

الجمهورية العربية السورية

وزارة التعليم العالي

جامعة دمشق

كلية الطب البشري

مقارنة وسائل مختلفة في الكشف الباكر عن التصلب العصيدي في عينة  
من مرضى الذأب الحمامي الجهازى

Comparing Different Methods for early Atherosclerosis Detection  
in Systemic Lupus Erythematosus

ببحث علمى أعد لنيل شهادة الدراسات العليا فى أمراض المفاصل

إعداد د.هانية آل رشى

بإشراف: أ.د: ماجد عبود أ.م.د.علي النحاس

برئاسة: أ.د. رائد أبوحرب

## لمحة عامة عن الذئبة الحمامية الجهازية

### مقدمة:

تعتبر الذئبة الحمامية الجهازية مرضاً التهابياً مزمنياً يمتلك تظاهرات متنوعة ويتميز بسير ناكس ومعاود. يصيب هذا المرض النساء بشكل أكثر شيوعاً (٩٠% تقريباً من المرضى) ويبدأ عادة بعمر النشاط التناسلي.

### الأعراض والعلامات:

يمكن للذئبة الحمامية الجهازية أن تصيب تقريباً كل الأعضاء، لذلك يكون التظاهر والسير عادة متقلباً ويتراوح من تطور خفي حتى أعراض صاعقة.

في الذئبة ذات البدء بعمر الطفولة تشاهد عدة أعراض بشكل أكثر تواتراً منها عند البالغين وتتضمن طفح الفراشة، الإصابات الجلدية المخاطية والقرحات، الإصابة الكلوية، البيلة البروتينية، الاختلاجات، نقص الصفائح، فقر الدم الانحلالي، الحمى، وضخامة العقد اللمفاوية<sup>[1]</sup>. أما عند الكبار فيكون التهاب الجنب ومتلازمة الجفاف أشيع منه لدى الأطفال.

التظاهر الكلاسيكي للمرض هو ثلاثي حمى وآلام مفصليّة وطفح لدى أنثى بسن النشاط التناسلي مما يوجه لإجراء استقصاءات لتحري وتشخيص الذأب.

يمكن أن يتظاهر المرضى بأي من التظاهرات التالية<sup>[2]</sup>:

- أعراض بنيوية (تعب، حمى، آلام مفصليّة، تغيرات بالوزن)
- أعراض هيكلية (ألم مفصلي، آلام عضلية، التهاب مفاصل صريح، نخر لا وعائي).
- أعراض جلدية (طفح الفراشة، الحساسية الضيائية، الذأب القريصي)

- إصابة كلوية (قصور كلوي حاد أو مزمن)
- تظاهرات نفسية عصبية (اختلاجات، نفاس)
- تظاهرات تنفسية (التهاب جنب، انصباب جنب، ذات رئة، فرط توتر رئوي، داء رئوي خلالي)
- تظاهرات هضمية (غثيان، عسرة هضم، ألم بطني)
- تظاهرات قلبية (التهاب تامور، التهاب عضلة قلبية)
- تظاهرات دموية (نقص عناصر الدم، فقر دم، نقص صفيحات معزول)

### التشخيص:

يعتمد تشخيص الذئبة الحمامية الجهازية على اجتماع تظاهرات سريرية مع موجودات مخبرية. يساعد وجود معايير تشخيصية الطبيب في وضع التشخيص وتصنيف المرض بناء على نمط التظاهرات والأعضاء المستهدفة.

إن وجود ٤ من أصل ١١ معيار تشخيصي من معايير الكلية الأمريكية للأمراض المفاصل يملك حساسية ٨٥% ونوعية ٩٥% لتشخيص الذئبة<sup>[3]</sup>.

### التدبير:

يعتمد تدبير الذئبة غالباً على شدة المرض والتظاهرات المرضية. تتضمن العلاجات الدوائية مايلي:

- مضادات الملاريا (هدروكسي كلوروكين)
- الستيروئيدات القشرية (ميتيل بريدنيزولون، بريدنيزون)

- معدلات سير المرض غير البيولوجية (سيكلوسبورين، ميتوتركسات، أزاثيروبرين، ميكوفينولات، سيكلوفوسفاميد)
- مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية (إيبوبروفين، نابروكسين، ديكلوفيناك)
- معدلات سير المرض البيولوجية (بيليموماب، ريتوكسيماب، الغلوبولين المناعي الوريدي)

## التصلب العصيدي في الذأب الحمامي الجهازى

### مقدمة:

يتميز التصلب العصيدي بتوضعات ليفية شحمية تحت بطانة الشرايين الكبيرة والمتوسطة وهو السبب الأشيع للوفاة في العالم الغربى<sup>[4]</sup>.

يرافق الذئبة الحمامية الجهازية عوامل خطر تسرع من تطور حدثية التصلب العصيدي وهي عوامل الخطر الوعائية التقليدية لفرامنغهام (كفرط ضغط الدم وارتفاع مستوى كوليسترول المصل) – والتي هي غير كافية لتفسير زيادة المراضة والوفيات وعائية المنشأ في الذئبة – والعوامل الأخرى ترتبط بالمرض بحد ذاته مثل مدة المرض ونوع العلاج والإصابات غير العكوسة للأعضاء ووجود أضداد الفوسفوليبيد وأضداد DNA ثنائي الطاق<sup>[4]</sup>.

تم ملاحظة ارتفاع خطر الداء القلبي الوعائى عند مرضى الذئبة الحمامية الجهازية لأول مرة في عام ١٩٧٦، وتم وصف نمط وفيات ذى ذروتين بحيث كانت الوفيات المبكرة ناجمة عن المرض الفعال والإنتانات، بينما كانت الوفيات المتأخرة بسبب الداء القلبي الوعائى واختلاطات التصلب العصيدي<sup>[5]</sup>.

### التصلب العصيدي كعملية التهابية:

تظهر الدراسات أن مرضى الالتهاب المزمن هم أكثر عرضة لتطور الداء الوعائى الإكليلي، فمرضى الداء الروماتويدي لديهم نسبة حدوث الداء القلبي الوعائى أعلى بضعفين من الجمهرة<sup>[6]</sup> وكذلك مرضى الذئبة والصداف. يبدو أن الحالة الالتهابية المرافقة للمرض هي المحرصة لتطور التصلب العصيدي أكثر من كون السبب هو تشارك لجينات محددة. لكن على عكس المتوقع لم

يحقق كبح العامل المنخر للورم فائدة في قصور القلب الذي لا ينتج فقط عن الداء الوعائي وإنما أيضاً عن تطور اعتلال العضلة القلبية وأسباب أخرى.

تتميز اللويحة العصيدية بتراكم الشحوم ضمن جدار الشريان مع ارتشاح بخلايا وحيدة النوى كالبالعات والخلايا البدينة والتائية مع تشكل غطاء ليفي يتألف بشكل أساسي من الكولاجين. تبدأ اللويحة بأفة باكرة تدعى الشريط الشحمي تتألف من توضعات تحت مخاطية للشحوم والكوليسترول والخلايا البالعة الرغوية والخلايا التائية، ومع الوقت تصبح الآفة أكثر تعقيداً حيث يظهر نخر مركزي من حطام خلوي وخلايا متموتة وبلورات الكوليسترول، وتبقى مغطاة بغطاء ليفي متباين السماكة مع وجود ارتشاح بخلايا تائية مفعلة وبالعات وخلايا بدينة تنتج مجموعة من الوسائط الالتهابية والإنزيمات<sup>[7]</sup>.

#### دور المناعة الفطرية innate immunity:

تبدي بطانة كل من الشرايين الطبيعية والمصابة بالتصلب العصيدي مجموعة من مستقبلات تمييز النمط (PRR) مثل<sup>[25]</sup> TLR1, TLR2, TLR3, TLR4, TLR5, TLR7, TLR9. كما تبدي البالعات الناتجة من الخلايا وحيدة النوى أيضاً مجموعة واسعة من مستقبلات TLR. تظهر الدراسات على الفئران ذات كوليسترول الدم المرتفع وجود دور محفز للتصلب العصيدي لأحد البروتينات الوسيطة في شلال مستقبلات TLR هو MyD88<sup>[8]</sup>. يؤدي حذف الجين المرمز لمستقبل TLR4 إلى تصلب عصيدي أقل. يمكن للoxLDL أن يرتبط مع مستقبلات TLR ويحرض استجابة وعائية.

## دور المناعة المكتسبة:

توجد عناصر المناعة المكتسبة ضمن آفات التصلب العصيدي، وقد أظهرت عدة دراسات أن هناك دوراً هاماً للاستجابات المناعية المكتسبة النوعية للمستضدات في العملية التصلبية. تظهر بعض الدراسات وجود دور محفز للتصلب العصيدي للخلايا الالتهابية إيجابية CD4 بينما تقترح دراسات أخرى أن للخلايا B دوراً وقائياً. تعتبر الأضداد الموجهة ضد oxLDL واقية من التصلب العصيدي، حيث ربطت دراسات تمنيع الفئران والأرانب بواسطة oxLDL بين وجود مستويات عالية من هذه الأضداد ودرجة الوقاية من التصلب العصيدي<sup>[9]</sup>. لكن ذلك لم يثبت لدى البشر.

يحدث التصلب العصيدي بسياق استجابة الخلايا التائية المساعدة من النمط الأول Th1، حيث يشاهد الانترفيرون غاما (وهو بمثابة توقيع واسم للخلايا Th1) ضمن اللويحات العصيدية ويلعب دوراً إيجابياً حيث يؤدي لإنتاج كولاجين أقل وتعبير زائد لمعقد التوافق المناعي الكبير من النمط II إضافة إلى تحفيز البروتياز وإنتاج السيتوكينات الجاذبة وزيادة جزيئات الالتصاق وتحفيز السيتوكينات الالتهابية وتفعيل الخلايا البالعة والبطانية<sup>[7]</sup>. يحفز حقن IL-12 أيضاً تشكل الآفات التصلبية الباكرة كما أن حذف الجين المسؤول عن IL-12 أو التمنيع ضد IL-12 يقي من التطور الباكر (لكن ليس المتأخر) للعصيدة.

كشفت وجود IL-17 ضمن العديد من الخلايا في النسيج العصيدي البشري مثل الخلايا التائية والبائية والبدينة والمعدلات والخلايا العضلية الملساء<sup>[10]</sup>، لكن هناك حاجة لدراسات أكثر عن دور الخلايا TH17 في مراحل تطور التصلب العصيدي.

أظهرت العديد من الدراسات وجود دور وقائي للخلايا التائية المنظمة T<sub>reg</sub> في تطور التصلب العصيدي. تملك منتجات الخلايا T<sub>reg</sub> مثل TGF-B و IL-10 أدواراً وقائية واضحة من التصلب

العصيدي في النماذج الفأرية لكن يجب أن نتذكر أن هذه المركبات تنتج أيضاً من العديد من الخلايا الأخرى. يوجد دليل إضافي على دور  $T_{reg}$  الوقائي ضد التصلب العصيدي من خلال الفئران التي لديها عوز CD80-CD86 أو CD28 والتي يكون لديها  $T_{reg}$  أقل عدداً مما يؤدي لزيادة إصابتها بالتصلب العصيدي<sup>[11]</sup>.

### المستضدات في التصلب العصيدي:

يشير التجمع النسيلي للخلايا التائية بالقرب من الخلايا المتغصنة والبالعات إلى وجود استجابة مناعية موضعية في اللويحة العصيدية، وقد ربط بين وجود مستضدات ذاتية أو جراثيم وبين ذلك. تم كشف عوامل ممرضة جرثومية وفيروسية ضمن العصائد واقترح كونها هي المطلقة للاستجابة المناعية. على أية حال لم تظهر تأثيرات مهمة على تطور التصلب العصيدي في الفئران عالية الكولسترول عند معالجتها بعوامل ممرضة جرثومية مثل الكلاميدوفيليا الرئوية Chlamydomphila pneumonia إضافة إلى عدم ظهور فوائد علاجية في الدراسات التي استخدمت الصادات للوقاية من حدوث احتشاء عضلة قلبية ثانٍ لدى المرضى<sup>[12]</sup>. يبقى كل من فيروس المضخم للخلايا وبعض جراثيم الفلورا الفموية من ضمن العوامل الممرضة المرشحة لأن ترتبط بالاستجابة المناعية المرتبطة بالتصلب العصيدي.

إن تورط المستضدات الذاتية في إحداث التصلب العصيدي أكثر من تورط المستضدات خارجية المنشأ، ولا يمكن نفي كون آلية إطلاق التصلب العصيدي هي التشابه الجزيئي. المستضدان المهمان في هذه العملية هما بروتين الصدمة الحرارية ٦٠ (hsp60) وLDL. أظهرت الدراسات على الفئران والأرانب الدور الهام لكلا المركبين في تحفيز تطور المرض. كما أن الدراسات الوبائية المصلية تدعم نظرياً دورهما في المرض القلبي الوعائي لدى البشر<sup>[12]</sup>. يوجد تشابه مستضدي هام بين بروتين الصدمة الحرارية ٦٠ لدى البشر ومثيله لدى الأوالي مما يؤدي

إلى حدوث تفاعل متصلب. يتحرر hsp60 طبيعياً عند حدوث نخر نسيجي. أظهرت العديد من الدراسات وجود تأثير للمناعة المكتسبة ضد hsp60 على التصلب العصيدي حيث يزداد تشكل الشرائط الشحمية عند التمنيع الخلالي بالمستضد بينما يحدث تأثير وقائي من التصلب عند التحمل الفموي له. يرتبط المستضد السابق مع العديد من الحالات الالتهابية مثل الداء الروماتويدي لذلك فهو ليس نوعياً للتصلب العصيدي. يعتقد أن hsp60 هو مرافق داخل خلوي يرتبط بجزئيات كبيرة أخرى مثل عديد السكاريد الشحمي وتقترح بعض الدراسات أن قدرته على تفعيل TLR4 هي في الواقع بسبب ارتباطه بعديد السكاريد الشحمي<sup>[13]</sup>.

يفعل LDL استجابات مناعية خلوية وخلطية خلال سير التصلب العصيدي، وهو جزيء معقد يحتوي على العديد من مواقع ارتباط للخلايا التائية والبائية، وعند تراكمه في جدر الأوعية يقوم بسلسلة من التعديلات الإنزيمية والتأكسدية التي تؤدي إلى تشكل بني مستضدية إضافية. تشهد أضراراً جائلة في الدروان لدى المرضى وحيوانات التجربة تتعرف على المواقع المستضدية الناجمة عن الأكسدة على جزئيات LDL، وعلى الرغم من أن هذه الأضرار قد تمثل استجابة من الخلايا التائية من النمط IgG إلا أن بعضها يمثل أضراراً طبيعية من النمط IgM تميز الفوسفوكولين الموجود ليس فقط على سطح oxLDL وإنما أيضاً على سطح العقديات الرئوية.

تم عزل نسيائل من الخلايا التائية المتفاعلة ضد LDL من العصائد البشرية<sup>[12]</sup>، كما أن أضرار LDL متواجدة بكثرة لدى مرضى التصلب العصيدي. من المثير للاهتمام أن التمنيع الخلالي بال LDL الأصلي أو بروتينه ApoB100 يمكن أن يلعب دوراً وظيفياً من التصلب العصيدي.

**التصلب العصيدي والحوادث القلبية الوعائية في الذئبة الحمامية الجهازية:**

تتميز الذئبة الحمامية الجهازية بحدوث تصلب عصيدي متسارع إذ تبلغ نسبة الحوادث القلبية الوعائية الناجمة عن التصلب العصيدي في المراحل الباكرة للمرض ١,٨% بينما ترتفع إلى ٢٧% في مراحلها اللاحقة<sup>[14]</sup>. ويقدر خطر الحوادث القلبية الوعائية لدى مرضى الذئبة بكونه أعلى بـ ٢,٦٦ ضعف مقارنة بالجمهرة العامة وذلك حسب معطيات من حشد هوبكنز<sup>[4]</sup>.

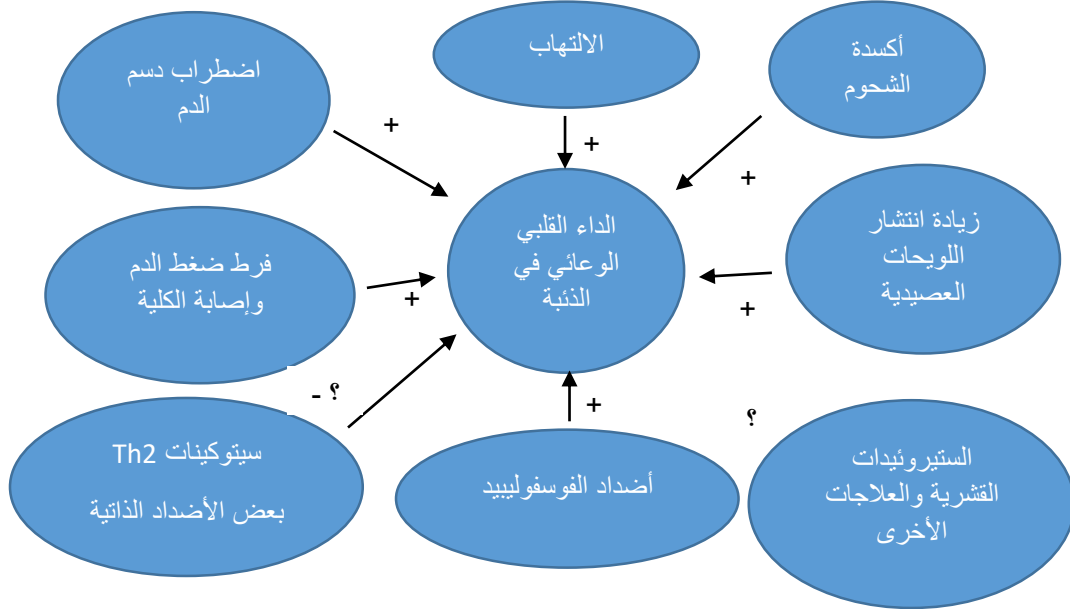
من الملاحظ أن مريضات الذأب في سن ما قبل الضهي يكنّ عرضة للإصابة على الرغم من كون النساء بهذا السن محميات من الداء القلبي الوعائي. يكون الخطر لدى بعض مرضى الذأب الحمامي الجهازية مرتفعاً بشكل كبير، ففي دراسات وبائية تبين أن النساء بعمر ٤٤-٥٠ سنة لديهن خطر أكبر بخمسين ضعف للإصابة باحتشاء العضلة القلبية مقارنة بالشواهد من دراسة فرامنغهام مع خطر نسبي للمرض القلبي الوعائي ٧,٥ بعد تعديل عوامل خطر فرامنغهام<sup>[15]</sup>.

تظهر دراسات التصوير الوعائي وفتح الجثة أن انتشار التصلب العصيدي مرتفع لدى مرضى الذأب الحمامي الجهازية، كما أن دور الستيروئيدات القشرية المعطاة للمرضى يناقش كعامل مستبطن محتمل. من الضروري ملاحظة أن التصلب العصيدي والداء القلبي الوعائي المرتبطين بالذأب الحمامي الجهازية قد يختلف عن الحالات الأخرى كالداء السكري وفرط ضغط الدم، حيث في هذه الحالات يعتبر المرض عامل خطر عام بينما في حالة الذأب الحمامي الجهازية يصاب فقط مجموعة من المرضى بالداء القلبي الوعائي كما هو الحال بالنسبة لبقية تظاهرات الذأب. من الواضح أننا بحاجة إلى دراسات مستقبلية مضبوطة لتحديد فيما إذا كان الداء القلبي الوعائي تظاهراً عاماً للمرض أم أنه اختلاط يصاب به مجموعة محددة من المرضى<sup>[16]</sup>.

### عوامل خطر حدوث الداء القلبي الوعائي لدى مرضى الذأب الحمامي الجهازية:

من الواضح حديثاً أن كلاً من عوامل الخطر التقليدية وغير التقليدية مهمة في الخطورة العالية للداء القلبي الوعائي في الذأب الحمامي الجهازية (الشكل رقم ١).

تتضمن عوامل الخطر التقليدية كلاً من التدخين وفرط ضغط الدم واضطراب الشحوم والسكري والبدانة وارتفاع الهوموسيستين<sup>[17]</sup>، أما عوامل الخطر النوعية للذبحة فتتضمن فعالية المرض ومدته حيث يعتبر طول مدة المرض منبئاً مستقلاً لوجود عصابات سباتية<sup>[4]</sup>، ومن العوامل الأخرى النوعية المرض الكلوي والعلاج بالستيروئيدات وإيجابية أضداد الفوسفوليبيد واستخدام مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية وعوز الفيتامين D وارتفاع مشعرات الالتهاب (ارتفاع مستويات CRP و TNF- $\alpha$ )<sup>[4]</sup>. جميع هذه العوامل تعتبر آليات لا يمكن فصلها عن بعضهما وإنما تعمل بشكل متناغم.



الشكل رقم ١. عوامل الخطر التقليدية وغير التقليدية للداء القلبي الوعائي في الذبحة

## دور المشعر الكاحلي العضدي في كشف الإصابة الوعائية المحيطية

يعتبر الداء الوعائي المحيطي مرضاً شائعاً يصيب عدداً كبيراً من الأشخاص، ويلعب التصلب العصيدي الدور الأبرز فيه. تختلف نسبة انتشار الداء الوعائي المحيطي حسب الجمهرة المدروسة وحسب طريقة حساب المشعر الكاحلي العضدي. يعتبر المشعر الكاحلي العضدي

ABI طريقة مسح غير غازية وبسيطة لتشخيص وتحديد درجة الداء الوعائي المحيطي في الطرفين السفليين. وتستخدم مراقبة نتائج ABI لدراسة نجاح عمليات إعادة التوعية للأطراف السفلية. تتضمن الاستخدامات الأخرى للـ ABI التنبؤ بالإنذار لإنقاذ الطرف وشفاء الجروح والمراضة والوفيات المستقبلية المتعلقة بالداء القلبي الوعائي [18-20].

استخدم ABI لأول مرة للقياس عند مرضى الإصابات الوعائية المحيطية في عام ١٩٥٠.

### طرق قياس المشعر الكاحلي العضدي:

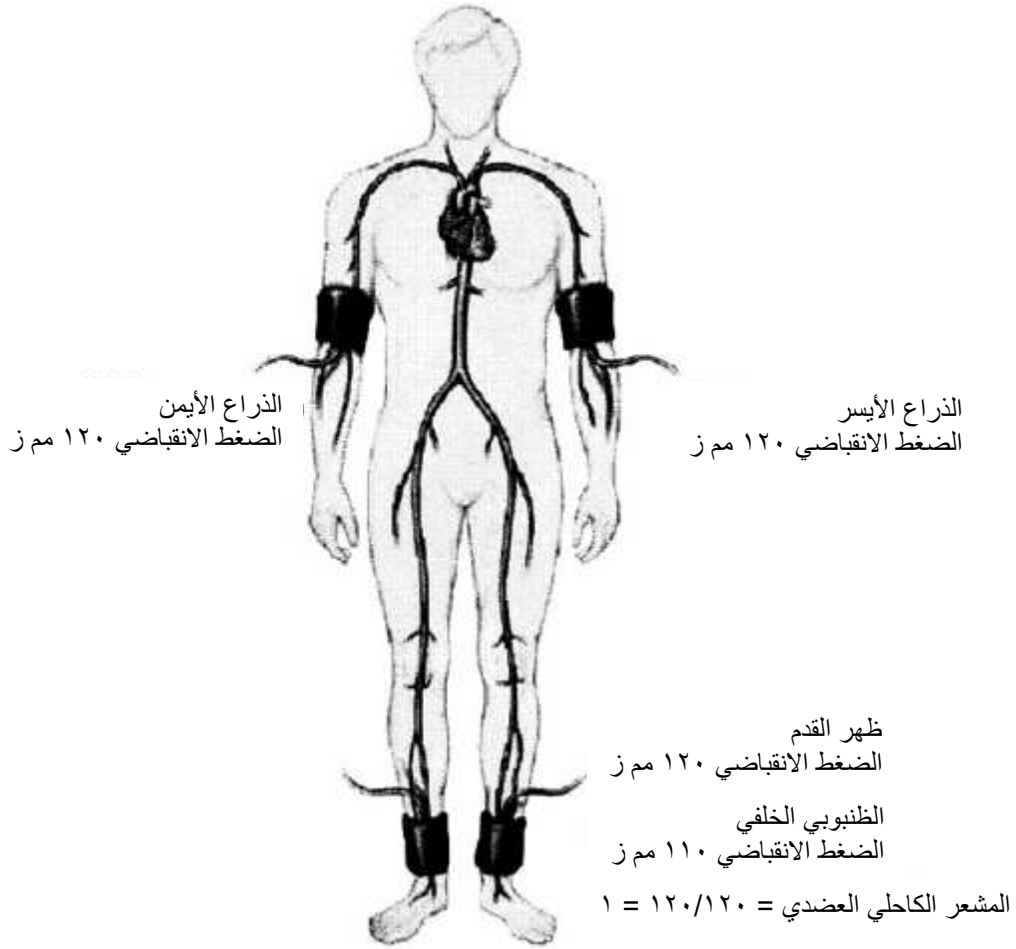
يتم حساب المشعر عن طريق قياس الضغط الانقباضي في الشريان العضدي بالذراعين والضغط الانقباضي في الشريان الظنبوبي الخلفي وظهر القدم في كلا الكاحلين. وتحسب نسبة الضغط الانقباضي في كل كاحل على الضغط الانقباضي الأعلى بين الذراعين وتؤخذ القيمة الأدنى بين القيمتين للدلالة على ABI لدى المريض. استخدمت عدة طرق في الأدب الطبي لأخذ قيمة الضغط الكاحلي ضمن معادلة لحساب المشعر الكاحلي العضدي:

- الطريقة المعتمدة حالياً من الكلية الأمريكية لأمراض القلب والمؤسسة الأمريكية للقلب ACC\AHA هي استخدام قيمة الضغط الانقباضي الأعلى في الكاحل بين القيمتين المحسوبتين من الظنبوبي الخلفي وظهر القدم وتدعى بالضغط الكاحلي العالي HAP (الشكل رقم ٣) [21]

- طريقة ثانية هي أخذ القيمة المنخفضة من القيمتين السابقتين وتدعى الضغط الكاحلي المنخفض LAP.

- بعض الدراسات اعتمدت على معدل القياسين كقيمة للضغط الكاحلي.

- دراسات قليلة أخذت بالضغط الانقباضي للشريان الظنبوبي الخلفي حصراً.



الشكل رقم ٢. طريقة حساب المشعر الكاحلي العضدي

## مقارنة نتيجة ABI

يشخص وجود داء وعائي محيطي PAD عندما يكون  $ABI \geq 0,9$ .<sup>[22]</sup> يصنف المرض إلى خفيف

لمتوسط عندما يكون ABI بين ٠,٤ و ٠,٩، بينما تشير القيمة الأقل من ٠,٤ إلى PAD شديد<sup>[22]</sup>.

كذلك تعتبر قيمة ABI الأكبر من ١,٣ غير طبيعية حيث تشير إلى أوعية غير قابلة للانضغاط (أوعية متكلسة بشدة).

## ارتباط ABI مع وظيفة الطرفين السفليين والإنذار

يتعرض مرضى PAD الخفيف للمتوسط إلى الألم بالطرفين السفليين عند الجهد (العرج المتقطع)، ويميل المرضى الذين يكون لديهم مشعر كاحلي عضدي أقل من ٠,٣ إلى وجود ألم عند الراحة<sup>[23]</sup>. أظهر كريكي وزملاؤه أن انتشار العرج المتقطع كان بنسبة ٤٩% عند مشعر كاحلي عضدي أقل من ٠,٦ مقارنة بـ ٣٤% فقط عند مشعر كاحلي عضدي بين ٠,٦ و ٠,٩<sup>[24]</sup>. درس ارتباط قيم ABI مع وظيفة الطرفين السفليين في عدة دراسات. في دراسة على ٨٦٥ مريضة بعمر ٦٥ سنة وأكبر تبين أن المشعر الأقل من ٠,٦ ترافق بخطر أعلى لوجود عجز حركي بالمشي<sup>[25]</sup>، وفي دراسة أقدم على مرضى إصابات وعائية محيطية تبين أن تناقص قيم المشعر الكاحلي العضدي ترافق مع نقص في مسافة المشي لسته دقائق وسرعة المشي العظمى وقدرة تحمل المشي<sup>[26]</sup>، وكانت كل زيادة ٠,٤ بالمشعر ترافق بزيادة في مسافة المشي لسته دقائق وفي سرعة المشي الاعتيادية والعظمى.

تزيد قيم ABI المنخفضة أقل من ٠,٤ من خطر فقدان الطرف والنخر والتقرح وتأخر شفاء الجروح<sup>[21]</sup>. على أية حال يبدو أن قيمة الضغط الكاحلي المطلقة التي تبلغ أقل من ٦٠ مم زئبقي تتوافق بشكل أكثر مع عناصر حيوية الطرف من قيمة ABI<sup>[27]</sup>.

## حساسية ونوعية ABI في تشخيص PAD

لدى المقارنة مع نتائج تصوير الشرايين يملك المشعر الكاحلي العضدي حساسية ٩٠% ونوعية ٩٥% لتشخيص التضيق الأكثر من ٥٠% في شرايين الطرفين السفليين<sup>[21]</sup>. أظهرت دراسة

Schroderl<sup>[18]</sup> أن قيمة ABI المحسوبة بناء على HAP تملك حساسية ٦٨% ونوعية ٩٩% بينما المحسوبة بناء على LAP فالقيم ٨٩% و ٩٣% على الترتيب. وفي دراسة أخرى كانت قيم الحساسية والنوعية للمشعر بناء على HAP هي ٦٩% و ٨٣% وبناء على LAP هي ٨٤% و ٦٤% على الترتيب<sup>[19]</sup>.

بناء على الدراسات المختلفة نجد أن ABI المعتمد على LAP تملك حساسية أعلى لتشخيص الداء الوعائي المحيطي

## المشعر الكاحلي العضدي كمشعر للتصلب العصيدي وللمرضة والوفيات القلبية الوعائية:

يلعب ABI دوراً هاماً وفريداً كمشعر للتصلب العصيدي وقد ظهر ارتباطه الوثيق بالداء القلبي الوعائي في العديد من الدراسات<sup>[22,23]</sup>. يقترح البعض قياس المشعر الكاحلي العضدي كجزء من تقييم الخطورة والوقاية الأولية من الداء القلبي الوعائي لدى الأشخاص غير العرضيين الذين لديهم عوامل خطر متوسط الشدة لتطور الداء القلبي الوعائي<sup>[20]</sup>. توصي جمعية الداء السكري الأمريكية روتينياً بمسح كل مرضى السكري فوق سن الخمسين سنة وكل مرضى السكري مع عوامل خطر (كالتدخين واضطراب الشحوم) من أجل تحري وجود إصابة وعائية محيطية<sup>[28]</sup>.

### ١- الداء القلبي الوعائي والوفيات:

أظهرت العديد من الدراسات ارتفاعاً بحوالي أربع أضعاف في نسب الداء القلبي الوعائي والوفيات

عند وجود مشعر كاحلي عضدي غير طبيعي<sup>[22,23]</sup>، نتائج بعض هذه الدراسات ملخصة في

الجدول رقم ١.

## ٢- خطر النسبة ونقص التروية الدماغية العابر:

أظهر زينغ وزملاؤه<sup>[29]</sup> أن خطر النسبة ونقص التروية الدماغية العابر يرتفع أربع مرات عندما

يكون ABI أقل من ٠,٩، منه عند مشعر أكبر من هذه القيمة. وفي دراسة فرامنغهام<sup>[30]</sup> كانت

خطورة النسبة ونقص التروية الدماغية العابر ضعفين عند ABI أقل من ٠,٩.

في تحليل راجع لتسع دراسات<sup>[31]</sup> كانت قيمة ABI أقل ٠,٩ ذات نوعية ٩٢,٧% للداء الوعائي

الإكليلي، ٩٢,٢% للنسبة و ٨٧,٩% للوفيات القلبية الوعائية على الترتيب.

Study	No Study Subjects	ABI	Effect Measure	CVD	CVD Mortality	All Cause Mortality	Stroke/ TIA
Diehm <i>et al.</i> 12	6880	< 0.9	Odds Ratio	1.53	N/A	N/A	1.77
Vogt <i>et al.</i> 16	1930	>0.9 <0.9-0.71 <0.7-0.51 <0.50	Relative Risk	N/A	RR 2.0 each < 0.5 Drop in ABI.	1.0 1.15-0.95 1.59-1.70 1.95-2.13	No Significant association
O'Hare <i>et al.</i> 40	5748	0.91-1.0 0.81-0.90 0.71-0.81 0.61-0.70 <0.61	Hazard Ratio	1.37 1.72 1.63 1.57 1.60	1.60 2.37 2.01 2.31 2.13	1.40 1.73 1.80 2.08 1.82	Included in CVD.
Ostergren <i>et al.</i> 42	8986	> 0.9 0.9-0.6 <0.6	Four year Clinical outcomes (Percent rates).	10.1 13.7 13.4 P 0.0038	5.3 8.6 9.4 P <0.0001	8.8 12.8 14.7 P .0002	3.5 4.3 5.9 P 0.234
Zheng <i>et al.</i> 43	15106	<0.9  0.91-1.0	Odds Ratio	4.5 (P<0.05)  2.4	N/A	N/A	4.3 (P <0.001)  1.7
Leng <i>et al.</i> 45	1592	1.0-0.9 0.9-0.71 <0.7	Five Year Incidence	5% 7% 9% P.057	6% 8% 21% P <.001	11% 16% 34% P <.001	3% 3% 3% P .020

الجدول رقم ١. دراسات عن ارتباط ABI بالنسبة ونقص التروية الدماغية العابر والوفيات

وفي مراجعة جهازية لإحدى عشرة دراسة تتضمن ٤٤٥٩٠ شخص تبين أن قيمة ABI أقل من ٠,٩ ، تترافق مع الوفيات من كل الأسباب (خطر نسبي ٢,٣٥ ،  $p > ٠,٠٠١$ ) ، الوفيات القلبية الوعائية والدماعية الوعائية (خطر نسبي ٢,٣٤ ،  $p = ٠,٠٠٢$ ) ، والداء القلبي الإقفاري وغير الإقفاري (خطر نسبي ٢,١٣ ،  $p = ٠,٠٠٣$ ) ، والنسبة القاتلة وغير القاتلة (خطر نسبي ١,٨٦ ،  $p = ٠,٠٧$ )<sup>[32]</sup>.

### المشعر الكاحلي العضدي لدى مريضات الذأب الحمامي الجهازية:

في دراسة بريطانية نشرت في عام ٢٠٠٣ عن انتشار ومرافقات مشعر كاحلي عضدي غير طبيعي في مرضى SLE ، أجريت على ٩١ مريض ذئبة بأعمار أقل أو تساوي ٥٥ سنة ، كانت نسبة انتشار ABI غير طبيعي (أقل من ١) ٣٧% وتم ربطه مع العمر حيث كان متوسط أعمار المرضى ممن لديهم ABI غير طبيعي أعلى بعشر سنوات من المرضى الذين لديهم ABI طبيعي وبالمقارنة مع الدراسات السكانية فإن انتشار ABI غير طبيعي في مرضى الذئبة بعمر وسطي ٣٩ سنة كان مماثل للبالغين الذين أعمارهم فوق ٨٠ سنة<sup>[36]</sup>.

وفي دراسة عراقية حالة-شاهد نشرت في ٢٠١٢ عن انتشار ABI غير الطبيعي (أقل أو يساوي ٠,٩) عند مرضى SLE عراقيين. تمت مقارنة ٤٣ مريض SLE عراقي مع ٥٠ شاهد غير مصابين بالذئبة. فكانت نسبة انتشار ABI منخفض ١٦% عند مرضى الذئبة وجميعهم mild abnormal. بينما كان الانتشار ٠% عند مجموعة الشاهد<sup>[34]</sup>.

وفي دراسة إسبانية مقطعية عرضية نشرت بعام ٢٠١٤ أجريت على ٢١٦ مريض SLE. كانت نسبة انتشار المشعر الكاحلي العضدي المنخفض (أقل من ٠,٩) ٢١% ، وبالتحليل متعدد المتغيرات كان العمر هو المتغير الوحيد المستقل مع ميل لوجود أي عامل خطر وعائي<sup>[35]</sup>.

قارنت الدراسات المختلفة بين عدة طرق لقياس الضغط الكاحلي والعضدي (القياس بكم الضغط بمساعدة السماعه أو جس النبض باليد أو بمجس دوبلر والقياس بالوسائل الأتوماتيكية). بالمقارنة مع قياس الضغط الكاحلي والعضدي باستخدام الكم مع مجس الدوبلر، اقترحت بعض الدراسات أن استخدام جس النبض باليد أو بواسطة السماعه هي طريقة كافية لتحديد المرضى المصابين بإصابة أوعية محيطية هامة [36].

كما قارنت دراسات عديدة بين الطريقة التقليدية بالقياس بالكم وبين القياس بالأجهزة الأتوماتيكية وكانت النتائج متناقضة [37]

## دور إيكو دو بلر الشريان السباتي الملون في تمييز الداء الوعائي تحت

### السريري وتقييم الخطورة القلبية الوعائية

من المهم جداً تمييز المرضى غير العرضيين عالي الخطورة المرشحين لإجراءات غازية لإنقاذ الخطر القلبي الوعائي. يعتبر قياس سماكة الطبقة المتوسطة للشريان السباتي بالإيكو عبر B-mode تقنية جيدة غير غازية حساسة وقابلة للإعادة لتمييز وتقييم درجة المرض الوعائي غير العرضي ولتقييم الخطر القلبي الوعائي<sup>[38]</sup>.

في عام ٢٠٠٦ توصل مؤتمر جمعية أمراض القلب الأمريكية إلى أنه يمكن أن يؤخذ قياس سماكة الطبقة المتوسطة البطنانية للشريان السباتي CIMT بعين الاعتبار لدى تقييم الخطورة القلبية الوعائية بناء على طلب الطبيب<sup>[21]</sup>.

يجرى إيكو دو بلر الشريان السباتي النظامي بشكل أساسي لكشف العوائد السادة للشريان (تضيقات الشريان السباتي) وهي مظهر للتصلب العصيدي المتقدم. لتقييم الخطورة القلبية الوعائية يجب دراسة جدار الشريان وليس درجة تضيق لمعته، وذلك بغية الكشف عن مناطق زيادة السماكة واللويحات العصيدية غير السادة التي تمثل المراحل الباكرة من أذية الشريان والتصلب العصيدي. يبدي تصوير جدار الشريان السباتي بالإيكو وجود خطين صديين، وتكشف الدراسات التشريحية والنسجية أن هذين الخطين يتوافقان مع الوجه اللامي البطني lumen-intima والوجه المتوسط الغلاي media-adventitia. وتمثل السماكة المشتركة لكل من الطبقتين البطنانية والمتوسطة القياس المدعو سماكة الطبقة المتوسطة البطنانية CIMT. لا يعتبر الإيكو حساساً بما فيه الكفاية لقياس سماكة الطبقة البطنانية وحدها.

توجد ٨ دراسات مستقبلية أجريت على CIMT والخطر القلبي الوعائي شملت أكثر من ١٠٠٠ مشارك. تمت مراجعة هذه الدراسات بشكل مفصل في تحليل راجع ومراجعة منهجية في عام ٢٠٠٧<sup>[39]</sup>. أظهرت كل الدراسات المذكورة ترافقاً هاماً احصائياً بين CIMT وخطر كل من احتشاء العضلة القلبية والنشبات والوفيات القلبية الوعائية (الجدول رقم ٢)، كما أظهرت دراسة أخرى شملت أكثر من ١٠٠٠٠ مشارك نتائج مشابهة لذلك<sup>[40]</sup>. كانت قيم الخطر النسبي للحوادث القلبية الوعائية في الدراسات عالية (أكثر من ٢) مما يجعل CIMT هامة في تحديد هذا الخطر لدى مجموعات معينة من المرضى، كان الارتباط بين CIMT والخطر القلبي الوعائي موجوداً لدى طيف كبير من الأعمار لكن الارتباط الأهم وجد بعمر ٤٢ - ٧٤ سنة.

الدراسة	العدد	العمر	المتابعة	الحادث	الخطر النسبي
ARIC	١٢٨٤١	٦٤-٤٥	٥,٢ سنة	احتشاء، وفيات قلبية	إناث: ٢,٥٣ ذكور: ٢,٠٢
ARIC	١٤٢١٤	٦٤-٤٥	٧,٢ سنة	نشبة	إناث: ٢,٣٢ ذكور: ٢,٢٤
CAPS	٥.٥٦	٩٠-١٩	٤,٢ سنة	احتشاء، نشبة، وفيات قلبية	١,٨٥
CHS	٤٤٧٦	٦٥ <	٦,٢ سنة	احتشاء، نشبة	٣,٦١ - ٢,٤٦
KIHD	١٢٥٧	٦٠-٤٢	٣ سنوات	احتشاء	٢,١
Yao City	١٢٨٩	٧٤-٦٠	٤,٥ سنة	نشبة	٤,٩
MDCS	٥١٦٣	٦٨-٤٦	٧ سنوات	احتشاء، وفيات قلبية	١,٥
روتردام	٦٣٨٩	٥٥ <	١٠-٧ سنة	احتشاء	١,٩٥

الجدول رقم ٢. دراسات علاقة CIMT مع الخطر القلبي الوعائي

تعتمد سماكة الطبقة المتوسطة للشريان السباتي الباطن على كل من الجنس والعمر، حيث يقيس الحد الأعلى للسماكة لدى الرجال بأعمار > ٢٥ سنة، ٢٥-٣٤، ٣٥-٤٤، ٤٥-٥٤، ٥٥-٦٤، وأكثر من ٦٥ سنة هو ٠,٠٦٩، ٠,٠٧٢، ٠,٠٧٧، ٠,٠٨٦، ٠,٠٩٣، و ١,٠٢٠ ملم على الترتيب. أما عند النساء بنفس الفئات العمرية فيقيس ٠,٠٦٣، ٠,٠٦٥، ٠,٠٧٢، ٠,٠٧٨، ٠,٠٨٥، و ١,١٤٠ ملم على الترتيب<sup>[20]</sup>.

يمكن أن تعزى زيادة CIMT إلى فرط التصنع بالطبقة البطانية أو المتوسطة أو كليهما ويمكن أن تكون استجابة تكيفية مع تغيرات الجريان أو الشد على الجدار أو قطر اللمعة. من المعروف أن CIMT تزداد مع العمر حتى بغياب التصلب العصيدي الظاهر أو الخفي وذلك بسبب تسمك كل من الطبقة البطانية والمتوسطة. تزداد CIMT لدى البشر بمقدار ثلاثة أمثال بين عمر ٢٠ و ٩٠ سنة. إن هذه الزيادة مع العمر تحدث بسبب عوامل مشابهة لتلك العوامل المتورطة في حديثة التصلب العصيدي مثل سوء وظيفة البطانة، زيادة نفوذية الخلايا البطانية وقابليتها للالتصاق، زيادة القابلية للتخثر، التشنج الوعائي، الالتهاب وزيادة السيتوكينات، زيادة الشدة التأكسدية، وهجرة وتكاثر الخلايا العضلية الملساء. وبالتالي يمكن اعتبار زيادة سماكة الطبقة البطانية المتوسطة مظهراً من مظاهر تقدم الوعاء بالعمر وليس مرادفاً للتصلب العصيدي تحت السريري إلا أنه يرتبط به لأن التغيرات الخلوية الجزيئية المسؤولة عن زيادة السماكة تتداخل في تطور وترقي التصلب العصيدي. لذلك يجب الانتباه إلى أن تسمك البطانة المتوسطة للشريان السباتي ليس مرادفاً للتصلب العصيدي خاصة بغياب اللويحات العصيدية، وإنما هو يمثل مرضاً وعائياً تحت سريري يمكن أن يشير إلى ارتفاع الخطورة القلبية الوعائية.

أظهرت إحدى الدراسات المجراة بالاعتماد على إيكو السباتيين لدى مريضات الذأب الحمامي الجهازي وجود العصيدة بمعدل ٤٠% من المريضات و ترقى ثخانة الطبقة المتوسطة للشريان CIMT بمعدل حوالي ٠,٠١١ ملم بالسنة<sup>[41]</sup>، كذلك اعتبرت ثخانة الطبقة المتوسطة للشريان

السباتي المقاسة بواسطة الإيكو مشعراً هاماً للدلالة على التصلب العصيدي لدى مرضى الذأب

الحمامي الجهازي<sup>[42]</sup>.

## الدراسة العملية

### هدف البحث:

مقارنة بين ثلاث طرق لدراسة التصلب العصيدي لدى عينة من مرضى الذأب الحمامي الجهازى وهى:

- ١- قياس المشعر الكاحلى العصىدى عن طريق قياس الضغظ بالأطراف الأربعة باستخدام الكم مع كشف النبض المحىطى بالسماعة والجس بالىد
- ٢- قياس المشعر الكاحلى العصىدى عن طريق قياس الضغظ بالأطراف الأربعة باستخدام الكم مع كشف النبض المحىطى بمجس الدوبلر
- ٣- إىكو دوبلر الشرىان السبائى الباطن بالجهتین (B mode)

### الفرضية البحثية:

تفترض الدراسة وجود نسبة هامة من المصابین بالذأب الحمامى الجهازى لديهم تصلب عصىدى ىمكن كشفه مبكراً باستخدام المشعر الكاحلى العصىدى سواء بمساعدة جس النبض بالىد أو بالدوبلر

### السؤال البحثى:

كم تبلغ نسبة وجود تصلب عصىدى لدى مرضى الذأب الحمامى الجهازى وهل ىغنى المشعر الكاحلى العصىدى المأخوذ بالفحص السریرى التقلیدى عن الوسائل التشفىصية المساعدة لكشف التصلب العصىدى؟

## تصميم الدراسة:

نمط الدراسة: دراسة مستقبلية مقطعية عرضية - Prospective cross-sectional

مكان الدراسة: مستشفى الأسد والمواساة الجامعيين

زمن الدراسة: سنتان من بداية آذار ٢٠١٥ حتى نهاية شباط ٢٠١٧.

حجم العينة: ٥٧ مريضاً

### معايير الاشتمال:

شملت الدراسة مجموعة من مرضى الذأب الحمامي الجهازي المشخصين بناء على معايير الجمعية الأميركية لأمراض المفاصل<sup>[3]</sup> المراجعين لعيادة وشعبة أمراض المفاصل بمستشفى الأسد والمواساة الجامعيين.

### معايير الاستبعاد:

- ١- العمر أكبر من ٦٠ سنة
- ٢- مرضى الداء السكري
- ٣- مرضى قصور الدرق
- ٤- مرضى المتلازمة النفروزية.
- ٥- المرضى الذين لديهم قيمة مشعر كاحلي عضدي أكثر من ١,٣ (شرايين الطرف السفلي متكلسة وغير قابلة للانضغاط)
- ٦- رفض المريض الدخول في الدراسة.

## الطرائق:

بعد أخذ موافقة المريض المستنيرة على الدخول في الدراسة أخذت القصة المرضية المفصلة

وأجري الفحص السريري الكامل للمرضى المشمولين بالدراسة

تم حساب المشعر الكاحلي العضدي بواسطة شخصين (لتفادي تأثير الشخص الواحد بإحدى

الطريقتين) أحدهما يقيس الضغط بمساعدة مجس الدوبلر والآخر بجس النبض باليد وذلك

بالطريقة التالية:

بعد خمس دقائق من الراحة بوضعية الاستلقاء على الظهر، تم قياس الضغط الانقباضي

بالأطراف الأربعة، تم قياس الضغط بالطرف العلوي بنفخ كم الضغط (عرضه ١٢ سم) الملتف

حول العضد فوق مستوى الحفرة المرفقية حتى زوال النبض المحيطي مع رفعه فوق القيمة التي

يزول لديها النبض بـ ٢٠ ملم زئبق ثم يخفف الضغط تدريجياً مع سماع النبض بواسطة

السماعة الموضوعة على مسير الشريان العضدي في الحفرة المرفقية (دون ضغطها بواسطة

الكم) ويسجل الضغط الانقباضي عند أول سماع للنبض أثناء تخفيض ضغط الكم، ثم قياس

الضغط بالطرف السفلي بلف كم الضغط ذاته على الساق فوق مستوى الكاحل و نفخه حتى

زوال النبض المحيطي ويرفع فوق القيمة التي يزول لديها النبض بـ ٢٠ ملم زئبق ثم يخفف

الضغط تدريجياً مع استقبال النبض المحيطي في شريان ظهر القدم بالجس باليد للشخص

الأول وبمجس الدوبلر للشخص الثاني ويسجل الضغط الانقباضي عند أول شعور بالنبض أثناء

تخفيض ضغط الكم، ويقاس الضغط مرة ثانية بنفس الطريقة مع تلقي النبض بالشريان

الظنبوبي الخلفي.

تم حساب الـ ABI لكل طريقة من الطريقتين وفق المعادلة التالية<sup>[23]</sup>:

المشعر الكاحلي العضدي = الضغط الأعلى في كل كاحل / الضغط العضدي الأعلى

وتم بعد ذلك أخذ القيمة الأدنى بين الجهتين واعتمادها كقيمة المشعر لدى المريض يعتبر المشعر منخفضاً عندما تكون قيمته أقل أو يساوي ٩,٠٠.

بعد ذلك أجري للمرضى إيكو دوبلر للشريان السباتي الباطن بالجهتين في شعبة جراحة الأوعية بمشفى الأسد الجامعي من قبل الأستاذ المشرف المشارك لكل المرضى حيث حدد من خلاله: وجود عصبدة شريانية موضعة، نسبة التضيق إن وجدت، سماكة الطبقة المتوسطة للشريان CIMT. وتم اعتماد القياسات الأكبر بين الجهتين.

### التحليل الإحصائي:

تم التحليل الإحصائي للنتائج ورسم المخططات بالاعتماد على البرنامج الإحصائي SPSS v.22 تمت مقارنة نتيجة ABI بين طريقتي القياس باختبار T-test ، وكذلك قياس ارتباط وجود التصلب العصيدي حسب كل طريقة مع وجود التصلب العصيدي بالاعتماد على إيكو دوبلر الشريان السباتي الباطن وكذلك حساب حساسية ونوعية ودقة المشعر الكاحلي العضدي بالطريقتين من خلال رسم مخطط ROC واعتبرت الفوارق ذات دلالة إحصائية عند قيمة p أقل من ٠,٠٥.

## نتائج الدراسة:

- ١- معطيات عامة عن مرضى الدراسة
- ٢- مقارنة طريقتي قياس ABI بالجس اليدوي وبالذوبلر وعلاقتها بالمتغيرات الأخرى
- ٣- نتائج ذوبلر السباتي الباطن
- ٤- العلاقة بين مدة المرض ومشعرات التصلب العصيدي
- ٥- دقة ABI في كشف التصلب العصيدي

## ١ - معطيات عامة عن مرضى الدراسة:

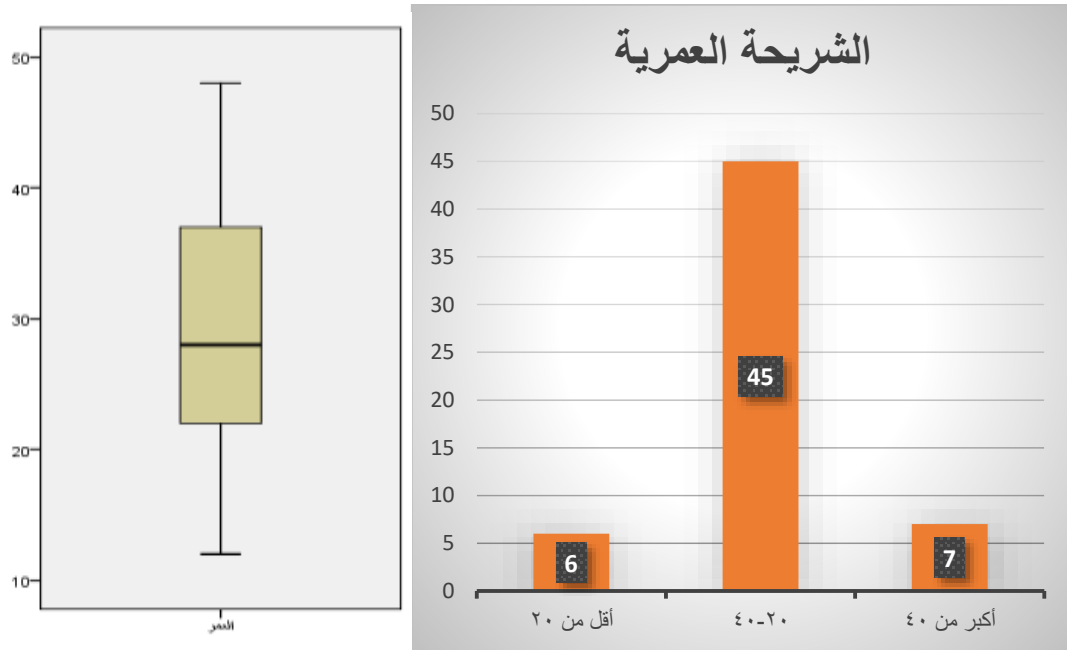
شملت الدراسة ٥٧ مريضاً ٤ منهم فقط ذكور حققوا كلهم معايير الاشتغال وذلك بعد استبعاد من لديه أحد معايير الاستبعاد، تراوحت أعمار المرضى بين ١٢ سنة و٤٨ سنة بمعدل وسطي ٢٩,٨ سنة وانحراف معياري ٨,٤ (الشكل رقم ٤)، وتراوحت الفترة التي شخص فيها المرض من تشخيص حديث خلال نفس القبول وحتى ٢٧ عاماً وبمعدل وسطي بلغ ٤,٩ سنوات وانحراف معياري ٥,٣ سنوات. يوضح الجدول رقم ٣ المعطيات المبدئية لدى مرضى الدراسة.

٥٧	عدد المرضى الكلي
٤,٩ ± ٥,٣ سنوات	وسطي فترة تشخيص المرض
٤ (٧%)	ذكور
٥٣ (٩٣%)	إناث
٢٩,٨ ± ٨,٤ سنة	وسطي العمر
٦ (١٠,٥%)	أقل من ٢٠
٤٤ (٧٧,٢%)	٢٠-٤٠
٧ (١٢,٣%)	أكبر من ٤٠

الجدول رقم ٣ معطيات عامة عن مرضى الدراسة



الشكل رقم ٣ توزيع المرضى حسب الجنس



الشكل رقم ٤ توزيع المرضى حسب العمر

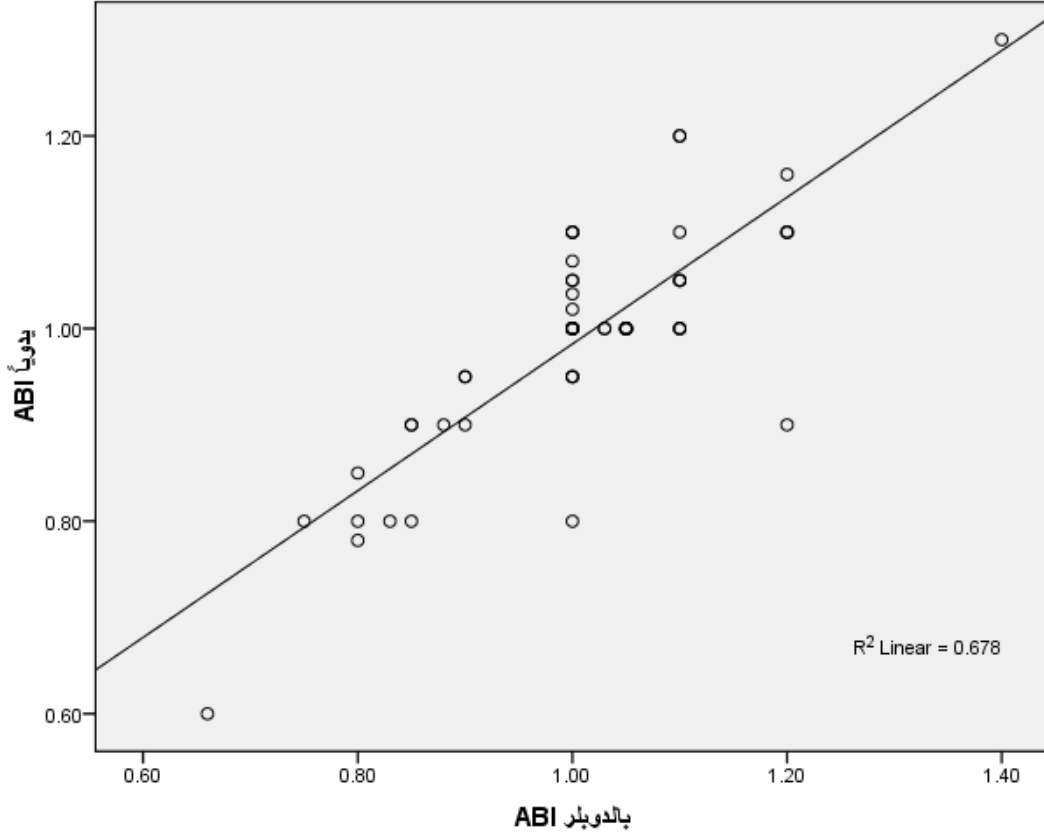
## ٢- مقارنة طريقتي قياس ABI بالجس اليدوي وبالذوبلر وعلاقتها بالمتغيرات

### الأخرى:

تم قياس المشعر الكاحلي العضدي ABI عند كل المرضى بطريقة الجس اليدوي وباستخدام الذوبلر، تراوحت قيم ABI المقاس يدوياً بين ٠,٦ و ١,٣ وبالذوبلر بين ٠,٦٦ و ١,٣. وكانت قيم ABI أصغر أو تساوي ٠,٩ لدى ١٥ مريض سواء يدوياً أو بالذوبلر (١١ مريض لديهم القياس منخفض بالطريقتين و٤ مريض لديهم قياس منخفض بإحدى الطريقتين دون الأخرى). وجدنا وسطي قياس ABI يدوياً لدى مجمل المرضى ٠,٩٩ بانحراف معياري ٠,١٢ بينما بالذوبلر كان ١,٠١ وانحراف معياري ٠,١٣. ولدى مقارنة كلا الطريقتين باستخدام اختبار t-test لقياس الارتباط في المجموعات المقترنة paired samples correlation قمنا بحساب مشعر الارتباط لبيرسون وتبين أنه يساوي ٠,٨٢٣ مع p value أقل من ٠,٠٠١ مما يدل على وجود ارتباط خطي جيد بين الطريقتين كما يبين كل من الجدول رقم ٤ والشكل رقم ٥.

Paired Samples Statistics					
	Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean	
Pair 1	يدوياً ABI	0.9898	57	0.11742	.01555
	بالذوبلر ABI	1.0075	57	0.12695	.01681
Paired Samples Correlations					
	N	Correlation	Sig.		
Pair 1	بالذوبلر ويدوياً ABI	57	0.823	<0.0001	

الجدول رقم ٤ مقارنة طريقتي قياس ABI بالجس اليدوي والذوبلر

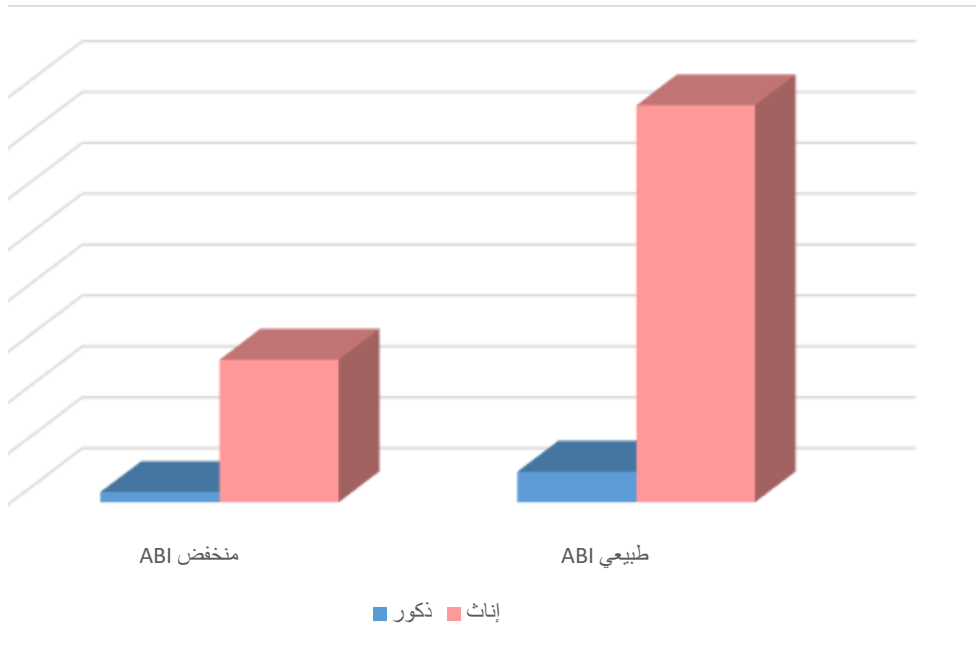


الشكل رقم ٥ الترابط الخطي بين قيم ABI المأخوذ يدويًا والمأخوذ بالدوبلر

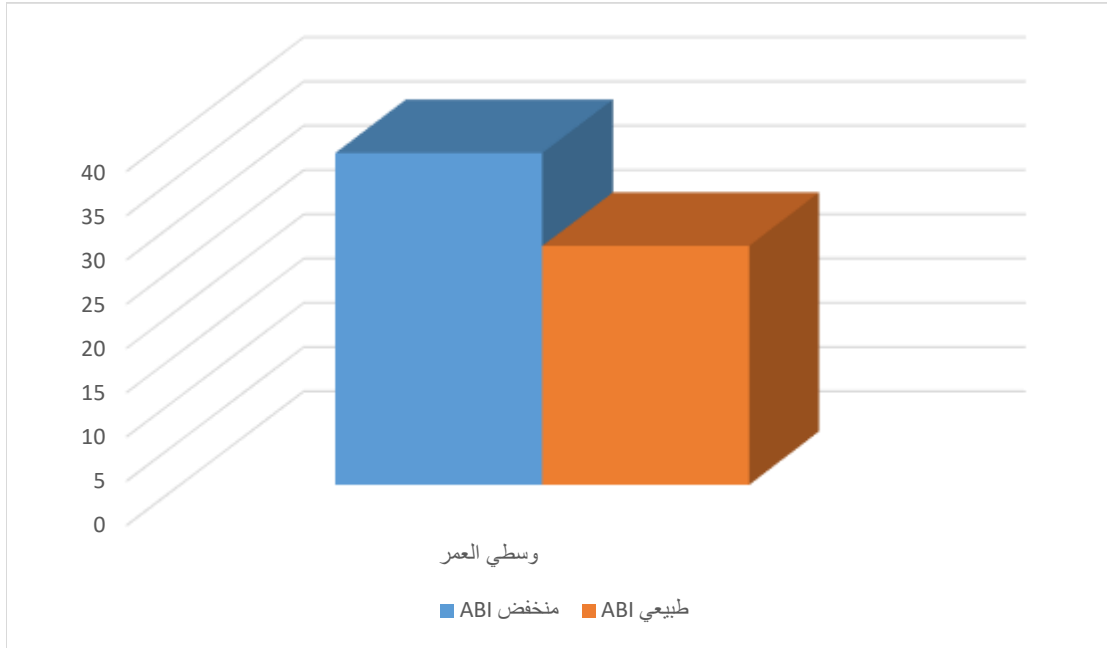
تمت دراسة المرضى ذوي المشعر الكاحلي العضدي المنخفض البالغ عددهم ١٥ مريض لديهم ABI أقل أو يساوي ٠,٩ سواء يدويًا أو بالدوبلر، كان منهم ذكر واحد وتراوحت أعمارهم من ٢٧ إلى ٤٤ سنة بمعدل وسطي ٣٧,٥ سنة وانحراف معياري ٤,٣ سنوات وتراوحت مدة تشخيص المرض لديهم بين سنتين و ٢٧ سنة بمعدل وسطي ٨,٤ سنة وانحراف معياري ٦ سنوات. بالمقارنة مع المجموعة ذوي المشعر الكاحلي العضدي الطبيعي وجد فارق إحصائي مهم في كل من العمر ومدة تشخيص المرض بينما لم يوجد فارق هام للجنس كما يوضح الجدول رقم ٥ والأشكال ذات الأرقام ٦ و ٧ و ٨.

P value	طبيعي ABI	منخفض ABI	
	٤٢ (٧٣,٧%)	١٥ (٢٦,٣%)	عدد المرضى
٠,٩٥	٣ (٧,١%)	١ (٦,٧%)	نسبة الذكور
> ٠,٠٠١	٢٧	٣٧,٥	العمر الوسطي
٠,٠٠٣	٣,٦	٨,٤	مدة تشخيص المرض

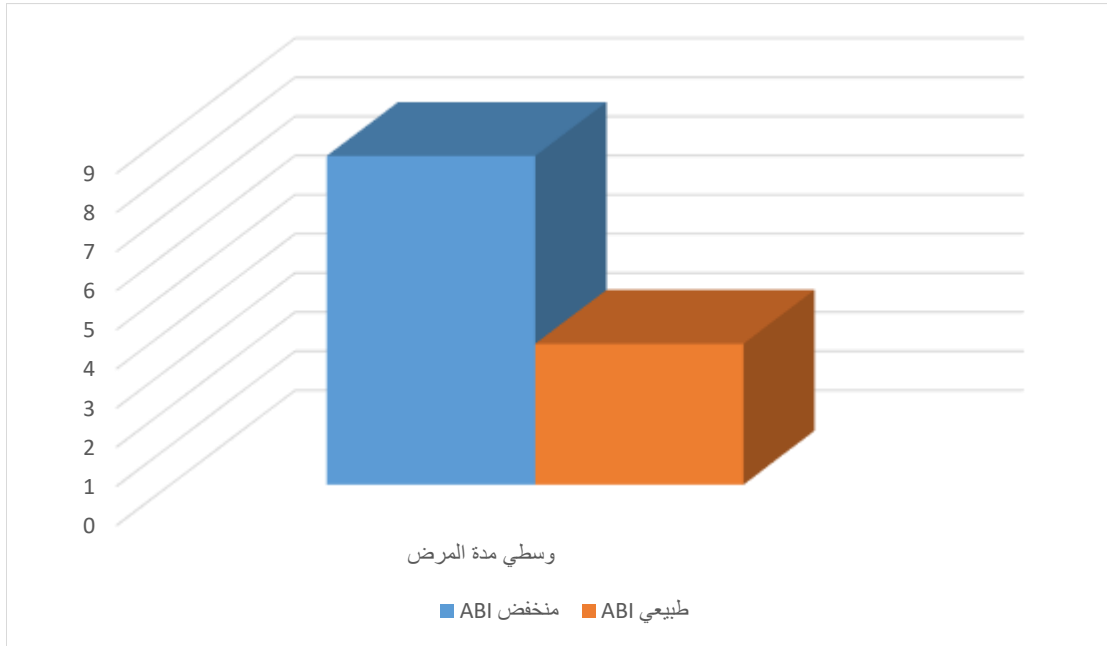
الجدول رقم ٥ مقارنة معطيات مرضى ABI المنخفض والطبيعي



الشكل رقم ٦ العلاقة بين جنس المريض وانخفاض ABI



الشكل رقم ٧ العلاقة بين العمر وانخفاض ABI



الشكل رقم ٨ العلاقة بين مدة تشخيص المرض وانخفاض ABI

### ٣- نتائج دوبلر السباتي الباطن:

كما ذكرنا آنفاً تم إجراء إيكو دوبلر للشريان السباتي الباطن بالجهتين لكل مرضى الدراسة وذلك لتقييم النقاط التالية: وجود عسيمة موضعة، وجود تضيق بالشريان السباتي (يصنف كخفيف أو متوسط أو شديد إذا كانت نسبته أقل من ٥٠%، بين ٥٠-٧٠%، وأكثر من ٧٠% على الترتيب)، وقياس سماكة الطبقة المتوسطة البطانية للسباتي CIMT مع أخذ القيم الأكبر بين الجهتين اليمنى واليسرى.

وجدت العسيمة الموضعة لدى ٢٠ مريضاً من مرضى الدراسة (٣٥% من مجمل المرضى)

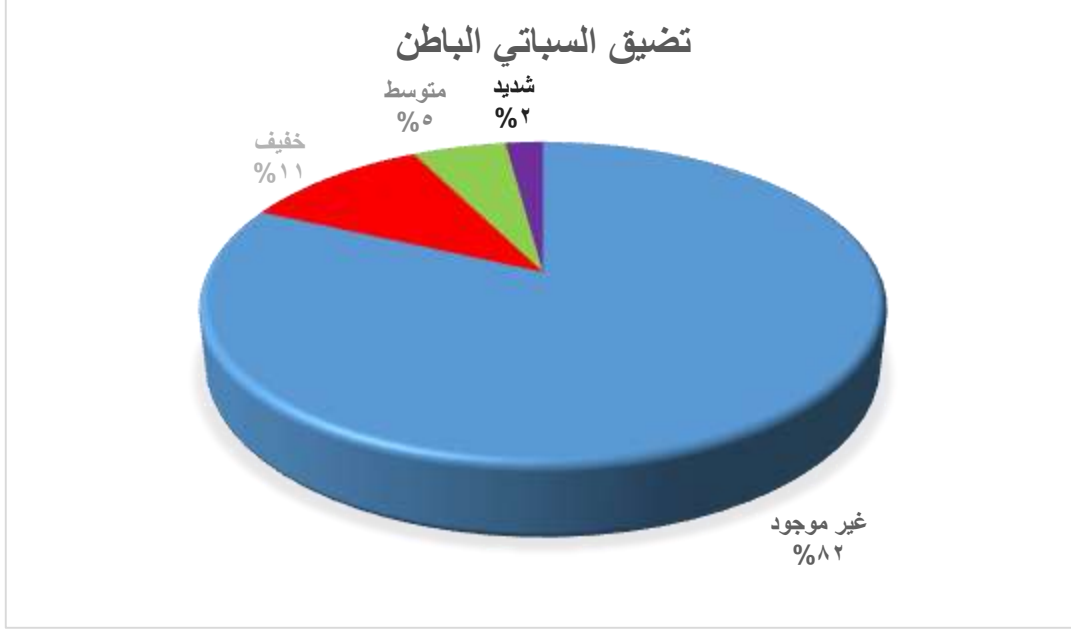
الشكل رقم ٩.



الشكل رقم ٩ نسبة العسيمة الموضعة في دوبلر السباتي الباطن لدى مرضى

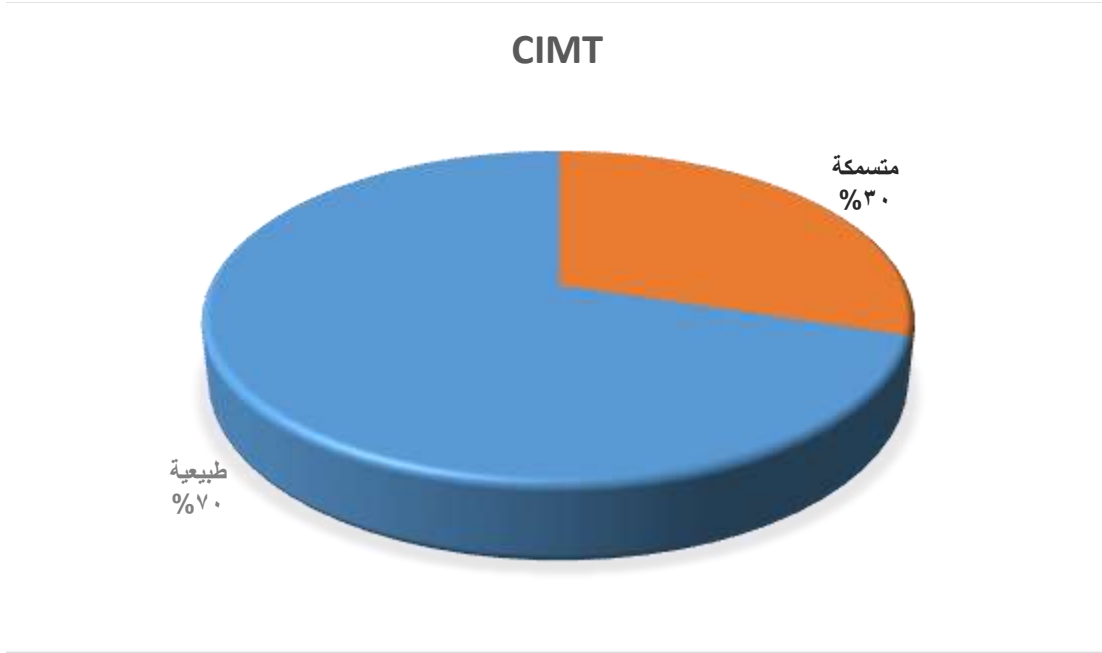
الدراسة

أما تضيق الشريان السباتي فوجد لدى ١٠ مرضى توزعوا على الشكل التالي: ٥ مرضى لديهم تضيق خفيف، ٣ مرضى لديهم تضيق متوسط الشدة ومريضين لديهم تضيق شديد (كلهم غير عرضيين ورافضون للجراحة في المرحلة الراهنة)، الشكل رقم ١٠.



الشكل رقم ١٠ نسبة تضيق السباتي الباطن في دوبلر السباتي الباطن لدى مرضى الدراسة

أما سماكة الطبقة البطانة المتوسطة للسباتي فتراوحت بين ٠,٤ ملم و ١,٦ ملم بمعدل وسطي بلغ ٠,٦٨ ملم وانحراف معياري ٠,٢٧ ملم، وباعتبار الحد الأعلى لسماكة الطبقة البطانة المتوسطة حسب العمر والجنس لدى مرضى الدراسة هو ٠,٧ ملم فإن تسمك البطانة وجد لدى ١٧ مريضاً (الشكل رقم ١١).



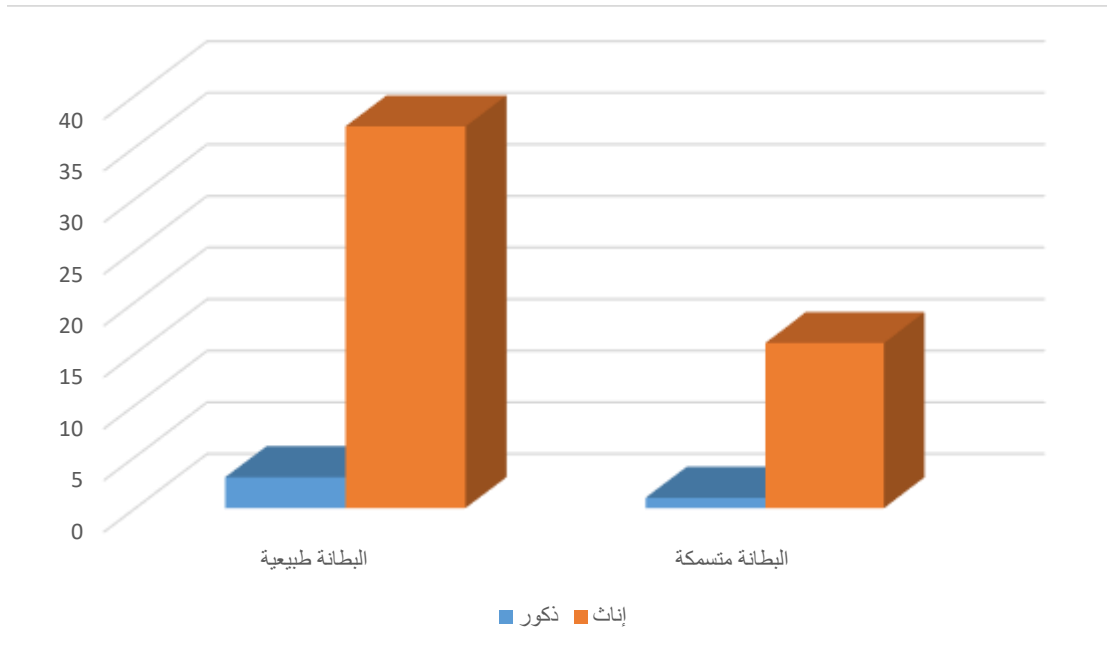
الشكل رقم ١١ نسبة زيادة سماكة الطبقة البطانية المتوسطة في دوبلر السباتي الباطن

#### لدى مرضى الدراسة

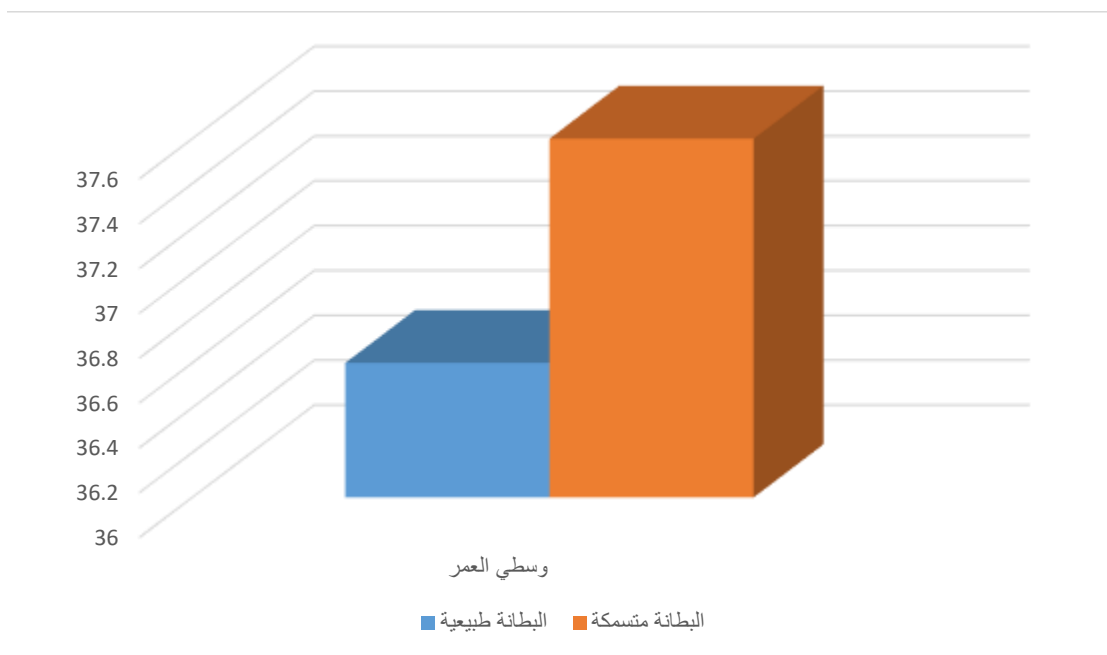
باعتبار أن تسمك بطانة السباتي هو المعيار المستخدم في الدراسة لتحري وجود تصلب عصيدي تمت مقارنة المتغيرات المختلفة بين مرضى البطانة المتسمة ومرضى البطانة الطبيعية، وكما يوضح الجدول رقم ٦ فإن كلاً من التقدم بالعمر وطول مدة المرض هي عوامل هامة في حدوث تصلب العصيدي.

P value	CIM متسمة	CIM طبيعية	
	١٧ (٢٩,٨%)	٤٠ (٧٠,٢%)	عدد المرضى
٠,٨٣	٥,٨%	٧,٥%	نسبة الذكور
٠,٠٠١	٣٧,٣	٢٦,٦	العمر الوسطي
٠,٠٠٥	٧,٩	٣,٦	مدة تشخيص المرض

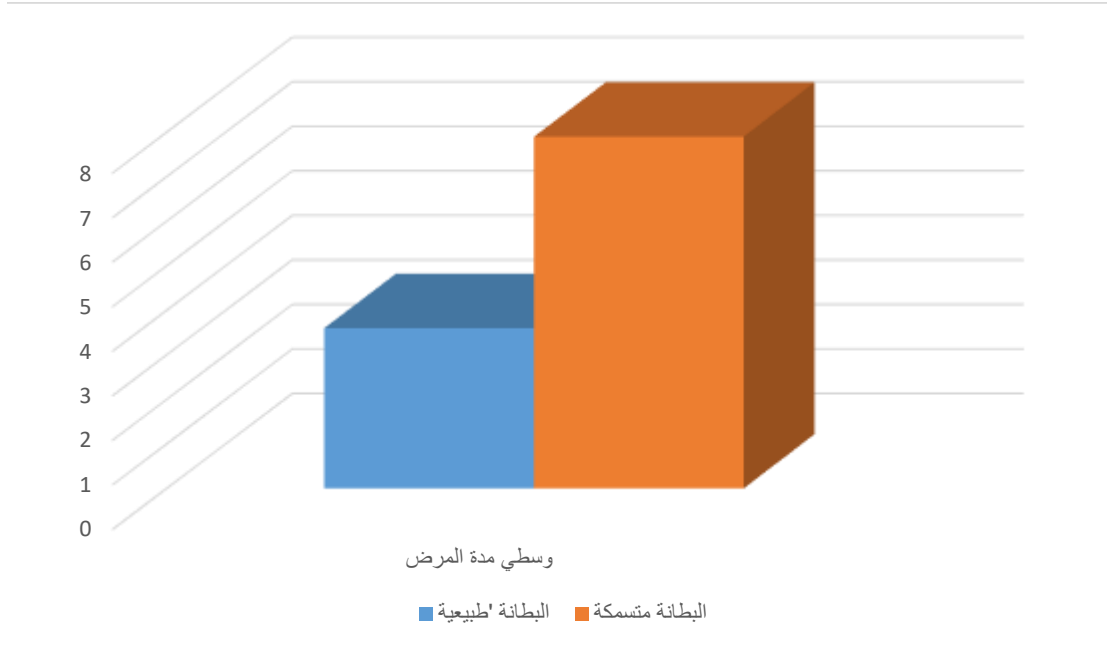
الجدول رقم ٦ مقارنة معطيات المرضى حسب سماكة الطبقة البطانية المتوسطة للسباتي



الشكل رقم ١٢ العلاقة بين الجنس وتسمك بطانة السباتي



الشكل رقم ١٣ العلاقة بين العمر وتسمك بطانة السباتي



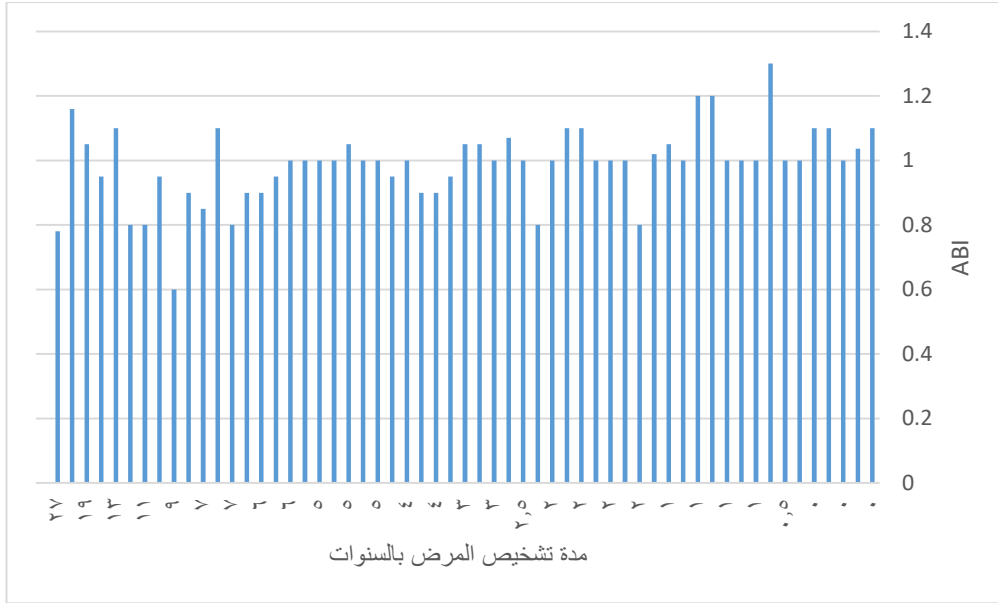
الشكل رقم ١٤ العلاقة بين مدة المرض الوسطية وتسمك بطانة السباتي

#### ٤- العلاقة بين مدة المرض ومشعرات التصلب العصيدي:

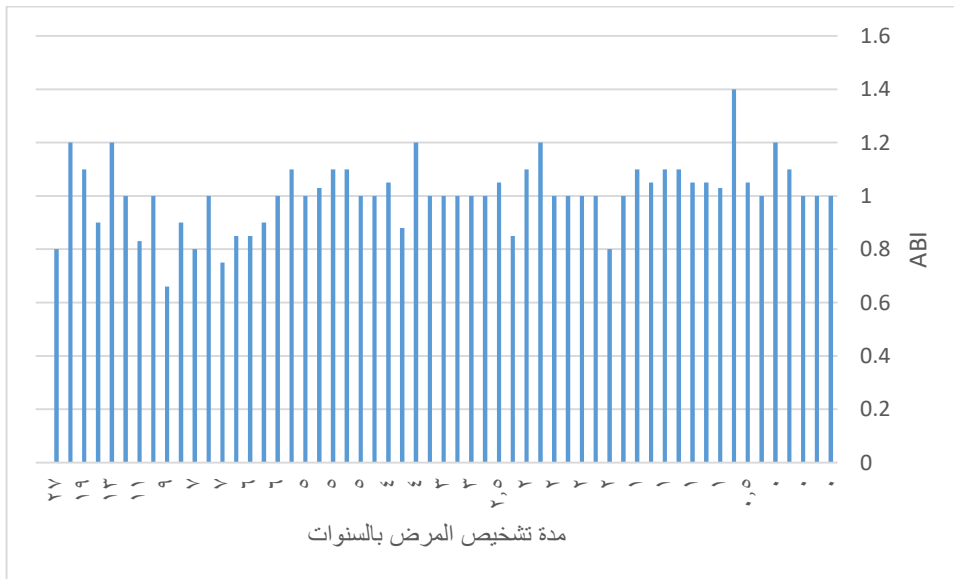
يبين الجدول رقم ٧ والأشكال ١٥ و١٦ و١٧ العلاقة بين مدة المرض (منذ تشخيص المرض حتى لحظة الدراسة) وكل من المشعر الكاحلي العضدي المقاس يدوياً وباليدوبلر وسماكة الطبقة البطانية المتوسطة للسباتي.

الرقم	مدة المرض بالسنوات	ABI بدوى	ABI دول	CIMT mm
1	تشخيص حديث	1.036	1	0.6
2	تشخيص حديث	1.1	1	0.5
3	تشخيص حديث	1	1	0.6
4	تشخيص حديث	1.1	1.1	0.4
5	تشخيص حديث	1	1	0.4
6	تشخيص حديث	1.1	1.2	0.4
7	0.5	1	1.05	0.4
8	1	1.3	0.7	0.7
9	1	1	1.3	0.4
10	1	1	1.05	0.6
11	1	1.05	1.1	0.6
12	1	1.2	1.1	0.5
13	1	1	1.05	0.4
14	1	1	1.05	0.4
15	1	1.2	1.1	0.5
16	2	1.02	1	0.5
17	2	0.8	0.8	1.2
18	2	1	1	0.5
19	2	1	1.1	0.6
20	2	1	1	0.5
21	2	1.1	1.2	0.5
22	2	1	1	0.4
23	2	1.1	1	0.5
24	2	0.8	0.85	0.8
25	2.5	1	1.05	0.8
26	3	1.07	1	0.6
27	3	1.05	1	0.4
28	3	1.05	1	0.5
29	3	0.95	1	0.6
30	3	1	1	0.4
31	4	0.9	1.2	0.9
32	4	0.9	0.88	1
33	4	0.95	1	0.7
34	4	1	1.05	0.5
35	5	1	1	0.7
36	5	1	1.1	0.75
37	5	1	1	0.6
38	5	1	1.1	0.6
39	5	1	1.03	0.5
40	5	1.05	1.1	0.4
41	6	0.9	0.85	0.9
42	6	0.9	0.85	0.9
43	6	0.95	0.9	0.8
44	6	1	1	0.5
45	7	0.8	0.75	1.1
46	7	1.1	1	0.7
47	7	0.85	0.8	1.1
48	8	0.9	0.9	1
49	9	0.6	0.66	1.2
50	10	0.95	1	0.7
51	11	0.8	0.83	1
52	12	0.8	1	0.7
53	13	1.1	1.2	0.8
54	15	0.95	0.9	1.5
55	19	1.05	1.1	0.7
56	20	1.16	1.2	0.7
57	27	0.78	0.8	1.6

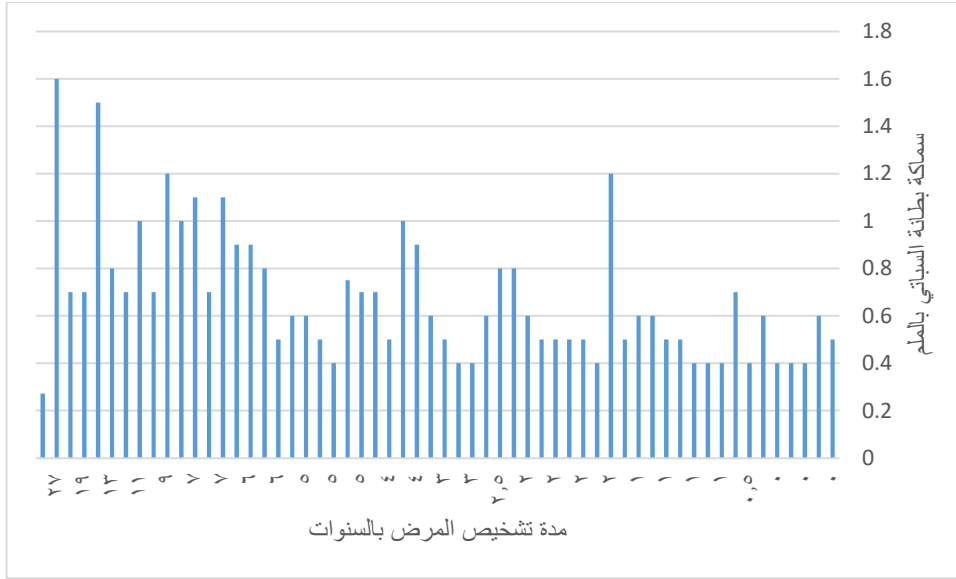
الجدول رقم ٧ العلاقة بين مدة المرض وABI وCIMT



الشكل رقم ١٥ العلاقة بين مدة المرض وABI المقاس يدوياً



الشكل رقم ١٦ العلاقة بين مدة المرض وABI المقاس بالدوبلر

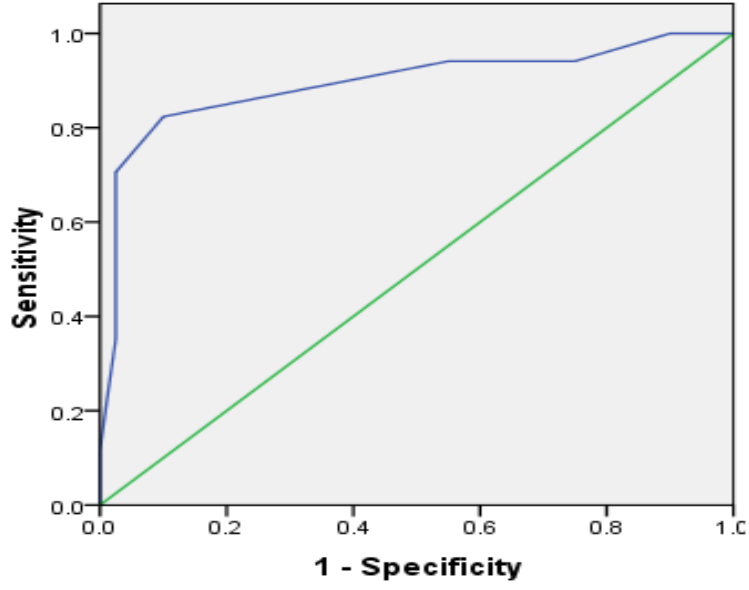


الشكل رقم ١٧ العلاقة بين مدة المرض وسماكة بطانة السباتي

#### ٥- دقة ABI في كشف التصلب العصيدي:

لدراسة دقة المشعر الكاحلي العضدي في الكشف عن وجود التصلب العصيدي تم رسم منحنى الخاصية العملية للمستقبل Receiver Operating Characteristic (ROC Curve) للعلاقة بين الحساسية و١- النوعية لقيم المشعر في كشف التصلب العصيدي باعتبار تسمك بطانة السباتي أكثر من ٠,٧ ملم معياراً للتصلب العصيدي. تم رسم منحنى ROC بالاعتماد على ABI المقاس يدوياً والمقاس بالدوبلر وحساب المساحة تحت المنحنى المعبرة عن دقة المشعر في كشف التصلب العصيدي كما يوضح الشكلان رقم ١٨ و١٩.

### ROC Curve



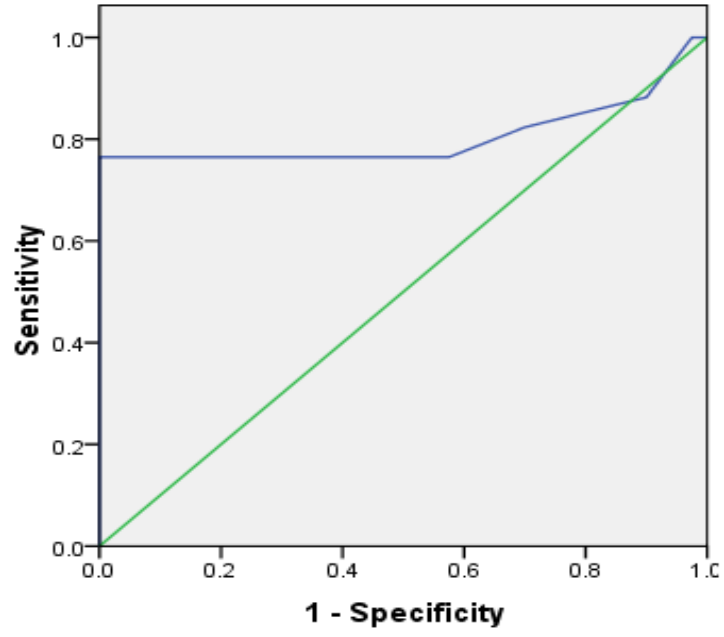
### Area Under the Curve

Area	Std. Error	Asymptotic Sig.	Asymptotic 95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
0.894	0.055	< 0.001	.784	1.000

الشكل رقم ١٨ منحنى ROC لدقة ABI المقاس يدوياً في كشف التصلب العصيدي

عند قيمة ABI ٠,٩٧ تكون الحساسية ٨٢,٤% والنوعية ٩٠%

### ROC Curve



### Area Under the Curve

Area	Std. Error	Asymptotic Sig.	Asymptotic 95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
0.805	0.087	<0.001	0.634	0.976

الشكل رقم ١٩ منحنى ROC لدقة ABI المقاس بالدوبلر في كشف التصلب العصيدي

عند قيمة ABI ٠,٩٥ تكون الحساسية ٧٦,٥% والنوعية ٩٩%

## المناقشة

بمراجعة النتائج السابق ذكرها وبمقارنتها مع نتائج الدراسات العالمية يمكننا أن نخلص إلى مجموعة من النقاط:

- بدراسة المشعر الكاحلي العضدي المقاس بطريقتي الجس اليدوي والدوبلر وجد انخفاض المشعر لأقل أو يساوي ٠,٩ لدى ٢٦,٣% من عينة الدراسة وهي نسبة مقارنة للنسب المحسوبة في الدراسات العالمية التي قدرت نسبة ABI المنخفض بين ١٦ وحتى ٣٧% من المرضى<sup>[33,34,35]</sup>.
- وجد توافق في قيمة ABI المنخفضة أو الطبيعية لدى أغلب مرضى الدراسة حيث وجد الافتراق بين الطريقتين فقط لدى ٤ مرضى، اثنان منهم لديهم مشعر كاحلي عضدي منخفض بالقياس اليدوي وطبيعي بالقياس بالدوبلر واثنان لديهما عكس ذلك، ولدى دراسة معامل الارتباط لبيرسون ورسم المنحني البياني للارتباط الخطي وجد ميل المنحني ( $r^2$ ) يساوي ٠,٦٧٨ وبالتالي يكون معامل الارتباط لبيرسون (Pearson correlation coefficient)  $r$  يساوي ٠,٨٢٣ وهو يدل على توافق جيد بين الطريقتين، وبالتالي يمكن لطريقة حساب المشعر يدوياً أن تكون دقيقة وكافية للاستغناء عن الحساب بواسطة الدوبلر. هذه النتيجة تؤيد النتيجة التي توصل إليها Carmo وزملاؤه<sup>[36]</sup> بأن المشعر الكاحلي العضدي المقاس بالسماعة واليد طريقة جيدة لتحري الداء الوعائي المحيطي.
- لدى دراسة العلاقة بين عوامل الخطر لحدوث تصلب العصيدي وبين انخفاض المشعر الكاحلي العضدي لم يوجد فارق هام إحصائياً بين مجموعتي المرضى منخفضي وطبيعي المشعر من ناحية الجنس، بينما كان كل من العمر وطول مدة المرض عاملين هامين إحصائياً في انخفاض المشعر الكاحلي العضدي، حيث وجد أن مرضى المشعر المنخفض أكبر بعشر سنوات وسطياً من مرضى المشعر الطبيعي وهي نتيجة مشابهة لنتيجة دراسة Theodoridou

- وزملائه<sup>[33]</sup>، كما أن مدة المرض عند انخفاض المشعر كانت تقريباً ضعفها في حال المشعر الطبيعي، الأمر المخالف لنتائج الدراسة المذكورة آنفاً التي لم تجد فارق هام إحصائياً في طول مدة المرض بين مرضى المشعر الطبيعي والمنخفض.
- قمنا بدراسة دقة المشعر الكاحلي العضدي في كشف التصلب العصيدي ضمن عينة المرضى المدروسة باعتبار وجود تسمك البطانة المتوسطة للسباتي هو المعيار للتصلب العصيدي، وبرسم منحنى ROC بين الحساسية و١-النوعية لكل قيمة من قيم المشعر الكاحلي العضدي وجدنا أن المساحة تحت المنحنى التي تدل على دقة الاختبار تعادل ٠,٨٩٤ للمشعر الكاحلي العضدي المقاس يدوياً و٠,٨٠٥ للمشعر الكاحلي العضدي المقاس بالدوبلر، مما يدل أن المشعر الكاحلي العضدي مشعر دقيق لكشف التصلب العصيدي لدى مرضى الذئبة الحمامية الجهازية حسب النتائج السابقة.
  - بمراجعة المنحنى السابق وجدنا أن القيمة الحدية للمشعر الكاحلي العضدي التي تعطي حساسية ٧٦,٢-٨٢,٤% ونوعية ٩٠-٩٩% هي ٠,٩٥-٠,٩٧، بالمقارنة مع قيمة ٠,٩ التي تحقق حساسية ٦٨-٦٩% ونوعية ٨٣-٩٠% في كشف الداء الوعائي المحيطي في الدراسات العالمية<sup>[29,30]</sup>، يمكن تفسير الاختلاف في النتائج باعتمادنا على تسمك بطانة السباتي في تقييم التصلب العصيدي وليس على وجود إصابة وعائية محيطية مثبتة بتصوير الشرايين.
  - بإجراء إيكو دوبلر السباتي الباطن لدى مرضى الدراسة وجدت العصيدة الموضوعة عند ٣٥% من مجمل المرضى وهي نسبة مشابهة تقريباً للنسبة التي وجدت في دراسة Thompson وزملائه<sup>[41]</sup> لدى ٢١٧ مريضة ذأب حمامي جهازي حيث تراوحت بين ٣١-٤٠%. ووجد تضيق السباتي الأصلي لدى ١٩% من المرضى، أما تسمك البطانة فوجد تقريباً لدى ٣٠% من المرضى.
  - لدى دراسة تسمك البطانة المتوسطة للشريان السباتي كمشعر للتصلب العصيدي وعلاقتها بعوامل الخطر المدروسة لدى المرضى وجدنا ارتباطاً هاماً إحصائياً مع كل من متغير العمر

(وسطي العمر أكبر بحوالي ١١ سنة لدى مجموعة تسمك البطانة) وطول مدة المرض (مدة المرض الوسطية لدى مرضى التسمك ضعف مدته لدى مرضى البطانة الطبيعية)، بينما لم يكن للجنس علاقة مع تسمك البطانة.

## مميزات ومعوقات الدراسة:

- تكشف الدراسة أهمية المشعر الكاحلي العضدي في تحري التصلب العصيدي غير السريري لدى مرضى الذأب الحمامي الجهازى وذلك مفيد فى الوقاية من الاختلاطات المتأخرة للتصلب العصيدي.
- أظهرت الدراسة كفاية وجودة طريقة القياس اليدوى فى تحديد المشعر الكاحلى العضدى وإمكانية الاستغناء عن القياس بواسطة الدوبلر.
- تبين الدراسة وجود نسبة هامة من مرضى الذأب الحمامى الجهازى (حوالى الثلث) لديهم إصابة تصليبية على مستوى الشريان السباتى مما يجعل هؤلاء المرضى على أهبة لتطوير حوادث وعائية دماغية فى مراحل لاحقة.
- تظهر الدراسة دقة جيدة للمشعر الكاحلى العضدى فى تشخيص التصلب العصيدي خصوصاً من ناحية النوعية فى حين تبقى الحساسية أقل نسبياً، بعبارة أخرى فإن سلبية الاختبار لا تعنى بالضرورة غياب التصلب العصيدي لدى المريض.
- يعتبر حجم العينة قليل نسبياً مما يحدد من القدرة على دراسة تأثير مختلف عوامل الخطر على تطور التصلب العصيدي وقد يسبب بعض الانزياح فى تحديد دقة الاختبار.
- لم يكن هناك عينة شاهد لمقارنة نتائج قياس المشعر الكاحلى العضدى وموجودات إيكو السباتى لدى الجمهرة المماثلة من ناحية الجنس والعمر.
- اعتبر تسمك بطانة السباتى معياراً لتشخيص التصلب العصيدي لدى حساب دقة المشعر الكاحلى العضدى وهو أمر غير دقيق لأن الأفضل استخدام تصوير شرايين الأطراف فهو المشعر الأدق لوجود إصابة وعائية محيطية تؤثر على نتائج المشعر الكاحلى العضدى.

## الخلاصة النهائية:

- المشعر الكاحلي العضدي اختبار بسيط وسهل ودقيق نسبياً وغير مكلف مادياً في كشف التصلب العصيدي غير السريري لدى مرضى الذأب الحمامي الجهازى.
- يمكن الاعتماد على الطريقة اليدوية في قياس المشعر لأنها مكافئة في دقتها للقياس بالدوبلر.
- يعتبر كل من العمر وطول مدة المرض عاملي خطر هامين في تطور التصلب العصيدي لدى مرضى الذأب.
- توجد العصائد الموضعة وتسمك بطانة السباتى لدى ثلث مرضى الذأب تقريباً ويمكن كشف ذلك باكراً بإجراء إيكو دوبلر السباتيين.

## المقترحات التوصيات:

- إجراء دراسات على نطاق أوسع مع إدخال عينات شاهد لزيادة دقة نتائج اختبار المشعر الكاحلي العضدي وقدرته على كشف التصلب العصيدي، بالإضافة لدراسة تأثير عوامل الخطر الأخرى في حدوث التصلب العصيدي.
- حساب المشعر الكاحلي العضدي بشكل روتيني لدى مرضى الذأب عند التشخيص وبشكل دوري للكشف المبكر عن التصلب العصيدي وتلافي عواقبه المتأخرة.
- استخدام الطريقة اليدوية في حساب المشعر الكاحلي العضدي هو أمر مقبول وكاف.
- دراسة الشرايين السباتية بالدوبلر بشكل روتيني لدى مرضى الذأب لكشف الآفات التصلبية غير العرضية بشكل مبكر، وخاصة لدى وجود مشعر كاحلي عضدي غير طبيعي.

- 1- Livingston B, Bonner A, Pope J. Differences in clinical manifestations between childhood-onset lupus and adult-onset lupus: a meta-analysis. *Lupus* . 2011 Nov. 20(13):1345-55.
- 2- Maria Dall'era. Clinical Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus. Harris ED, et al, eds. *Kelley's Textbook of Rheumatology*. Eighth ed. Philadelphia, Pa: WB Saunders; 2013. 1283-1301.
- 3- American College of Rheumatology. 1997 Update of the 1982 American College of Rheumatology revised criteria for classification of systemic lupus erythematosus. Available at <http://tinyurl.com/1997SLEcriteria> . Accessed: September 25, 2015.
- 4- Stojan G, Petri M. Atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2013 Sep;62(3):255-62.
- 5- Urowitz MB, Bookman AA, Koehler BE, Gordon DA, Smythe HA, Ogryzlo MA. The bimodal mortality pattern of systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1976; 60: 221–5.
- 6- Gabriel, S.E. Cardiovascular morbidity and mortality in rheumatoid arthritis. *Am.J. Med*. 2008;121, S9–S14.

- 7- Hansson, G.K., Robertson, A.K.L. & Söderberg-Nauclér, C. Inflammation and atherosclerosis. *Annu Rev Pathol.* 2006;1, 297–329.
- 8- Bjorkbacka, H. et al. Reduced atherosclerosis in MyD88-null mice links elevated serum cholesterol levels to activation of innate immunity signaling pathways. *Nat Med.* 2004;10, 416–421.
- 9- Nilsson, J., Hansson, G.K. & Shah, P.K. Immunomodulation of atherosclerosis: implications for vaccine development. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005;25, 18–28.
- 10-De Boer, O.J. et al. Differential expression of interleukin-17 family cytokines in intact and complicated human atherosclerotic plaques. *J Pathol.* 2010;220, 499–508.
- 11-Ait-Oufella, H. et al. Natural regulatory T cells control the development of atherosclerosis in mice. *Nat Med.* 2006;12, 178–180.
- 12-Hansson GK, Hermansson A. The immune system in atherosclerosis. *Nat Immunol.* 2011 Mar;12(3):204-12.
- 13-Tsan, M.F. & Gao, B. Heat shock proteins and immune system. *J Leukoc Biol.* 2009;85. 905–910.

- 14-Petri M, Perez-Gutthann S, Spence D, Hochberg MC. Risk factors for coronary artery disease in patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1992; 93: 513–9.
- 15-Esdaile JM, Abrahamowicz M, Grodzicky T et al. Traditional Framingham risk factors fail to fully account for accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 2331–7.
- 16-J. Frostegard. SLE, atherosclerosis and cardiovascular disease. *Journal of Internal Medicine* 2005; 257: 485–495
- 17-Svenungsson E, Gunnarsson I, Fei GZ, Lundberg IE, Klareskog L, Frostegard J. Elevated triglycerides and low levels of high-density lipoprotein as markers of disease activity in association with up-regulation of the tumor necrosis factor alpha/tumor necrosis factor receptor system in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 2533–40.
- 18-Schroder F, Diehm N, Kareem S, et al. A modified method of ankle-brachial pressure index is far more sensitive in the detection of peripheral arterial disease. *J Vasc Surg* 2006 Sep; 44(3): 532-36.

- 19-Niazi K, Khan TH, Easley KA. Diagnostic Utility of the two methods of ankle brachial index in the detection of the peripheral arterial disease of lower extremities. *Catheter Cardiovasc Interv* 2006 Nov; 68(5): 788-92.
- 20-Greenland P, Smith SC Jr, Grundy SM. Improving coronary heart disease risk assessment in asymptomatic people: role of traditional risk factors and noninvasive cardiovascular tests. *Circulation* 2001; 104: 1863-67.
- 21-Hirsch AT , Haskal ZJ, Hertzner NR, et al. ACC/AHA 2005 Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease (Lower Extremity, Renal, Mesenteric, and Abdominal Aortic): A Collaborative Report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease) *J Am Coll Car* 2006; 47: e1- 192.

- 22-Hiatt WR . Medical Treatment of peripheral arterial disease and claudication. N Eng J Med 2001; 344: 1608-21.
- 23-Barnes RW. Noninvasive diagnostic assessment of peripheral vascular disease. Circulation 1991; 83(Supp I): I20-7.
- 24- Criqui MH, Denenberg JO, Bird CE, Fronek A, Klauber MR, Langer RD. The correlation between symptoms and non-invasive test results in patients referred for peripheral arterial disease testing. Vasc Med 1996; 1: 65-71.
- 25-McDermott MM, Ferruci L, Simonsick EM, et al. The ankle brachial index and change in lower extremity functioning over time: the Women's Health and Aging Study. J Am Geriatr Soc 2002; 50:238-46.
- 26-McDermott MM, Liu k, Guralnik JM, et al. The ankle brachial index independently predicts walking velocity and walking endurance in Peripheral Arterial Disease. J Am Geriatr Soc 1998; 46: 1355-62.
- 27-Ouriel K, Zarins CK. Doppler Ankle pressure. An evaluation of three methods of expression. Arch Surg 1982; 117: 1297-1300.
- 28-American Diabetes Association. Peripheral arterial disease in people with diabetes. Diabetes Care 2003; 26: 3333-41.

- 29-Zheng ZJ, Sharrett AR, Chambless LE, et al. Associations of anklebrachial index with clinical coronary heart disease, stroke and preclinical carotid and popliteal atherosclerosis: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Atherosclerosis* 1997; 131:115-25.
- 30-Murabito JM, Evans JC, Larson MG, Nieto K, Levy D, Wilson PW. Framingham Study. The ankle-brachial index in the elderly and risk of stroke, coronary disease and death. *Arch Intern Med* 2003; 63: 1939-42.
- 31-Doobay AV, Anand SS. Sensitivity and specificity of the ankle brachial index to predict future cardiovascular outcomes: systematic review. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25(7): 1463-9.
- 32-Heald CL, Fowkes FGR, Murray GD, Price JF. Risk of Mortality and Cardiovascular disease associated with the ankle-brachial index: Systematic review. *Atherosclerosis*. 2006;189:61–9.
- 33-A Theodoridou, L Bento, D P D’Cruz, M A Khamashta, G R V Hughes. Prevalence and associations of an abnormal ankle-brachial index in systemic lupus erythematosus: a pilot study. *Ann Rheum Dis* 2003;62:1199–1203.

- 34-Ziad S. Al-Rawi, Faiq I. Gorial, Abdullateef Aliasghar Mustafa Kais Hasan Abd, Wessen A. Hassoon. Prevalence of Abnormal Ankle – Brachial Index in Iraqi Patients with Systemic Lupus Erythematosus. The Iraqi postgraduate medical journal 2012;11:187-192.
- 35-Jose Gabriel Erdozain, Irama Villar, Javier Nieto, and Guillermo Ruiz-Irastorza. Peripheral Arterial Disease in Systemic Lupus Erythematosus: Prevalence and Risk Factors. The Journal of Rheumatology 2014; 41:310-317.
- 36-Carmo GAL, Mandil A, Nascimento BR, Arantes BD, Bittencourt JC, Falqueto EB and Ribeiro AL. Can we measure the ankle–brachial index using only a stethoscope? A pilot study. Family Practice 2009; 26: 22-26.
- 37-Javier Ena a, Teresa Lozano, Gema Verdu, Carlos R. Argente, Victor L. Gonzalez. Accuracy of ankle–brachial index obtained by automated blood pressure measuring devices in patients with diabetes mellitus. Diabetes research and clinical practice 2011;92:329-336.
- 38-James H. Stein, Claudia E. Korcarz, R. Todd Hurst, Eva Lonn, Christopher B. Kendall, Emile R. Mohler, Samer S. Najjar, Christopher M. Rembold, and Wendy S. Post. Use of Carotid

**Ultrasound to Identify Subclinical Vascular Disease and Evaluate Cardiovascular Disease Risk: A Consensus Statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force Endorsed by the Society for Vascular Medicine. Journal of the American Society of Echocardiography February 2008;21: 93-111.**

**39-Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. Circulation 2007;115:459-67.**

**40- Belcaro G, Nicolaides AN, Ramaswami G, Cesarone MR, De Sanctis M, Incandela L, et al. Carotid and femoral ultrasound morphology screening and cardiovascular events in low risk subjects: a 10-year follow-up study (the CAFES-CAVE study(1)). Atherosclerosis 2001;156:379-87.**

**41-Thompson T, Sutton-Tyrrell K, Wildman RP, Kao A, Fitzgerald SG, Shook B, Tracy RP, Kuller LH, Brockwell S, Manzi S. Progression of carotid intima-media thickness and plaque in women with systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 2008;58(3):835-42**

42-Andrea Smrzovaa, Pavel Horaka, Martina Skacelovaa, Zuzana Hermanovab, Katerina Langovac, Josef Zadrazila, Dalibor Novotny. Intima media thickness measurement as a marker of subclinical atherosclerosis in SLE patient. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. 2014, 158(3):404-411.