 100 ml, ενώ σε προεκλαμπτικές γυναίκες ίδιου τριμήνου ήταν 1,96 ml/min ανα 100 ml ($p < 0,001$). Επίσης, η μείωση της αιματικής ροής στην ομάδα των εγκύων που παρουσίασαν προεκλαμψία παρατηρήθηκε περίπου 14 εβδομάδες νωρίτερα από την κλινική εκδήλωση της νόσου

Στο διάγραμμα 3 που προέκυψε από τη συγκεκριμένη μελέτη φαίνεται χαρακτηριστικά η μεταβολή της αιματικής ροής, σε σχέση με την εβδομάδα κύησης, στις ομάδες των γυναικών που αποτέλεσαν αντικείμενο μελέτης. Είναι σημαντικό να αναφερθεί το γεγονός ότι η μείωση της αιματικής ροής στην ομάδα των εγκύων που παρουσίασαν προεκλαμψία παρατηρήθηκε περίπου 14 εβδομάδες νωρίτερα από την κλινική εκδήλωση της νόσου.



Διάγραμμα 3: Μεταβολή αιματικής ροής στο γαστροκνήμιο μυ (Calf blood flow) σε σχέση με την ηλικία κύησης (Gestational age) [56].

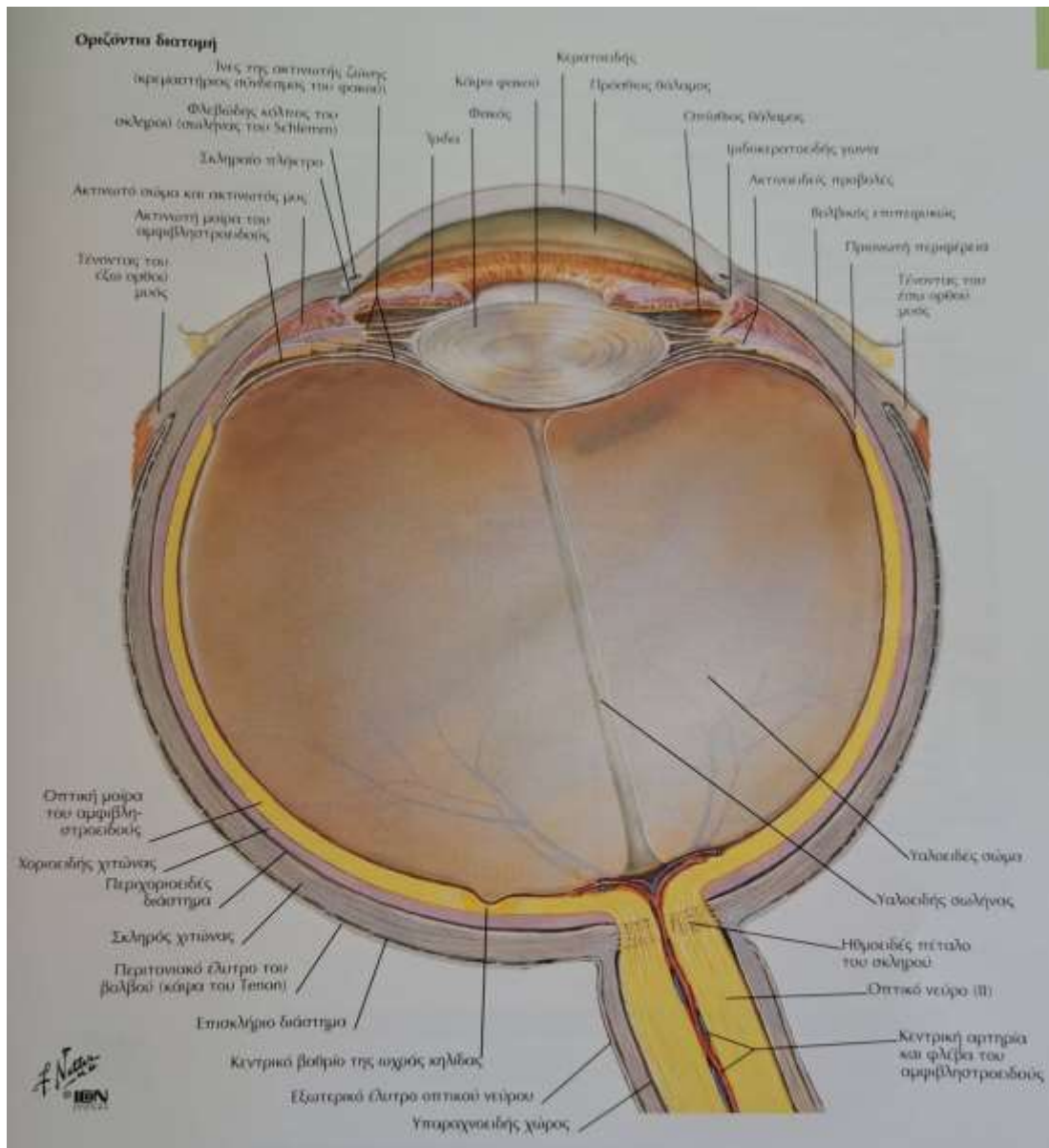
Η μικροκυκλοφορία στην κύηση και πιο συγκεκριμένα η μικροκυκλοφορία του πλακούντα, αποτελεί μυστήριο για πολλούς ερευνητές και μπορεί να είναι το κλειδί για την απάντηση σε πολλά ερωτήματα σχετικά με παθολογικές καταστάσεις της κύησης όπως είναι η προεκλαμψία, η καθυστέρηση της ενδομήτριας ανάπτυξης, καθώς και η γέννηση νεογνού με χαμηλό βάρος. Παράλληλα, ο πλακούντας αποτελεί το βασικό όργανο της κύησης μέσω του οποίου μεταφέρονται θρεπτικές ουσίες και αντισώματα από τη μητέρα στο έμβρυο, η αποβολή των άχρηστων ουσιών του εμβρύου, η ανταλλαγή O_2/CO_2 , ηλεκτρολυτών και ύδατος. Διαταραχές της αιματικής ροής του, συνεπώς, επηρεάζουν την ομαλή ανάπτυξη του εμβρύου.

3.4 Οπτικό σύστημα και μεταβολές στην κύηση

Η κύηση σχετίζεται με μεταβολές σε όλα τα συστήματα του οργανισμού. Για αυτόν ακριβώς τον λόγο, το οπτικό σύστημα, δε θα μπορούσε να αποτελεί εξαίρεση. Οι οφθαλμικές μεταβολές συνήθως είναι παροδικές αν και περιστασιακά μπορεί να είναι μόνιμες. Οι επιδράσεις της κύησης στον οφθαλμό ταξινομούνται σε τρεις μεγάλες κατηγορίες, με κάποιο βαθμό αλληλοεπικάλυψης. Στις φυσιολογικές μεταβολές, οι οποίες αναμένονται λόγω της κύησης και δε θεωρούνται παθολογικές, στις παθολογικές καταστάσεις του οφθαλμού που πυροδοτούνται από την κύηση και στις παθολογικές καταστάσεις του οφθαλμού που προϋπάρχουν και αποκαλύπτονται ή επιδεινώνονται λόγω της κύησης.

3.4.1 Ανατομία οφθαλμού

Ο οφθαλμός είναι το αισθητήριο όργανο της όρασης. Αποτελείται από το βολβό και τα εξαρτήματά του, τα βλέφαρα, τους οφθαλμοκινητικούς μύες και τη δακρυϊκή συσκευή. Ο οφθαλμικός βολβός έχει σχήμα σφαιρικό και περιβάλλεται από τα οστά του οφθαλμικού κόγχου, τα οποία τον προφυλάσσουν, αφήνοντας ακάλυπτο μόνο το πρόσθιο τμήμα του. Διακρίνεται σε πρόσθιο και οπίσθιο ημιμόριο, καθένα από τα οποία έχει ξεχωριστή λειτουργία. Περιβάλλεται από τρεις κύριους χιτώνες, τον εξωτερικό ή ινώδη χιτώνα, το μέσο ή αγγειώδη ή ραγοειδή και τον έσω ή νευρικό χιτώνα. Το εσωτερικό τμήμα του βολβού είναι διαφανές για να μπορούν να περνούν οι ακτίνες του φωτός προκειμένου να φθάνουν στον αμφιβληστροειδή. Αποτελείται, από εμπρός προς τα πίσω από τον πρόσθιο θάλαμο, μεταξύ κερατοειδούς και ίριδας, τον οπίσθιο θάλαμο, μεταξύ ίριδας και φακού και το υαλοειδές σώμα, μεταξύ φακού και αμφιβληστροειδούς. Ο πρόσθιος και οπίσθιος θάλαμος πληρούνται από το υδατοειδές υγρό. Το υαλοειδές σώμα είναι μια ζελατινώδης ουσία που πληροί το βολβό πίσω από το φακό και έρχεται σε επαφή με τον αμφιβληστροειδή.



Εικόνα 10: Οριζόντια διατομή οφθαλμικού βολβού

Πηγή: Ανατομία του ανθρώπου, Άτλας Βασικών Ιατρικών Επιστημών, Frank H. Netter, M.D.

Επιπεφυκώτας

Ο επιπεφυκώτας είναι ένας λεπτός βλεννογόνος χιτώνας, ο οποίος καλύπτει την οπίσθια επιφάνεια των βλεφάρων και ανακάμπει στη ρίζα αυτών προς τα πίσω για να καλύψει το σκληρό μέχρι το σκληροκερατοειδές όριο. Στον επιπεφυκώτα διακρίνουμε τρεις μοίρες, τη βλεφαρική μοίρα, το άνω και κάτω κόλπωμα του επιπεφυκώτα και το βολβικό επιπεφυκώτα αντίστοιχα προς το σκληρό. Ειδικότερα, ο

βολβικός επιπεφυκότας είναι τόσο λεπτός και διαφανής ώστε γίνονται εύκολα ορατά τα υποεπιπεφυκοτικά και επισκλήρια αγγεία. Οι λειτουργίες του συνοπτικά είναι: η παραγωγή της βλεννώδους και της υδάτινης στιβάδας των δακρύων, η παροχή θρεπτικών συστατικών στον κερατοειδή μέσω των αγγείων του σκληροκερατοειδούς ορίου, η αναγέννηση του επιθηλίου του κερατοειδούς από αρχέγονα κύτταρα στο σκληροκερατοειδές όριο, η ανοσολογική απάντηση σε φλεγμονές και η λεμφική αποχέτευση.

Ινώδης χιτώνας

Ο ινώδης χιτώνας είναι ο πιο ανθεκτικός χιτώνας και αποτελεί το σκελετό του βολβού. Το πρόσθιο τμήμα του είναι διαφανές και ονομάζεται κερατοειδής, ενώ το οπίσθιο τμήμα του είναι αδιαφανές (λευκό) και ονομάζεται σκληρός. Το όριο όπου γίνεται η μετάπτωση από το ένα τμήμα στο άλλο λέγεται σκληροκερατοειδές όριο. Επιπροσθέτως, ο κερατοειδής αποτελεί το ισχυρότερο διαθλαστικό μέσο του οφθαλμού, δεν έχει αγγεία, έχει όμως πολλές νευρικές ίνες και παρουσιάζει μεγάλη ευαισθησία. Ο σκληρός χιτώνας αποτελεί τον ανθεκτικό χιτώνα πάνω στον οποίο καταφύονται οι τένοντες των οφθαλμοκινητικών μυών. Διάφορα αγγεία διασχίζουν το σκληρό, ενώ στο πίσω μέρος του τον διαπερνά το οπτικό νεύρο.

Αγγειώδης χιτώνας

Ο αγγειώδης χιτώνας διακρίνεται σε τρία μέρη, από πίσω προς τα εμπρός: το χοριοειδή, το ακτινωτό σώμα και την ίριδα. Ο χοριοειδής περιέχει αρκετή χρωστική και πολλά αγγεία, τα τριχοειδή τα οποία αιματώνουν τον αμφιβλιστροειδή χιτώνα. Το ακτινωτό σώμα είναι μια αγγειομυϊκή μεμβράνη, η οποία συγκρατεί το φακό με τις ίνες της Ζιννείου ζώνης, που ξεκινούν από αυτό. Ο ακτινωτός μυς του ακτινωτού σώματος μαζί με τις ίνες της Ζιννείου ζώνης αλλάζουν την κυρτότητα του φακού, κατά περίπτωση, βοηθώντας στη λειτουργία της προσαρμογής στην κοντινή ή μακρινή όραση. Επίσης, από το ακτινωτό σώμα παράγεται το υδατοειδές υγρό, το οποίο ρέει από τον οπίσθιο θάλαμο στον πρόσθιο θάλαμο για να παροχετευθεί στο σωλήνα του Schlem, στη γωνία της ίριδας με τον κερατοειδή. Η ίριδα λειτουργεί σαν

το διάφραγμα της φωτογραφικής μηχανής. Στο κέντρο της αφήνει μια οπή, την κόρη, για να περνούν οι ακτίνες του φωτός, ενώ φέρει μύες οι οποίοι ρυθμίζουν αντανακλαστικά το εύρος της κόρης, ανάλογα με το φωτισμό.

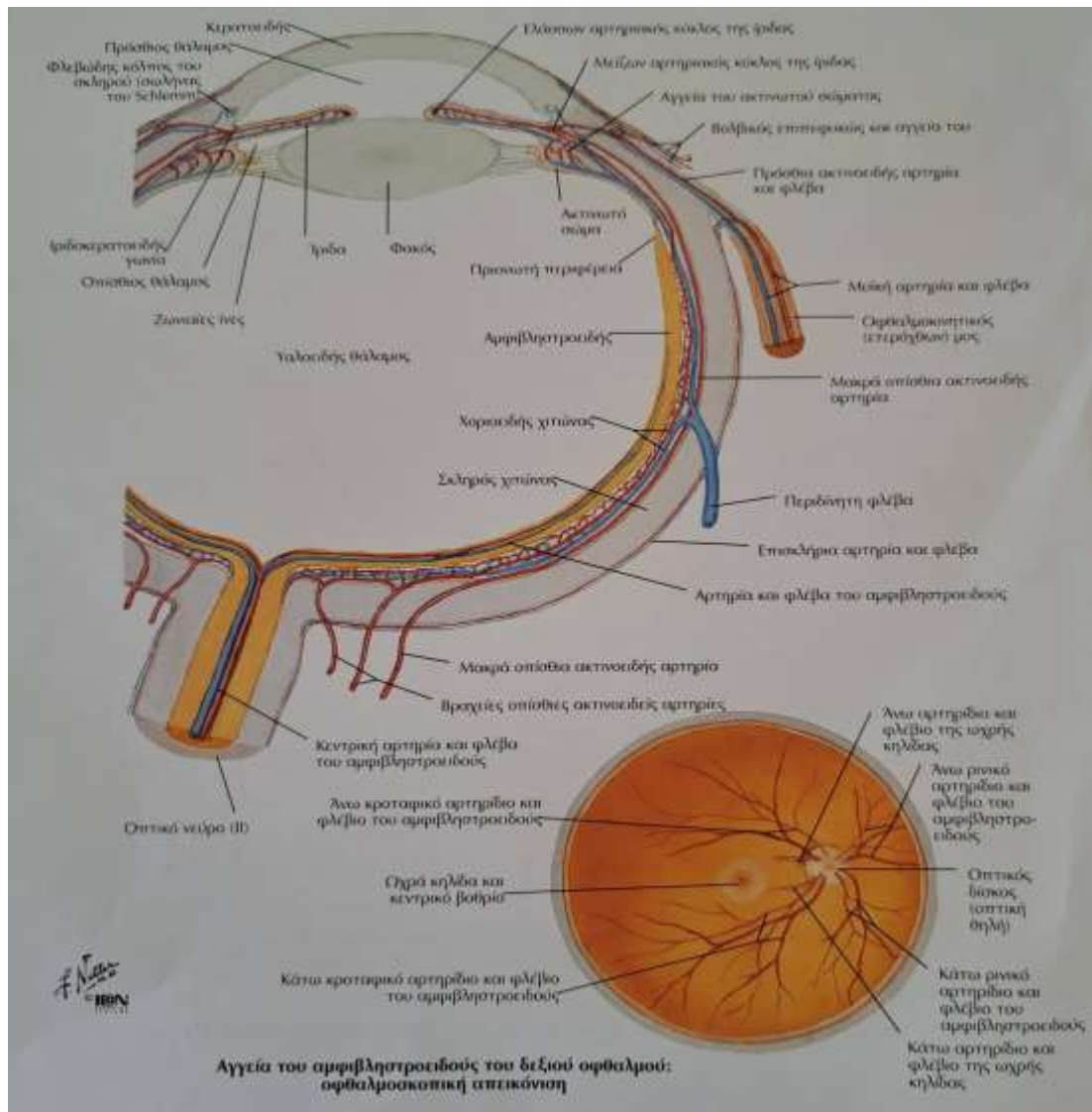
Νευρικός χιτώνας

Ο νευρικός ή εσωτερικός χιτώνας του οφθαλμού αποτελείται από τον ιδίως αμφιβληστροειδή, και το μελάγχρουν επιθήλιο, το οποίο επαλείφει την εξωτερική επιφάνεια του αμφιβληστροειδούς. Συγκεκριμένα, το μελάγχρουν επιθήλιο έχει στηρικτική ιδιότητα και προφυλάσσει τα οπτικά κύτταρα από τις ισχυρές αντανακλάσεις του φωτός. Ο αμφιβληστροειδής αποτελείται από πολλές στιβάδες κυττάρων οι οποίες αναφορικά από έξω προς τα έσω είναι: μελαγχρωματικό επιθήλιο, στιβάδα φωτοϋποδοχέων, έξω πυρηνική στιβάδα, έξω δικτυωτή στιβάδα, έσω πυρηνική στιβάδα, έσω δικτυωτή στιβάδα, στιβάδα γαγγλιακών κυττάρων και στιβάδα νευρικών ινών.

Σημαντικότερη όλων αυτών είναι η στιβάδα που περιέχει τα ραβδία και τα κωνία, τους φωτοϋποδοχείς, οι οποίοι μετατρέπουν τη φωτεινή ενέργεια σε νευρωνική δραστηριότητα, έτσι ώστε να επιτυγχάνεται η λειτουργία της όρασης.

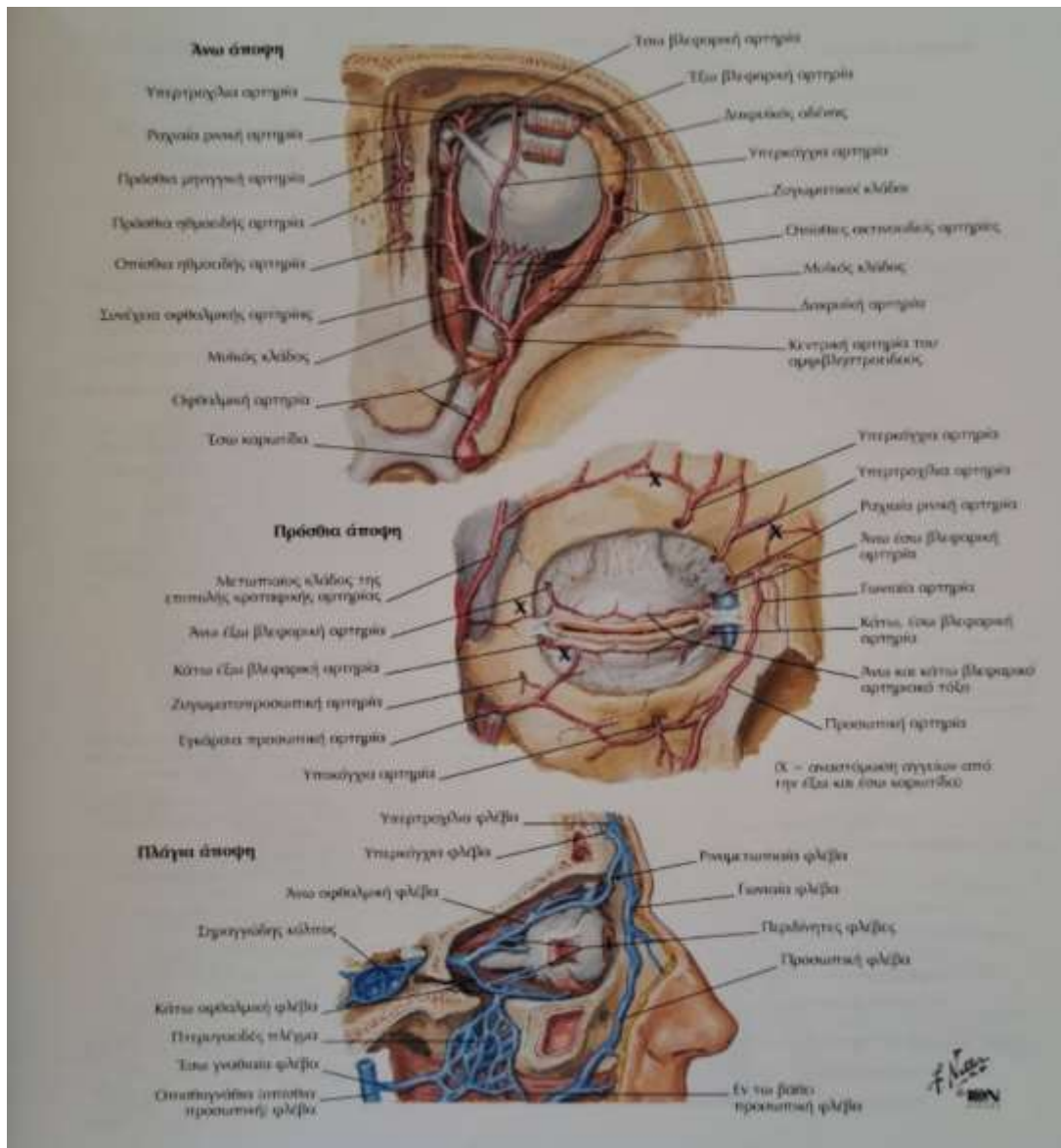
3.4.2 Αγγείωση οφθαλμού

Η οφθαλμική αρτηρία αποτελεί τον πρώτο κλάδο της έσω καρωτίδας και χορηγεί κλάδους για την αιμάτωση του βολβού και των εξωφθάλμιων μυών. Οι κυριότεροι κλάδοι της είναι η κεντρική αρτηρία του αμφιβληστροειδούς, οι πρόσθιες και οπίσθιες ακτινοειδείς αρτηρίες, οι οποίες με τη σειρά τους διακλαδίζονται και δημιουργούν τρία βασικά αγγειακά πλέγματα: το αγγειακό δίκτυο του επιπεφυκότα, το αγγειακό δίκτυο του ραγοειδούς και το δίκτυο των αμφιβληστροειδικών αγγείων. Τα αγγεία εισέρχονται και εξέρχονται από τον αμφιβληστροειδή στην περιοχή του οπτικού δίσκου (αρχή οπτικού νεύρου), που βρίσκεται ρινικά και λίγο προς τα κάτω από το γεωμετρικό κέντρο του βολβού [44, 45].



Εικόνα 11: Αρτηρίες και Φλέβες του Οφθαλμού

Πηγή: Ανατομία του ανθρώπου, Άτλας Βασικών Ιατρικών Επιστημών, Frank H. Netter, M.D.



Εικόνα 12: Αρτηρίες και Φλέβες του Οφθαλμικού Κόγχου και των Βλεφάρων

Πηγή: Ανατομία του ανθρώπου, Άτλας Βασικών Ιατρικών Επιστημών, Frank H. Netter, M.D.

3.4.3 Αναστρέψιμες οφθαλμικές μεταβολές

Συνήθεις μεταβολές στην κύηση, οι οποίες υποχωρούν σταδιακά μετά τον τοκετό είναι οι εξής:

- χλόασμα ή «μάσκα της εγκύου», η υπέρχρωση δηλαδή του δέρματος στο πρόσωπο γύρω από τα βλέφαρα και στις παρειές
- αραχνοειδή αγγειώματα στο πρόσωπο και στο ανώτερο τμήμα του σώματος

- βλεφαρόπτωση συνήθως μονόπλευρη
- μείωση στα τριχοειδή του επιπεφυκότα και αύξηση της πυκνότητας των επιπεφυκοτικών φλεβιδίων
- σύνδρομο ξηρού οφθαλμού επαγόμενο από την κύηση λόγω δυσλειτουργίας των lacrimal acinar cells
- μείωση της ευαισθησίας του κερατοειδούς και αύξηση του πάχους και της κυρτότητάς του, λόγω οιδήματος, με αποτέλεσμα να προκύπτουν προσωρινές διαθλαστικές ανωμαλίες, διαταραχή στη λειτουργία της προσαρμογής και δυσανεξία στη χρήση φακών επαφής. Η μειωμένη ευαισθησία του κερατοειδούς προδιαθέτει σε τραύματα και λοιμώξεις.
- μείωση της ενδοφθάλμιας πίεσης, η οποία φυσιολογικά είναι 15-16 mmHg (SD: 2,5-3). Η μείωση αυτή συχνά επιμένει μερικούς μήνες μετά τον τοκετό, ενώ προκαλεί ανακούφιση των συμπτωμάτων σε ασθενείς πάσχουσες από γλαύκωμα. Πιθανοί μηχανισμοί που εξηγούν τη μείωση είναι οι εξής [71, 72]:
 - Αύξηση της παροχέτευσης του υδατοειδούς υγρού
 - Μείωση της συστηματικής αγγειακής αντίστασης
 - Γενικευμένη αύξηση της ελαστικότητας των ιστών, η οποία οδηγεί σε μείωση της ακαμψίας του σκληρού
 - Οξέωση κατά την κύηση
- κεντρική ορώδης αμφιβληστροειδοπάθεια και διαταραχή της όρασης έχει περιγραφεί σε ορισμένες περιπτώσεις κυρίως στο τελευταίο τρίμηνο
- διαταραχές των οπτικών πεδίων λόγω πιθανής αύξησης της υπόφυσης από την επίδραση ορμονών και πίεσης του οπτικού χιάσματος. Οι διαταραχές των οπτικών πεδίων, ωστόσο, θα πρέπει να διερευνώνται γιατί υπάρχει πιθανότητα να οφείλονται σε προϋπάρχοντα όγκο της υπόφυσης που αυξήθηκε κατά την κύηση

Συνοψίζοντας, από τη μελέτη της διεθνούς βιβλιογραφίας παρατηρούμε ότι υπάρχουν σαφείς ενδείξεις για την αύξηση της αιματικής ροής στη μικροκυκλοφορία κατά τη διάρκεια μιας φυσιολογικής κύησης και ότι μεταβολές αυτής μπορεί να συσχετίζονται με επερχόμενες παθολογικές καταστάσεις της κύησης. Δεν υπάρχουν ωστόσο τιμές αναφοράς για την ταχύτητα ροής αίματος σε μια φυσιολογική κύηση, ούτε μελέτες που να συγκρίνουν την αιματική ροή στη φυσιολογική κύηση με αυτή

που παρατηρείται φυσιολογικά εκτός κύησης, καθώς και συσχέτιση της αιματικής ροής στην κύηση με τη διάμετρο των αγγείων.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

4.1 Εισαγωγή

Κατά τη διάρκεια της κύησης διαδραματίζονται ποικίλες μεταβολές στα διάφορα συστήματα της εγκύου προκειμένου να ικανοποιηθούν οι μεταβολικές ανάγκες του αναπτυσσόμενου εμβρύου. Οι φυσιολογικές αλλαγές της κύησης που συμβαίνουν νωρίς με την έναρξή της, διατηρούνται κατά τη διάρκειά της και επανέρχονται στα προ κύησης επίπεδα μερικές εβδομάδες μετά τον τοκετό.

Στη φυσιολογική κύηση, στο καρδιαγγειακό σύστημα, συγκεκριμένα, παρατηρείται μια σημαντική αύξηση του ολικού όγκου αίματος, μια μικρή αύξηση της καρδιακής παροχής και μείωση των περιφερικών αγγειακών αντιστάσεων, προοδευτικά στην εξέλιξη των τριμήνων [58, 73]. Σχετικά με τη νεφρική λειτουργία αναφέρεται ότι ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης αυξάνει περίπου 50 %, ενώ στις εργαστηριακές εξετάσεις αίματος αποτυπώνονται αύξηση της κρεατινίνης ορού, της ουρίας, του ουρικού οξέος, μείωση της ωσμωτικότητας και του νατρίου. Επίσης, σημαντικές μεταβολές σημειώνονται στα χαρακτηριστικά του φλεβικού Doppler ήπατος και νεφρών [74]. Η νεφρική αιμάτωση αυξάνει ενώ ο δείκτης φλεβικής αντίστασης μειώνεται και στους δυο νεφρούς. Στο επίπεδο των ηπατικών φλεβών τα μοτίβα τριφασικής ροής του πρώτου τριμήνου γίνονται τελείως επίπεδα στο τρίτο τρίμηνο [74].

Όσον αφορά στις αιμορεολογικές παραμέτρους, σε μια φυσιολογική κύηση, μειώνονται περίπου 10-20 % λόγω της αιμοαραίωσης από την έκπτυξη του πλάσματος [69]. Συγκεκριμένα, το ιξώδες του ολικού αίματος μειώνεται κατά 15% στο τέλος του πρώτου τριμήνου και φτάνει στις χαμηλότερες τιμές του κατά τη διάρκεια του δεύτερου τριμήνου, περίπου 20% χαμηλότερα από τα επίπεδα πριν την κύηση [64]. Ο αιματοκρίτης παρουσιάζει προοδευτική πτώση ως τις 30 περίπου εβδομάδες κύησης και μετά αρχίζει να αυξάνει [16]. Σε μια παλαιότερη έρευνα των Linder et al (1995) [75] βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στην αύξηση του

ιζώδους του ολικού αίματος σε ρυθμούς διατμητικής τάσης $<1 \text{ s}^{-1}$ στο τρίτο τρίμηνο μιας φυσιολογικής κύησης συγκριτικά με το πρώτο. Σχετικά με τα μορφολογικά ευρήματα της μικροκυκλοφορίας, οι Hasan et al (2002) [76] ανέφεραν αυξημένη πυκνότητα βασικών τριχοειδών κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και οι Lurton et al (2012) [77] παρατήρησαν σημαντική διαστολή των αρτηριών του αμφιβληστροειδούς μεταξύ της 11ης και της 21ης εβδομάδας κύησης.

Στη βιβλιογραφία, υπάρχουν επίσης πολλές μελέτες που έχουν συσχετίσει αιμοδυναμικές και αιμορεολογικές εκτροπές στα τρίμηνα της κύησης με την εκδήλωση, υπέρτασης και προεκλαμψίας, ορισμένες μάλιστα από τις οποίες παρατηρούνται αρκετά νωρίτερα των κλινικών εκδηλώσεων της εκάστοτε παθολογίας.

Μελετώντας τη διεθνή βιβλιογραφία, καταλήγουμε στο συμπέρασμα ότι τα περισσότερα από τα καρδιαγγειακά δεδομένα που έχουμε για τη φυσιολογική κύηση αφορούν στα μεγάλα αγγεία και στην καρδιά, ενώ οι πληροφορίες για το μικροαγγειακό σύστημα είναι περιορισμένες και σπάνιες [78, 79]. Αυτό οφείλεται, εν μέρει, στις περιορισμένες τεχνολογίες που υπάρχουν για τη μέτρηση του δικτύου της μικροκυκλοφορίας σε εγκύους [78, 80].

Επίσης, αναφορές σχετικά με την ύπαρξη αυξημένης ταχύτητας ροής αίματος στα τριχοειδή, στην πτυχή των νυχιών, υπάρχουν εδώ και εικοσιένα έτη από τους Ohlmann et al., 2001, αλλά οι μετρήσεις δεν συσχετίστηκαν ποτέ με τη διάμετρο των μικροαγγείων [57]. Σήμερα, αντιλαμβανόμαστε καλύτερα τον τρόπο με τον οποίο η διάμετρος των αγγείων της μικροκυκλοφορίας επηρεάζει την ταχύτητα της αιματικής ροής στον ανθρώπινο επιπεφυκότα. Εκτός αυτού, έχουμε και μια σαφέστερη εικόνα αυτής της ροής, εφόσον οι εγγραφές και η επεξεργασία γίνονται πλέον με πλήρως ψηφιακό τρόπο [81]. Συγκεκριμένα, αιμοδυναμικά δεδομένα, με τη μέθοδο της ψηφιακής βιομικροσκόπησης μέσω σχισμοειδούς λυχνίας, μιας μη επεμβατικής τεχνικής, χωρίς επαφή που ανέπτυξε ο Koutsiaris et al [82] αποδείχτηκε ότι προβλέπουν τη λευκωματουρία στη δρεπανοκυτταρική νεφροπάθεια [83] και ότι συσχετίζονται με τη δρεπανοκυτταρική αμφιβληστροειδοπάθεια [83], τη διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια [83] και τον καρδιαγγειακό κίνδυνο [84]. Υπάρχουν, επίσης, σαφείς ενδείξεις για την αύξηση της αιματικής ροής στη μικροκυκλοφορία, κατά τη

διάρκεια μιας φυσιολογικής κύησης, και ότι μεταβολές αυτής μπορεί να αντανακλούν επερχόμενες παθολογικές καταστάσεις της κύησης.

Δεν έχει μελετηθεί όμως η μικροκυκλοφορία, σε επίπεδο φυσιολογίας. Σκοπός, λοιπόν, της παρούσης έρευνας είναι η μελέτη της μικροκυκλοφορίας σε φυσιολογικά θήλα αναπαραγωγικής ηλικίας και η σύγκριση με αυτή φυσιολογικών θηλέων στα τρίμηνα της κύησης, στηριζόμενοι στην υπόθεση ότι οι αιμοδυναμικές και αιμορρολογικές μεταβολές της κύησης δυνητικά επιδρούν και επηρεάζουν τη μικροκυκλοφορία στην κύηση.

Ως όργανο μελέτης, στην εν λόγω ερευνητική εργασία, έχει επιλεγεί ο οφθαλμικός επιπεφυκότας, και ως δείκτης της μικροκυκλοφορίας η ταχύτητα ροής αίματος στα μετατριχοειδικά φλεβίδια του σύνθετου δικτύου της.

Ο επιπεφυκότας είναι ένας διαφανής ιστός με πλούσια αγγείωση, ο οποίος είναι εύκολα προσβάσιμος με μη επεμβατικές μεθόδους μελέτης [82, 48]. Η συσχέτιση του επιπεφυκότα με τη μικροκυκλοφορία της μητροπλακουντιακής μονάδας προέκυψε από την έρευνα των Sahidi et al το 2010 [48], οι οποίοι περιγράφουν ότι το μάτι και ο εγκέφαλος έχουν πολλά αξιοσημείωτα κοινά, τα οποία από αιμορρολογικής σκοπιάς είναι ιδιαίτερα. Καταρχήν το μάτι και ένα τμήμα του εγκεφάλου, όπως γνωρίζουμε, αιματώνονται από κλάδους της έσω καρωτίδας. Έχουν παρόμοιου μεγέθους τριχοειδή, σε ίση απόσταση από το αγγείο από όπου εκπορεύονται γεγονός που σημαίνει ότι θα έχουν και κοινά αιμοδυναμικά χαρακτηριστικά. Επίσης, συσχέτιση μεταξύ αιματικής ροής εγκεφαλικού φλοιού και κροταφικού επιπεφυκότα έχει γίνει και στις μελέτες των Ohtani et al [85], Alizade et al [86] και Schaser et al [87]. Σε μια άλλη μελέτη γίνεται σύγκριση μεταξύ αιματικής ροής στον εγκέφαλο και αιματικής ροής στη μήτρα. Όπως χαρακτηριστικά αναφέρεται, η μητροπλακουντιακή μονάδα και ο εγκεφαλικός ιστός δεν έχουν δικούς τους σύστημα ρύθμισης της αιματικής ροής. Άρα, ανάλογες μεταβολές που παρατηρούνται στην αιματική ροή της μήτρας, κατά την κύηση, αναμένονται και στην αιματική ροή του εγκεφάλου [57]. Συμπερασματικά, μπορούμε να υποθέσουμε ότι τα χαρακτηριστικά της αιματικής ροής του επιπεφυκότα είναι παρόμοια με αυτά της μητροπλακουντιακής μονάδας και ότι η μικροκυκλοφορία του οφθαλμού καθρεπτίζει εν μέρει τη μικροκυκλοφορία του πλακούντα.

Κάθε έρευνα έχει σα σκοπό να βοηθήσει στην εύρεση πρώιμων ανιχνευτικών δοκιμασιών πριν την εκδήλωση των συμπτωμάτων μιας νόσου. Η κύηση είναι μια φυσιολογική μεν κατάσταση, η οποία ωστόσο διέπεται από έναν καταρράκτη μεταβολών σε όλο τον οργανισμό της γυναίκας. Μικρές παρεκκλίσεις από τις φυσιολογικές αυτές διεργασίες είναι δυνατόν να οδηγήσουν σε μία σειρά επιπλοκών, που αφορούν τόσο στην ίδια τη γυναίκα όσο και στο έμβρυο, καθώς και στην έκβαση της κύησης. Οι κυριότερες παθολογικές καταστάσεις της κύησης είναι οι εξής: υπέρταση κύησης, προεκλαμψία, εκλαμψία, σακχαρώδης διαβήτης κύησης, καθυστέρηση στην ενδομήτρια ανάπτυξη (IUGR), πρόωρος τοκετός, γέννηση νεογνού με χαμηλό βάρος. Προκειμένου λοιπόν να διαγνωστούν όσο το δυνατό πιο έγκαιρα οι ανωτέρω παθολογικές καταστάσεις και να διασφαλιστεί η υγεία της μητέρας και του νεογνού, η κύηση παρακολουθείται συστηματικά σε καθορισμένες χρονικές περιόδους.

4.2 Σκοπός

Στην παρούσα ερευνητική εργασία σκοπός ήταν να προσδιοριστεί ο βαθμός των μεταβολών της ταχύτητας της αιματικής ροής στη μικροκυκλοφορία κατά τη διάρκεια της κύησης, σε σχέση πάντα με τη διάμετρο των αγγείων, απουσία οποιασδήποτε παθολογίας. Εν προκειμένω, τα αγγεία που μελετήθηκαν εντοπίζονται στο μετατριχοειδικό επίπεδο διακλάδωσης της μικροκυκλοφορίας του οφθαλμικού επιπεφυκότα και η διάμετρός τους δεν ξεπερνά τα 24 μm .

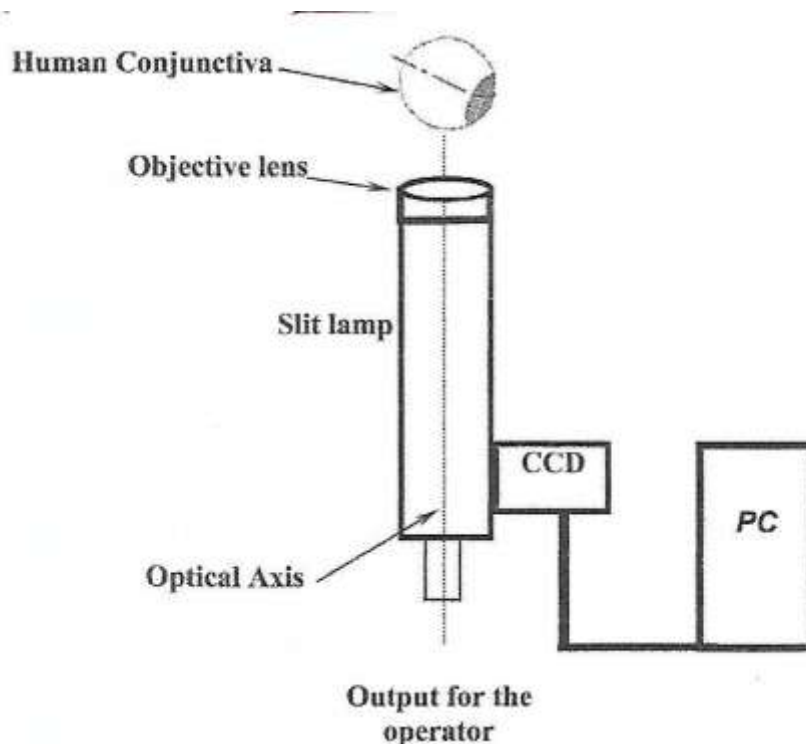
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5

5.1 Μεθοδολογία έρευνας και πληθυσμός

Η παρούσα έρευνα διεξήχθη κατά το χρονικό διάστημα 2012 με 2017 στην Οφθαλμολογική Κλινική του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας σε συνεργασία με τη Μαιευτική-Γυναικολογική Κλινική. Συγκεκριμένα, ο πληθυσμός της μελέτης αφορούσε φυσιολογικές γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας και φυσιολογικές έγκυες γυναίκες, χωρίς επιπλοκές της κύησης. Η προοπτική αυτή μελέτη εγκρίθηκε από την Επιτροπή Δεοντολογίας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας και διενεργήθηκε σύμφωνα με τις διατάξεις της δήλωσης του Ελσίνκι. Όλες οι γυναίκες που συμμετείχαν στην έρευνα ενημερώθηκαν προφορικά και εγγράφως για τη διαδικασία της έρευνας και υπέγραψαν έγγραφο συγκατάθεσης.

5.2 Πειραματικό μοντέλο καταγραφής

Το σύστημα καταγραφής που χρησιμοποιήθηκε για την πειραματική διαδικασία απεικονίζεται σχηματικά στην εικόνα 13. Περιλαμβάνει μία ψηφιακή κάμερα υψηλής ταχύτητας CCD (12bit, PCO Computer Optics GmbH, Germany) συνδεδεμένη σε μία σχισμοειδή λυχνία (Nikon FD-3V), η οποία με τη σειρά της είναι συνδεδεμένη σε έναν ηλεκτρονικό υπολογιστή (Pentium 4, 3GHz). Με το σύστημα αυτό ήταν δυνατή η παραγωγή ψηφιακών εικόνων 320x240 pixels με ρυθμό 96 λήψεων το δευτερόλεπτο (frames per second, fps), με επιπλέον ενίσχυση της μέγιστης μεγέθυνσης x242 και ψηφιακή ανάλυση $1,257 \pm 0,004\mu\text{m} / \text{pixel}$. Η σχισμοειδής λυχνία που χρησιμοποιήθηκε παραχωρήθηκε από το Οφθαλμολογικό τμήμα για αποκλειστική χρήση και εξυπηρέτηση των αναγκών της μελέτης.



Εικόνα 13: Πειραματική διάταξη σχισμοειδούς λυχνίας βιομικροσκόπησης επιπεφυκότα (CSB, Conjunctival Slit-lamp Biomicroscopy). Moka et al, 2020 [88]

Στον πίνακα που ακολουθεί, παρατίθενται αναλυτικά οι ρυθμίσεις της σχισμοειδούς λυχνίας που χρησιμοποιήθηκε, όπως περιγράφονται στη μελέτη των Koutsiaris et al 2007 [89].

ΠΙΝΑΚΑΣ 3

Φίλτρο φωτισμού	Θέση 2	Θερμικό, για ψυχρό φωτισμό
Διάφραγμα φωτισμού	Μέγεθος 2 ή σχισμή	Για να μην «κουράζεται» το μάτι από τον πολύ φωτισμό
Πρόσθετο φίλτρο φωτισμού	Jade (Νεφρίτης)	Ώστε να επιτύχουμε φωτισμό μήκους κύματος $\sim 410\text{nm}$, στο οποίο παρουσιάζει τη μέγιστη απορρόφηση η αιμοσφαιρίνη.
Εστίαση αντικειμένου	Περίπου στη μέση	
Μεγέθυνση	32,5x	Μέγιστη

Ίριδα προσαρμοστή	Τέρμα ανοιχτή	Ελάχιστο βάθος πεδίου
Τζάμι κάμερας	Καθαρισμός	Οι σκόνες δημιουργούν πρόβλημα στην εικόνα
Προσανατολισμός	<p>Η γωνία του άξονα της λυχνίας με την κάθετο στο μέτωπο του εξεταζόμενου πρέπει να είναι γύρω στις 15 με 30 μοίρες διότι ο βολβός κοιτά πλάγια, για να πάρουμε εικόνα από την κροταφική πλευρά του βολβού.</p> <p>Το σύστημα φωτισμού πρέπει να σχηματίζει γωνία περίπου 45μοίρες με τον άξονα της λυχνίας.</p>	

Πίνακας 3: Ρυθμίσεις σχισμοειδούς λυχνίας [89]

5.3 Υλικό

Ένα σύνολο 28 υγιών θηλέων αποτέλεσε την ομάδα ελέγχου (Control Group). Στην ομάδα 1 (Group 1) συμπεριλήφθηκαν 17 έγκυες στο πρώτο και δεύτερο τρίμηνο της εγκυμοσύνης τους, δηλαδή από την 1^η έως και την 26^η εβδομάδα κύησης και στην ομάδα 2 (Group2) συμπεριλήφθηκαν 16 έγκυες γυναίκες από την 27^η έως και την 40^η εβδομάδα κύησης.

Η ταξινόμηση των εγκύων στις δύο ομάδες έγινε σύμφωνα με την παραδοχή ότι όλες οι κύριες αιμοδυναμικές παράμετροι μεταβάλλονται κατά τον ίδιο τρόπο, είτε θετικά είτε αρνητικά, κατά τη διάρκεια του πρώτου εξαμήνου της κύησης (Sanghavi and Rutherford, 2014) [59]. Κατά το τρίτο τρίμηνο, ωστόσο, παρατηρούνται εναλλαγές στη μεταβολή ορισμένων παραμέτρων, όπως για παράδειγμα στις περιφερικές αγγειακές αντιστάσεις, οπότε το τρίμηνο αυτό ορίστηκε ως μια ανεξάρτητη ομάδα ελέγχου (Group 2). Επίσης, από την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας καταδείχθηκε ότι οι περισσότερες αλλαγές που έχουν μελετηθεί αφορούν στο τρίτο τρίμηνο της κύησης, όπου κατεξοχήν έχουμε και την εκδήλωση των κυριότερων παθολογικών καταστάσεων αυτής.

5.4 Πρωτόκολλο λήψης εικόνων

Όλες οι γυναίκες που συμμετείχαν στη μελέτη είχαν ελεύθερο ιατρικό ιστορικό και πληρούσαν τα κριτήρια της έρευνας. Έγινε καταγραφή των δημογραφικών στοιχείων και λήψη ιατρικού ιστορικού. Στον πίνακα 4 που ακολουθεί συνοψίζονται τα κριτήρια αποκλεισμού της μελέτης.

ΠΙΝΑΚΑΣ 4

1. ΚΑΠΝΙΣΜΑ
2. ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ (ΣΔ) ΚΑΙ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ
3. ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ ΚΑΙ ΥΠΕΡΤΑΣΗ ΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ (ΔΑΠ>85ΜΜΗΓ ΣΤΗΝ ΚΥΗΣΗ)
4. ΧΡΟΝΙΕΣ ΦΛΕΓΜΟΝΕΣ ΕΠΙΠΕΦΥΚΟΤΑ
5. ΣΟΒΑΡΕΣ ΟΦΘΑΛΜΙΚΕΣ ΠΑΘΗΣΕΙΣ Π.Χ, ΓΛΑΥΚΩΜΑ
6. ΒΜΙ > 26, ΠΡΙΝ ΤΗΝ ΚΥΗΣΗ
7. ΑΥΞΗΣΗ ΒΑΡΟΥΣ ΣΩΜΑΤΟΣ >10-11ΚG, ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΚΥΗΣΗ
8. ΠΡΩΤΕΪΝΟΥΡΙΑ
9. ΜΗ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟΣ ΤΟΚΕΤΟΣ (ΚΑΙΣΑΡΙΚΗ ΤΟΜΗ)
10. ΠΡΟΩΡΟΣ ΤΟΚΕΤΟΣ
11. ΓΕΝΝΗΣΗ ΝΕΟΓΝΟΥ ΜΕ ΧΑΜΗΛΟ ΒΑΡΟΣ ΓΕΝΝΗΣΗΣ, ΙUGR, Η ΥΠΕΡΒΑΡΟ ΝΕΟΓΝΟ

Πίνακας 4: Κριτήρια αποκλεισμού έρευνας

Οι γυναίκες της ομάδας ελέγχου είχαν φυσιολογικό κύκλο 28-30 ημερών, ενώ επιλέγησαν να βρίσκονται στην ωοθηκική φάση του κύκλου τους κατά την μέτρηση, ώστε τα επίπεδα προγεστερόνης, η οποία επηρεάζει τον τόνο των αγγείων, να είναι χαμηλά. Παράλληλα, ζητήθηκε από τις εξεταζόμενες γυναίκες να μην έχουν πει καφέ ή τσάι τουλάχιστον δύο ώρες πριν την εξέταση. Επίσης, πριν την έναρξη της εξέτασης παρέμειναν τουλάχιστον μισή ώρα στο δωμάτιο εξέτασης, σε θερμοκρασία 23-25° C

ώστε να σταθεροποιηθεί το μικροκυκλοφοριακό τους σύστημα. Η θερμοκρασία καταγράφεται με ψηφιακό θερμόμετρο. Κατά το διάστημα αυτό έγινε μέτρηση βάρους σώματος και ύψους ώστε να υπολογιστεί ο δείκτης μάζας σώματος (ΔΜΣ), μέτρηση της αρτηριακής πίεσης (ΑΠ) και των καρδιακών σφύξεων. Στη συνέχεια έγινε λήψη εικόνων των αγγείων του κροταφικού επιπεφυκότα, μακριά από το σκληροκερατοειδικό όριο, με τη βοήθεια της ψηφιακής κάμερας υψηλής ταχύτητας. Η διαδικασία της λήψης εικόνων έγινε 2-3 φορές στην κάθε εξεταζόμενη, εστιάζοντας κάθε φορά σε διαφορετικό αγγείο, ώστε στη συνέχεια off line να υπολογιστεί ένας μέσος όρος ταχύτητας ροής, από τις εικόνες της ροής των ερυθροκυττάρων μέσα στα μετατριχοειδικά φλεβίδια. Η off line μέτρηση έγινε χρησιμοποιώντας το βασικό ορισμό της ταχύτητας όπως περιγράφεται στη μελέτη των Koutsiaris et al, 2007 [89]. Με το πέρας της εξέτασης μετρήθηκαν ξανά η ΑΠ και οι σφύξεις. Γυναίκες οι οποίες παρουσίασαν μεταβολή στη συστολική ή τη διαστολική πίεση >25% αποκλείστηκαν της μελέτης. Επίσης γυναίκες με διαστολική πίεση >95mmHg αποκλείστηκαν ως υπερτασικές. Τέλος, αναφέρεται ότι έγκυες οι οποίες εμφάνισαν κάποια παθολογία στην πορεία της κύησης, κατά το follow up, δεν συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη. Εν συνεχεία, παρατίθενται η ηλεκτρονική καρτέλα καταγραφής των δημογραφικών στοιχείων σε υπολογιστικό φύλλο excel για τις έγκυες (φύλλο 1) και τις μη έγκυες (φύλλο 2) και το έντυπο που συμπληρώθηκε για την κάθε εξεταζόμενη γυναίκα.

Φύλλο 1

α/α	ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ	ΗΜΕΡ.ΓΕΝΝΗΣΗΣ	ΗΛΙΚΙΑ	ΗΚ	ΤΡΙΜΗΝΟ	ΒΣ	ΥΨΟΣ	ΒΜΙ	ΣΦ (ΠΡΙΝ)	ΣΦ (ΜΕΤΑ)	ΑΠ (ΠΡΙΝ)	ΑΠ (ΜΕΤΑ)	Θ	ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΜΕΤΡΗΣΗΣ
1														
2														
3														
4														

Φύλλο 2

α/α	ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ	ΗΜ. ΓΕΝΝΗΣΗΣ	ΗΛΙΚΙΑ	ΗΜ. ΚΥΚΛΟΥ	ΣΦΥΞΕΙΣ	ΣΦΥΞΕΙΣ (ΜΕΤΑ)	Α.Π.(ΠΡΙΝ)	Α.Π. (ΜΕΤΑ)	Β.Σ.	Υ.Σ	ΒΜΙ	Θ	ΣΧΟΛΙΑ	ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΜΕΤΡΗΣΗΣ
1														
2														
3														
4														

Όπου:

ΗΚ: Ηλικία κύησης

ΒΣ: Βάρος σώματος

BMI: Body mass index

ΣΦ: Σφύξεις

ΑΠ: Αρτηριακή πίεση

Θ: Θερμοκρασία

Β.Σ.: Βάρος σώματος

Υ.Σ.: Ύψος σώματος

ΔΗΜΟΓΡΑΦΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ:		
ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΓΕΝΝΗΣΗΣ:	ΗΛΙΚΙΑ:	
ΗΜΕΡΑ ΚΥΚΛΟΥ:	ΗΛΙΚΙΑ ΚΥΗΣΗΣ:	
ΒΑΡΟΣ (kg):	ΥΨΟΣ (cm):	B.M.I:

ΙΑΤΡΙΚΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ

- ΕΞΕΙΣ/ΣΥΝΗΘΕΙΕΣ:
- ΟΦΘΑΛΜΙΚΕΣ ΠΑΘΗΣΕΙΣ:
- ΥΠΕΡΑΙΜΙΑ ΒΟΛΒΙΚΟΥ
ΕΠΙΠΕΦΥΚΟΤΑ <ΣΤΑΔΙΟ 3
(ΜΕΤΡΙΑ, 75%):
- ΑΛΛΕΣ ΠΑΘΗΣΕΙΣ:
- ΦΑΡΜΑΚΑ:

ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΥ

12. ΚΑΠΝΙΣΜΑ
13. ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ (ΣΔ) ΚΑΙ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ
14. ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ ΚΑΙ ΥΠΕΡΤΑΣΗ ΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ (ΔΑΠ>85ΜΜΗΓ ΣΤΗΝ ΚΥΗΣΗ)
15. ΧΡΟΝΙΕΣ ΦΛΕΓΜΟΝΕΣ ΕΠΙΠΕΦΥΚΟΤΑ
16. ΣΟΒΑΡΕΣ ΟΦΘΑΛΜΙΚΕΣ ΠΑΘΗΣΕΙΣ Π.Χ, ΓΛΑΥΚΩΜΑ
17. ΒΜΙ > 26, ΠΡΙΝ ΤΗΝ ΚΥΗΣΗ
18. ΑΥΞΗΣΗ ΒΑΡΟΥΣ ΣΩΜΑΤΟΣ >10-11ΚG, ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΚΥΗΣΗ
19. ΠΡΩΤΕΪΝΟΥΡΙΑ
20. ΜΗ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟΣ ΤΟΚΕΤΟΣ (ΚΑΙΣΑΡΙΚΗ ΤΟΜΗ)
21. ΠΡΟΩΡΟΣ ΤΟΚΕΤΟΣ
22. ΓΕΝΝΗΣΗ ΝΕΟΓΝΟΥ ΜΕ ΧΑΜΗΛΟ ΒΑΡΟΣ ΓΕΝΝΗΣΗΣ, IUGR, Η ΥΠΕΡΒΑΡΟ ΝΕΟΓΝΟ

ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝ ΜΕΤΡΗΣΗΣ-ΠΡΟΣΑΡΜΟΓΗ

ΘΕΡΜΟΚΡΑΣΙΑ:

ΛΗΨΗ ΕΙΚΟΝΩΝ ΑΙΜΑΤΙΚΗΣ ΡΟΗΣ

A.Π. (ΠΡΙΝ):

A.Π. (ΜΕΤΑ):

H.R. (ΠΡΙΝ):

H.R. (ΜΕΤΑ):

ΜΕΤΡΗΣΗ ΤΑΧΥΤΗΤΑΣ (OFF LINE)

FOLLOW UP (ΓΙΑ ΚΥΗΣΗ)

ΜΕΤΡΗΣΗ ΑΠΟΔΕΚΤΗ

ΝΑΙ ΟΧΙ

5.5 Υπολογισμός διαμέτρου αγγείων και αξονικής ταχύτητας

Η εσωτερική διάμετρος (D) κάθε αγγείου υπολογίστηκε από την καταγεγραμμένη εικόνα, εφαρμόζοντας το Πυθαγόρειο θεώρημα στις συντεταγμένες των σημείων τομής μεταξύ μιας κατακόρυφης γραμμής προς τον άξονα του αγγείου και των εξωτερικών ορίων της στήλης των ερυθροκυττάρων (Koutsiaris et al., 2010) [90].

Επιπλέον, η αξονική ταχύτητα υπολογίστηκε χρησιμοποιώντας το γνωστό ορισμό της ταχύτητας $V_{ax} = D_{ax} / Dt$, όπου D_{ax} η μετατόπιση ενός ερυθροκυττάρου ή κενού στη στήλη των ερυθροκυττάρων, κατά μήκος του άξονα ενός αγγείου μετά από μικρό χρονικό διάστημα Dt το οποίο μας είναι γνωστό από τη συχνότητα λήψης εικόνων της κάμερας και ισούται με 10,4 ms. Η μετατόπιση D_{ax} υπολογίστηκε, επίσης, εφαρμόζοντας το Πυθαγόρειο θεώρημα αλλά αυτή τη φορά χρησιμοποιήθηκαν δύο ή περισσότερες διαδοχικές εικόνες του ίδιου ερυθροκυττάρου ή κενού. Τα φλεβίδια

κατά τη λήψη των εικόνων αναγνωρίζονται εύκολα από την κατεύθυνση της ροής αίματος, η οποία συγκλίνει σε όλο και μεγαλύτερα αγγεία.

5.6 Αιματική ροή (Q)

Η μέση ταχύτητα διατομής (V_s) εκτιμήθηκε από την αξονική ταχύτητα (V_{ax}) χρησιμοποιώντας το συντελεστή συνάρτησης του Κουτσιαρή (Koutsiaris Profile Function Factor), όπως αυτός αποτυπώθηκε στη μελέτη του συγκεκριμένου το 2005 [91].

Ο τύπος υπολογισμού είναι ο εξής:

$$\langle V_s \rangle = \begin{cases} \langle V_{ax} \rangle & \text{when } D/D_C \leq 0.6, \\ \frac{\langle V_{ax} \rangle}{1.58(1 - e^{-\sqrt{2D/D_C}})} & \text{when } D/D_C > 0.6, \end{cases}$$

Όπου D_C η διάμετρος του ανθρώπινου ερυθροκυττάρου.

Στη συνέχεια η αιματική ροή (Q) εκτιμήθηκε από το γινόμενο της μέσης ταχύτητας διατομής V_s και της διατομής s (υποθέτοντας μια κυκλική διατομή), όπου $s = \pi D^2 / 4$. Ο τύπος υπολογισμού της αιματικής ροής είναι ο εξής (Koutsiaris et al., 2007):

$$\langle Q \rangle = \langle V_s \rangle \frac{\pi D^2}{4}$$

5.7 Στατιστική ανάλυση

Για τη στατιστική ανάλυση των δεδομένων χρησιμοποιήθηκαν τα παρακάτω λογισμικά προγράμματα:

- Microsoft Office EXCELL, 2016 (professional edition)
- SOFA (Version 1,4 Paton-Simpson & Associates Ltd)

Στατιστικές επισημάνσεις

Λαμβάνοντας υπόψη την επίδραση της διαμέτρου (D) των αγγείων στην ταχύτητα της αιματικής ροής, οι διάμετροι 9 και 14 μm [81] επιλέχθηκαν ως διαχωριστές μεγέθους για την ταξινόμηση των μικροαγγείων στις εξής ομάδες:

- Capillaries (CAP): τριχοειδή = αγγεία διαμέτρου $D < 9 \mu\text{m}$
- Postcapillary venules of size 1 (PC1): μετατριχοειδικά φλεβίδια = αγγεία διαμέτρου $9 \leq D < 14 \mu\text{m}$
- Postcapillary venules of size 2 (PC2): μετατριχοειδικά φλεβίδια = αγγεία διαμέτρου $14 \leq D \leq 24 \mu\text{m}$.

Οι μετρήσεις έγιναν μόνο στο φλεβικό σκέλος του δικτύου της μικροκυκλοφορίας για να αποφευχθεί η επίδραση του προτριχοειδικού αρτηριακού σφυγμού, όπως αυτή περιγράφηκε στη μελέτη των Koutsiaris et al., 2010 [90].

Για να αποφευχθούν τυχόν σφάλματα (bias) κανένας εθελοντής δεν συνεισέφερε περισσότερα από τρία μικροαγγεία στο συνολικό δείγμα κάθε ομάδας αγγείων.

Προκειμένου να εκτιμήσουμε κατά πόσο τα αποτελέσματα είναι ευαίσθητα στις τιμές διάκρισης της διαμέτρου των αγγείων, η στατιστική ανάλυση επαναλήφθηκε για δύο ακόμη σετ τιμών αποκοπής διαμέτρου αγγείου: 8,8 και 12,4 μm (με κριτήριο το πρώτο και το δεύτερο τεταρτημόριο της Ομάδας Ελέγχου) και 8 και 13 μm (χρησιμοποιώντας ένα αυθαίρετο κριτήριο).

Για την ερμηνεία των διαφορών μεταξύ των ομάδων ελέγχου χρησιμοποιήθηκε το Mann – Whitney U test, ώστε να καλυφθούν όλες οι κατανομές των προς εξέταση μεταβλητών, κανονικές ή μη. Το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας, η τιμή p , ορίστηκε στο 0,05.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6

Αποτελέσματα

Πάνω από 27000 ψηφιακές εικόνες του δικτύου της μικροκυκλοφορίας του κροταφικού επιπεφυκότα καταγράφηκαν και στη συνέχεια επεξεργάστηκαν, ώστε τελικά να λάβουμε μετρήσεις από 285 τριχοειδή και μετατριχοειδικά φλεβίδια.

6.1 Βασικά χαρακτηριστικά

Στον πίνακα 5 συνοψίζονται τα δημογραφικά δεδομένα των 3 ομάδων. Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στην ηλικία, στη διαστολική πίεση (ΔΠ) και στη συστολική πίεση (ΣΠ) μεταξύ των ομάδων ($p > 0,07$). Σημειώθηκε, ωστόσο, σημαντική αύξηση ($p < 0.05$) του δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ) κατά την εξέλιξη της εγκυμοσύνης, από τη μέση τιμή των 23 kg/m^2 στην ομάδα ελέγχου, σε 25 και 26 kg/m^2 στις ομάδες 1 και 2 αντίστοιχα, όπως ήταν αναμενόμενο. Δεν υπήρξε διαφορά στις σφύξεις/min μεταξύ της ομάδας ελέγχου και της ομάδας 1 ($p > 0,28$), αλλά υπήρξε σημαντική διαφορά και συγκεκριμένα αύξηση των σφύξεων/min ($p < 0,001$) στην ομάδα 2 σε σχέση με την ομάδα 1 όπως εξάλλου περιμέναμε [59]. Σε κάθε ομάδα οι μεταβολές των ΔΠ, ΣΠ και σφύξεων/min, πριν και μετά τη διαδικασία καταγραφής, δεν ήταν στατιστικά σημαντικές ($p > 0,37$).

Πίνακας 5:

Δημογραφικά και κλινικά δεδομένα των γυναικών των τριών ομάδων της μελέτης.
Ομάδα ελέγχου: φυσιολογικές γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας, Ομάδα 1: έγκυες στο 1^ο και 2^ο τρίμηνο της κύησης, Ομάδα 2: έγκυες στο 3^ο τρίμηνο της κύησης.
N ο αριθμός των ατόμων. ΣΠ και ΔΠ είναι συστολική και διαστολική πίεση αντίστοιχα, ΔΜΣ ο δείκτης μάζας σώματος, ΣΦ οι σφύξεις/λεπτό. Τα δεδομένα εκφράστηκαν ως

μέσος όρος \pm σταθερά απόκλιση. Δεν υπήρξε σημαντική διαφορά στην ηλικία, τη ΣΠ και τη ΔΠ μεταξύ των ομάδων ($p > 0,07$).

ΠΙΝΑΚΑΣ 5

Μεταβλητή	Ομάδα ελέγχου	Ομάδα 1	Ομάδα 2	Τιμή P
N	28	17	16	-
Ημέρα κύκλου	13 \pm 5	-	-	-
Εβδομάδα κύησης	-	15 \pm 4	33 \pm 3	< 0,001
Ηλικία (έτη)	31 \pm 6	32 \pm 5	33 \pm 4	> 0,16
ΔΠ (mmHg)	66 \pm 10	63 \pm 8	62 \pm 8	> 0,15
ΣΠ (mmHg)	103 \pm 10	107 \pm 12	102 \pm 9	> 0,07
ΔΜΣ (kg/m²)	23 \pm 2	25 \pm 3	26 \pm 2	< 0,05
ΣΦ/min	76 \pm 8	78 \pm 6	-	> 0,28
		78 \pm 6	88 \pm 8	< 0,001

Πηγή: Moka et al 2020, Microvasc. Res. [88]

6.2 Επίδραση κύησης στην αξονική ταχύτητα (Vax) και στην αιματική ροή (Q)

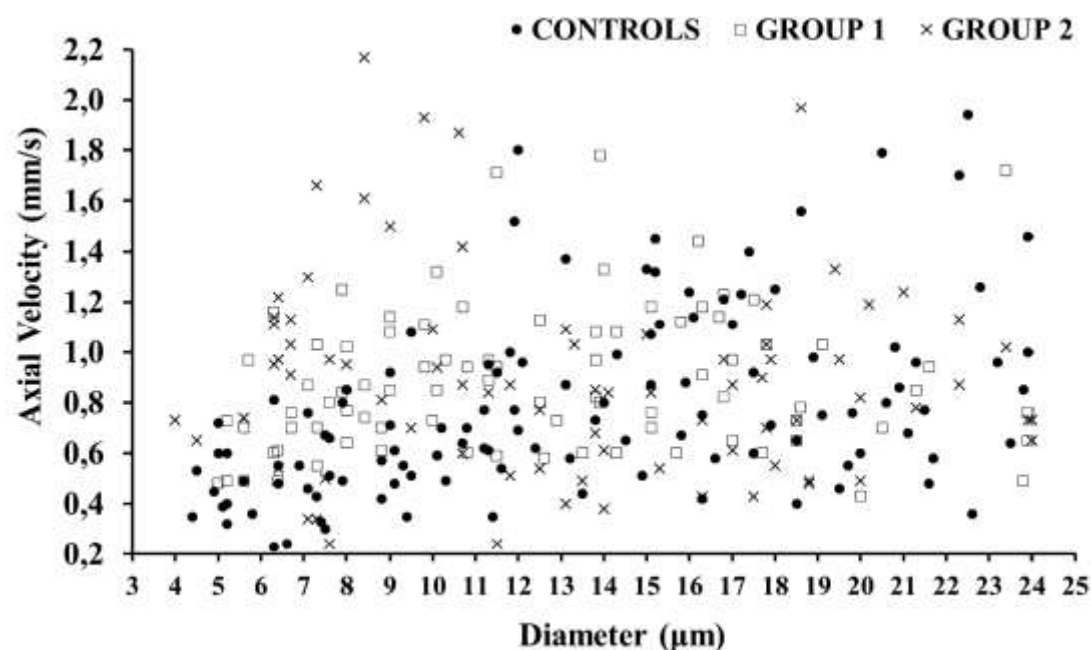
Στον πίνακα 6 που ακολουθεί παρατίθενται το εύρος διακύμανσης των διαμέτρων (D) των αγγείων που καταγράφηκαν, των αξονικών ταχυτήτων (Vax) και των αιματικών ροών (Q) που υπολογίστηκαν για κάθε ομάδα ξεχωριστά.

ΠΙΝΑΚΑΣ 6

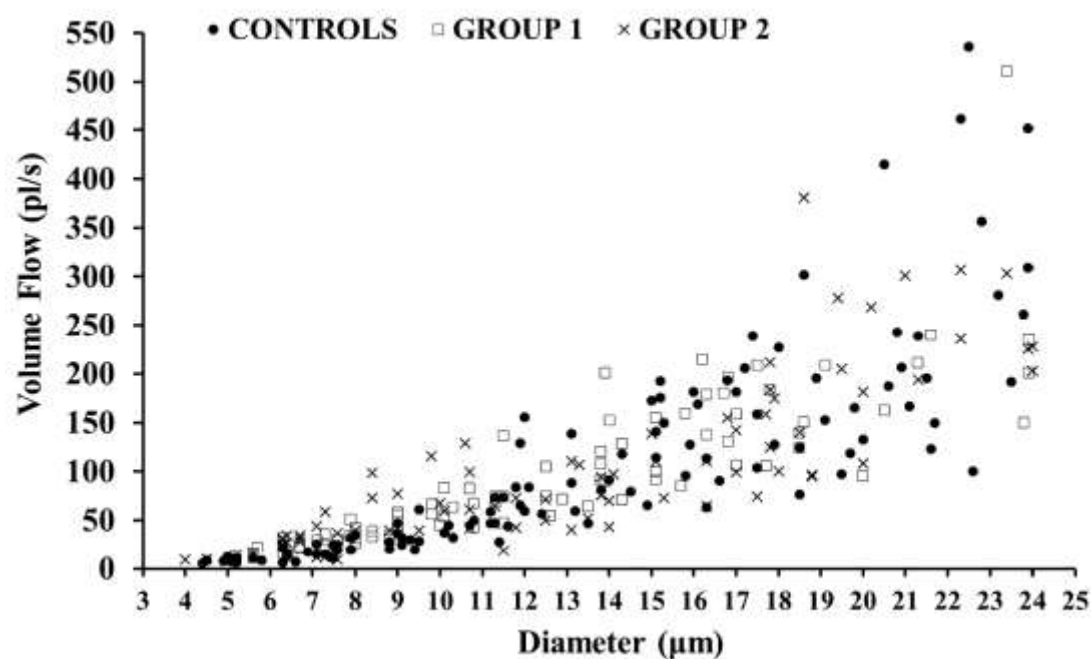
Μεταβλητή	Ομάδα ελέγχου	Ομάδα 1	Ομάδα 2
Διάμετρος αγγείων (D) (μm)	4,4 – 23,9	5 – 23,9	4 – 24
Αξονική ταχύτητα (Vax) (mm/sec)	0,23 – 1,94	0,43 – 1,78	0,24 – 2,17
Αιματική ροή (Q) (pl/sec)	5 – 536	9 – 511	9 – 381

Πηγή: Moka et al 2020, Microvasc. Res. [88]

Τα ανωτέρω δεδομένα απεικονίζονται στα διαγράμματα 4 (a & b).



(a)



(b)

Πηγή: Moka et al 2020, Microvasc. Res.[88]

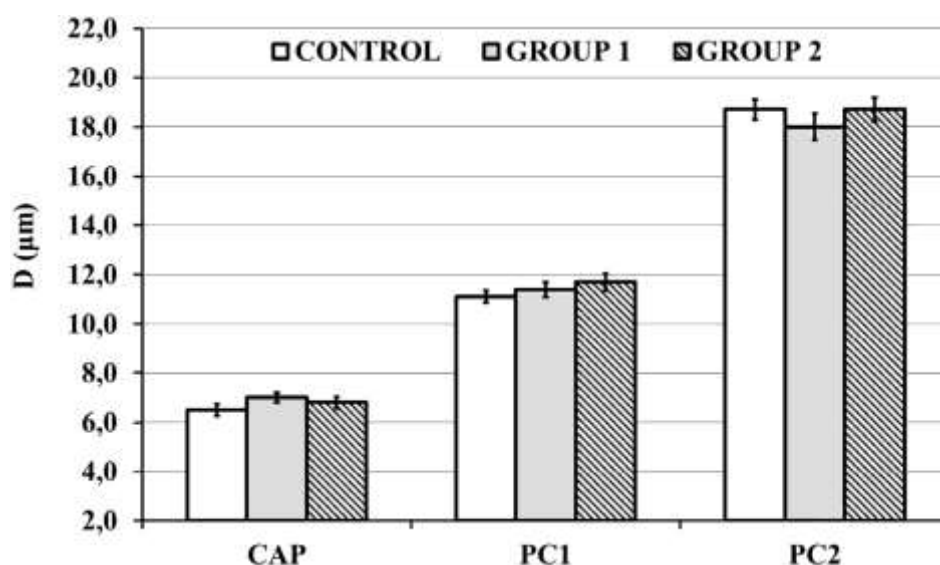
Διάγραμμα 4 (a) Οι μετρήσεις της αξονικής ταχύτητας (V_{ax}) του αίματος απεικονίζονται με μαύρες κουκίδες, τετράγωνα και x για την ομάδα ελέγχου, την ομάδα 1 και την ομάδα 2 αντίστοιχα. (b) Η αιματική ροή (Q) απεικονίζεται με μαύρες

κουκίδες, τετράγωνα και x για την ομάδα ελέγχου, την ομάδα 1 και την ομάδα 2 αντίστοιχα.

6.2.1 Τιμές αποκοπής διαμέτρου: 9 και 14 μm

Οι μέσες τιμές και οι σταθερές αποκλίσεις των διαμέτρων των αγγείων που καταγράφηκαν για όλες τις ομάδες της μελέτης, σε κάθε κατηγορία αγγείων (CAP, PC1, PC2), ανάλογα με το μέγεθός τους, απεικονίζονται στην εικόνα 14.

Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στη διάμετρο των αγγείων της κάθε κατηγορίας, μεταξύ των ομάδων της έρευνας ($p > 0,13$).



Πηγή: Moka et al 2020, Microvasc. Res. [88]

Εικόνα 14: Οι μέσες τιμές των διαμέτρων των αγγείων αντιστοιχούν στο ύψος των στηλών για τα τριχοειδή (CAP), τα μετατριχοειδικά φλεβίδια μεγέθους 1 (PC1) και τα μετατριχοειδικά φλεβίδια μεγέθους 2 (PC2). Η ομάδα ελέγχου, η ομάδα 1 και η ομάδα 2 απεικονίζονται ως λευκές στήλες, γκρι στήλες και στήλες με διαγώνιες γραμμές αντίστοιχα. Οι μαύρες μπάρες αντιπροσωπεύουν το τυπικό σφάλμα (SE, standard error), της μέσης τιμής της διαμέτρου. Δε βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στις διαμέτρους των αγγείων, μεταξύ των ομάδων, για κάθε συγκεκριμένη ομάδα αγγείων (CAP, PC1 και PC2).

Στον πίνακα 7 συνοψίζονται τα αποτελέσματα της περιγραφικής στατιστικής για τη Vax και την Q που υπολογίστηκαν στα τριχοειδή (CAP), όλων των υπό εξέταση ομάδων. Η Vax στην ομάδα ελέγχου ήταν μικρότερη από τη Vax στην ομάδα 1 και η διαφορά αυτή ήταν στατιστικά σημαντική ($p < 0,001$). Η Vax στην ομάδα 1 ήταν μικρότερη από τη Vax στην ομάδα 2 και η διαφορά αυτή ήταν στατιστικά σημαντική ($p < 0,0029$). Η Q στην ομάδα ελέγχου ήταν στατιστικώς σημαντικά ($p < 0,001$) μικρότερη από την Q στην ομάδα 1, αλλά η Q στην ομάδα 1 δεν ήταν στατιστικώς σημαντικά μικρότερη ($p = 0,4$) από την Q στην ομάδα 2.

ΠΙΝΑΚΑΣ 7

Statistical parameter	Capillaries (CAP)		
	Control Group (NS = 18, NM = 30)	Group 1 (NS = 13, NM = 30)	Group 2 (NS = 12, NM = 24)
	Vax (mm/s)		
Minimum	0.23	0.48	0.24
Maximum	0.85	1.25	2.17
Mean \pm SD	0.51 \pm 0.17	0.74 \pm 0.20	0.95 \pm 0.45
Median	0.49	0.70	0.95
	Q (pl/s)		
Minimum	5.3	8.8	9.24
Maximum	35.4	50.9	98.5
Mean \pm SD	15.5 \pm 8.2	25.1 \pm 10.4	31.3 \pm 21.3
Median	13.3	23.9	27.7

Πηγή: Moka et al 2020, Microvasc. Res. [88]

Τα περιγραφικά στατιστικά δεδομένα των Vax και Q για την κατηγορία των μετατριχοειδικών φλεβιδίων μεγέθους 1 (PC1), μεταξύ των ομάδων συνοψίζονται στον πίνακα 8. Η Vax στην ομάδα ελέγχου ήταν στατιστικώς σημαντικά χαμηλότερη ($p < 0,003$) από τη Vax στην ομάδα 1, αλλά η διαφορά στη Vax μεταξύ των ομάδων 1 και 2 δεν ήταν στατιστικά σημαντική ($p = 0,3$). Η Q στην ομάδα ελέγχου ήταν μικρότερη από την Q στην ομάδα 1 και η διαφορά αυτή ήταν στατιστικά σημαντική ($p < 0,011$). Μη στατιστικά σημαντική ($p = 0,7$) ήταν η αύξηση στην Q που παρατηρήθηκε στην ομάδα 2 σε σχέση με την ομάδα 1.

ΠΙΝΑΚΑΣ 8

Statistical parameter	PostCapillary venules of size 1 (PC1)		
	Control Group (NS = 21, NM = 33)	Group 1 (NS = 14, NM = 29)	Group 2 (NS = 11, NM = 22)
	Vax (mm/s)		
Minimum	0.35	0.58	0.24
Maximum	1.80	1.78	1.93
Mean ± SD	0.76 ± 0.32	0.95 ± 0.29	0.90 ± 0.44
Median	0.69	0.94	0.85
	Q (pl/s)		
Minimum	19.4	42.8	19.2
Maximum	155.3	200.8	128.8
Mean ± SD	59.0 ± 32.2	75.9 ± 33.5	71.0 ± 28.4
Median	47.2	67.0	68.7

Πηγή: Moka et al 2020, Microvasc. Res. [88]

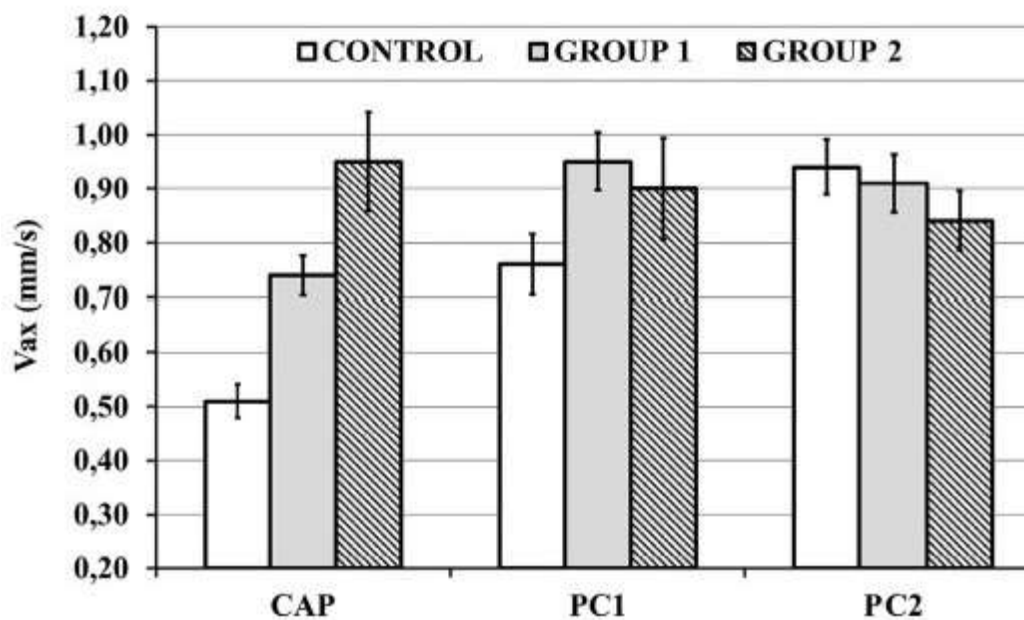
Στον πίνακα 9 παρατίθενται τα περιγραφικά στατιστικά δεδομένα των Vax και Q των ομάδων της μελέτης που αφορούν στα μετατριχοειδικά φλεβίδια μεγέθους 2 (PC2). Στην κατηγορία αυτή των φλεβιδίων δε βρέθηκαν διαφορές στατιστικά σημαντικές στις Vax και Q μεταξύ των ομάδων. Συγκεκριμένα, για τη Vax μεταξύ της ομάδας ελέγχου και της ομάδας 1 η τιμή p ήταν 0,9, και 0,3 μεταξύ των ομάδων 1 και 2. Για τη διαφορά στην Q μεταξύ της ομάδας ελέγχου και της ομάδας 1 η τιμή p ήταν 0,6 και 0,8 για τη διαφορά μεταξύ των ομάδων 1 και 2.

ΠΙΝΑΚΑΣ 9

Statistical parameter	PostCapillary venules of size 2 (PC2)		
	Control Group (NS = 27, NM = 52)	Group 1 (NS = 15, NM = 31)	Group 2 (NS = 16, NM = 34)
	Vax (mm/s)		
Minimum	0.36	0.43	0.38
Maximum	1.94	1.72	1.97
Mean ± SD	0.94 ± 0.37	0.91 ± 0.30	0.84 ± 0.32
Median	0.88	0.85	0.83
	Q (pl/s)		
Minimum	63.5	71.3	43.4
Maximum	535.6	511.3	380.8
Mean ± SD	188.7 ± 103.9	167.0 ± 78.5	171.0 ± 82.2
Median	167.5	155.0	156.9

Πηγή: Moka et al 2020, Microvasc. Res. [88]

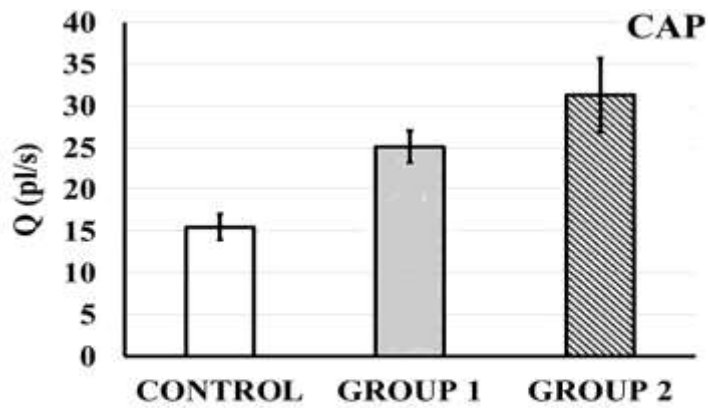
Στην εικόνα 15 απεικονίζονται οι μέσες τιμές με τις σταθερές αποκλίσεις της V_{ax} στα τρία είδη αγγείων (CAP, PC1, PC2) για όλες τις ομάδες της μελέτης.



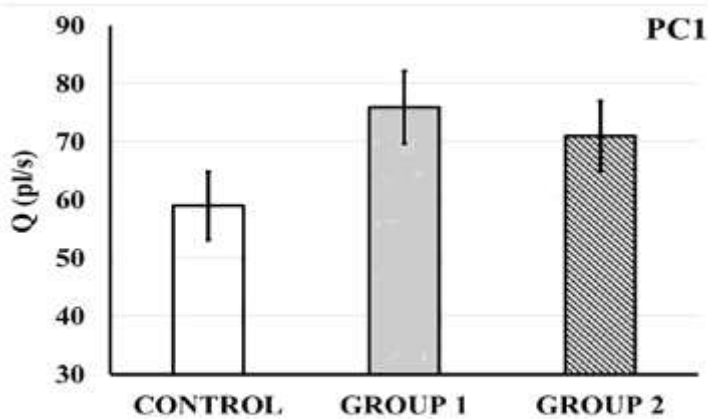
Πηγή: Moka et al 2020, Microvasc. Res. [88]

Εικόνα 15: Οι μέσες τιμές της αξονικής ταχύτητας (V_{ax}) για τα διάφορα είδη αγγείων αντιστοιχούν στο ύψος των στηλών. Η ομάδα ελέγχου, η ομάδα 1 και η ομάδα 2 απεικονίζονται ως λευκές στήλες, γκρι στήλες και στήλες με διαγώνιες γραμμές αντίστοιχα. Οι μαύρες μπάρες αντιστοιχούν στο τυπικό σφάλμα (SE, Standard error), των μέσων τιμών της V_{ax} .

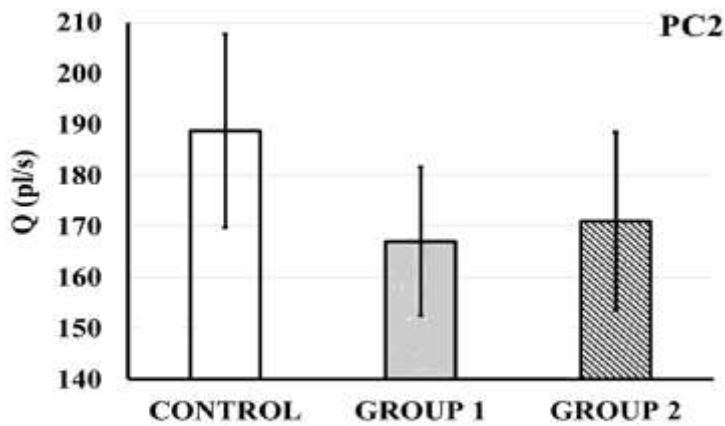
Οι μέσες τιμές με τις τυπικές αποκλίσεις των αιματικών ροών στα τριχοειδή , στα μετατριχοειδικά φλεβίδια μεγέθους 1 και στα μετατριχοειδικά φλεβίδια μεγέθους 2 για όλες τις ομάδες απεικονίζονται στην εικόνα 16.



(a)



(b)



(c)

Πηγή: Moka et al 2020, Microvasc. Res. [88]

Εικόνα 16: Οι μέσες τιμές των αιματικών ροών αντιστοιχούν στα ύψη των στηλών για τα τριχοειδή στο τμήμα (a) της εικόνας, για τα μετατριχοειδικά φλεβίδια μεγέθους 1 στο τμήμα (b) και για τα μετατριχοειδικά φλεβίδια μεγέθους 2 στο τμήμα (c) της εικόνας 8. Η ομάδα ελέγχου, η ομάδα 1 και η ομάδα 2 απεικονίζονται ως λευκές

στήλες, γκρι στήλες και στήλες με διαγώνιες γραμμές αντίστοιχα. Οι μαύρες μπάρες αντιστοιχούν στο τυπικό σφάλμα των μέσων τιμών.

6.2.2 Τιμές αποκοπής διαμέτρου: 8,8 και 12,4 μm

Οι τιμές των Vax και το Q στα τριχοειδή αγγεία (CAP) της ομάδας ελέγχου ήταν σημαντικά χαμηλότερες ($p < 0,001$ και $p < 0,010$, αντίστοιχα) από τις αντίστοιχες τιμές στην ομάδα 1. Επιπλέον, η Vax στα μετατριχοειδή φλεβίδια μεγέθους 1 (PC1) της ομάδας ελέγχου ήταν σημαντικά χαμηλότερη ($p < 0,010$) από τη Vax στην ομάδα 1. Για όλες τις υπόλοιπες συγκρίσεις μεταξύ των ομάδων, με τον τρόπο που παρουσιάζεται στην ενότητα 7.2.1, οι Vax και Q δεν διέφεραν σημαντικά.

6.2.3 Τιμές αποκοπής διαμέτρου: 8,8 και 13 μm.

Οι τιμές των Vax και Q στα τριχοειδή αγγεία (CAP) της ομάδας ελέγχου ήταν σημαντικά χαμηλότερες ($p < 0,001$ και $p < 0,002$, αντίστοιχα) από τις τιμές των Vax και Q αντίστοιχα στην Ομάδα 1. Επιπλέον, η Vax στα μετατριχοειδή φλεβίδια μεγέθους 1 (PC1) της ομάδας ελέγχου ήταν σημαντικά χαμηλότερη ($p < 0,007$) από τη Vax στην ομάδα 1.

Για όλες τις υπόλοιπες συγκρίσεις μεταξύ των ομάδων, με τον τρόπο που παρουσιάζεται στην ενότητα 7.2.1, οι Vax και Q δεν διέφεραν σημαντικά.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7

7.1 Συζήτηση

Όπως προκύπτει από τη μελέτη της βιβλιογραφίας, οι πιο συνηθισμένες αιμοδυναμικές παράμετροι που μελετώνται στη μικροκυκλοφορία είναι η διάμετρος των αγγείων και η αξονική ταχύτητα του αίματος. Παραβλέπεται ωστόσο, η συσχέτιση των δύο αυτών παραμέτρων [81]. Στην παρούσα ερευνητική εργασία, για πρώτη φορά η αξονική ταχύτητα και η αιματική ροή μετρήθηκαν σε σχέση με τη διάμετρο των αγγείων, στη φυσιολογική κύηση. Τα αγγεία στα οποία εστιάσαμε ήταν τα τριχοειδή και τα μετατριχοειδικά φλεβίδια διαμέτρου μέχρι 24 μm . Από τα αποτελέσματά μας προέκυψε ότι η φυσιολογική κύηση αυξάνει την αξονική ταχύτητα (Vax) στα αγγεία με διάμετρο < 9 μm (τριχοειδή, CAP). Επίσης, υπάρχουν ενδείξεις ότι η Vax αυξάνει και στα αγγεία διαμέτρου μεταξύ 9 και 14 μm (ομάδα PC1).

Λαμβάνοντας ως βασική γραμμή τη μέση ταχύτητα (0,51 mm/s) στα τριχοειδή της ομάδας ελέγχου, υπήρξε αύξηση της τάξεως του 86% στο τρίτο τρίμηνο (ομάδα 2). Το ποσοστό αυτό της αύξησης είναι διπλάσιο του 43% που αναφέρεται στη σημαντική έρευνα των Ohlmann et al, (2001) [57]. Ωστόσο οι μετρήσεις των Ohlmann et al έγιναν σε αγγεία διαφορετικού ιστού, χωρίς να αναφέρονται οι διάμετροι των αγγείων που μετρήθηκαν. Η αύξηση της αξονικής ταχύτητας του αίματος και της αιματικής ροής στα τριχοειδή (CAP) και στα μετατριχοειδικά φλεβίδια ομάδας 1 (PC1) βρίσκεται σε αντιστοιχία με την αύξηση του δείκτη ροής υπογλώσσιας μικροκυκλοφορίας (MFI, microcirculatory flow index) στην κύηση όπως αναλύεται στις μελέτες των Abdo et al., 2014 [78] και George et al., 2014 [92]. Ο MFI είναι ένας ημιποσοτικός δείκτης, ποιοτική μεταβλητή χωρίς μονάδες, ο οποίος δεν είναι ειδικός για τα αγγεία, μπορεί ωστόσο να προσδιοριστεί εύκολα με μια συσκευή χειρός.

Επιπλέον, στα τριχοειδή υπάρχει στενή επαφή μεταξύ του κάθε ερυθροκυττάρου και του γλυκοκάλυκα του ενδοθηλίου σε πολλές πλευρές της ερυθροκυτταρικής μεμβράνης με αποτέλεσμα να αυξάνεται η τριβή και να μειώνεται

η ταχύτητα. Αυτός είναι και ο λόγος που η χαμηλότερη ταχύτητα της αιματικής ροής στα θηλαστικά παρατηρείται στα τριχοειδή αγγεία. Η συγκεκριμένη ερευνητική μελέτη δείχνει ότι η ταχύτητα των ερυθροκυττάρων στα τριχοειδή αυξάνει στην κύηση και υποθέτοντας ότι η πίεση διάχυσης παραμένει η ίδια, συμπεραίνουμε ότι ο συντελεστής τριβής μεταξύ της ερυθροκυτταρικής μεμβράνης και του ενδοθηλιακού γλυκοκάλυκα μειώνεται στην κύηση. Μια άλλη αιτία της αύξησης της αιματικής ροής στην τριχοειδική κυκλοφορία στην κύηση, θα μπορούσε να είναι η διαστολή των αντίθετα προς τη ροή του αίματος (upstream), αρτηριδίων, όπως ήδη έχει επισημανθεί, στον αμφιβληστροειδή στην εργασία των Lupton et al., 2012 [77]. Ωστόσο αυτή η διαστολή παρατηρήθηκε μόνο κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου.

Υπάρχουν ενδείξεις ότι κατά την κύηση η κυκλοφορία του αίματος φτάνει στα ανώτερα όρια χωρητικότητας [59]. Τα αποτελέσματα της μελέτης μας ενισχύουν αυτή την άποψη καθώς η αυξημένη ταχύτητα στα τριχοειδή συμβάλλει στη συσσώρευση του αίματος στο φλεβικό σκέλος της κυκλοφορίας. Επίσης, τα αποτελέσματα δείχνουν ότι η μέγιστη ταχύτητα στα τριχοειδή προοδευτικά επιτυγχάνεται κατά το τρίτο τρίμηνο γεγονός το οποίο θα μπορούσε να συνδυαστεί με τη συμφόρηση και το οίδημα των οργάνων που παρατηρείται στο τέλος της εγκυμοσύνης.

Παρεκκλίσεις από τις αναμενόμενες αλλαγές στη μικροκυκλοφορία κατά τη φυσιολογική κύηση θα μπορούσαν να συσχετισθούν με γνωστές επιπλοκές της κύησης και να συμβάλλουν, επομένως στην αιτιολογία, τη διαφορική διάγνωση, την ανίχνευση και τη θεραπεία τους. Από τη μελέτη της βιβλιογραφίας προκύπτουν διάφορες εργασίες που αναλύουν τέτοιες παθολογικές καταστάσεις όπως είναι η υπέρταση της κύησης (Ohlmann et al., 2001) [57], ο σακχαρώδης διαβήτης (Abdo et al., 2014) [78] καθώς και η πρώιμη και όψιμη έναρξη της προεκλαμψίας (Gyselaers, 2019) [74].

Όπως προτάθηκε προηγουμένως (Thevissen and Gyselaers, 2017) [80], οι τεχνικές άμεσης όρασης του δικτύου της μικροκυκλοφορίας όπως η Nailfold Video Capillaroscopy (NVC) και η Conjunctival Slit-lamp Biomicroscopy (CSB) θα μπορούσαν να διαδραματίσουν σημαντικό ρόλο στην έρευνα των παθολογικών καταστάσεων της κύησης. Ιδανικά, οι CSB και NVC θα ήταν ωφέλιμο να συνδυαστούν με εδραιωμένες τεχνικές μελέτης της μακροκυκλοφορίας που ήδη χρησιμοποιούνται, για την πρώιμη

ανίχνευση της προεκλαμψίας, για παράδειγμα, εβδομάδες πριν την κλινική εμφάνιση των συμπτωμάτων [74].

7.2 Δυσκολίες – περιορισμοί

Ένας περιορισμός της συγκεκριμένης έρευνας ήταν ο μικρός αριθμός του δείγματος ειδικά των εγκύων γυναικών. Ειδικότερα, υπήρξε μεγάλη δυσκολία στην ανεύρεση εγκύων γυναικών, οι οποίες να θέλουν εθελοντικά να υποβληθούν στις συγκεκριμένες μετρήσεις. Η κύηση αποτελεί μια περίοδο υψηλής συναισθηματικής φόρτισης και ψυχικού άγχους για την πιθανή εμφάνιση επιπλοκών καθώς και για τη γενικότερη επιτυχή εξέλιξή της. Χρειάστηκαν, επομένως, επτά έτη προκειμένου να συλλέξουμε έναν επαρκή αριθμό εγκύων γυναικών προς εξέταση.

Μερικά από τα μεγέθη δείγματος που απαιτούνται για την ανίχνευση των διαφορών μεταξύ των ομάδων (για επίπεδο σημαντικότητας $\alpha = 0,05$ και ισχύος = 80 %) είναι πολύ υψηλότερα από εκείνα σε αυτή την εργασία. Αυτό ισχύει κυρίως για τη ροή όγκου του αίματος (Q), καθώς η μη γραμμική σχέση της με τη Vax και τη D αυξάνει το συντελεστή διακύμανσης σε σύγκριση με αυτόν της αξονικής ταχύτητας (πίνακες 7, 8, 9).

Παρόλα αυτά το μέγεθος του δείγματος που ήταν απαραίτητο προκειμένου να ανιχνευθεί η διαφορά στη Vax των 0,23 mm/s (E_{CAP}) μεταξύ της ομάδας ελέγχου και της ομάδας 1 που αναφέρεται στον πίνακα 7, είναι 12 άτομα. Το δείγμα αυτό ήταν μικρότερο από όλες τις άλλες ομάδες της μελέτης (πίνακας 7). Επομένως, το μέγεθος του δείγματος για την ανίχνευση της στατιστικά σημαντικής διαφοράς E_{CAP} σε αυτή τη μελέτη ήταν επαρκές. Επιπρόσθετα, το δείγμα ήταν επαρκές ώστε να είναι στατιστικά σημαντική η διαφορά στη Vax μεταξύ της ομάδας ελέγχου και της ομάδας 1 και το αποτέλεσμα αυτό είναι ένα έγκυρο συμπέρασμα της συγκεκριμένης μελέτης. Ένα ακόμη έγκυρο εύρημα αυτής της εργασίας ήταν η απουσία στατιστικά σημαντικής διαφοράς της PC2 Vax μεταξύ των ομάδων. Το μέγεθος του δείγματος σε αυτή την περίπτωση ήταν επαρκές υπό την προϋπόθεση ότι θέλαμε να ανιχνεύσουμε μια διαφορά στην ταχύτητα EPC2 περίπου 0,33 mm, δηλαδή ανάλογη με αυτή που

παρατηρείται στα τριχοειδή (ECAP). Ωστόσο θα μπορούσε να υπάρχει αύξηση ταχύτητας μικρότερη από 0,33 mm/sec η οποία δεν ανιχνεύθηκε σε αυτή την εργασία. Στα PC2 αγγεία μια μικρή αύξηση της ταχύτητας θα μπορούσε να αντισταθμίζει την αύξηση της αιματικής ροής στα τριχοειδή λόγω των πολύ μεγαλύτερων διαμέτρων τους.

Καθίσταται σαφές ότι, στο μέλλον θα απαιτηθούν μεγαλύτερα μεγέθη δείγματος προκειμένου να διαπιστωθεί εάν: 1) υπάρχουν διαφορές στη Vax μικρότερες από τις EPC2 (0,33mm/s) στα μετατριχοειδικά φλεβίδια μεγέθους 2 (PC2) μεταξύ των ομάδων, 2) η παρατηρούμενη διαφορά στη Vax της τάξεως 25% που παρατηρείται στα μετατριχοειδικά φλεβίδια μεγέθους 1 (PC1) μεταξύ της ομάδας ελέγχου και της ομάδας 1 είναι έγκυρη.

Συμπερασματικά, τα αποτελέσματα αυτής της εργασίας επιβεβαίωσαν τη σημασία της υποδιαίρεσης των μικρών αγγείων ανάλογα με το μέγεθός τους, για αιμοδυναμικές μελέτες και βρέθηκε ότι η φυσιολογική κύηση αυξάνει σημαντικά την αξονική ταχύτητα του αίματος στα τριχοειδή του επιπεφυκότα με διάμετρο < 9 μm [88].

Βιβλιογραφία

- [1] Prys-Roberts C. The measurement of cardiac output. *Br J Anaesth* 1969;41:751-60.
- [2] Nathaniel G dela Paz, Patricia A D'Amore. Arterial versus venous endothelial cells. *Cell Tissue Res* 2009 Jan;335(1):5-16.
- [3] Anne M. Robertson, Ad'elia Sequeira and Marina V. Kamenev. Hemorheology. Hemodynamical Flows. Modeling, Analysis and Simulation Oberwolfach Seminars, 2008;37:63–120.
- [4] Matthias Jacob, Daniel Chappell, Bernhard F. Becker. Regulation of blood flow and volume exchange across the microcirculation. *Crit Care*. 2016; 20: 319.
- [5] G R Wadsworth . Blood-volume: a commentary. *Singapore Med J*. 2002 Aug;43(8):426-31.
- [6] V H Orth 1, M Rehm, M Haller, M Thiel, U Finsterer. The measurement of blood volume—state -of-the-art. *Anaesthetist* 2001;50(8):562-8.
- [7] Y Sano, A Sakamoto, Y Oi Ogawa. Anaesthesia and circulating blood volume. *Eur J Anaesthesiol* 2005;22(4):258-62.
- [8] Stefan De Hert. Physiology of hemodynamic homeostasis. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2012 Dec;26(4):409-19.
- [9] Jose Agustin Arguedas, Viriam Leiva, James M Wright. Blood pressure targets in adults with hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2020 17;12(12).
- [10] Γιάννης Παπαχαριλάου Ph.D., Electrical & Biomedical Eng. Ερευνητής Ινστιτούτο Υπολογιστικών Μαθηματικών Ι.Τ.Ε. ΑΙΜΟΔΥΝΑΜΙΚΗ ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΩΝ ΑΓΓΕΙΑΚΩΝ ΠΑΘΗΣΕΩΝ ΚΑΙ ΑΡΧΕΣ ΣΤΗΝ ΑΝΑΙΜΑΚΤΗ ΑΓΓΕΙΟΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ Ενότητα: Αιμοδυναμική Βασικές Έννοιες Μηχανικής Ρευστών
- [11] S.R.F. Whittaker and F.R Winton. The apparent viscosity of blood flowing in the isolated hindlimb of the dog and its variation with corpuscular concentration. *J. Physiol. London* 1933;78:339-368.
- [12] Oguz K. Baskurt. In vivo correlates of altered blood rheology. *Biorheology*. 2008;45:629-638.
- [13] Anne M. Robertson, Ad'elia Sequeira and Marina V. Kameneva. Hemodynamical Flows. Modeling, Analysis and Simulation Oberwolfach Seminars. 2008;37:63–120.

- [14] Robert Rosencranz and Steven A. Bogen. Clinical Laboratory Measurement of Serum, Plasma, and Blood Viscosity. *Am J Clin Pathol* 2006;125:78-86.
- [15] G. D. O. LOWE. Blood rheology in vitro and in vivo. *Bailliere's Clinical Haematology*. 1987;1:597-636
- [16] Baha M Sibai and Antoine Frangieh. Maternal adaptation to pregnancy. *Current Opinion in Obstetrics and Gynaecology*. 1995;7:420-426.
- [17] Kesmarky G, Kenyeres P, Rabai M, Toth K. Plasma viscosity: a forgotten variable. *Clinical Hemorheology and Microcirculation*. 2008;39(1-4):243-246.
- [18] Herbert J. Meiselman , and Oguz K. Baskurt, Hemorheology and hemodynamics: Dove andare? *Clinical Hemorheology and Microcirculation* 2006;35:37–43.
- [19] T. Somer. Rheology of paraproteinaemias and the plasma hyperviscosity syndrome. *Bailliere's Clin Haematol*. 1987;1:695-723.
- [20] International Committee for Stantardization in Hamatology (expert Panel on Blood Rheology), Guidelines on selection of laboratory tests for monitoring the acute phase response. *J. Clin Pathol*. 1988;41:1203-1212.
- [21] L. Heilmann, W. Rath, K. Pollow. Hemorheological changes in women with severe preeclampsia. *Clin. Hemorheol. Microcirc* 2004;31:49-58.
- [22] L. M. Bigatello, E. George. Hemodynamic monitoring. *MINERVA ANESTESIOLOGIA* 2002;68:219-25.
- [23] Maurizio Cecconi Daniel De Backer Massimo Antonelli Richard Beale Jan Bakker Christoph Hofer Roman Jaeschke Alexandre Mebazaa Michael R. Pinsky Jean Louis Teboul Jean Louis Vincent Andrew Rhodes. *Intensive Care Med* 2014; 40:1795–1815.
- [24] James W. Van Hook, and Gary D. V. Hankins. Invasive hemodynamic monitoring. *Prim Care Update Ob/Gyns*. 1997;4:39-47.
- [25] Thomas W.L. Scheeren, Michael A.E. Ramsay. New Developments in Hemodynamic Monitoring. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 2019;33:567-572.
- [26] Lisa Sangkum, Geoffrey L. Liu, Ling Yu, Hong Yan, Alan D. Kaye, Henry Liu. Minimally invasive or noninvasive cardiac output measurement: an update. *J. Anesth* 2016;30:461-480.
- [27] Lee AJ, Cohn JH, Ranasinghe JS. Cardiac output assessed by invasive and minimally invasive techniques. *Anesthesiol Res Pract*. 2011;2011:1–17./

- [28] A Joosten, O Desebbe, K Suehiro, L.S.-L. Murphy, M Essiet, B Alexander M.O.Fischer, L Barvais, L Van Obbergh, D Maucourt-Boulch, M Cannesson. Accuracy and precision of non-invasive cardiac output monitoring devices in perioperative medicine: a systematic review and meta-analysis. *British Journal of Anaesthesia*. 2017;118:298-310.
- [29] Goksel Guven, Matthias P. Hilty, Can Ince. Microcirculation: Physiology, Pathophysiology, and Clinical Application. *Blood Purif* 2020;49:143-150.
- [30] Philippe Franco do Amaral Tafner, Felipe Ko Chen, Roberto Rabello Filho, Thiago Domingos Corrêa, Renato Carneiro de Freitas Chaves, and Ary Serpa Neto. Recent advances in bedside microcirculation assessment in critically ill patients. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2017;29(2): 238–247.
- [31] Δ. Ματάμης, Χ. Αδαμόπουλος, "Συνεχές Monitoring Κορεσμού σε Οξυγόνο του Μικτού Φλεβικού Αίματος (SvO₂) με το Swan-Ganz® Oximetry TD System: Παθοφυσιολογία και Εφαρμογές.
- [32] Hiroshi Morisaki, William J Sibbald. Tissue oxygen delivery and the microcirculation. *Critical Care Clin*. 2004;20(2):213–223.
- [33] Bloch E. Microscopic observations of the circulating blood in the bulbar conjunctiva in man in health and disease. *Ergeb. Anat. Entwicklungsgesch* 1956;35:1–98.
- [34] Buti P., Intaglietta M., Reimann H., Holliger C.H., Bollinger A., Anliker M., Capillary red blood cell velocity measurements in human nailfold by videodensitometric method. *Microvascular Research* 1975;10:220–227.
- [35] Fagrell B., Fronck A., Intaglietta M. A microscope-television system for studying flow velocity in human skin capillaries. *Am. J. Physiol*. 1977;233(2):318–321.
- [36] Mayrovitz H.N., Larnard D., Duda G.D. Blood velocity measurement in human conjunctival vessels. *Cardiovasc. Dis*. 1981;8:509–526.
- [37] Körber N., Jung F., Kiesewetter H., Wolf S., Pründe C., Reim M. Microcirculation in the conjunctival capillaries of healthy and hypertensive patients. *Klin. Wochenschr*. 1986;64:953–955.
- [38] Arend O., Wolf S., Harris A., Jung F., Reim M. Effects of oral contraceptives on conjunctival microcirculation. *Clin. Hemorheol*. 1993;13:435–445.

- [39] Wolf S., Arend O., Toonen H., Bertram B., Jung F., Reim M. Retinal capillary blood flow measurement with a scanning laser ophthalmoscope. *Ophthalmology*. 1991;98:996–1000.
- [40] Riva C.E., Grunwald J.E., Sinclair S.H., Petrig B.L. Blood velocity and volumetric flow rate in human retinal vessels. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 1985;26:1124–1132.
- [41] Nagaoka T., Yoshida A. Noninvasive evaluation of wall shear stress on retinal microcirculation in humans. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2006;47(3):1113–1119.
- [42] Zhong Z., Petrig B.L., Qi X., Burns A. In vivo measurement of erythrocyte velocity and retinal blood flow using adaptive optics scanning laser ophthalmoscopy. *Opt. Express* 2008;16(17):12746–12756.
- [43] De Backer D, Hollenberg S, Boerma C, Goedhart P, Büchele G, Ospina-Tascon G, et al. How to evaluate the microcirculation: report of a round table conference. *Crit Care*. 2007;11(5):101–101.
- [44] Simkiene J, Pranskuniene Z, Vitkauskiene A, et al. Ocular microvascular changes in patients with sepsis: a prospective observational study. *Ann Intensive Care*. 2020;10:38.
- [45] E. Courtie, T. Veenith, A. Logan, A. K. Denniston and R. J. Blanch. Retinal blood flow in critical illness and systemic disease: a review . . *Ann. Intensive Care* 2020;10:152.
- [46] Aristotle G.Koutsiaris. Meta-analysis of conjunctival microvascular hemorheology metrics. *Microvascular Research*. 2022;142:104369.
- [47] Koutsiaris A.G., Tachmitzi S.V., Batis N., Kotoula M.G., Karabatsas C.H., Tsironi E., Chatzoulis D.Z. Volume flow and wall shear stress quantification in the human conjunctival capillaries and post-capillary venules in vivo. *Biorheology* 2007;44(5–6):375–386.
- [48] Shahidi M., Wanek J., Gaynes B., Wu T. Quantitative assessment of conjunctival microvascular circulation of the human eye. *Microvasc. Res*. 2010;79:109–113.
- [49] Jiang H., Zhong J., DeBuc D.C., Tao A., Xu Z., Lam B.L., Liu C., Wang J. Functional slit lamp biomicroscopy for imaging bulbar conjunctival microvasculature in contact lens wearers. *Microvasc. Res*. 2014;92:62–71.

- [50] Khansari M.M., Wanek J., Felder A.E., Camardo N., Shahidi M. Automated assessment of hemodynamics in the conjunctival microvasculature network. *IEEE Trans. Med. Imaging.* 2015;35(2):605–611.
- [51] Khansari M., Wanek J., Tan M., et al. Assessment of conjunctival microvascular hemodynamics in stages of diabetic microvasculopathy. *Sci. Rep.* 2017;7:45916.
- [52] Brennan P.F., McNeil A.J., Jing M., Awuah A., Finlay D.D., Blighe K., McLaughlin J. A.D., Wang R., Moore J., Nesbit M.A., Trucco E., Spence M.S., Moore T.C.B. Quantitative assessment of the conjunctival microcirculation using a smartphone and slit-lamp biomicroscope. *Microvasc. Res.* 2019;126:103907.
- [53] Boerma EC, Mathura KR, van der Voort PH, Spronk PE, Ince C. Quantifying bedside-derived imaging of microcirculatory abnormalities in septic patients: a prospective validation study. *Crit Care.* 2005;9(6):601–606.
- [54] Marek Janotka and Petr Ostadal. Biochemical markers for clinical monitoring of tissue perfusion. *Mol Cell Biochem.* 2021; 476(3): 1313–1326.
- [55] Saugel B, Vincent JL. Cardiac output monitoring: how to choose the optimal method for the individual patient. *Curr Opin Crit Care.* 2018;24:165–172.
- [56] Nick Anim-Nyame, Suren R. Sooranna, Mark R. Johnson, John Gamble, Philip J. Steer, A longitudinal study of resting peripheral blood flow in normal pregnancy and pregnancies complicated by chronic hypertension and pre-eclampsia. *Cardiovascular Research* 2001;50:603-609.
- [57] P. Ohlmann F. Jung, Ch. Mrowietz, T. Alt, S. Alt, W. Schmidt, Peripheral microcirculation during pregnancy and in women with pregnancy induced hypertension. *Clinical Hemorheology and Microcirculation* 2001;24:183-191.
- [58] M. E. A Spaanderman, M. Meertens, M. Van Bussel, T. H. Ekhart, L. H. Peeters, Cardiac output increases independently of basal metabolic rate in early human pregnancy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000;278:1585-1588.
- [59] Sanghavi, M., Rutherford, J.D., 2014. Cardiovascular physiology of pregnancy. *Circulation* 130, 1003–1008.
- [60] Macedo Maria L, Luminoso Daniele, Savvidou Makrina D, McEniery Carmel M, Nikolaidis Kypros H, Maternal Wave Reflections and Arterial Stiffness in Normal Pregnancy as Assesed by Applanation Tonometry, *Hypertension*, 2008;51(4):1047-1051.

- [61] Robb Amy O, Mills Nicholas L, Din Jehangir N, Smith Imogen B. J., Paterson Finny, Newby David E, Denison Fiona C. Influence of the Menstrual Cycle, Pregnancy and Preeclampsia on Arterial Stiffness. *Hypertension* 2009;53(6):952-958.
- [62] Janet S Sunnes. The pregnant Woman's eye. *Survey of Ophthalmology*. 1988;32(4):219-238.
- [63] Mizuho Oyama-Kato, MD, Masahide Ohmichi, Kazuhiro Takahashi, Sachiko Suzuki, Noriko Henmi, Yukio Yokyama, Hirohisa Kurachi, Change in pulse wave velocity throughout normal pregnancy and its value in predicting pregnancy-induced hypertension: A longitudinal study, *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2006;195:464-9.
- [64] Georg-Friedrich von Tempelhoff, Eva Velten, Asli Yilmaz, Gerhard Hommel, Lothar Heilmann, Jurgen Koscieln. Blood rheology at term in normal pregnancy and in patients with adverse outcome events. *Clin.Hemorheol. Microcirc.* 2009;42:127-139.
- [65] A. Huisman, J.G. Aarnoudse, M Krans, H.J. Huisjes, V. Fidler, W.G. Zijlstra. Red cell aggregation during normal pregnancy. *British Journal of Haematology*. 1988;68;121-124.
- [66] Vaya A, Falco C, Simo M, Ferrando F, Mira Y, Todoli J, Espana F, Corella D. Influence of lipids and obesity on haemorheological parameters in patients with deep vein thrombosis. *Thromb Haemost* 2007;98:621-6.
- [67] Elena Konstantinova a, Tatiyana Tolstaya, Sergey Prishchep, Alexander Milutin, Elena Mironova, Lilia Ivanova. Plasma lipid levels, blood rheology, platelet aggregation, microcirculation state and oxygen transfer to tissues in young and middle-aged healthy people. *Clinical Hemorheology and Microcirculation* 2004;30:443-448.
- [68] N. R. van den Broeka, E. A. Letsky. Pregnancy and the erythrocyte sedimentation rate. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* November 2001;108:1164-1167.
- [69] J.B Robins, M. Woodward, G. Lowe, P. McCaul, H. Cheyne, J.J. Walker. First trimester maternal blood rheology and pregnancy induced hypertension. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2005;25(8):746-50.
- [70] Kametas N, Krampfl E, Mc Auliffe F, Rampling MW, Nikolaidis KH. Haemorheological adaptation during pregnancy in a Latin American population. *Eur J Haematol* 2001;66:305-311.

- [71] Sohei Somani, Adil Bhatti, Iqbal Ike K Ahmed, eMedicine, Pregnancy, Special Considerations, 2008.
- [72] Schulltz, Kara L, Birnbaum Andrea D, Goldstein Debra A. Ocular disease in pregnancy. *Current Opinion in Ophthalmology*, 2005;16(5);308-314
- [73] Jones, E.E., DeCherney, A.H., 2005. Fertilization, pregnancy and lactation. Chapter in: In: Boron, W.F., Boulpeap, E.L. (Eds.), *Medical Physiology: A Cellular and Molecular Approach*. Elsevier, Philadelphia.
- [74] Gyselaers, W. Maternal venous hemodynamic dysfunction in proteinuric gestational hypertension: evidence and implications. *J. Clin. Med.* 2019;8:335–356.
- [75] H.R. Linder, W.H. Reinhartb, W. Hlinggia, M. Ka &, H. Schneidera. Peripheral capillaroscopic findings and blood rheology during normal pregnancy. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 1995;58:141-145.
- [76] Hasan, K.M., Manyonda, I.T., Ng, F.S., Singer, D.R., Antonios, T.F. Skin capillary density changes in normal pregnancy and pre-eclampsia. *J. Hypertens.* 2002;20(12): 2439–2443.
- [77] Lupton, S.J., Tooher, J., Hodgson, L.A., Lujic, S., Chiu, C.L., Ogle, R., Wong, T.Y., Hennessey, A., Lind, J.M.,. Use of retinal imaging to characterise physiological vascular changes throughout pregnancy. *Pregnancy Hypertens* 2012;2(3):2439–2443. <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2012.04.011>.
- [78] Abdo, I., George, R.B., Farrag, M., Cerny, V., Lehmann, C. Microcirculation in pregnancy. *Physiol. Res.* 2014;63:395–408.
- [79] Cornette, J., Roos-Hesselink, J.W.,. Normal cardiovascular adaptation to pregnancy. Chapter. In: Stergiopoulos, K., Brown, D. (Eds.), *Evidence-Based Cardiology Consult*. Springer, London. 2014 https://doi.org/10.1007/978-1-4471-4441-0_29
- [80] Thevissen, K., Gyselaers, W. Capillaroscopy in pregnancy. *Expert Rev. Med. Devices* 2017;14(12): 961–967.
- [81] Koutsiaris, A.G., Correlation of axial blood velocity to venular and arteriolar diameter in the human eye in vivo. *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 2016a;61(3):429–438.
- [82] Koutsiaris, A.G., Hemodynamics in the microcirculation. *Ann. Biomed. Eng.* 2016b;44(4):1321–1322.

- [83] Kord Valeshabad, A., Wanek, J., Zelkha, R., Lim, J.I., Camardo, N., Gaynes, B., Shahidi, M.,. Conjunctival microvascular haemodynamics in sickle cell retinopathy. *Acta Ophthalmol.* 2015b;93(4):275–280.
- [84] Karanam, V.C., Tamariz, L., Batawi, H., Wang, J., Galor, A.,. Functional slit lamp biomicroscopy metrics correlate with cardiovascular risk. *Ocul. Surf.* 2019;17: 64–69.
- [85] Ohtani N, Laser Doppler flowmetry of the bulbar conjunctiva as a monitor of the cerebral blood flow. *Nippon Kyobu Gekai Zasshi*, 1996;44(9):1721-8.
- [86] Alizade IT, Acoustic dysfunction and microcirculation in patients with diabetes mellitus. *Vestn Otorinolaringol.* 2007;(1):11-3.
- [87] Schaser, KD, Settmacher U, Puhl G, Zhang L, Mittlmeier T, Stover JF, Vollmar B, Menger MD, Neuhaus P, Haas NP. Noninvasive analysis of conjunctival microcirculation during carotid artery surgery reveals microvascular evidence of collateral compensation and stenosis-dependent adaptation. *J Vasc Surg.* 2003;37(4):789-97.
- [88] Stamatina Moka, Aristotle G. Koutsiaris, Antonios Garasc, Ioannis Messinis, Sophia V. Tachmitzi, Athanasios Giannoukas, Evangelia E. Tsironi. Blood flow velocity comparison in the eye capillaries and postcapillary venules between normal pregnant and non-pregnant women. *Microvascular Research*. Volume 127, January 2020, 103926.
- [89] Koutsiaris, A.G., Tachmitzi, S.V., Batis, N., Kotoula, M.G., Karabatsas, C.H., Tsironi, E., Chatzoulis, D.Z. Volume flow and wall shear stress quantification in the human conjunctival capillaries and post-capillary venules in vivo. *Biorheology* 2007;44 (5–6):375–386.
- [90] Koutsiaris, A.G., Tachmitzi, S.V., Papavasileiou, P., Batis, N., Kotoula, M.G., Giannoukas, A.D., Tsironi, E. Blood velocity pulse quantification in the human conjunctival pre-capillary arterioles. *Microvasc. Res.* 2010;80(2):202–208.
- [91] Aristotle G Koutsiaris. Volume flow estimation in the precapillary mesenteric microvasculature in vivo and the principle of constant pressure gradient. *Biorheology* 2005;42(6):479-91.
- [92] George, R.B., Munro, A., Abdo, I., McKeen, D.M., Lehmann, C., An observational assessment of the sublingual microcirculation of pregnant and non-pregnant women. *Int. J. Obstet. Anesth.* 2014.;23:23–28.

ΕΝΤΥΠΑ ΕΡΕΥΝΑΣ

1. Έντυπο συγκατάθεσης συμμετοχής σε έρευνα
2. Ερωτηματολόγιο προς Γυναικολογικό τμήμα
3. Ερωτηματολόγιο προς Μαιευτικό τμήμα
4. Έντυπο καταγραφής δεδομένων έρευνας

1. ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΛΑΡΙΣΑΣ

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΟΦΘΑΛΜΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

ΕΝΤΥΠΟ ΕΝΗΜΕΡΩΣΗΣ ΚΑΙ ΣΥΓΚΑΤΑΘΕΣΗΣ ΣΕ ΙΑΤΡΙΚΗ ΕΡΕΥΝΑ

Ο υπογεγραμμένος.....δηλώνω ότι δέχομαι να συμμετάσχω στην ιατρική ερευνητική εργασία με τίτλο "Κύηση και μικροκυκλοφορία στον οφθαλμό".

ΕΡΕΥΝΗΤΕΣ

ΟΝΟΜΑ	ΤΙΤΛΟΣ	ΙΔΡΥΜΑ
Ε.Ι.Τσιρώνη	Αναπληρώτρια Καθηγήτρια	Οφθαλμολογικό τμήμα ΠΠΓΝΛ
Ι.Μεσσήνης	Καθηγητής	Μαιευτικό & Γυναικολογικό τμήμα ΠΠΓΝΛ
Α.Γκαράς	Επίκουρος Καθηγητής	Μαιευτικό & Γυναικολογικό τμήμα ΠΠΓΝΛ
Σ.Π.Μόκα	Υποψήφια Διδάκτωρ	Οφθαλμολογικό τμήμα ΠΠΓΝΛ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ:

Κατά τη διάρκεια μιας φυσιολογικής κύησης παρατηρούνται αιμοδυναμικές και αιμορρολογικές μεταβολές οι οποίες αποσκοπούν στην αύξηση της αιματικής ροής στον πλακούντα ώστε να εξυπηρετηθούν οι ανάγκες του αναπτυσσόμενου εμβρύου.

ΣΚΟΠΟΣ:

Σκοπός της παρούσας έρευνας είναι να μελετηθεί η μικροκυκλοφορία στον οφθαλμικό επιπεφυκότα κατά τη διάρκεια μιας φυσιολογικής κύησης. Για τη μελέτη της μικροκυκλοφορίας έχει επιλεγεί η ταχύτητα ροής αίματος στα μετατριχοειδή φλεβίδια του βολβικού επιπεφυκότα. Συγκεκριμένα, θα υπολογιστεί η ταχύτητα αυτή σε ομάδα φυσιολογικών εγκύων και στη συνέχεια θα γίνει σύγκριση των αποτελεσμάτων με αυτά που θα ληφθούν από ομάδα φυσιολογικών γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας.

ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΜΕΘΟΔΟΥ:

Οι συμμετέχοντες στην παρούσα μελέτη ανήκουν σε μια από τις παρακάτω ομάδες:

- A. Γυναίκες με ελεύθερο ιατρικό ιστορικό ηλικίας 25-45 ετών
- B. Έγκυες γυναίκες στο 1ο, 2ο και 3ο τρίμηνο της κύησης, με ελεύθερο ιατρικό ιστορικό και χωρίς παθολογία της κύησης

Γενικά η διαδικασία περιλαμβάνει χρονικά τα παρακάτω βήματα:

- 1) Σύντομο ιατρικό ιστορικό και δημογραφικά στοιχεία από το οποίο θα αποφασιστεί η ένταξη ή όχι στην έρευνα
- 2) Μέτρηση αρτηριακής πίεσης και καρδιακού ρυθμού πριν και μετά τη λήψη των εικόνων.
- 3) Λήψη εικόνων της αιματικής ροής με τη σχισμοειδή λυχνία
 - *Μη επεμβατική, αναίμακτη μέθοδος
- 4) off line μέτρηση της ταχύτητας από τις εικόνες
- 5) Follow-up για την καταγραφή πιθανής επιδείνωσης (π.χ. προεκλαμψία) μέχρι τον τοκετό και άρα αποκλεισμό της συμμετέχουσας από την έρευνα.

Σημειώνεται ότι οι προς εξέταση γυναίκες δεν πρέπει να έχουν πει καφέ ή τσάι τουλάχιστον δύο ώρες πριν την εξέταση. Επίσης, πριν την έναρξη της μέτρησης πρέπει να παραμείνουν τουλάχιστον μισή ώρα στο δωμάτιο εξέτασης, σε θερμοκρασία 22-25° C, ώστε να σταθεροποιηθεί το μικροκυκλοφοριακό τους σύστημα. Κατά το διάστημα αυτό γίνεται μέτρηση βάρους σώματος και ύψους ώστε να υπολογιστεί ο δείκτης μάζας σώματος (ΔΜΣ), μέτρηση της αρτηριακής πίεσης και των καρδιακών σφύξεων.

ΙΑΤΡΙΚΟ ΑΠΟΡΡΗΤΟ

Όλα τα δεδομένα και οι εξετάσεις που αφορούν στους συμμετέχοντες στην παρούσα έρευνα παραμένουν απόρρητα. Πρόσβαση στα ιατρικά δεδομένα των ασθενών έχουν οι ερευνητές και τα μέλη της επιτροπής ελέγχου η οποία συγκροτείται από καθηγητές του Ιατρικού τμήματος του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας. Η παραπάνω επιτροπή ελέγχει την άρτια διεξαγωγή της μελέτης και την τήρηση των διεθνών κανόνων ιατρικής δεοντολογίας. Τα αποτελέσματα του ερευνητικού αυτού προγράμματος ενδέχεται να δημοσιευτούν σε επιστημονικά περιοδικά και συνέδρια. Η δημοσίευση αυτή δε θα συμπεριλαμβάνει ονόματα.

ΔΗΛΩΣΗ ΕΘΕΛΟΝΤΙΚΗΣ ΣΥΜΜΕΤΟΧΗΣ

Δηλώνω πως η συμμετοχή μου στην παρούσα έρευνα είναι απολύτως εθελοντική και αντιλαμβάνομαι ότι έχω το δικαίωμα απόσυρσής της οποτεδήποτε επιθυμώ χωρίς να υφίσταμαι οποιαδήποτε συνέπεια.

ΤΕΛΙΚΗ ΔΗΛΩΣΗ

Δηλώνω ότι οι υπεύθυνοι της παρούσας ιατρικής έρευνας με έχουν ενημερώσει σχετικά με το σκοπό και τη μέθοδό της. Έχω μελετήσει το παρόν έντυπο και δηλώνω ότι δέχομαι να συμμετάσχω στη μελέτη. Αντίγραφο του παρόντος εντύπου συγκατάθεσης μου έχει δοθεί από τους υπεύθυνους της εργασίας. Σε περίπτωση οποιασδήποτε ερώτησης σχετικά με τη συμμετοχή μου στην παρούσα ερευνητική μελέτη μπορώ να απευθυνθώ στην κα Μόκα Σταματία, στο τηλέφωνο 6930735018.

ΥΠΟΓΡΑΦΗ ΣΥΜΜΕΤΕΧΟΝΤΟΣ.....

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ.....

2.

ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΟ ΤΜΗΜΑ

ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΣΥΜΜΕΤΟΧΗΣ ΣΤΟ ΔΕΙΓΜΑ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΩΝ ΓΥΝΑΙΚΩΝ ΤΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ ΜΕ ΤΙΤΛΟ
"ΚΥΗΣΗ ΚΑΙ ΜΙΚΡΟΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑ ΣΤΟΝ ΟΦΘΑΛΜΟ"

- ΗΛΙΚΙΑ >20 ΚΑΙ <45 ΕΤΗ
- Β.Μ.Ι. <30
- ΣΤΑΘΕΡΟΣ ΚΥΚΛΟΣ ΔΙΑΡΚΕΙΑΣ 28-30 ΗΜΕΡΩΝ
- ΟΧΙ ΚΑΠΝΙΣΜΑ
- ΟΧΙ ΣΟΒΑΡΕΣ ΟΦΘΑΛΜΙΚΕ Σ ΠΑΘΗΣΕΙΣ
(π.χ. χρόνιες φλεγμονές επιπεφυκότα ή γλαύκωμα)
- ΕΛΕΥΘΕΡΟ ΙΑΤΡΙΚΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ
- ΟΧΙ ΧΡΟΝΙΑ ΛΗΨΗ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

ΔΗΜΟΓΡΑΦΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ:
ΤΗΛ. ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΑΣ:

**ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΣΥΜΜΕΤΟΧΗΣ ΣΤΟ ΔΕΙΓΜΑ ΕΓΚΥΩΝ ΓΥΝΑΙΚΩΝ ΤΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ ΜΕ ΤΙΤΛΟ
"ΚΥΗΣΗ ΚΑΙ ΜΙΚΡΟΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑ ΣΤΟΝ ΟΦΘΑΛΜΟ".**

- ΕΒΔΟΜΑΔΑ ΚΥΗΣΗΣ
- ΗΛΙΚΙΑ >20 ΚΑΙ <45 ΕΤΗ
- Β.Μ.Ι ΠΡΙΝ ΤΗΝ ΚΥΗΣΗ <30
- ΣΤΑΘΕΡΟΣ ΚΥΚΛΟΣ ΔΙΑΡΚΕΙΑΣ 28-30 ΗΜΕΡΩΝ
- ΟΧΙ ΚΑΠΝΙΣΜΑ
- ΟΧΙ ΣΟΒΑΡΕΣ ΟΦΘΑΛΜΙΚΕΣ ΠΑΘΗΣΕΙΣ
(π.χ. χρόνιες φλεγμονές επιπεφυκότα ή γλαύκωμα)
- ΕΛΕΥΘΕΡΟ ΙΑΤΡΙΚΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ & ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗ ΕΞΕΛΙΞΗ ΚΥΗΣΗΣ
- ΟΧΙ ΧΡΟΝΙΑ ΛΗΨΗ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

ΔΗΜΟΓΡΑΦΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ:
ΤΗΛ. ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΑΣ:

4. ΔΗΜΟΓΡΑΦΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ:		
ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΓΕΝΝΗΣΗΣ:	ΗΛΙΚΙΑ:	
ΗΜΕΡΑ ΚΥΚΛΟΥ:	ΗΛΙΚΙΑ ΚΥΗΣΗΣ:	
ΒΑΡΟΣ (kg):	ΥΨΟΣ (cm):	B.M.I:

ΙΑΤΡΙΚΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ

- ΕΞΕΙΣ/ΣΥΝΗΘΕΙΕΣ:
- ΟΦΘΑΛΜΙΚΕΣ ΠΑΘΗΣΕΙΣ:
- ΥΠΕΡΑΙΜΙΑ ΒΟΛΒΙΚΟΥ
ΕΠΙΠΕΦΥΚΟΤΑ <ΣΤΑΔΙΟ 3
(ΜΕΤΡΙΑ, 75%):
- ΑΛΛΕΣ ΠΑΘΗΣΕΙΣ:
- ΦΑΡΜΑΚΑ:

ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝ ΜΕΤΡΗΣΗΣ-ΠΡΟΣΑΡΜΟΓΗ

ΘΕΡΜΟΚΡΑΣΙΑ:

ΛΗΨΗ ΕΙΚΟΝΩΝ ΑΙΜΑΤΙΚΗΣ ΡΟΗΣ

A.Π. (ΠΡΙΝ):

A.Π. (ΜΕΤΑ):

H.R. (ΠΡΙΝ):

H.R. (ΜΕΤΑ):

ΜΕΤΡΗΣΗ ΤΑΧΥΤΗΤΑΣ (OFF LINE)

FOLLOW UP (ΓΙΑ ΚΥΗΣΗ)

ΜΕΤΡΗΣΗ ΑΠΟΔΕΚΤΗ

ΝΑΙ

ΟΧΙ

ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΥ

23. ΚΑΠΝΙΣΜΑ
24. ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ (ΣΔ) ΚΑΙ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ
25. ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ ΚΑΙ ΥΠΕΡΤΑΣΗ ΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ (ΔΑΠ>85ΜΜΗΓ ΣΤΗΝ ΚΥΗΣΗ)
26. ΧΡΟΝΙΕΣ ΦΛΕΓΜΟΝΕΣ ΕΠΙΠΕΦΥΚΟΤΑ
27. ΣΟΒΑΡΕΣ ΟΦΘΑΛΜΙΚΕΣ ΠΑΘΗΣΕΙΣ Π.Χ, ΓΛΑΥΚΩΜΑ
28. ΒΜΙ > 26, ΠΡΙΝ ΤΗΝ ΚΥΗΣΗ
29. ΑΥΞΗΣΗ ΒΑΡΟΥΣ ΣΩΜΑΤΟΣ >10-11ΚG, ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΚΥΗΣΗ
30. ΠΡΩΤΕΪΝΟΥΡΙΑ
31. ΜΗ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟΣ ΤΟΚΕΤΟΣ (ΚΑΙΣΑΡΙΚΗ ΤΟΜΗ)
32. ΠΡΩΩΡΟΣ ΤΟΚΕΤΟΣ
33. ΓΕΝΝΗΣΗ ΝΕΟΓΝΟΥ ΜΕ ΧΑΜΗΛΟ ΒΑΡΟΣ ΓΕΝΝΗΣΗΣ, IUGR, Η ΥΠΕΡΒΑΡΟ ΝΕΟΓΝΟ