

الجمهورية العربية السورية

وزارة التعليم العالي

جامعة دمشق

كلية الطب البشري

قسم الأمراض الجلدية والمنقولة بالجنس



فعالية حقن الدم الذاتي في ضبط شدة الشرى المزمّن العفوي سريريًا ومخبريًا عند البالغين - دراسة سريرية.

رسالة مقدمة لنيل درجة الدكتوراه في الأمراض الجلدية والأمراض المنقولة بالجنس

إعداد:

د. آسيا صفوح صوّان.

الأستاذ المشرف

أ. م. د. منال صلاح الدين محمّد

2024

قرار لجنة الحكم Approval page

دققت هذه الرسالة هي بعنوان:

فعالية حقن الدم الذاتي في ضبط شدة الشرى المزمّن العفوي سريريّاً ومخبريّاً عند البالغين-
دراسة سريريّة.

أجرت في يوم الأربعاء الواقع 7 آب 2024 من قبل السادة أعضاء لجنة الحكم التالية
أسمائهم:

الاسم	المرتبة العلمية	الصفة (عضواً او مشرفاً)
د. فوز حسن	أستاذ في قسم الامراض الجلدية والزهريّة - جامعة تشرين.	عضواً.
د. منال محمد	أستاذ مساعد في قسم الامراض الجلدية والزهريّة - جامعة دمشق	عضواً مشرفاً.
د. فايز الدّغلاوي	أستاذ مساعد في قسم الامراض الجلدية والزهريّة - جامعة دمشق	عضواً.
د. كندة الشّوّا	أستاذ مساعد في قسم الامراض الجلدية والزهريّة- جامعة دمشق	عضواً.
د. فيحاء أبو فخر	مدرس في قسم الطبّ المخبري - جامعة دمشق	عضواً

وقد تم إجراء التعديلات المطلوبة وأصبحت الرسالة صالحة لمنح درجة الدكتوراة في
الأمراض الجلدية.

تصريح خطي

أنا الموقع أدناه أصرح بعلمي الكامل وقبولي:

أ- أن كل ما ينتج عن البحث والأطروحة هو ملكية فكرية ومالية بالتشارك مع جامعة دمشق، وأني-

ألتزم بأخذ موافقة الجامعة في حال رغبتني بنشر البحث أو الأطروحة أو جزء منها، نصا ومضمونا خارج

إطار الجامعة (من دور نشر أو مكنتبات أو مواقع الكترونية وغيرها من وسائل النشر).

ب- أنه لا يوجد أي جزء من هذه الأطروحة اقتبس من عمل علمي آخر أو أنجز للحصول على شهادة-

أخرى في جامعة دمشق أو أي جامعة أو معهد تعليمي داخل أو خارج الجمهورية العربية السورية.

الاسم والتوقيع:

آسيا صفوح صوّان

الأبحاث المنشورة المرتبطة بالبحث:

تم نشر بحثين متعلقين بموضوع دراستنا في مجلة العلوم الطبية بجامعة دمشق، وهما بعنوان:

- تقييم ترافق الاكتئاب مع الشرى المزمن العفوي في الجماهرة السّوريّة: دراسة مقطعيّة مستعرضة.
- فعالية علاج شرى عفوي مزمن غير مستجيب لمضادات الهيستامين بواسطة حقن الدّم الكامل: تقرير عن حالتين وفرضية مقترحة للعلاج.

شكر وتقدير

Acknowledgment Page

أتوجه بجزيل الشكر والامتنان للأساتذة أعضاء الهيئة التدريسية والمشرفين في مشفى الأمراض

الجلدية والمنقولة بالجنس

وأخص بالشكر من أكرمتني بتفضلها بالإشراف على بحثي الأستاذة الفاضلة الدكتورة منال محمد.



إهداء

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

﴿وَأَنْ لَيْسَ لِلْإِنْسَانِ إِلَّا مَا سَعَى ﴿٣٩﴾ وَأَنَّ سَعْيَهُ سَوْفَ يُرَى ﴿٤٠﴾﴾

الحمد لله الذي ما أثمر عمل إلا بتوفيقه، وما بورك في عطاء إلا بكرمه

الحمد لله الذي يسر البدء، وجمل الختام

لقد طاب السعي لسمو القصد، وعظم المراد فهان الطريق، وصير جمال الحلم صعوبات الدرب ذكريات نعتدّ بها..

أهدي رسالتي هذه لي من بلغ أعظم رسالته، وأدى أتمن أمانته، ونصح بوحى الله الأمة، نبي الرحمة ونور العالم أجمع

رسول الله محمد صلى الله عليه وسلم

ومنهُ لي الدرة التي أعطت وتُعطي دوماً دونما انتظار ردّ الجميل، لأجل رمش عينيك.. أمي

لي من لم يشك لحظة أنني لها، دافعي لكل خطوة، وقوتي في كل إنجاز، كرامة لكّد جبينك.. والبري

لي شريك المسير الأحب إلى القواد، من جمع الله فيه الصاحب والحبيب.. والحياة، زوجي الدكتور عبد الكريم طنباع

لي ضحكات القلب في كل التفاصيل...

ناصحتي الصغيرة سارة.... مؤنسة رُوحِي أسيل.... صغييري الكبير خليل

لي نجوم سمائي، من التمتعوا في غربتهم فذلّلوا الصعوبات كي يبثوا لهم وطناً عنوائه المجد وسمته العلم مع الأخلاق.. غابوا

جسداً وهم ساكنوا القلب.. إخوتي

لي كل من توسم خيراً في شخصي، وارتجى نفعاً من علمي وعملي.. لكم دعواتي وحبّي على ثقتم.. أحبائي وأصحابي

لي أيقونات العلم والمعرفة، من جادوا وأفادوا.. أساتذتي الأفاضل.

لي كل من وقعت يده على هذا الكتاب، آمله أن يجد جواباً لتساؤلاته، وقراراً لحيرته..

فلتعلم أيها القارئ الشغوف بالمعرفة، الولع بفهم جوهر هذا المرص وتدبيره، أنه قد بذل الكثير لتصبح هذه الأطروحة العلمية

على أفضل منحي، من بحث ومراجعة وتفنيد، ثم إشراف ودراسة وتمحيص، لتقدّم ليديك، هدية متواضعة مني لمكتبة جامعتي

«جامعة دمشق» الوفور، منارة العلم والعلماء أصولاً، وحاضراً ومستقبلاً بإذن الله، ومنها لسالكي دروب التعلم جمعاً..

المخلص

خلفية البحث: يعتبر الشرى المزمن العفوي حالة مرضية جلدية مزمنة تتضمن ظهور الانتبارات المترافقة بحس حكة وحرقة مع أو دون وجود الوذمة الوعائية، وهو مرض ذو تأثير مثبت على حياة المريض بأبعادها الاجتماعية والمهنية، ويحمل عبء اقتصادي واضح على الفرد والمجتمع، وتبقى العلاجات المعتمدة في بعض الأحيان عاجزة عن تحقيق تطلعات المريض والطبيب في ضبط شدة الحالة والسيطرة عليها، وقد تم اقتراح العلاج العضلي بحقن الدم الذاتي الكامل كخيار فعال، آمن، واعد، متاح وغير مكلف للسيطرة على المرض والوصول إلى الشفاء أو تحقيق الهدأة السريرية.

هدف البحث: دراسة فعالية حقن الدم الذاتي الكامل في ضبط شدة الشرى المزمن العفوي عند البالغين سريريا، ودراسة تأثيره على نوعية الحياة، ودراسة قيمة متغير حجم الصفائح الدموية الوسطي في التنبؤ بفعالية العلاج.

الطرائق: دراسة سريرية أجريت على 52 مريض لديهم شرى مزمن عفوي تراوحت أعمارهم بين 18-69 في مشفى الأمراض الجلدية والمنتقلة بالجنس خلال عامي 2022-2023، حيث تم اجراء اختبار المصل الذاتي الجلدي ثم تقسيم العينة بناء على نتيجته إلى مجموعتين خضعت أولاهما للحقن العضلي للدم الكامل الذاتي بكمية تعادل 0.1 مل 1 كغ. مرة أسبوعياً لـ 10 جلسات علاجية ومجموعة ثانية شاهد حصلت على العلاج الغفل بحقن السيروم الملحي بنفس الكمية والطريقة، ثم المتابعة بعد 24 أسبوع لكليهما، وباستخدام أدوات دراسة الشرى المزمن العفوي الموصى بها عالمياً.

النتائج: بعد تحليل نتائج أفراد العينة كان (ASST) إيجابي عند 47%، وانخفض UAS7 لدى مجموعة AWBI بين البدء ونهاية العلاج من 37 إلى 13، بقيمة $p\text{-value}=0.000$ ، مع تحسن نوعية الحياة CU-Q2oI من 63.5 إلى 25.5، وأما لدى مجموعة الغفل فقد تبدلت UAS7 من 33.5 إلى 34.5 بقيمة $p\text{-value}=0.234$ ، وتبدلت CU-Q2oI من 63.04 إلى 61.71. وأما بالنسبة للوذمة الوعائية فقد انخفض AAS7 لدى مجموعة AWBI من 45 عند البدء إلى 0 في نهاية العلاج، مع تحسن نوعية حياة AE QoL من 43 إلى 0، في حين تبدل AAS7 عند مجموعة الغفل من 41.5 إلى 40.3 في نهاية العلاج، مع تبدل AE QoL من 49.8 إلى 48.1. وأما قيمة حجم الصفائح الوسطي فلم تتبدل بين بدء العلاج ونهايته، ولم تبد علاقة مع شدة ومدة المرض أو مع نتيجة ASST.

الاستنتاج: إن حقن الدم الذاتي الكامل هو إجراء فعال وآمن في ضبط شدة الشرى المزمن العفوي وتحسين نوعية الحياة، وفي شفاء الوذمة الوعائية وتحسين نوعية الحياة المرافقة بشكل تام، وليس لهذه الفعالية علاقة بشدة أو مدة المعاناة من الشرى أو لنتيجة اختبار المصل الذاتي الجلدي، ولم يكن لقيمة حجم الصفائح الوسطي علاقة بشدة المرض أو فعالية العلاج.

الكلمات المفتاحية: الشرى المزمن العفوي-شرى مزمن مناعي ذاتي-حقن الدم الذاتي-اختبار المصل

الذاتي للجلد-حجم الصفائح الوسطي

Table of Contents فهرس المحتويات



1	المقدمة:
2	مبشرات الدراسة:
3	أهمية الدراسة:
4	الفرضية:
4	التساؤلات:
5	الأهداف:
5	الدراسات العالمية السابقة المتعلقة بالموضوع:
9	خلاصة الدراسات المرجعية:
9	المنهج والأدوات:
11	محدودية الدراسة:
13	الفصل الأول
13	1- الشرى Urticaria:
13	1-1 الانتبارات Wheals:
14	1-2 الوذمة الوعائية Angioedema:
16	1-3 الانتشار:
17	1-4 تصنيف الشرى:
20	1-5 الآلية الإراضية:
33	1-6 لمحة عن الهيستامين كوسيط التهابي:
35	1-7 أنواع الشرى المزمن العفوي:
39	1-8 دور الوراثة في الشرى المزمن العفوي:
40	1-9 اختبار حقن المصل الذاتي في الجلد ASST Autologous Serum Skin Test وأهميته:
47	1-10 اختبارات إضافية للفعالية المناعية الذاتية للمرض:

51	11-1- الأسباب المتهمة للشرى المزمن العفوي:
64	12-1- عبء الشرى المزمن على الفرد والمجتمع:
66	13-1- مقارنة مريض الشرى المزمن:
82	14-1- لمحة عن قيمة حجم الصفيحات الوسطي MPV:
84	15-1- الخزعة كوسيلة تشخيصية:
86	16-1- علاج الشرى المزمن العفوي:
104	الفصل الثاني
104	2- العلاج بالدم الذاتي Autohemotherapy:
104	1-2 لمحة تاريخية عامة:
	2-2 آلية تأثير حقن الدم الذاتي: 106
111	2-4 أنواع حقن الدم الذاتي:
113	2-5 طريقة الحقن:
114	2-6 التأثيرات الجانبية لحقن الدم الذاتي:
115	2-7 ميزات حقن الدم الذاتي:
116	2-8 استخدامات حقن الدم الذاتي:
120	2-9 ميزات الدم الكامل عن المشتقات الدموية الأخرى:
121	2-10 مضادات الاستطباب لحقن الدم الذاتي:
123	الفصل الأول: أهداف ومبررات الدراسة
123	مبررات الدراسة:
124	أهمية الدراسة:
125	الفرضية:
125	التساؤلات:
125	الأهداف:
126	الفصل الثاني: منهج وأدوات الدراسة
126	أولاً: تصميم الدراسة:
126	ثانياً: طريقة الاعتيان مع حساب حجم عينة الدراسة:
127	ثالثاً: معايير الاشتمال والاستبعاد:
127	رابعاً: زمان ومكان الدراسة:

- 128..... خامساً: خطة الدراسة وخطوات العمل:
- 129..... طريقة إجراء اختبار حقن المصل الذاتي للجلد (ASST):
- 130..... شرح الإجراء:
- 132..... شرح طريقة الحقن وفق مسار خط Z (Z-track method): ويتم بالشكل التالي (193)
- 134..... أدوات البحث:
- 138..... سادساً: التحليل الإحصائي:
- 140..... الفصل الثالث: نتائج الدراسة.....
- 140..... أولاً: وصف عينة الدراسة:
- 140..... 1-1 توزيع عينة الدراسة حسب الجنس والعمر والمهنة والوزن:
- 142..... 1-2 توزيع عينة المرضى حسب شدة ومدة المرض:
- 144..... 1-3 توزيع عينة الدراسة من حيث وجود الوذمة الوعائية:
- 144..... 1-4 توزيع عينة المرضى حسب الترافق مع القصة العائلية ونتيجة اختبار ASST والأعراض المرافقة للمرض وعلاقتها بالمتغيرات أخرى:
- 147..... 1-5 توزيع عينة المرضى من حيث فترة العلاج السابقة وأنواع العلاجات المستخدمة و الاستقصاءات المجراة:
- 150..... ثانياً: دراسة علاقة شدة المرض البدئية مع كل من وجود قصة عائلية ونتيجة ASST:
- 150..... الانحدار اللوجستي:
- 151..... ثالثاً: دراسة فعالية العلاج بحقن الدم الذاتي مقارنة بالغفل في علاج CSU:
- 152..... دراسة UAS7 بين بدء المعالجة - نهاية العلاج -6 أشهر تالية ، بالنسبة لمجموعة AWBI ومجموعة الغفل:
- 155..... دراسة نوعية الحياة بين بدء المعالجة - نهاية العلاج - شهر تالي -6 أشهر تالية ، بالنسبة لمجموعة AWBI ومجموعة الغفل:
- 157..... مقارنة فارق الفعالية بين AWBI والغفل:
- 160..... رابعاً: دراسة فعالية العلاج بحقن الدم الذاتي مقارنة بالغفل في علاج الوذمة الوعائية:
- 161..... دراسة نوعية الحياة للوذمة الوعائية AE_QoL عند البدء - نهاية العلاج - شهر تالي -6 أشهر تالية بين AWBI والغفل:
- 164..... خامساً: مقارنة اختبار ضبط الشرى UCT بين AWBI والغفل:
- 165..... سادساً: دراسة علاقة فعالية العلاج بين AWBI وبين مدة وشدة CSU ونتيجة ASST:
- 166..... سابعاً: مقارنة بين التأثيرات الجانبية AWBI وحقن الغفل:
- 167..... ثامناً: مقارنة استهلاك مضادات الهيستامين بين مرضى AWBI ومرضى الغفل:

168.....	تاسعاً: دراسة قيمة متغير حجم الصفائح الوسطي MPV وعلاقته بالمتغيرات وفعاليتة العلاج:
168.....	دراسة تبدلات قيمة MPV بين البدء - نهاية العلاج:
169.....	دراسة علاقة MPV بكل من UAS7 ، ASST ، فعاليتة العلاج:
171.....	الفصل الرابع:
171.....	مناقشة النتائج:
177.....	المقارنة مع الدراسات العالمية:
180.....	الفصل الخامس:
180.....	الاستنتاجات:
180.....	التوصيات:
181.....	توصيات متعلقة بالإجراء:
182.....	المميزات:
183.....	المحددات:
184.....	المقترحات:
185.....	المراجع:
195.....	ملاحق البحث
196.....	الملحق 1: الموافقة المستتيرة على المشاركة بالبحث
198.....	الملحق 2: استمارة المريض المشارك في البحث العلمي
202.....	الملحق 3: بعض صور المرضى الذين خضعوا لحقن الدم الذاتي، وحققوا فعاليتة (الصور قبل بدء العلاج):
213.....	Abstract باللغة الإنكليزية
214.....	صفحة الغلاف باللغة الإنكليزية

قائمة الصور

- 13..... الصورة 1 انتبارات الشرى -
- 14..... الصورة 2 وذمة الوعائية.....
- صورة 3 بواسطة المجهر الإلكتروني تبين الفارق بين الخلايا البدينة للنسيج الضام (CTMC) والخلايا
البدينة المخاطية (MMC).....21
- صورة 4 الأدوات اللازمة لإجراء اختبار ASST.....41
- صورة 5 الحقن السطحي داخل الأدمة لـ 0.05 مل من المصل الطازج الخاص بالمريض.....42
- صورة 6 تقنية اختبار حقن المصل الذاتي في الجلد.....42
- الصورة 7 اختبار حقن المصل الذاتي الجلدي الإيجابي (ASST) عند 30 دقيقة.....44
- صورة 8 قياس قطر الانتثار الناجم عن حقن مصل المريض بعد التثقيب.....44
- صورة 9 اختبار ASST إيجابي.....45
- صورة 10 اختبار ASST سلبي.....45
- الصورة 11 خزعة جلدية (×4). يتم ملاحظة البشرة دون تغيرات، وارتشاح الخلايا للمفاوية السطحية
حول الأوعية الدموية مع وذمة في الأدمة الحليمية.....85
- الصورة (12) حقن الدّم الذاتي الكامل.....112

قائمة الجداول

- جدول (1): أنواع الخلايا البدنية والفوراق فيما بينها.....21
- الجدول (2): نتائج تفعيل الخلايا البدنية على العضوية.....25
- الجدول (3): الأمراض الفيروسية المرافقة للشرى..... 54
- الجدول (4): تصنيف التفاعلات الدوائية غير المرغوبة.....56
- جدول (5): تصنيف الشرى الدوائي تبعا لآلية العمل.....59
- الجدول (6): خطوات العمل عند فحص مريض شرى مزمن عفوي 66
- الجدول (7): درجة نشاط الشرى (UAS) 72
- الجدول (8): دلالة مقياس فعالية الشرى (UAS7).....72
- الجدول (9): درجة نشاط الوذمة الوعائية (AAS) 73
- جدول (10): استبيان نوعية الحياة للشرى المزمن The Chronic Urticaria Quality Of Life Questionnaire (CU-Q2ol)74
- جدول (11): استبيان نوعية الحياة Angioedema-Quality of life Questionnaire (AE-QoL)75
- الجدول (12): اختبار ضبط الشرى (UCT) Urticaria Control Test76
- الجدول (13): اختبارات خاصة عند الشك بالشرى المزمن الطعامي.....80
- الجدول (14): العلامات الحيوية الأكاديمية المستقصاة في الشرى المزمن مجهول السبب81
- جدول (15): مقارنة بين التوصيات الأمريكية JTFPP والأوروبية EAACI في علاج الشرى.....87
- الجدول (16): قائمة مضادات الهيستامين H1 من الجيل الأول والجيل الثاني.....89
- الجدول (17): العلاجات قيد التحقيق في التجارب السريرية لعلاج CSU.....98

- 126.....الجدول (18): حساب حجم العينة..... -
- 134.....urticaria activity score UAS7 الجدول (19): مقياس شدة الشرى المزمن المترجم -
- الجدول (20) دلالة مقياس فعالية الشرى المترجم urticaria activity score indication -
- 135.....(UAS7)..... -
- الجدول (21): مقياس فعالية الوذمة الوعائية لـ 7 أيام المترجم Angioedema Activity Score -
- 135..... (AAS7)..... -
- 136.....Urticaria Control Test (UCT) الجدول (22): اختبار ضبط الشرى المترجم -
- The Chronic Urticaria Quality Of الجدول (23): استبيان نوعية الحياة للشرى المزمن المترجم -
- 137..... (Life Questionnaire (CU-Q2ol)..... -
- الجدول (24): استبيان نوعية الحياة للوذمة الوعائية المترجم Angioedema Quality of life -
- 137..... Questionnaire (AE QoL)..... -
- 140.....الجدول (25): توزع عينة الدراسة حسب الجنس والعمر والمهنة والوزن..... -
- 142.....الجدول (26): توزع عينة الدراسة حسب مدة المعاناة من الشرى..... -
- 142.....الجدول (27):توزع عينة الدراسة حسب شدة الشرى والوذمة الوعائية ونوعية الحياة لكليهما عند البدء..... -
- 144.....الجدول(28): نسبة وجود الوذمة الوعائية لدى العينة..... -
- 144.....الجدول(29): توزع عينة المرضى حسب الترافق مع القصة العائلية ونتيجة اختبار ASST..... -
- 145.....الجدول(30): توزع عينة المرضى حسب الترافق مع الأعراض المرافقة للمرض..... -
- 146.....الجدول(31): توزع عينة المرضى حسب الأعراض المرافقة للمرض والعلاقة مع المتغيرات الأخرى..... -
- 148.....الجدول(32): مدة العلاج السابقة والعلاجات المستخدمة من قبل المرضى لعلاج الشرى..... -
- 150.....الجدول (33): علاقة شدة المرض البدئية مع كل من وجود قصة عائلية ونتيجة ASST..... -
- 150.....الجدول (34): الانحدار اللوجستي للعلاقة بين UAS7 و ASST..... -

- الجدول (35): توزع المرضى ضمن مجموعتي العلاج.....151
- الجدول (36): UAS7 عند بدء - نهاية العلاج - 6 أشهر تالية عند AWBI وعند مجموعة الغفل154
- الجدول (37): توزع نسبة الشفاء بين مرضى CSU الخاضعين لـ AWBI.....153
- الجدول (38): تبدلات نوعية الحياة للشرى المزمّن بين بدء -نهاية علاج -شهر تالي -6 أشهر تالية
- بالنسبة لمجموعتي AWBI والغفل.....155
- الجدول (39): مقارنة الفعالية ونوعية الحياة بين AWBI والغفل.....157
- الجدول (40): تبدلات فعالية الوذمة الوعائية عند البدء - نهاية العلاج - شهر تالي - 6 أشهر تالية
- للعلاج بين مجموعة AWBI والغفل.....160
- الجدول (41): تبدلات نوعية حياة مرضى الوذمة الوعائية عند البدء - نهاية العلاج - شهر تالي -6
- أشهر تالية بين AWBI والغفل.....163
- الجدول (42): مقارنة اختبار ضبط الشرى UCT بين AWBI والغفل.....164
- الجدول (43): مقارنة فعالية العلاج بـ AWBI مع كل من متغير مدة المرض ومتغير اختبار ASST
- وUAS البدئية.....165
- جدول (44): مقارنة في الأعراض الجانبية بين مرضى الدم والغفل باستخدام اختبار Chi Square
- واختبار Fisher.....166
- جدول (45): اختبار Mann Whitney U للمقارنة بين استهلاك الهيستامين عند مرضى الدم
- واستهلاك الهيستامين عند مرضى الغفل.....167
- جدول (46): مقارنة متغير MPV عند البدء مع MPV بعد 10 جلسات.....169
- الجدول (47): دراسة علاقة MPV بكل من UAS7، ASST، ، فعالية العلاج.....169
- الجدول (48): مقارنة دراستنا مع الدراسات العالمية.....177
- الجدول (49) مقارنة دراستنا مع الدراسات العالمية من ناحية MPV.....179

قائمة الرسوم التوضيحية

- 15..... رسم توضيحي (1) أشيع أماكن الودمة الوعائية.
- 16....2017 رسم توضيحي (2) التوزع العالمي للشرى معدل انتشار الشرى لكل 100.000 نسمة عام 2017....
- 22..... رسم توضيحي (3) تفعيل المستقبلات MRGPRX2 على سطح الخلايا البدينة
- 24..... رسم توضيحي (4) تأثير تفعيل مستقبلات الخلايا البدينة على النهايات العصبية
- 26..... رسم توضيحي (5) منتجات الخلايا البدينة المفعلة.
- 27..... رسم توضيحي (6) تفعيل الخلايا البدينة والأسسة في الآفات الشروية.....
- 29..... رسم توضيحي (7) تفعيل الخلايا البدينة عبر عوامل التخثر.....
- 35..... رسم توضيحي (8) نمطي الشرى المزمن العفوي المناعي: الحساسية الذاتية والمناعة الذاتية.....
- 36..... رسم توضيحي (9) النوع الأول للشرى المزمن العفوي المناعي نمط الحساسية الذاتية.....
- 38..... رسم توضيحي (10) نمطي الشرى العفوي المزمن تبعا لأنماط فرط الحساسية.....
- 49..... رسم توضيحي (11) اختبار تنشيط الخلايا الاسسة BAT
- 49..... رسم توضيحي (12) اختبار BHRA بنوعيه a-BHRA و s-BHRA.....
- 51..... رسم توضيحي (13) الحالات الصحية المتهمة بتحفيز الشرى
- 77..... رسم توضيحي (14) قرار ضبط وتعديلات العلاج.....
- 84..... رسم توضيحي (15) العوامل المحتملة المؤثرة على قيمة MPV ما بين الالتهاب والتخثر.....
- 91..... رسم توضيحي (16) آلية عمل أوماليزوماب.....
- 109..... الرسم التوضيحي (17) منتجات الدم الذاتية وإصلاح الأنسجة.....

- الرسم التوضيحي (18): العلاج الذاتي الرئيسي بالأوزون With major Autohemotherapy Ozone114
- الرسم التوضيحي (19) مكونات الدّم قبل وبعد التثقيل120
- رسم توضيحي (20) الحقن العضلي ضمن العضلة الإليوية Dorsogluteal Region131
- الرسم التوضيحي (21) مسار الحقن بطريقة Z (Z-Track Method)132

قائمة المخططات الترسيمية

- مخطط ترسيمي (1) لتصنيف الشرى18
- المخطط الترسيمي (2) مسار التخثر الخارجي وتفعيل PARs عن طريق الشكل النشط لعوامل التخثر30
- مخطط ترسيمي (3) فرضية التفاعلات ثنائية الاتجاه بين الضغط النفسي والأمراض الجلدية المزمنة بما في ذلك الشرى العفوي المزمن (CSU)61
- مخطط ترسيمي (4) الاختبارات التشخيصية الموصى بها في الشرى العفوي المزمن تباعاً80
- مخطط ترسيمي (5) العوامل المؤثرة على قيمة MPV83
- مخطط ترسيمي (6): توزع العينة حسب نتائج اختبار المصل الذاتي للجلد130
- مخطط ترسيمي (7) عمل الباحث140

قائمة الرسوم البيانية

- رسم بياني 1 توزع مفردات العينة وفق متغير النوع الاجتماعي.....141
- رسم بياني 2 توزع مفردات العينة وفق متغير المهنة.....141
- رسم بياني 3 توزع مفردات العينة وفق متغير الوزن.....141
- رسم بياني 4 توزع مفردات العينة وفق متغير العمر.....141
- رسم بياني 5 توزع مفردات العينة وفق فعالية الشرى عند البدء.....143
- رسم بياني 6 توزع مفردات العينة وفق متغير نوعية الحياة للشرى عند البدء.....143
- رسم بياني 7توزع مفردات عينة الدراسة وفق متغير فعالية الوذمة الوعائية عند البدء.....143
- رسم بياني 8 اختبار نوعية الحياة للوذمة الوعائية عند البدء.....143
- رسم بياني 9 توزع مفردات العينة وفق متغير وجود وذمة وعائية.....144
- رسم بياني 10 توزع مفردات العينة وفق متغير نتيجة اختبار (ASST).....145
- رسم بياني 11 توزع مفردات العينة وفق متغير القصة العائلية.....145
- رسم بياني 12 توزع مفردات العينة وفق متغير العلاجات السابقة.....149
- رسم بياني 13 توزع مفردات العينة وفق متغير الاستقصاءات المجرة.....149
- رسم بياني 14 توزع مفردات العينة وفق متغير مجموعة المريض.....151
- رسم بياني 15 فعالية الشرى (غفل).....154
- رسم بياني 16 فعالية الشرى (دم).....154
- رسم بياني 17 توزع مرضى الغفل والدم وفق اختبار ضبط الشرى.....164
- رسم بياني 18 معدل استهلاك مضادات الهيستامين (حبة \ أسبوع) بين AWBI والغفل.....168

فهرس المصطلحات :

- * درجة نشاط الوذمة الوعائية (AAS7) Angioedema Activity Score
- * اختبار نوعيَّة الحياة لمرضى الوذمة الوعائيَّة_(AE_QoL)
- * الشرى الحاد مجهول السَّبب (AIU) Acute idiopathic urticaria
- * مصل الدم الذاتي (AS) Autologous blood serum
- * العلاج بالمصل الذاتي (AST) Autologous serum Therapy
- * اختبار المصل الجلدي الذاتي (ASST) Autologous serum skin test
- * الأجسام المضادة للغدة الدرقية في الدم (ATA) Anti Thyroid antibodies
- * الدم الكامل الذاتي (AWB) Autologous whole blood
- * الشرى المزمن مجهول السَّبب (CIU) Chronic idiopathic urticaria
- * Chronic Angioedema Quality of life Questionnaire_الشرى المزمن المستحث
- (CIndU) Inducible Urticaria
- * الخلايا البدنية للأنسجة الضامة (CTMC)_Connective tissue mast cells
- * المسمى الشرى العفوي المزمن (CSU) Chronic spontaneous urticaria
- * الشرى المزمن (CU) Chronic urticaria
- * اختبار نوعيَّة الحياة لمرضى الشرى المزمن The Chronic Urticaria Quality Of Life Questionnaire (CU-Q2ol)
- * بيروكسيداز اليوزينيَّات (EPO) Eosinophil peroxidase
- * مستقبيلات الاستروجين (ER) Estrogen receptor

- * مستقبل الألفة العالية لـ IgE (FcεRI) High-affinity IgE receptor
- * مستقبل الألفة المنخفضة لـ IgE (FcεRII) FcεRI Low-affinity IgE receptor
- * عامل تحفيز مستعمرة الخلايا المحببة-البلاعم granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF)
- * لبروتين الأساسي الرئيسي (MBP) Major Basic Protein
- * البروتين الالتهابي البلعمي -1 (MIP-1) macrophage inflammatory protein-1
- * الخلايا البدينة المخاطية (MMC) Mucosal mast cells
- * الحجم الوسطي للصفائح (MPV) Mean Platelet Volume
- * عامل نمو الأعصاب (NGF) nerve growth factor
- * البروتين المنشط بالبروتياز (PAR) Protease-Activated Protein
- * المادة P، (SP) substance P
- * البيروكسيداز الدرقي (TPO) Thyroid Peroxidase
- * درجة نشاط الشرى (UAS7) urticaria Activity Score
- * اختبار ضبط الشرى (UCT) Urticaria Control Test
- * عامل نمو بطانة الأوعية الدموية (VEGF) Vascular Endothelial Growth Factor
- * والبيبتيد المعوي الفعال في الأوعية (VIP) Vasoactive intestinal peptide.



الجزء التمهيدي

الإطار العام للبحث

المقدمة:

الشرى المزمن Chronic urticaria (CU)، يمثل أحد الاضطرابات الجلدية الأكثر شيوعًا التي قد تكون طويلة الأمد، ويتميز بنوبات متكررة من الطفح الجلدي الحاك، مع احتمال ترافق الوذمة الوعائية وذلك لفترة تتجاوز 6 أسابيع، ويمثل الشكل العفوي منه المسمى الشرى العفوي المزمن Chronic spontaneous urticaria (CSU) النسبة الأوسع انتشارًا وتُقدّر بين 0.5 و 1 % من إجمالي السكان مع أرجحية الإناث (1:2)، ويكون عمر الذروة لظهور الإصابة بين 20 و 40 عامًا (1).

ويرتبط CSU بضعف شديد في نوعية الحياة، كما يعاني مرضاه من خسارة كبيرة في الطاقة واضطراب النوم والاضطراب العاطفي بالإضافة إلى قيود في كثير من الأحيان في ممارسة الأنشطة اليومية الروتينية في مجالات الحركة وإدارة المنزل والعمل، وكثيرًا ما يظهر مرضاه اعتلالًا نفسيًا مرافقًا كالاكتئاب والقلق و الاضطرابات الجسدية إضافة للوسواس القهري (2, 3)، وتقدر متوسط التكاليف السنوية المباشرة وغير المباشرة ل CSU في الولايات المتحدة بـ 244 مليون دولار، منها 62.5% تكاليف دوائية، و 15.7% نفقات التغيب عن العمل. وعلى الرغم من أن الآليات المؤدية إلى CSU ليست مفهومة تمامًا، فقد تم تحقيق تقدم مهم في الفيزيولوجيا المرضية في السنوات الأخيرة، حيث يُعتقد أن CSU هو مرض جلدي التهابي مزمن تتورط فيه الخلايا الالتهابية المختلفة مع العديد من الوسطاء، وقد سمحت هذه المعرفة بتصوير أساليب دقيقة وشخصية لإدارة هذا المرض المعقد، بينما يكتشف الباحثون المسارات المناعية المشاركة في التسبب في مرض CSU، ويتم بالتالي اقتراح خيارات علاجية جديدة موجهة إلى أهداف جزيئية محددة، ويبقى الشرى المزمن مرض ذو مسار غير متوقع، و عادة ما يستمر العلاج حتى يهدأ المرض، ولقد تم الشعور بالحاجة إلى طريقة علاجية مرضية لتطلعات المرضى و مكلمة للعلاج بمضادات الهيستامين ومثبطات اللوكوترين المعمول بها منذ فترة طويلة أو بدائل عنها، أو أي علاج مساعد يمكن أن يقلل من عبء العلاج الدوائي مع تحقيق فترة خالية من الأعراض، وذلك سيكون

فعالية حقن الدم الذاتي في ضبط شدة الشرى المزمن العفوي سريريًا ومخبريًا عند البالغين - دراسة سريرية - آسيا صوان

موضع ترحيب من قبل المرضى والأطباء على حد سواء(4)، وتم تجربة علاج حقن الدم الكامل في تدبير العديد من أمراض المناعة الذاتية بما في ذلك الفقاع، جفاف العين الشديد (بسبب متلازمة جوغرن، والتهاب المفاصل الرثياني) وأمراض خمجية فيروسية كالحلأ و فيروس كوفيد-19 (COVID-19)، إضافة لبعض أنواع السرطان وأمراض الحساسية الجلدية كالتهاب الجلد التأتبي، أو حتى الصدرية، وتم توثيق إمكانات حقن الدم الكامل في علاج الشرى بواسطة مجموعة من الباحثين ومنهم P. Staubach وزملائها في 2006 (5)، و P. Debbarman وزملاؤه في 2014 (6)، في دراسات منفصلة، وتم تسليط الضوء على استخدام المصل الذاتي في علاج الشرى بواسطة B. Kumar في 2008 (7)، وأجرت K. Oomen-Welke في 2019 دراسة تحليلية تلوية على ثماني دراسات عن فعالية حقن منتجات الدم الذاتي في علاج امراض مختلفة كانت أربعة منها عن الشرى المزمن، وتوصلت في دراستها أن هناك بعض الأدلة على فعالية العلاج بحقن الدم الكامل الذاتي في مرضى الشرى، ومع ذلك، لا يمكن استخلاص استنتاجات قاطعة، ولإزال هناك حاجة كبيرة لمزيد من التجارب المعشاة ذات الشواهد للتحقيق في آليات الاستجابة للعلاج، و ليتم توثيق منهجية محددة ومعيارية لاختيار المرضى المرشحين للإجراء إضافة لتحديد خطوات العمل(6, 8)

مبررات الدراسة:

لقد أظهرت الدراسة الوصفية التحليلية الإيطالية للمسارات العلاجية للشرى المزمن العفوي بأنها غير مرضية في 83% من الحالات المشمولة، وإن خيارات العلاج بمضادات الهيستامين H1 التي تحتوي على استخدام جرعات أعلى من المعيارية، ليس لديها أثر واضح في علاج CU، حيث أن نسبة هامة المرضى لا يستجيبون بشكل كاف لمعظم هذه الأدوية، علاوة على ذلك، لا يتواجد إرشادات بشأن خيارات العلاج البديلة وجرعتها ومدتها لدى المرضى الذين ما زالوا يعانون من الأعراض على الرغم من استخدام العلاجات الموصى والتي تستخدم في الممارسة السريرية، والتي سيؤدي استخدامها على المدى الطويل إلى تحفيز ظاهرة التحمل لدى المرضى(9). كما أظهرت الأبحاث، والتي أشارت أن متوسط الفترة العلاجية اللازمة للوصول لظاهرة التحمل في مضادات الهيستامين هو 3 سنوات، وأن العلاج غير الكافي سيؤدي حتمًا إلى نكس هجمات المرض، عدا عن التأثيرات

فعالية حقن الدّم الذاتى في ضبط شدّة الشرى المزمن العفوي سريريًا ومخبريًا عند البالغين - دراسة سريرية - آسيا صوان

الجانبية للعلاجات الدوائية كالصداع والخمول والتعب وجفاف الفم والحساسية، ولذلك، فمن الملحّ استكشاف نظم علاجية جديدة لـ CSU (10)، وعلى الرغم من إثبات فعالية بعض العلاجات الحديثة في السيطرة على CSU عند بعض المرضى، فإن أسعارها باهظة، وقد تفرض عبئاً اقتصادياً كبيراً على المرضى، عدا التأثير الجانبى المنشط للأورام المرافق لتناول بعضها لفترات علاجية طويلة، وهذا ما دفع عدد متزايد من المرضى للحصول على علاجات غير دوائية في الآونة الأخيرة، والموصوفة بإمكانية التأثير في CSU، مثل الوخز بالإبر والعلاج بالدم الذاتى، وقد أكدت العديد من التجارب المعشاة ذات الشواهد Randomized controlled trials (RCTs) والمراجعات المنهجية Systematic reviews (SRs) فعالية بعض هذه العلاجات، لكن لم يتم توثيق منهجية دقيقة لىتم اعتمادها أو بروتوكول ثابت لىتم انتهاجه. (11).

أما عن البحث على دواء جديد كالأدوية البيولوجية التي يجرى عليها في الآونة الأخيرة العديد من الأبحاث المخبرية و السريرية لإثبات الفعالية والأمان، فتقدر الدراسات أن تكلفة جلب دواء جديد إلى الاستهلاك الآن تتراوح بين 161 مليون و 2 مليار دولار أمريكي. (11)

وبالتالي، إذا كان من الممكن تحفيز إنتاج الأضداد ضد الأضداد الذاتية، أو حتى مسببات الحساسية الخارجية من خلال العلاج بالحقن الذاتى للدم، على مبدأ شبيهه باللقاح، وتقديمها إلى الجهاز المناعي عن طريق الخلايا العضلية، مع إمكانات مختلفة ومتنوعة للاستجابة المناعية والتي قد تحول مستضدًا مسببًا للمرض سابقًا إلى مستضد تنظيمي، وبالتالي الحصول على هدأة للمرض أو حتى الوصول للشفاء، فيعتبر ذلك علاجاً واعدًا، آمنًا، فعالاً.

أهمية الدراسة:

تسهم هذه الدراسة في تقييم فعالية استخدام حقن الدم الكامل الذاتى في السيطرة على الشرى المزمن العفوي، و هي تنطوي على إجراء يسير، متاح، آمن وغير مكلف سواء على المريض أو الطبيب، و بالتالي على الرعاية الصحية العامة، كما أنه لا يحتاج لمعدات خاصة ونوعية أو تجهيزات وملحقات صعبة التوافر، أو ظروف بيئية وشروط خاصة، ويمكن تطبيقه في أي عيادة مع تدريب بسيط و اعتيادي بالنسبة للطبيب الممارس، دون القلق

فعالية حقن الدم الذاتي في ضبط شدة الشرى المزمن العفوي سريرياً ومخبرياً عند البالغين - دراسة سريرية - آسيا صوان

من تأثيرات غير مرغوبة أو عقابيل معقدة التدبير، وهنا تأتي أهمية الدراسة في جعل علاج مرض جهازى ذو آثار جلدية واسع الانتشار ذو عبء اجتماعي واقتصادي في متناول جميع المرضى، و تقدم لهم حلاً للمعاناة المستمرة التي عجز العلاج الدوائى في كثير من الحالات عن تقديمها.

ولقد تم في هذه الدراسة استخدام كمية وتواتر مختلف للحقن عن الدراسات الأخرى العالمية الشبيهة، إضافة إلى محاولة إيجاد ربط بين مقدار الاستجابة للعلاج وبين تحليل مخبري متوافر وروتيني وغير مكلف وهو قيمة الحجم الوسطي للصفائح (MPV) Mean Platelet Volume، وذلك بناء على دراسات سابقة أشارت إلى دور هذه القيمة المخبرية وتبدلاتها في تقييم شدة الشرى ودرجة الاستجابة على العلاج المقدم دون وجود تأكيد أو موثوقية معتمدة.

الفرضية:

- فرضية العدم: لا يوجد فارق هام إحصائياً قبل وبعد جلسات حقن الدم الكامل الذاتي في ضبط شدة الشرى العفوي المزمن والوذمة الوعائية المرافقة سريرياً ومخبرياً.
- الفرضية البديلة: يوجد فارق هام إحصائياً قبل وبعد جلسات حقن الدم الكامل الذاتي في ضبط شدة الشرى العفوي المزمن والوذمة الوعائية المرافقة سريرياً ومخبرياً.

التساؤلات:

- هل يوجد فرق سريري قبل وبعد جلسات حقن الدم الكامل الذاتي في ضبط شدة الشرى المزمن العفوي؟
- في حال تم ضبط شدة الشرى المزمن العفوي بعد العلاج، هل يدوم الضبط للأشهر الستة التالية؟
- هل يوجد فرق سريري قبل وبعد جلسات حقن الدم الكامل الذاتي في ضبط شدة الوذمة الوعائية؟
- هل يوجد فرق في نوعية الحياة للشرى المزمن العفوي قبل وبعد جلسات حقن الدم الكامل الذاتي؟
- هل يوجد فرق في نوعية الحياة للوذمة الوعائية قبل وبعد جلسات حقن الدم الكامل الذاتي؟

- في حال استجابة المريض للعلاج، هل يوجد فرق مخبري في قيمة MPV قبل وبعد علاج الشرى المزمن العفوي بحقن الدم الذاتي سواء زيادة او نقصانا؟
- هل يمكن الاستفادة من قيم MPV لدى مرضى الشرى المزمن العفوي لتقدير شدة الحالة سريريا وتقييم احتمالية استجابتها للعلاج؟

الأهداف:

تهدف هذه الدراسة إلى اختبار قدرة جلسات حقن الدم الذاتي الكامل في ضبط شدة الشرى المزمن العفوي سريريا باستخدام مشعرات تقييم حالة الشرى والوذمة الوعائية، ومخبريا باستخدام قيمة MPV قبل وبعد العلاج، مع تقدير ديمومة الفعالية في حال وجودها، إضافة إلى دراسة تأثير العلاج على نوعية حياة مريض الشرى المزمن العفوي وعلى نوعية حياة مريض الوذمة الوعائية.

الدراسات العالمية السابقة المتعلقة بالموضوع:

❖ أجريت دراسة سريرية معشاة وحيدة التعمية من قبل Staubach, و زملاؤها عام 2006 في ألمانيا (5) على 48 مريض شرى مزمن، تم حقن منهم 23 بالدم الكامل الذاتي AWB Autologous whole blood ، و 25 بالغفل، خلال 8 جلسات علاجية أسبوعية، وتوصلت انه للحقن المتكرر للدم الكامل الذاتي دور كبير في تقليل نشاط المرض و تحسين جودة الحياة لدى مرضى الشرى المزمن إيجابي اختبار أضداد المصل الذاتي، ولكن ليس في سلبي الاختبار، ويحمد لهذه الدراسة أنها البادئة في الدراسات التداخلية باستخدام العلاج بحقن منتجات الدم ومقارنتها مع الغفل، وقد أوصت بالمزيد من الابحاث لتأكيد الفائدة.

فعالية حقن الدم الذاتي في ضبط شدة الشرى المزمن العفوي سريريًا ومخبريًا عند البالغين - دراسة سريرية - آسيا صوان

❖ كما تمّ في الصين 2008 إجراء رسالة على 157 مريض تتضمن حقن الدم الذاتي خلال 8 جلسات علاجية ، وأظهرت الدراسة وجود فعالية للإجراء ، ويحمد لهذه الدراسة عدد أفراد العينة الواسع، ويؤخذ عليها دراسة عدّة طرق علاجية معاً ممّا يسبّب عدم موثوقية في حصر الفائدة بطريقة واحدة(12).

❖ وقام Abdallah MA في 2012 (13) بإجراء دراسة سريرية غير معماة في مصر على 30 مريض تم حقن 15 منهم بالدم الكامل الذاتي AWB ، و15 منهم بمصل الدم الذاتي AS ، خلال 8 جلسات علاجية أسبوعية، وكان كلا العلاجين فعال في السيطرة على الشرى لدى عدد كبير من المرضى إيجابياً اختبار ، دون وجود فارق إحصائي بينهما في الفعالية، ويحمد لهذه الدراسة مقارنة فعالية نوعين من منتجات الدم في علاج الشرى المزمن، ويؤخذ عليها عدم وجود مجموعة شاهد كضابط للفعالية، مع صغر حجم العينة.

❖ وقام E. Kocatürk في تركيا في 2012 (14) بدراسة سريرية معشاة وحيدة التعمية على 88 مريض وزعوا على ثلاث مجموعات بحيث حصل 29 منهم على حقن دم كامل ذاتي AWB ، و30 على مصل ذاتي AS ، و29 على غفل، وذلك خلال 10 جلسات أسبوعية متتالية، وعلى الرغم من أنه لم يتمكن من إظهار فعالية أفضل من العلاج الوهمي، إلى أنه وصل لخلاصة أن العلاج بالدم الذاتي أدى إلى انخفاض ملحوظ في نشاط المرض وتحسين درجات نوعية الحياة لدى مرضى CU، ومن ميزات هذه الدراسة مقارنة حقن الدم الكامل الذاتي مع المصل الذاتي بالغفل، ويفسر غياب الفعالية الواضحة بكمية الدم المحقونة المحدودة، أما عن التعمية وحيدة الجانب فهي ذات قيمة إضافية للبحث، لدورها في تغييب التأثير النفسي للمرضى على فعالية العلاج، لكنه في الآن ذاته يعرض المريض لوخز وسحب دم متكرر، دون الإفادة منه، إنما لخدمة البحث.

❖ وفي دراسة تحليلية قام بها Devon D. Brewer في 2014 في Seattle (15) على 8 دراسات حققت معايير المقارنة، منها 7 دراسات على مرضى الشرى المزمن، ودراسة واحدة على مرضى الأكزيما التأتبية، وتم

فيها إعطاء العلاج بالدم الذاتي والعلاج الوهمي مرة واحدة أسبوعيًا لمدة تراوحت بين 5 إلى 12 أسبوعًا، وتم إجراء تقييمات المتابعة بعد فترة امتدت من أربعة إلى 16 أسبوعًا من انتهاء العلاج، كانت جرعة الحقن الأولى 2 أو 2.5 مل، و تراوحت الجرعات اللاحقة للدم الكامل الذاتي من 3 إلى 10 مل وللمصل الذاتي تراوحت من 2 إلى 5 مل، و تلقى مرضى العلاج الوهمي جرعات من المحلول الملحي مساوية لتلك التي تلقاها مرضى العلاج بالدم الذاتي من الدم أو المصل، وسمح فيها جميعا لمرضى الشرى المزمن باستخدام مضادات الهيستامين، وتبين كنتيجة أن العلاج بحقن الدم الكامل الذاتي يميل إلى أن يكون أكثر فعالية إلى حد ما من العلاجات المقارنة، ولكن دون إثبات ذلك إحصائيًا، ولوحظ أن استجابة مرضى الشرى الذين تكون نتيجة اختبار المصل الذاتي الجلدي لديهم إيجابي أكبر في المتوسط من أولئك الذين تكون نتيجة الاختبار لديهم سلبية، مع التوصية بمزيد من التجارب العشوائية لتوضيح الفعالية.

❖ وفي دراسة أجريت في الهند في 2014 قام بها P. Debbarman (6) على المرضى الذين يعانون من الشرى المزمن، وكانت الدراسة معشاة، مزدوجة التعمية، مضبوطة بشاهد، تم فيها إعطاء 54 مريضًا العلاج بالمصل الذاتي AST autologous serum therapy وتم حقن 57 مريضًا بمحلول ملحي عادي (الدواء الوهمي)، مع السماح باستخدام السيتريزين عند الحاجة في كلي المجموعتين، وتم الحقن مرة أسبوعيًا لمدة تسعة أسابيع مع متابعة لمدة تالية للعلاج قدرها 24 أسبوعًا. تم تشخيص الشرى المناعي الذاتي عن طريق اختبار المصل الذاتي الجلدي، وتم استخدام درجة الخطورة الإجمالية للشرى Total Severity Score for Urticaria (TSS)، ودرجة نشاط الشرى Urticaria activity score (UAS)، ومؤشر جودة الحياة الجلدية Dermatological Life Quality Index (DLQI) كمتغيرات الفعالية الأولية. أظهر TSS تحسنًا واضحًا ما بين خط الأساس والأسبوع السابع، والأسبوع الثامن فصاعدًا في مجموعة AST، ومجموعة الدواء الوهمي على التوالي. وأظهرت UAS نتائج مماثلة، كما أظهر DLQI تحسنًا ملحوظًا في مجموعة AST مقارنةً بالعلاج الوهمي في نهاية الدراسة، سواء النمط المناعي الذاتي أو غير المناعي الذاتي، وأظهر AST نتائج

واعدة في علاج الشرى بغض النظر عن طبيعة التفاعل الذاتى، وبالنسبة لموضوع التعمية فهو جانب يرفع من قيمة الدراسة علمياً، ولكنه يخضع لمشكلة أخلاقية، حيث ترتفع نسبة تعريض المريض لخطر حقنه بدم غير ذاتى خطأً ولبساً.

❖ وفي دراسة أخرى أجريت في الهند عام 2020 من قبل Datta (10) على 64 مريض شرى مزمن قسموا لمجموعتين، بحيث تم إعطاء المصل الذاتى على شكل 1 مل تحت الجلد على الوجه الجانبي للذراع العلوي باستخدام محقنة أنسولين بإبرة G31 في مجموعة واحدة، و2 مل في العضل ضمن العضلة الدالية باستخدام إبرة G24 في المجموعة الأخرى، وتم تقديم أقراص السيتريزين (10 ملغ) للمرضى في كلا المجموعتين العلاجيتين وطُلب منهم تناولها عند الحاجة. وطُلب منهم العودة للمتابعة الأسبوعية لثمانى زيارات أخرى، واشتكى 19 مشاركاً (29.7%) من المشاركين في الدراسة من بعض التأثيرات الجانبية، وأكثرها شيوعاً هو الألم في موقع الحقن، والذي كان في موقع الحقن أكثر بكثير مع العلاج بالمصل العضلي التقليدي مقارنة بالعلاج بالمصل الذاتى تحت الجلد، كما اشتكى اثنان منهم من جفاف الفم، و من حيث الحاجة لمضادات الهيستامين، كان (12.5%) مستجيبين كاملين دون الحاجة إلى مضادات الهيستامين في 7 أيام، (42.2%) كانوا مستجيبين معتدلين مع متطلبات مضادات الهيستامين تصل إلى ثلاث مرات في الأسبوع و29 (45.3%) كانوا غير مستجيبين مع حاجة يومية أو شبه يومية لمضادات الهيستامين، كما كشف تحليل التباين أن العمر عامل مهم في تحديد الاستجابة للعلاج، حيث ارتبط العمر الأصغر باستجابة أفضل، كما أظهرت الدرجة الأعلى من المرض استجابة أقل، ويمدح لهذه الدراسة تقييم فعالية الحقن في العضلة الدالية، ويؤخذ عليها وجود عامل مؤثر غير حيادي وهو قياس الإبرة المستخدم لزوماً في طريقتي الحقن والذي قد يؤثر على نتيجة فوراق الألم.

❖ كما أجريت دراسة في العراق عام 2023 من قبل Mohammed على عينة مرضى تراوحت أعمارهم بين 16-60 عام لوصف فعالية العلاج المصلي الذاتي لمرضى CU، ومقارنة الفعالية السريرية للعلاج ما بين حالات اختبار المصل الذاتي الإيجابية والسلبية، ودراسة فارق استخدام مضادات الهيستامين، و كانت هذه الدراسة تداخلية غير عشوائية مقطعية تم فيها حقن 2.5 مل من مصل المريض نفسه في العضل بإبرة G22. مرة أسبوعيًا، وبالتناوب بين الطرفين لمدة 10 أسابيع، وتم إجراء تقييم المرض باستخدام درجة (TSS)، وأظهرت الدراسة فعالية AST في كلي المجموعتين بغض النظر عن نتيجة اختبار المصل الجلدي الذاتي ASST Autologous serum skin test. و أوصت هذه الدراسة بدراسات لاحقة معشة مع علاج وهمي مقارن و لفترات متابعة أطول(16).

خلاصة الدّراسات المرجعية:

إنّ طريقة حقن الدّم الذاتى رغم العديد من الدّراسات المجراة حول الموضوع والتي أشارت إلى وجود تأثير إيجابي للحقن على شدة الشرى المزمن العفوي مازالت تحتاج المزيد من الأبحاث والدراسات السريرية المعشة المضبوطة بشاهد لتأكيد الفائدة وتحديد معايير المرضى المرشحين للعلاج.

تم في هذا البحث مراعاة إجراء بعض التّعديلات على الدراسات السابقة، حيث تم زيادة كمّيّة الدّم المحقون وربطها بوزن المريض، وزيادة تواتر الجلسات بناء على توصيات الدراسات السابقة، كما تم ربط شدة الشرى المزمن العفوي ومدى الاستجابة السريرية مع القيمة المخبرية لحجم الصّفيحات الوسطي، وتمت متابعة المرضى لفترة زمنيّة أطول (24 أسبوع تالي للحقن) لتحديد ديمومة الفعاليّة المتوقّعة للعلاج في حال وجودها واحتماليّة النّكس.

المنهج والأدوات:

دراسة سريرية تداخلية وحيدة المركز معشة غير معماة مضبوطة بشاهد أجريت في مستشفى الأمراض الجلدية والامراض المنتقلة بالجنس الجامعي _ كليّة الطبّ البشري _ جامعة دمشق خلال عامي 2022-2023م، وشملت جميع المرضى المراجعين لمشفى الأمراض الجلدية و المنتقلة بالجنس، الذين يعانون من الشرى المزمن

فعالية حقن الدم الذاتي في ضبط شدة الشرى المزمن العفوي سريريًا ومخبريًا عند البالغين - دراسة سريرية - آسيا صوان

العفوي ويحقّقون معايير الاشتمال و يوافقون على الدخول في الدراسة، حيث تم أخذ قصة مرضية مفصلة، ثم تقييم الحالة سريريا وفق الاستبيان المرفق، وتم إجراء اختبار المصل الذاتي الجلدي، و على أساسه تقسيم المرضى إلى إيجابي الاختبار وسليبي الاختبار، ثم تم توزيعهم على مجموعتي الدراسة عشوائياً، بحيث كان المريض إيجابي الاختبار الأول ضمن مجموعة حقن الدم (المجموعة التداخلية)، والتالي ضمن مجموعة الغفل (مجموعة الشاهد)، والأمر ذاته بالنسبة للمرضى سليبي الاختبار.

خضعت المجموعة التداخلية لسحب دم وريدي بكمية تتناسب مع وزن المريض وإعادة حقنه مباشرة ضمن العضلة الاليوية، وخضعت مجموعة الشاهد لحقن عضلي بالسيروم الملحي 0.9% أيضا حسب الوزن، وكان العلاج مرة أسبوعيا لعشر جلسات متتالية، ثم إعادة تقييم شدة الشرى في نهاية العلاج وبعد شهر وبعد 6 أشهر من نهايته، مع إعادة تحاليل القبول لمتابعة التبدلات المخبرية. وتم الاعتماد على المشعرات التالية لقياس شدة الشرى وشدة الوذمة الوعائية لتقييم وجود التحسن او عدمه:

○ درجة نشاط الشرى urticaria activity score (UAS7)

○ درجة نشاط الوذمة الوعائية Angioedema Activity Score (AAS7)

ولقياس تبدلات نوعية حياة مريض الشرى المزمن العفوي ونوعية حياة مريض الوذمة الوعائية سيتم استخدام المشعرات التالية:

○ اختبار نوعية الحياة لمرضى الشرى المزمن The Chronic Urticaria Quality Of Life

Questionnaire (CU-Q2ol)

○ اختبار نوعية الحياة لمرضى الوذمة الوعائية Angioedema_Quality of life (AE QoL)

Questionnaire .

كما تم إجراء اختبار ضبط الشرى في نهاية العلاج (Urticaria Control Test (UCT).

محدودية الدراسة:

✘ تتضمن الدراسة 10 زيارات دورية أسبوعية لتقديم العلاج ضمن المشفى مع زيارات إضافية سابقة لتقييم شدة الشرى المبدئية وزيارات لاحقة لمتابعة التقييم السريري والمخبري عبر التحاليل الدموية للمشفى، مع تقييم ديمومة الفعالية في حال وجودها، وهذا قد يكون غير يسير على المرضى غير المجاورين للمشفى، والذين تشكل تنقلاتهم عبئاً مادياً يقلل من قيمة مجانية العلاج أو انخفاض تكلفته لاحقاً في حال إجراؤه من قبل الممارسين في عياداتهم الخاصة.

✘ إنَّ جزء مهم من دراسة الاستجابة يعتمد على تقييم المريض لحالته المرضية عند بداية الدراسة وفي أثناءها، وهو أمر متفاوت إدراكياً بين عناصر العينة، ممَّا يستلزم شرح وافٍ ومتكرّر للتقليل من الفوارق التقديرية.

✘ يتضمن العلاج سحب الدم المتكرر وإعادة حقنه عضلياً، وعلى الرغم من أن سحب الدم والحقن العضلي بشكل عام هو إجراء روتيني وغير نادر، لكن تطبيقه بهذه الكثافة (مرة أسبوعياً 10 جلسات متتالية)، وبكمية سحب قد تكون غير اعتيادية، قد يكون أمر مزعج لبعض المرضى لاسيما الإناث الذين لا يفضلون بالضرورة سحب الدم أو الحقن العضلي.

الجزء الأول

أدبيات الدراسة

الفصل الأول

1- الشرى Urticaria:

الشرى هو نمط مميز من الاستجابة الالتهابية للجلد و/أو الأغشية المخاطية، ويتميز بالظهور المفاجئ لانتبارات حاكة أو وذمة وعائية، أو كليهما.

1-1 الانتبارات Wheals:

وتعرف الانتبارات بأنها حطاطات مترافقة مع وذمة حمامية، والتي يمكن في بدايتها أن تظهر بشكل شحوب مركزي، مع حكة ذات شدة متغيرة مستجيبة للفرك الذي لا يضر الجلد، وهي ذات أحجام مختلفة، ويمكن أن تتقارب لتشكل لويحات غير منتظمة أو متعددة الحلقات، وتكون السمة الأساسية لهذه الآفات هي عدم الثبات في الشكل أو الحجم أو الموقع، وهي سريعة الزوال، وتدوم من دقائق إلى ساعات (أقل من 24 ساعة)، وبعد ذلك تتلاشى، ويعود الجلد ليبدو طبيعيًا، وتحدث الانتبارات بشكل رئيسي بسبب توسع الأوعية في الأدمة السطحية، مما يؤدي إلى وذمة محلية وتنشيط حسي متزامن، مرتبط بالحكة (17).



الصورة 1 انتبارات الشرى (1)

1-2 الوذمة الوعائية Angioedema:

تتمتع الوذمة الوعائية بالصفات التالية (17):

1. تورم حمّامي مفاجئ واضح أو عميق بلون الجلد سببه وذمة في الأدمة السفلية وتحت الجلد أو الأغشية المخاطية.

2. وخز، حس حرقّة، ضيق، وأحياناً ألم بدلاً من الحكّة.

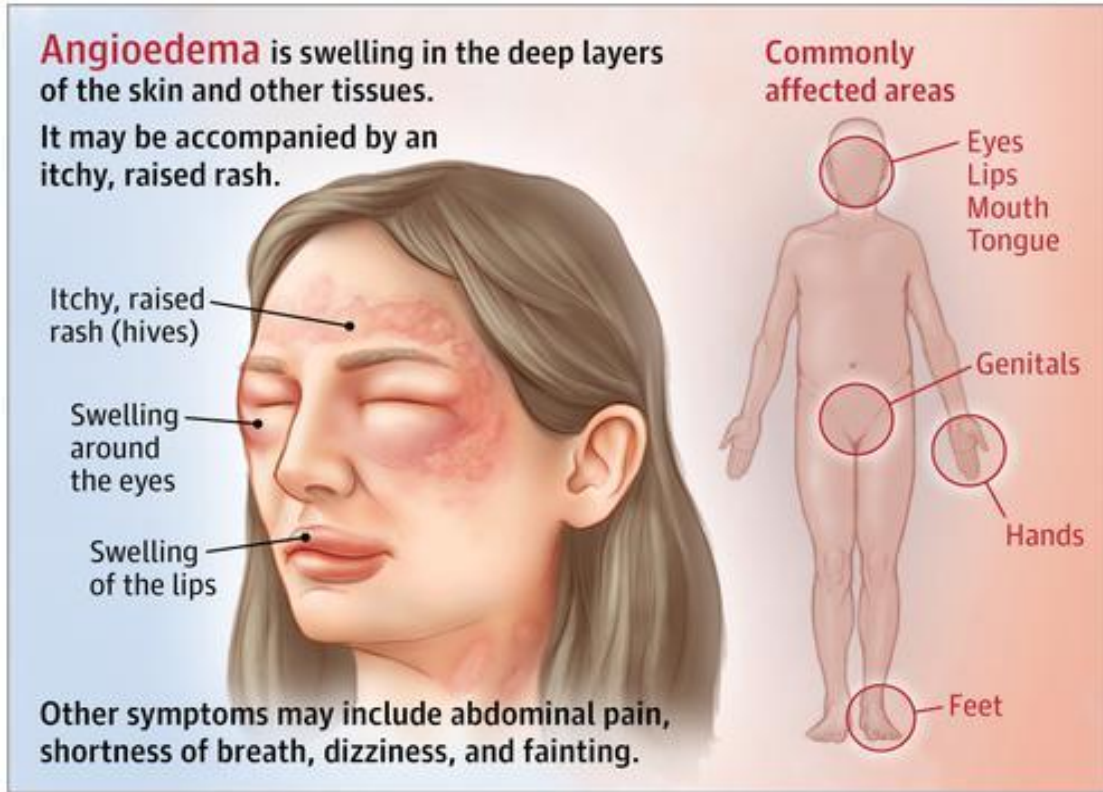
3. تراجع أبطأ من تراجع الانتبّارات (يمكن أن تستغرق ما يصل إلى 72 ساعة).

ويمكن أن تسبب الوذمة الوعائية التشوه، وأشيعة في مناطق الأنسجة الرخوة في الوجه واليدين القدمين والمنطقة التناسلية، وإذا كانت الوذمة أشدّ فإنّها تعكس تورّم أعمق (الأدمة الشبكية والأنسجة الخلوية تحت الجلد). قد تحدث الانتبّارات والوذمة الوعائية في أي جزء من الجسم، مع توزيع غير متماثل عادة، كما تتشابه الأعراض في جميع الأعمار وبين الجنسين وعلى اختلاف المجموعات العرقية، على الرغم من صعوبة اكتشاف الحمّامي عند ذوي البشرة العرقية المصطبغة. (18).



Source: R.P. Usatine, M.A. Smith, E.J. Mayeaux, Jr., H.S. Chumley
The Color Atlas and Synopsis of Family Medicine, Third Edition
Copyright © McGraw-Hill Education. All rights reserved.

الصورة (2) الوذمة الوعائية (19)

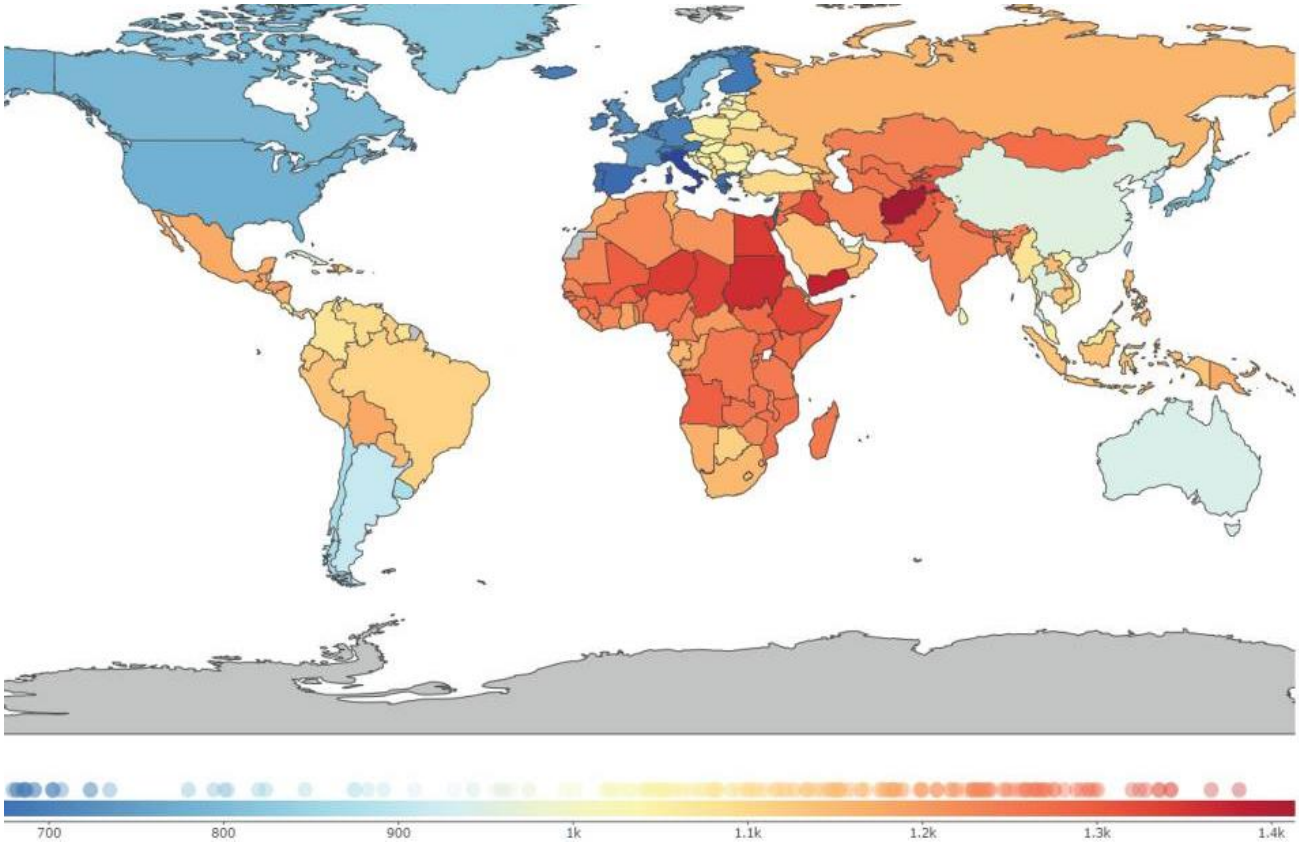


رسم توضيحي (1) أشيع أماكن الوذمة الوعائية. (20)

تحدث الانتبارات باعتبارها المظهر الوحيد للشرى لدى 40% إلى 50% من المرضى، بينما تكون مصحوبة بالوذمة الوعائية في 40% من الحالات، وتحدث الوذمة الوعائية منفردة في 10 إلى 20% من المرضى وتسمى الوذمة الوعائية المتكررة (RecA) Recurrent angioedema وهي مشكلة سريرية متكررة جلدية و/أو مخاطية، مفاجئة، وقد تكون مؤلمة، أو معيقة، أو مشوهة، أو حتى مهددة للحياة. (21)، حيث يمكن أن يصاب مجرى الهواء العلوي أيضًا مؤديًا إلى ضيق التنفس والاختناق. (21)، كما أن تورم اليدين والقدمين قد يجعل الحركة أكثر صعوبة (22).

1-3- الانتشار:

تتراوح نسبة انتشار الشرى المزمن من 0.1 إلى 1% عالمياً؛ مع تباين جغرافي كبير، حيث يبلغ 1.5% في الولايات المتحدة وأوروبا، وبين 3 و4% في المكسيك وكوريا والصين، وهو أكثر شيوعاً عند النساء منه عند الرجال (1.3 مقابل 0.8%)، أي ما يعادل الضعف (23) و تكون الذروة العمرية بين 20 و40 سنة. (18)



رسم توضيحي (2) التوزيع العالمي للشرى. معدل انتشار الشرى لكل 100.000 نسمة في عام 2017.

المصدر: العبء العالمي للمرض، معهد القياسات الصحية والتقييم (IHME) Institute of Health Metrics and Evaluation، جامعة واشنطن. (24)

وقد بلغ معدل الإصابة بالشرى على مستوى العالم في عام 2017 ما يعادل 160 مليون حالة جديدة سنويًا، وكان أكبر نسبة للإصابات الجديدة لكل 100000 بين عمر سنة و9 سنوات، مع أغلبية للإناث، وأعلى معدلات الإصابة غير المرتبطة بالعمر سُجلت في أفغانستان تليها اليمن والسودان، وأما المرتبطة بالعمر في الاتحاد الروسي ثم أوكرانيا تليها إيران. (24)

1-4- تصنيف الشرى:

يمكن تصنيف الشرى إلى أنواع فرعية مختلفة تبعاً لمدّته، فعندما يستمر المرض أقل من 6 أسابيع يسمى الشرى الحاد (AU) Acute urticaria، وهي حالة شائعة قد يصاب بها ما بين 12% و 23.5% من عموم السكان ولو لمرة واحدة في حياتهم لاسيما الأفراد التأتبيين، ويكون سبب AU واحداً أو مجموعة من الأسباب المتضافرة، والتي يمكن التعرف عليها في 80% من الحالات، وتشتمل:

- التهابات وخاصة الفيروسية لاسيما عند الأطفال.
 - الأدوية مثل مضادات الالتهاب غير الستيرويدية أو المضادات الحيوية (خاصة بيتا لاكتام).
 - الغذاء وهو السبب الأكثر احتمالاً في مرحلة الطفولة، وأقل شيوعاً في مرحلة البلوغ.
 - وتشمل الأسباب الأخرى لدغات الحشرات، نقل الدم واللقاحات.
- أما عندما يمتدّ الشرى لمدة تزيد عن 6 أسابيع، يتم تصنيفه على أنه شرى مزمن (CU) Chronic urticaria، بحيث يمكن أن يأتي مع علامات وأعراض يومية أو شبه يومية أو بشكل هداة / نكس. كما قد ينكس بعد أشهر أو سنوات من الشفاء أو التراجع التام (17).

ويتم تصنيف (CU) وفقاً للمسببات إلى:

1. الشرى المزمن العفوي (CSU) Chronic Spontaneous Urticaria: عندما يحدث دون وجود

محفز محدد.

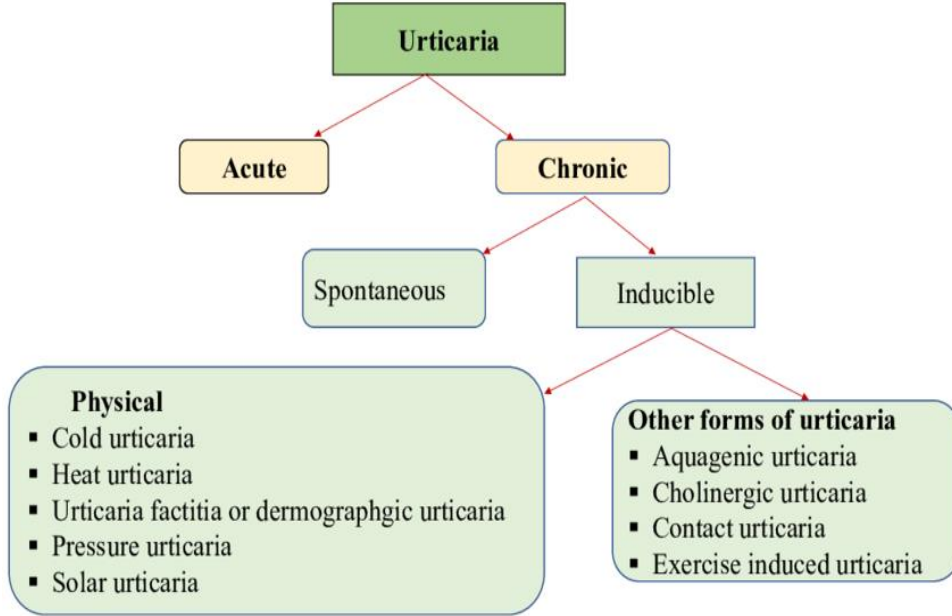
2. الشرى المزمن المستحث (CIndU) Chronic Inducible Urticaria: عندما يتم تحفيزه بواسطة محفز

محدد (17, 18)، ويمثل الشرى المزمن المستحث ما بين 20 إلى 30% من الشرى المزمن، ويتميز بحكة

متكررة أو وذمة وعائية أو كليهما، والتي تحدث فقط عند التعرض لمحفزات مادية أو بيئية محددة (البرد،

فعالية حقن الدم الذاتي في ضبط شدة الشرى المزمن العفوي سريريًا ومخبريًا عند البالغين - دراسة سريرية - آسيا صوان

الحرارة، ممارسة الرياضة، الضغط، ضوء الشمس، الاهتزاز، الماء، الخ)، و ينقسم الشرى المزمن المحفز وبناءً على المسبب إلى شرى فيزيائي وهو المجموعة الأكبر من الشرى المحفز، والشرى غير الفيزيائي.



مخطط ترسمي (1) لتصنيف الشرى. (25)

- الشرى المحفز الفيزيائي physical urticarial ويتضمن:
 - كتوبية الجلد العرضية Symptomatic Dermographism: ويعرف سابقاً بـ urticaria factitia or .dermographic urticaria
 - شرى البرد Cold Urticaria
 - شرى الضغط المتأخر Delayed Pressure Urticaria
 - شرى الشمس Solar Urticaria
 - شرى الحرارة Heat Urticaria
 - الوذمة الوعائية الاهتزازية Vibratory Angioedema: (يشار إليها باسم الشرى الفيزيائي المزمن)
- الشرى المحفز غير الفيزيائي Non-Physical Urticarial:
 - الشرى الكولينجي Cholinergic Urticaria
 - الشرى التماسي Contact Urticaria

▪ الشرى المائي Aquagenic Urticarial.

ويمكن لمرضى CU الحصول على أكثر من شكل واحد من أشكال CU، بما في ذلك أكثر من شكل واحد من أشكال CU، وغالبًا ما يحدث ذلك (17)، و تكون مدة الانتبارات في هذا النوع من الشرى عادة أقل من ساعة، عدا بالنسبة لشرى الضغط المتأخر والذي يستمر لفترة أطول نسبيًا، كما يمكن أن تترافق CIndU مع CSU في نفس الوقت، ويلاحظ هذا في أكثر من 36% من المرضى. (26)

و من المهم الانتباه أنه في بعض الأحيان يتم الخلط بين كتوبية الجلد الشديدة و CSU لأنه على ما يبدو يتم ملاحظة انتبارات الشرى بمجرد احتكاك حتى الملابس الفضفاضة بجلد المريض أو عند حدوث خدش غير مقصود من قبل المرضى. (17)

يكون CSU هو النوع الفرعي الأكثر شيوعًا من الشرى المزمن ويتم تعريفه بظهور الانتبارات و/أو وذمة وعائية دون محفز معين، ويتراوح معدل انتشارها بين 0.5% و 1%، ويقدر أن أكثر من 50 مليون شخص يتأثر بـ CSU في جميع أنحاء العالم (27)، كما يمكن أن يحدث في جميع الفئات العمرية، بما في ذلك الرضع والأطفال الصغار، حيث تشير التقارير الأخيرة إلى انتشار الشرى المزمن بنوعيه CIndU و CSU بين الأطفال (17)، ولكنه في صفوف الأطفال أقل شيوعًا منه في البالغين، حيث تشير الدراسات إلى انتشاره لدى الأطفال بنسبة 0.1% إلى 0.3% (22)، و يمكن أن ترتفع النسبة قليلاً لدى الشريحة العمرية من 11 إلى 15 عام (18).

تتراوح مدة المرض بشكل عام من 1 إلى 5 سنوات ومن المحتمل أن تكون أطول في الحالات الأكثر شدة، مثل حالات الوذمة الوعائية المتزامنة، وعند الترافق مع الشرى الجسدي أو مع اختبار جلدي مصلي إيجابي، حيث يمكن أن يعاني ما يصل إلى 20% من مرضى الشرى المزمن مجهول السبب من الأعراض لمدة 10 سنوات. (28)

1-5- الآلية المرضية:

إن العديد من جوانب الفيزيولوجيا المرضية لـ CSU لا تزال غير واضحة، ويقترح أنه لا توجد آلية مهيمنة ومستقلة واحدة تفسر الحدّثية بشكل كامل، ومع ذلك، فقد شهدت السنوات الماضية معلومات وتفاصيل بارزة التقدم في فهمنا للعديد من الآليات الكامنة وراء المرض، فهناك شذوذات مناعية وغير مناعية مختلفة تعمل بشكل متبادل أو/وتتبع بعضها البعض مما يؤدي إلى ظهور الأعراض السريرية لـ CSU. و مما لا شك فيه، بالنسبة لجميع أنواع الشرى، فإن اللاعبين الرئيسيين في بدء الحدّثية هم الخلايا البدينة (MCS) والوسائط المنطلقة من هذه الخلايا. (27, 29)

1-5-1 دور الخلايا البدينة MC Mast cells في الشرى المزمن العفوي:

لمعرفة دور الخلايا البدينة في الشرى المزمن العفوي نلقي إضاءة على بنية ووظيفة الخلايا البدينة في العضوية:

الخلايا البدينة هي خلايا وحيدة النواة، تحتوي على العديد من الحبيبات الإفرازية الصغيرة، التي غالبًا ما تكون كثيفة جدًا بحيث تحجب النواة، وقد تم تحديد نوعين رئيسيين من الخلايا البدينة ويتم تمييزهما بمحتوى حبيباتهم الإفرازية(30):

1. الخلايا البدينة المخاطية (Mucosal mast cells, MMC) وتحتوي على حبيبات تتضمن في الغالب

التريبتاز، وتم العثور على غالبيتها بالقرب من الأنسجة المخاطية التي تتعرض للعالم الخارجي، أي الغشاء المخاطي في الجهاز الهضمي لاسيما الأمعاء أو الجهاز التنفسي لاسيما الرئتين، وتعمل هذه الخلايا بشكل رئيسي في الاستجابة المناعية، وفي حال الإصابة بالطفيليات، كما ويزداد عددها أيضًا في مرض كرون والتهاب القولون القرصي.

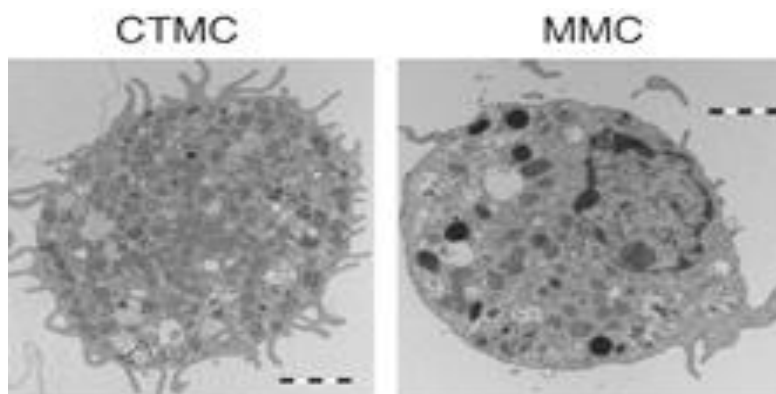
فعالية حقن الدّم الدّاتي في ضبط شدّة الشرى المزمن العفوي سريريّاً ومخبرياً عند البالغين - دراسة سريرية - آسيا صوان

2. الخلايا البدنية للأنسجة الضامة (Connective tissue mast cells, CTMC) وتحتوي على

التريبتاز وكذلك الكيماز والكريوكسيبتيداز ضمن حبيباتها الإفرازية، وتم العثور على غالبيتها في الغشاء

المخاطي والنسيج الضام المجاور للملتحمة والجلد، إضافة للأمعاء، وغالبًا ما يكون بالقرب من الأوعية

الدموية واللمفاوية، وتلعب هذه الخلايا دورًا محوريًا في إصلاح الأنسجة.



صورة (3) بواسطة المجهر الإلكتروني تبين الفارق بين الخلايا البدنية للنسيج الضام (CTMC) والخلايا البدنية المخاطية (MMC). (31)

Characteristics	Connective tissue mast cells	Mucosal mast cells
Location in the body	1. Around the blood vessels 2. Skin 3. Intestinal submucosa	1. The mucosa of the lungs. 2. Nasal mucosa 3. Intestinal mucosa
Functions in the body		Parasitic worm infestation
Morphology	larger in size	Smaller in size
Life span in the body	>40 days	<40 days (smaller and short-lived)
Intracytoplasmic IgE	Negative	Positive
Histamine contents	Positive (++)	Positive (+)
T-lymphocytes dependency	Negative	Positive (dependant)
Number of Fc-receptors	3×10^4	2×10^5
Cytoplasmic granules	1. Histamine and serotonin 2. More granules	Histamine and serotonin
Arachidonic acid metabolites	1. Prostaglandins and leukotrienes 2. Leukotrienes (LTC4) : Prostaglandins (PGD2) = 1:40	1. Prostaglandins and leukotrienes 2. Leukotrienes (LTC4) : Prostaglandins (PGD2) = 25:1

جدول (1) أنواع الخلايا البدنية والفوراق فيما بينها (32)

فعالية حقن الدم الذاتي في ضبط شدة الشرى المزمن العفوي سريريًا ومخبريًا عند البالغين - دراسة سريرية - آسيا صوان

وتلعب الخلايا البدينة الدور الأهم في مرضة الشرى من خلال تفعيلها، والذي يقع عادة في الأدمة، الأنسجة

تحت الجلد، وحول الأوعية الدموية والأعصاب الحسية كما كشف المجهر الضوئي والإلكتروني بعد ظهور

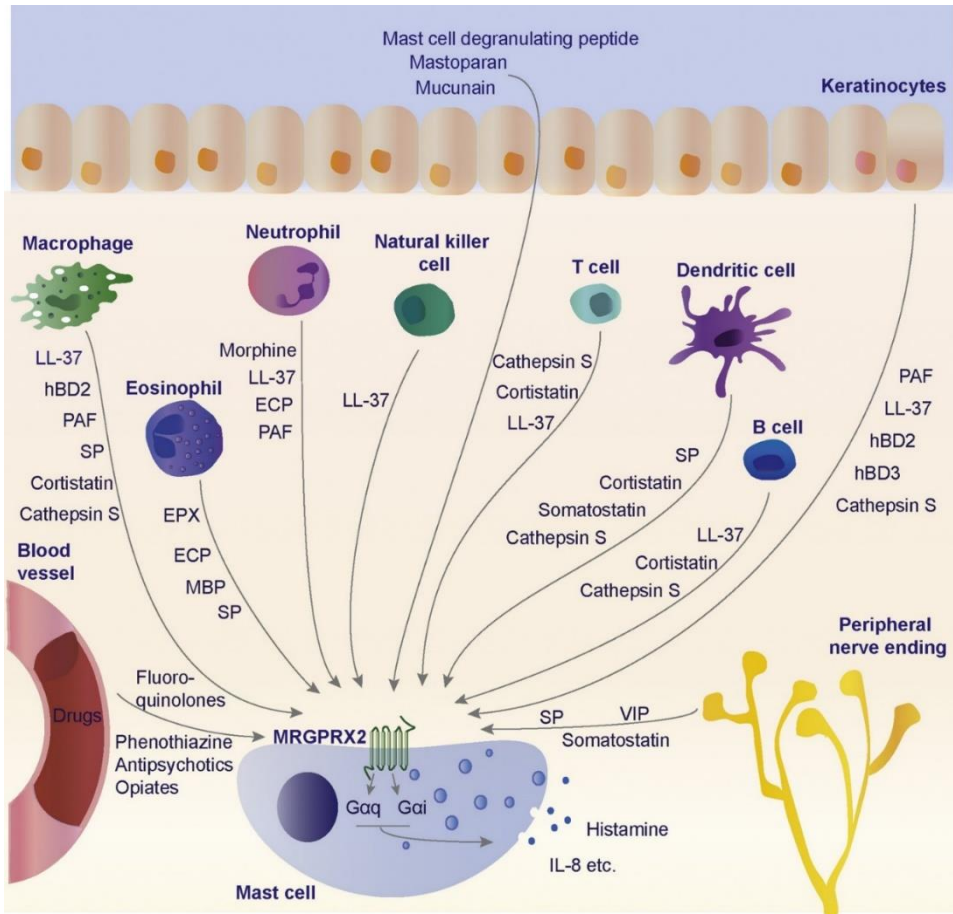
الانتبار، ويتم تفعيل هذه الخلايا عبر العديد من المستقبلات الموجودة على سطحها مثل High-affinity IgE

Low-affinity IgE IgE receptor (مستقبل الألفة العالية لـ IgE)، مستقبل الألفة المنخفضة

High-affinity IgE receptor (FcεRI) (مستقبل الألفة العالية لـ IgE)، إضافة إلى مستقبلات أخرى ومنها (32):

- عضو عائلة GPR المرتبط بـ Mas X2 للمادة Mas-related G protein coupled X2 P

receptor (MRGPRX2) (33).



رسم توضيحي (3) تفعيل المستقبلات MRGPRX2 على سطح الخلايا البدينة. (33)

فعالية حقن الدّم الذاتى في ضبط شدّة الشرى المزمن العفوي سريريًا ومخبريًا عند البالغين - دراسة سريرية - آسيا صوان

- مستقبل C5a.

- مستقبلات CRH: corticoliberin-releasing hormone للبروستاجلاندين D2 (PGD2)

- مستقبلات cKit لعامل الخلايا الجذعية (SCF) stem cell factor

- مستقبلات السيتوكينات مثل IL-4R α ، IL5R، و TSLP-R

- مستقبلات Toll-Like (TLRs) للجزيئات المرتبطة بمسببات الأمراض.

علاوة على ذلك، توجد مستقبلات مثبطة مثل Siglec-8 (الليكتينات الشبيهة بالغلوبيولين المناعي المرتبط

بحمض السيليك - العنصر 8) Sialic acid-binding immunoglobulin-like lectins - element 8

والمعبر عنها بشكل انتقائي على الخلايا البدينة البشرية والحمضات، وبمستويات منخفضة على الخلايا

الأسنة، إضافة إلى مستقبلات CD200R على سطح MCs (34, 35)، حيث ترتفع التعبيرية عن هذه

المستقبلات لدى مرضى CSU ويزداد تفعيلها و بالتالي نزع التحبّب الفوري للـ MCs و بدوره يطلق الوسائط

المختزنة ضمنها، والتي تتضمن العديد من العوامل منها ما يكون إفرازه آني كالهستامين، ECF-A (عامل

الانجذاب الكيميائي الايوزيني للحساسية المفرطة)، السيروتونين، ومنها ما يفرز بشكل تالي كمستقبلات حمض

الأراشيدونيك ومنها اللوكوترينات; LTC4، LTD4، LTE4، والبروستاجلاندين (PGD2) D2، إضافة

إلى عامل تنشيط الصفائح الدموية (PAF). (30, 32, 33)

وتقوم هذه الوسائط بكل أنواعها كالهستامين، الهيبارين، السيروتونين، الكيماز، التريبتاز، عامل نخر ورم

Tumor necrosis factor (TNF- α)، وعامل نمو الأعصاب (NGF) nerve growth factor، إضافة

إلى ما تفرزه MCs المنشّطة من السيتوكينات والعوامل الكيميائية بما في ذلك الإنترلوكينات (ILs) مثل IL-1،

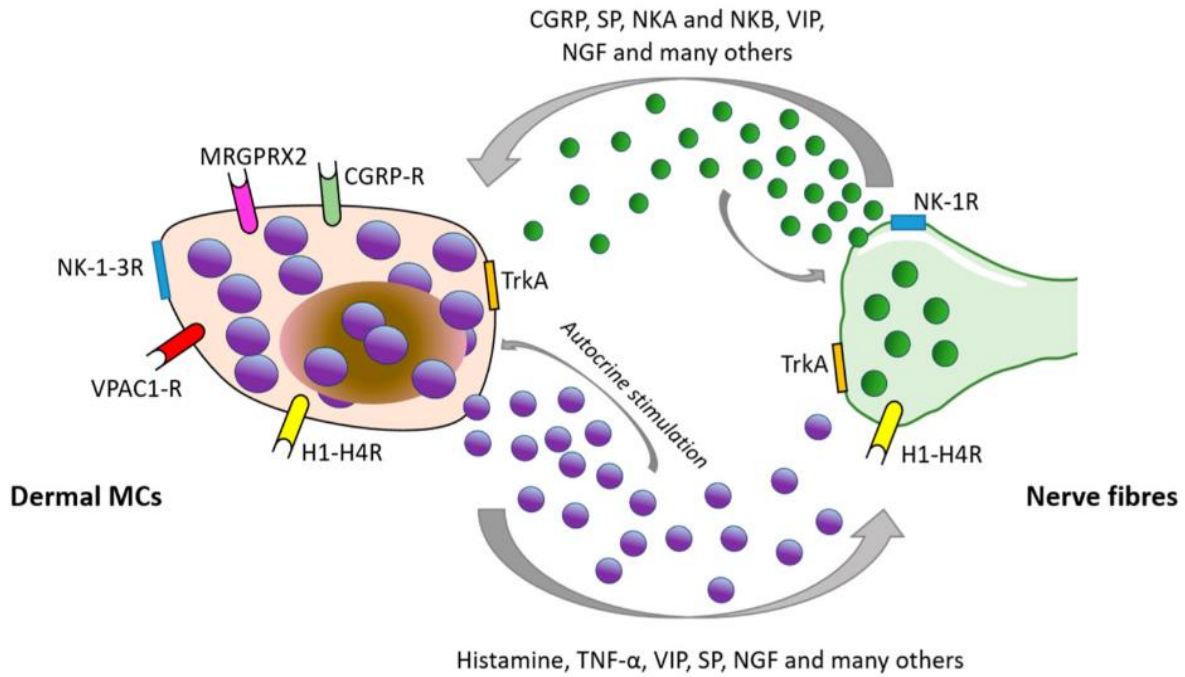
IL-4، IL-5، IL-6، IL-8، IL-10، IL-13، IL-17، IL-31، IL-33، البروتين الالتهابي البلعمي 1-

macrophage inflammatory protein-1 (MIP-1)، عامل تحفيز مستعمرة الخلايا المحببة-البلاعم

granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF)، عامل النمو المحول

فعالية حقن الدم الذاتي في ضبط شدة الشرى المزمن العفوي سريريًا ومخبريًا عند البالغين - دراسة سريرية - آسيا صوان

عامل نمو بطانة الأوعية الدموية (VEGF)، عامل نمو الخلايا الليفية (FGF)، $TNF-\alpha$ ، ويتم أيضًا إطلاق C-C chemokine ligand 2 و CCL2، كل هذه الوسائط تحفز زيادة توسع الأوعية، تنظيم تعبير جزيء الالتصاق، نفاذية الأوعية الدموية الأعلى، وتسرب البلازما، ونتيجة لذلك، تسبب تراكم الخلايا/البروتينات الالتهابية في الجلد المصاب (32). وإن بعض وسائط MCs بما في ذلك المادة P (SP)، NGF، والبيبتيد المعوي الفعال في الأوعية Vasoactive intestinal peptide (VIP) يمكن أن يتفاعلوا مع نهايات الأعصاب الطرفية وينشطوا الأعصاب الحسية. (29)



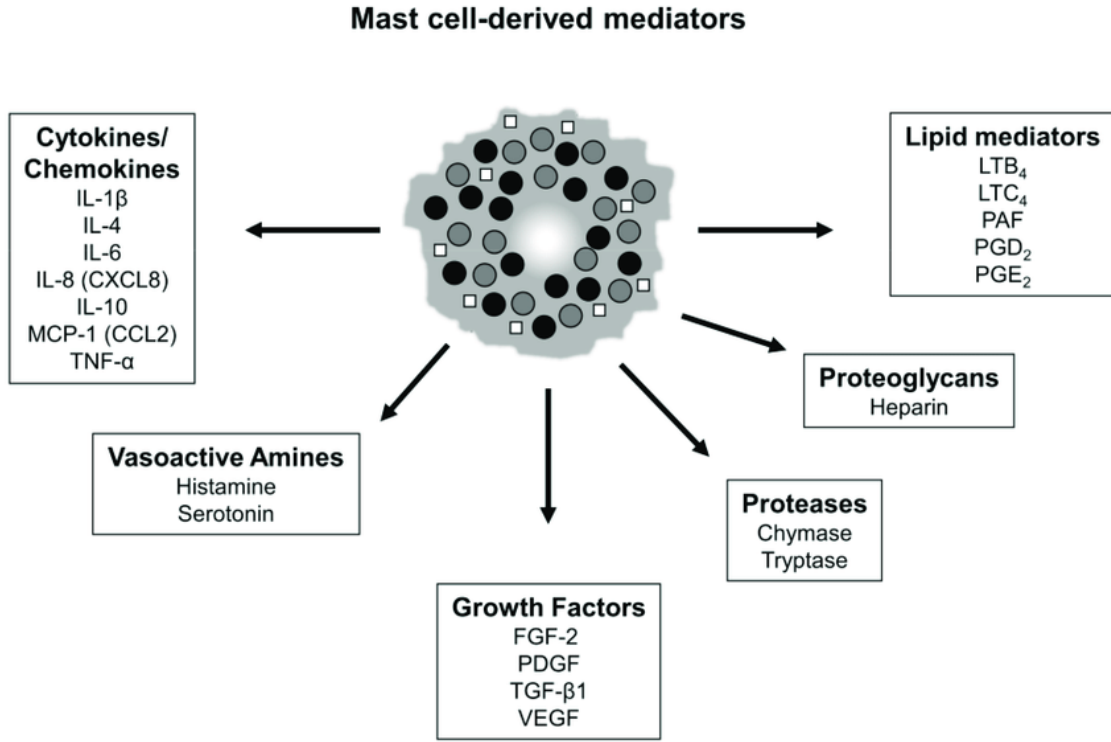
رسم توضيحي (4) تأثير تفعيل مستقبلات الخلايا البدنية على النهايات العصبية. (29)

Symptoms/Pathology	Mediator(s) Potentially Involved *
Systemic Symptoms	
Vascular instability	Histamine, LTC ₄ , LTE ₄ , PGD ₂ , PAF
Edema formation	Histamine, VEGF, LTC ₄ , LTE ₄ , PAF
Tissue remodeling	Cytokines, Proteases (Tryptase, Chymase)
Bleeding tendency	Heparin, Tissue Type Plasminogen Activator
Fever and cachexia	Tumor Necrosis Factor
Eosinophilia, eosinophil infiltration	Cytokines (GM-CSF, IL-5), Chemokines
Lymphocyte infiltration	Cytokines, Chemokines
Neurologic symptoms, fatigue	Cytokines, Histamine
Headache and nausea	Histamine
Skin	
Pruritus	Histamine, Cytokines
Urticaria	Histamine, PAF, PGE ₂ , PGD ₂
Angioedema	Histamine, Bradykinin
Flushing	Histamine
GI-Tract	
Gastric hypersecretion	Histamine
Peptic ulcer disease	Histamine
Cramping, abdominal pain	Histamine, LTC ₄ , PAF
Diarrhea	Histamine
Respiratory System	
Nasal congestion, wheezing	Histamine
Bronchoconstriction	Histamine, PGD ₂ , LTC ₄ , LTD ₄ , PAF, Endothelin
Secretion of mucus	Histamine, Proteases, PGD ₂ , LTC ₄
Pulmonary edema	Histamine, LTC ₄ , PAF

الجدول (2) نتائج تفعيل الخلايا البدينة على العضوية. (36)

فعالية حقن الدم الذاتي في ضبط شدة الشرى المزمن العفوي سريريًا ومخبريًا عند البالغين - دراسة سريرية - آسيا صوان

و يعدّ الهستامين هو الوسيط الرئيسي للخلايا البدينة، الذي من خلال تأثيره على مستقبلات H1 الموجودة على الخلايا البطانية، يؤدي إلى إقلاع عملية تشكيل الانتبارات والوذمة الوعائية، ويتأثيره على مستوى النهايات العصبية الحسية بسبب الحكة، أما نخر جدار الوعاء الدموي، فهو السمة المميزة للتهاب الأوعية الدموية الشروية، وهو لا يحدث في الشرى (18).



رسم توضيحي (5) منتجات الخلايا البدينة المفعلة. (37)

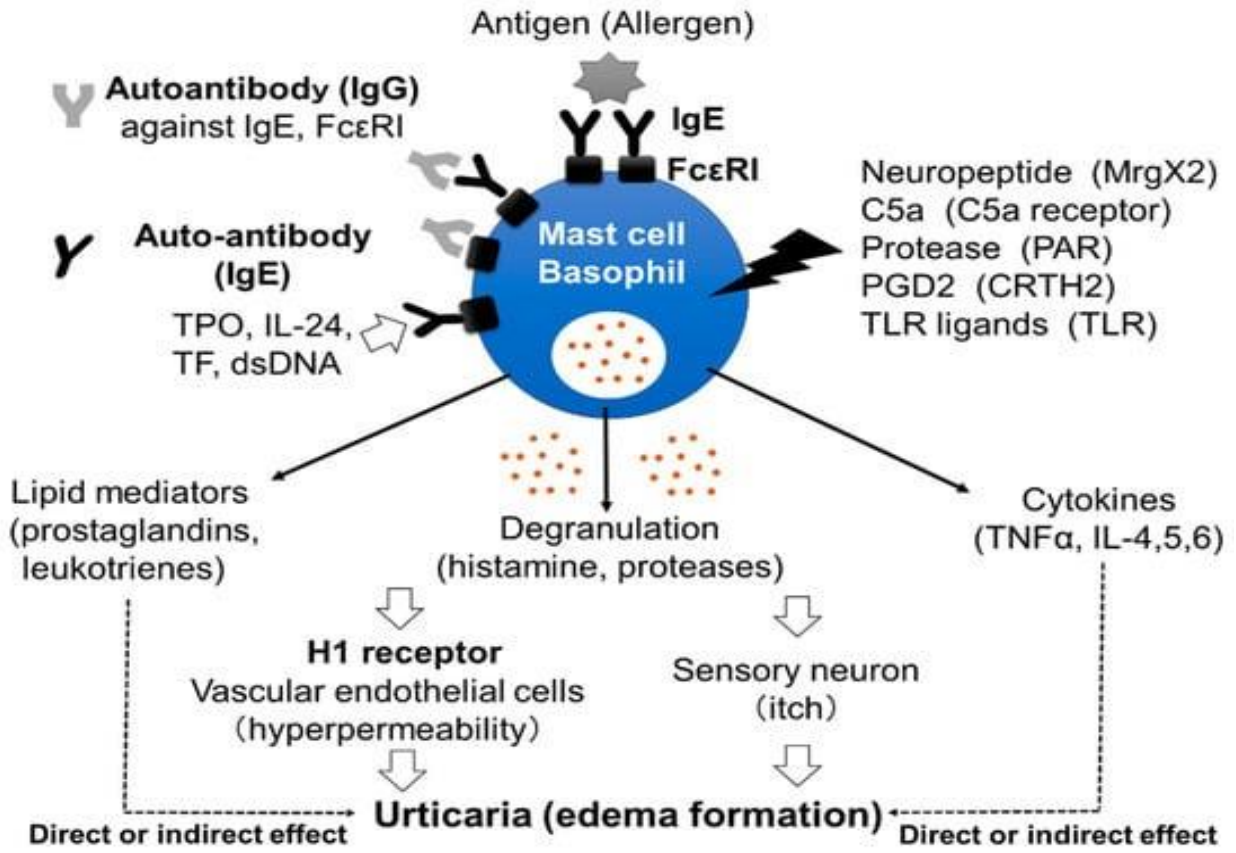
1-5-2 دور الأسسات في الشرى المزمن العفوي:

إن الخلايا الأسسة تمثل أقل من 1% من الخلايا المحببة في الدم المحيطي وهي تشبه الخلايا البدينة ظاهريًا. يحتوي كلا النوعين من الخلايا على حبيبات قاعدية في السيتوبلازما، ومستقبلات IgE عالية الألفة (Fc ϵ RI) على السطح، وتطلقان الهستامين والوسائط الكيميائية الأخرى (38). وتقوم الخلايا الأسسة بإطلاق بعض الوسائط الإضافية ومنها (IFN γ , IL-1 β , IL-3, IL-23, IL-24) (29).

كما يرتبط تعداد الخلايا الأسسة في الدم لدى المرضى الذين يعانون من الشرى المزمن عكسيًا مع شدة الشرى، بحيث يقل التعداد في حالات الهجمة، وترتبط قلة الأسسات في حد ذاتها بضعف الاستجابة لبعض العلاجات

فعالية حقن الدم الذاتي في ضبط شدة الشرى المزمن العفوي سريريًا ومخبريًا عند البالغين - دراسة سريرية - آسيا صوان

الدوائية كأوماليزوماب، و بالتالي فإن نقص الاسسات basopenia يعتبر كعلامة على شدة المرض، كما تم اكتشاف ارتشاح للأسسات في آفات الجلد الشروية، مما يشير إلى احتمال هجرة هذه الخلايا إلى الجلد وفي المقابل، تبقى الخلايا الأسسة غير النشطة في مجرى الدم. (34, 38). وقد كشف تحليل الكيمياء المناعية للانتبارات الشروية أن وجود هذه الجزيئات يبلغ ذروته في 30 دقيقة، ثم يبدأ في الانخفاض، مما يشير إلى أن آليات التجنيد هذه قد تجتذب الخلايا الأسسة في وقت مبكر من التفاعل (38).



رسم توضيحي (6) تفعيل الخلايا البدينة و الأسسة في الآفات الشروية (39)

1-5-3 دور الحمضات في الشرى المزمن العفوي:

يحدث في الشرى تنشيط الحمضات من خلال الأضداد الذاتية IgG التي ترتبط بمستقبلات IgE منخفضة الألفة الغشائية (FcεRII: CD23)، مسبباً إطلاقها للبروتين الأساسي الرئيسي (MBP) Major Basic Protein، والذي يحدث في حوالي 65% من المرضى الذين يعانون من CSU، إضافة إلى بيروكسيداز الايوزينيات

فعالية حقن الدم الذاتي في ضبط شدة الشرى المزمن العفوي سريريًا ومخبريًا عند البالغين - دراسة سريرية - آسيا صوان

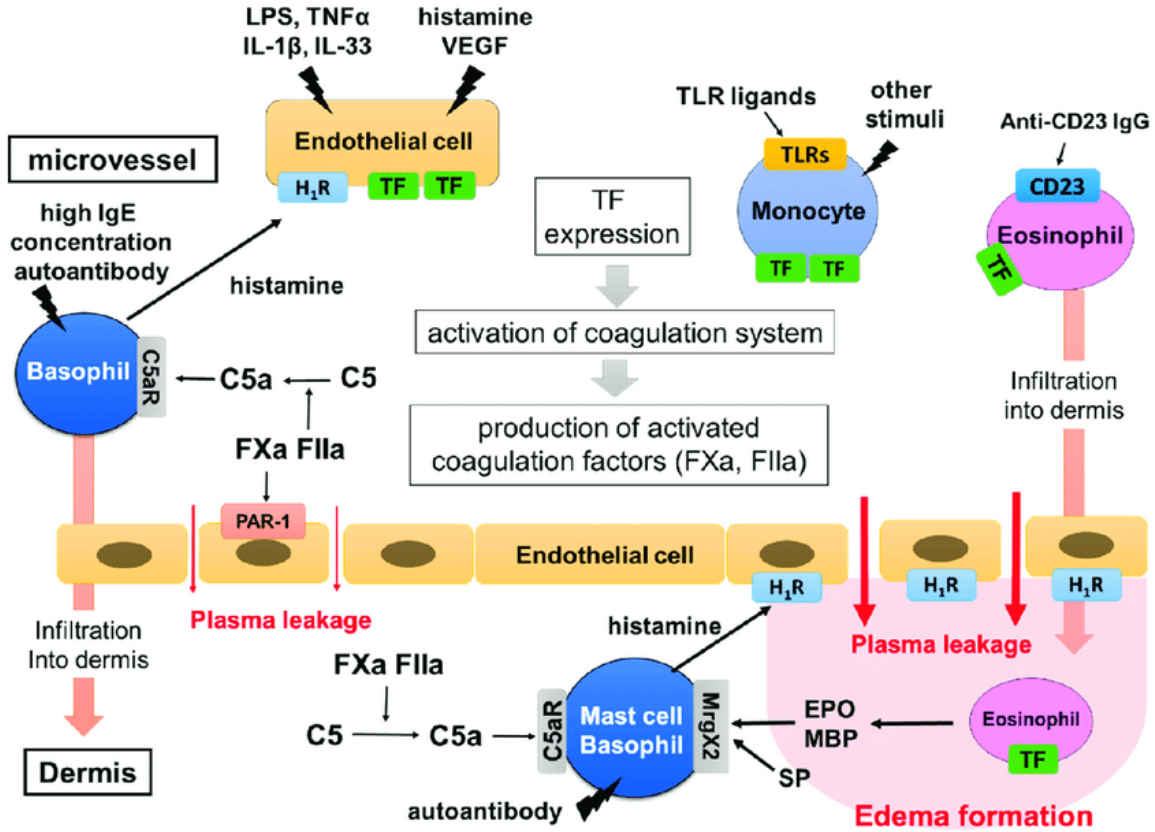
وتحرض هذه الوسائط بدورها إطلاق الهستامين من الخلايا البدينة عبر Eosinophil peroxidase (EPO)، وتفعيل مستقبلات (MRGPRX2) (33, 39)

كما تعد الحمضات مصدرًا رئيسيًا لعامل نمو بطانة الأوعية الدموية Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)، وهو المادة الأكثر نشاطًا في توسيع الأوعية الدموية والتي يتم التعبير عنها أيضًا بشكل مفرط لدى مرضى CSU (40).

1-5-4 دور شلال التخثر في الشرى المزمن العفوي:

تم اقتراح دور مهم لنظام التخثر الخارجي الناجم عن العامل النسيجي Tissue factor TF وعوامل التخثر المنشطة في التسبب في CSU، وقد اقترحت بعض التقارير تحسنًا في CSU عند العلاج بالهيبارين، وهو منشط لمضاد الثرومبين، والذي يثبط نشاط الثرومبين (FIIa). تم أيضًا اقتراح أن يكون الوارفارين، الذي يثبط إنتاج عوامل التخثر، مثل FVII و FX و FIX و FII، فعالًا لـ CSU. تشير هذه النتائج إلى أن تنشيط سلسلة التخثر الخارجية والعوامل المنشطة لاحقًا يلعب دورًا مهمًا كمحفز لـ CSU (39).

كما يلاحظ زيادة فعالية العديد من عوامل التخثر (على سبيل المثال، FVIIa و FXa و FIIa) والتي بدورها قادرة على تنشيط الخلايا البدينة عبر مستقبلات المنشطة بالأنزيم البروتيني Protease Activated Receptors، ويشترك C5a الناتج عن المسار المعتمد على الثرومبين Thrombin-Dependent Pathway في تحلل الخلايا البدينة عبر C5aR. و من الجدير بالذكر أن شدة تفعيل سلسلة التخثر توازي نشاط المرض، بحيث يتوقف التفعيل فجأة وبشكل كبير بمجرد زوال المرض (40, 41).

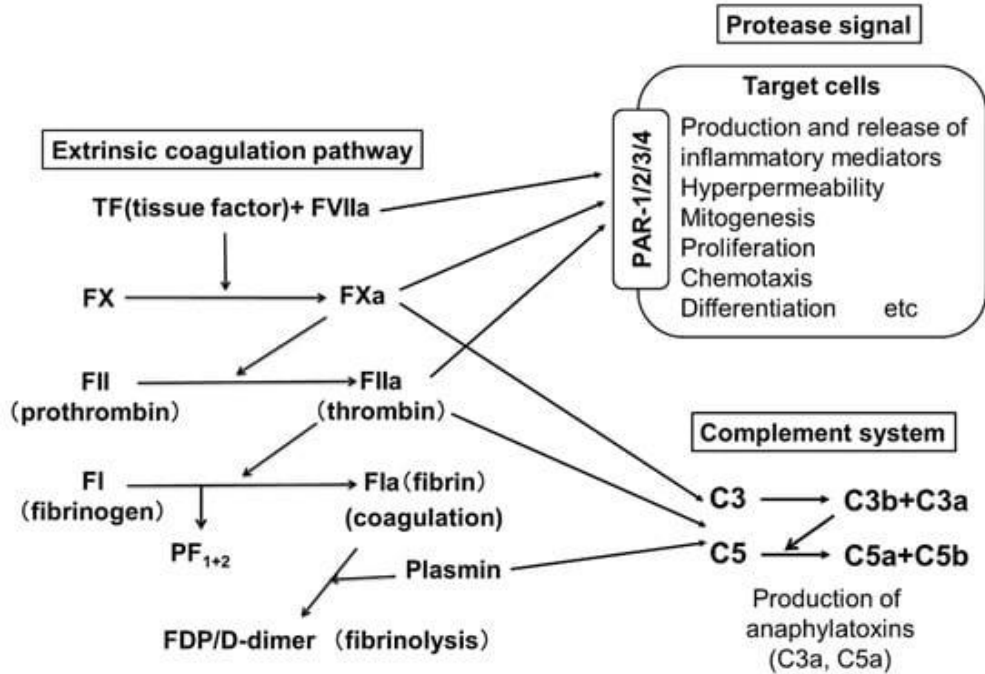


رسم توضيحي (7) تفعيل الخلايا البدينة عبر عوامل التخثر (39)

كما تم اقتراح الارتباط مع سلسلة التخثر بناءً على ملاحظات مؤشرات التخثر المتزايدة مثل مستويات D-dimer في المصل، حيث يحدث تنشيط سلسلة التخثر بشكل ثانوي للحالة ما قبل الالتهابية لدى مرضى CSU (41)، ويمثل D-dimer منتج لتحلل الفيبرين، مما يعكس تنشيط سلسلة التخثر وتوليد الثرومبين، ومع ذلك، فإن نوعية وحساسية D-dimer ليست عالية، ويتم استخدامه بشكل أساسي سريريًا لاستبعاد بعض أمراض التخثر، أما في الشرى فقد تكون مستويات D-dimer أكثر تشخيصًا للشرى الحاد AU (42).

5-5-1 دور البروتين المنشط بالبروتياز (PAR) Protease-Activated Protein:

تُعرف المستقبلات المنشطة بالبروتياز (PARs) بأنها فصيلة فرعية من المستقبلات المقترنة بالبروتين G والتي يتم تنشيطها عن طريق انقسام مجالها خارج الخلية بواسطة بروتياز سيرين محدد، مثل التربسين والتريبتاز والأشكال النشطة لعوامل التخثر، وهناك أربع عائلات PAR في الثدييات (PAR-1/2/3/4)، ويتم التعبير عن PARs على أسطح عدة أنواع من الخلايا، مثل الصفائح الدموية، الخلايا البطانية، وحيادات الخلايا البدنية والخلايا العصبية، حيث ينشط FVIIa الخلايا المستهدفة عبر PAR-2، بينما ينشط FXa و FIIa كل من (PAR-1,2,3) و (PAR-1,3,4) على التوالي. وقد أشارت تقارير الدراسات إلى أن منبهات PAR-2، مثل التربسين، تنشط الخلايا البدنية البشرية، والذي يتم التعبير عنه على سطح الخلايا البدنية البشرية في الآفات الشروية دون الجلد السليم. (39)



المخطط الترسيمي (2) مسار التخثر الخارجي وتفعيل PARs عن طريق الشكل النشط لعوامل التخثر (39)

1-5-6 دور الخلايا البطانية الوعائية:

من أجل تكوين الوذمة والاحمرار، والتي يتم التعرف عليها سريريًا على أنها شرى، يعد تسرب البلازما من الأوعية الدقيقة في الجلد إلى الأدمة خطوة حاسمة، وبشكل عام، يعتبر الهستامين المنطلق من خلايا الجلد البدينة و/أو أسسات الدم المحيطة هو السبب الرئيسي لتسرب البلازما من الأوعية الدقيقة للجلد، ومن المعروف أيضًا أن عامل نمو بطانة الأوعية الدموية (VEGF) والبراديكينين و/أو عامل تنشيط الصفائح الدموية (PAF) يحفز كل منهم تسرب البلازما من خلال تكوين فجوة بين الخلايا البطانية الوعائية عبر مستقبلات محددة مقابلة، وتكون هذه العملية في بداية حدثية الشرى، كما تستجيب هذه الخلايا البطانية لمحفزات أخرى مثل عديد السكاريد الدهني Lipopolysaccharide (LPS)، TNF- α ، IL-33 و IL-1 β ، كما توجد مستقبلات أخرى على سطح هذه الخلايا البطانية الوعائية (HMVECs) human dermal microvascular endothelial cells و تسمى HIR، تستجيب لكميات إضافية من الهستامين لكنها تؤدي إلى تكوين وذمة قوية وطويلة الأمد، أي تكون بعض المستقبلات مستجيبة للتحريض بشكل آني و فوري بينما تضمن مستقبلات أخرى ديمومة التسرب الوعائي وكلا النوعين يثار بالوسيط نفسه وهو الهستامين بشكل أساسي. (39)

1-5-7 دور المتممة:

يتم تصنيف سلسلة نظام المتممة إلى ثلاثة مسارات رئيسية: المسار الكلاسيكي، المسار البديل، ومسار الليكتين. يبدأ المسار الكلاسيكي عن طريق تنشيط بروتين C1 المرتبط بالمركب المناعي للجلوبولين المناعي، في حين تبدأ السلسلة البديلة بتنشيط C3، وتقسيمه إلى C3a و C3b، الذي يعزز الالتهاب. يقوم C3b بعد ذلك بتقسيم C5 إلى C5a و C5b، الذي ينشط البلاعم والعدلات والخلايا الأسسة وأيضًا خلايا الجلد البدينة التي تعبر عن C5aRs، كما يسبب C5a إطلاق الهستامين من الخلايا البدينة للجلد ومن أسسات الدم المحيطة عبر C5aR بشكل مباشر دون الحاجة لارتباط أضداد IgE مع مستقبلاتها، ودون تحريض مستضد خارجي. والجدير بالذكر أن C5aR يتم التعبير عنها على أسطح الخلايا البدينة في الجلد، ولكن ليس في الأنواع الأخرى من الخلايا البدينة. (39)

1-5-8 دور عامل تنشيط الصفائح الدموية:

يتم إطلاق عامل تنشيط الصفائح الدموية (PAF) بواسطة الخلايا البدينة والحمضات والخلايا البطانية والصفائح الدموية في بيئة التهابية ويشارك في التفاعلات الالتهابية عن طريق زيادة نفاذية الأوعية الدموية وتعزيز التصاق خلايا الدم البيضاء. وهو مهم في أمراض الحساسية مثل الربو والشرى. ويكون تركيز PAF في تفاعلات الحساسية الشديدة أعلى بكثير منه في الأشخاص الأصحاء، وتتناسب مستوياته المصلية بشكل مباشر مع شدة تفاعلات الحساسية الجهازية (42, 43).

1-5-9 دور الخلايا التائية:

تم اكتشاف تكاثر الخلايا التائية CD4(+) في الدم والتي تستهدف $Fc\epsilon R1\alpha$ في 27% من الأشخاص المصابين ب CSU و 0% من الأصحاء، كما تم الكشف عن استجابات $IFN-\gamma$ $Fc\epsilon R1\alpha$ ↓ في 53% واستجابات IL-5 أو IL-13 في أقلية من الأشخاص الذين يعانون من CSU. و تم اكتشاف الأجسام المضادة الذاتية $Fc\epsilon R1\alpha$ في المصل في 43% من الأشخاص الذين لديهم CSU و 0% من الأصحاء (44).

ويلاحظ في سياق الشرى اختلال التوازن في خلايا Th17 المسببة للالتهابات وخلايا Tregs المسؤولة بشكل عام عن قمع الاستجابة المناعية الذاتية. حيث كشفت خزعات الجلد عن وجود تعبير أعلى عن IL-4، IL-5، IL-25، IL-33، والمفوبويتين اللحمي الغدي الصعترى thymic stromal lymphopoietin (TSLP) في الانتثار الشروي، وهذه السيتوكينات يمكنها تعزيز الاستجابة المرتبطة ب Th2 بالإضافة إلى تضخيم الالتهاب المزمن وتولد الأوعية، من ناحية أخرى، تم اكتشاف تعبير مرتفع عن الإنترفيرون $(IFN-\gamma)$ في الجلد المصاب، مما يشير إلى استقطاب غير متوازن لكل من Th1 و Th2، حيث يحدث في CSU تفعيل للخلايا للمفاوية التائية Th2 بنسبة أعلى، و Th1 و Th17 بدرجة أقل (29).

فعالية حقن الدم الذاتي في ضبط شدة الشرى المزمن العفوي سريريًا ومخبريًا عند البالغين - دراسة سريرية - آسيا صوان

كما تبين ارتفاع تركيز IL-6 المسمى عامل تمايز الخلايا البائية والعامل المرتبط ب Th2، و هو يُفرز بشكل رئيسي بواسطة الخلايا البدينة والخلايا التائية، ويشارك في الالتهاب، وتكون الدم، وتنظيم المناعة، و يشارك في العديد من الأمراض بما في ذلك أمراض المناعة الذاتية، وكثرة الخلايا البدينة و هو يرتبط بنشاط المرض، حيث أن المرضى الذين لديهم مستويات مرتفعة من IL-6 في المصل ليسوا مثاليين لمضادات الهيستامين(42).

و يكون للمناعة الذاتية دور ملحوظ أيضا في حدثية الشرى، تم اقتراحه لأول مرة في عام 1962(45)، فبشكل عام، ما يقرب من 30% من مرضى CSU يعانون من اضطراب مناعة ذاتية واحد على الأقل، في حين أن 2% قد يعانون من اثنين أو أكثر من اضطرابات المناعة الذاتية، مع ظهور مرض هاشيموتو والبهاق بشكل متكرر كأمراض مصاحبة، كما تم رصد أمراض الغدة الدرقية باعتبارها أمراض المناعة الذاتية الأكثر انتشارًا في ما يصل إلى 50% لدى مرضى CSU، و تتدرج الأمراض الأخرى مثل البهاق (معدل الانتشار < 3%)، وفقر الدم الخبيث (< 5%)، والتهاب المفاصل الرثياني (< 1%)، والصدفية (< 1%)، وأمراض السبيل الهضمي المناعية الذاتية (< 1%)، ومرض السكري المعتمد على الأنسولين(34, 46).

1-6- لمحة عن الهيستامين كوسيط التهابي:

الهيستامين هو أحد أقدم وسطاء الحساسية الذين تم تحديدهم في عام 1932، وهو موجود في جميع أنسجة الجسم، مع تركيز أعلى في الرئتين، والخلايا الأسنة، والخلايا البدينة. وهو أيضًا عامل فعال في الأوعية الدموية من خلال تأثيراته على العضلات الملساء القصبية والأعصاب المسببة للحكة، وهو ينظم مجموعة متنوعة من الوظائف الفسيولوجية من خلال لعب دور رئيسي في الاستجابة الالتهابية للجسم، وله دور حيوي في الآليات المرضية المختلفة للأمراض الالتهابية، ويمكن للخلايا الأسنة والخلايا البدينة فقط إنتاج وتخزين كميات كبيرة منه في حبيباتها، ويتم تقويضه بواسطة انزيمين(47):

فعالية حقن الدم الذاتي في ضبط شدة الشرى المزمن العفوي سريريًا ومخبريًا عند البالغين - دراسة سريرية - آسيا صوان

1. الهيستامين-ن-ميثيل ترانسفيراز histamine-N-methyltransferase : وهو مسؤول عن تقويض (50 to 80%)، ويوجد في الخلايا الظهارية للمجرى الهوائي وفي الجهاز العصبي المركزي، والعضلات الملساء المعوية، والغشاء المخاطي للأمعاء الدقيقة، والكبد، والكليتين.
2. أكسيداز ديامين diamine oxidase (15 to 30%) : ويوجد في الغشاء المخاطي للأمعاء الدقيقة والكبد والكلية والحمضات والمشيمة والجلد، ويفرز 2 to 3% من الهيستامين كما هو دون تقويض.

ويتم تأثير الهيستامين في العضوية من خلال أربعة أنواع من المستقبلات: H1، H2، H3، وH4(47):

- تنتشر مستقبلات H1 في جميع أنحاء الجسم، بما في ذلك الخلايا العصبية وخلايا العضلات الملساء في الشعب الهوائية والأوعية الدموية، ويؤدي تنشيطها إلى تفاعلات حساسية/تأقية.
- وتوجد مستقبلات H2 في الغالب في الخلايا الجدارية في الغشاء المخاطي للمعدة، وخلايا العضلات الملساء، والقلب.
- بينما توجد مستقبلات H3 في الغالب في الخلايا العصبية الهيستامينية.
- وتوجد مستقبلات H4 في نخاع العظم والخلايا المكونة للدم المحيطة، وتلعب دورًا في التمايز بين الخلايا النقية.

تتأثر مستويات الهيستامين بإطلاق الخلايا البدينة وامتصاص الجهاز الهضمي وكفاءة التقويض، ويؤدي تراكمه إلى تطور داء عدم تحمل الهيستامين(48)، الذي يشتمل عدة اعراض جهازية بما في ذلك الأكزيما، والتورد، والشرى، بالإضافة إلى أعراض الجهاز الهضمي مثل آلام البطن والتغيرات في حركات الأمعاء. إضافة إلى الأعراض المرتبطة بنظام القلب والأوعية الدموية كانهخفاض ضغط الدم وعدم انتظام ضربات القلب، ويعتمد تشخيصه على كل من المعطيات السريرية مع قياس المستويات المصلية من أنزيم enzyme diamine

DAO oxidase بحيث تكون أقل من 3 وحدة / مل معاً.(49)

1-7- أنواع الشرى المزمن العفوي:

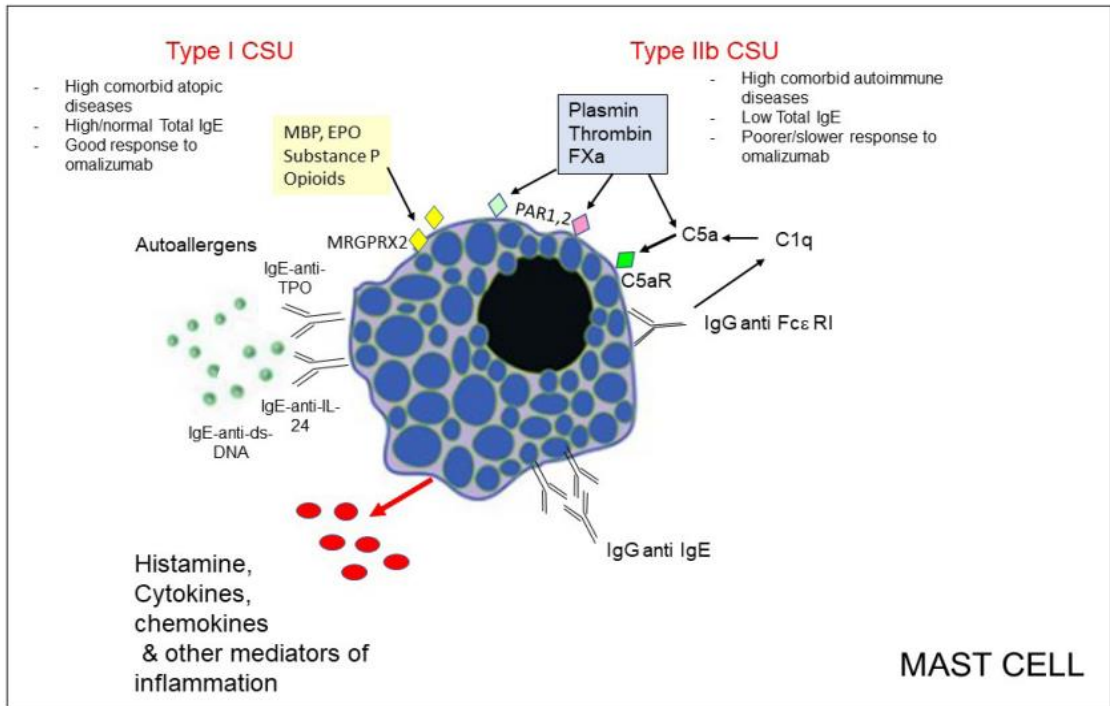
إنَّ تفعيل الخلايا البدنية والخلايا الأخرى في CSU يحدث لأسباب مختلفة ومن خلال آليات مختلفة، يمكن تجميعها بشكل رئيسي في نوعين فرعيين، نمط مناعي تتوسطه الأضداد autoreactive، ونمط مجهول السبب idiopathic، وينطوي النمط المناعي على أنواع مختلفة من الأجسام المضادة الذاتية ضمن نمطين، وتم تسمية هذين النمطين الفرعيين على أساس تصنيف ردود فعل فرط الحساسية ل (جيل وكومبس Gell & Coombs) إلى (29):

1. الشرى المزمن العفوي التالي لفرط الحساسية النمط الأول Type I Hypersensitivity، كما يسمى

أيضًا نمط الحساسية الذاتية Autoallergic CSU، ويرمز له ب UCEaiTI.

2. الشرى المزمن العفوي التالي لفرط الحساسية من النوع الثاني Type II Hypersensitivity، كما يسمى

أيضًا نمط المناعة الذاتية Autoimmunity CSU، ويرمز له ب UCEaiTIib

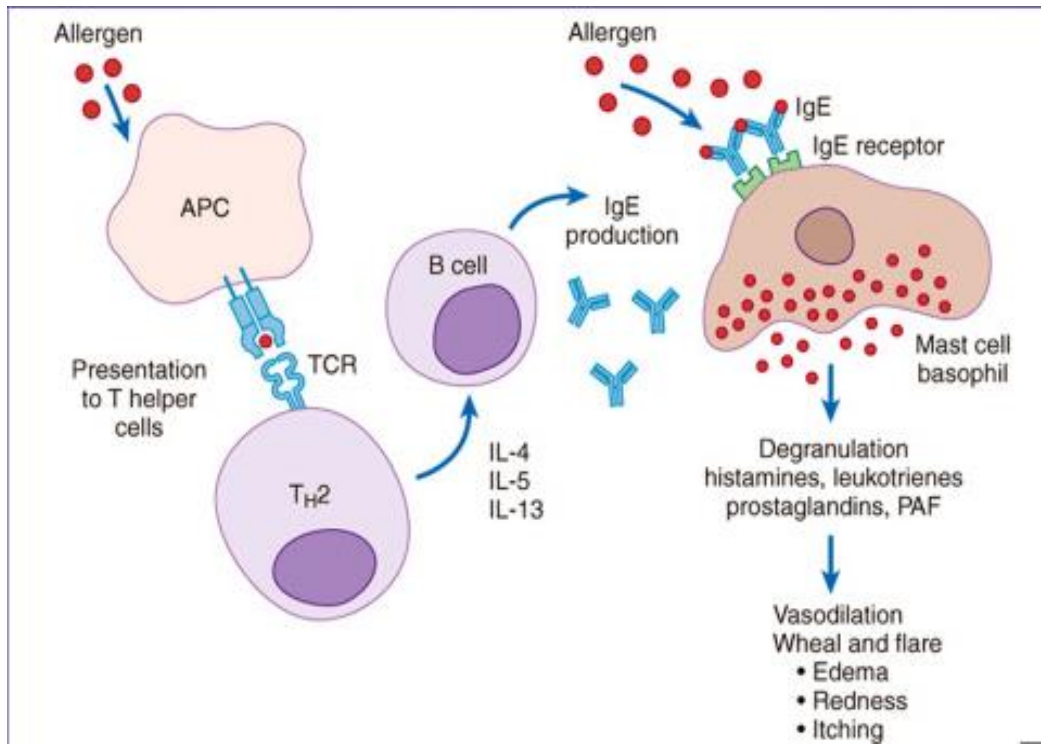


رسم توضيحي (8) نمطي الشرى المزمن العفوي المناعي: الحساسية الذاتية و المناعة الذاتية.(40)

1-7-1 CSU فرط الحساسية النمط الأول UCEaIT:

يُطلق على تفاعل فرط الحساسية من النوع الأول اسم رد فعل فرط الحساسية التحسسي أو الفوري. يكون رد الفعل هذا سريعًا دائمًا، ويحدث خلال دقائق من التعرض للمستضد، ودائمًا ينطوي على تحلل الخلايا الأُسنة أو الخلايا البدينة بوساطة IgE. تُعرف تفاعلات النوع الأول أيضًا بتفاعلات فرط الحساسية بوساطة IgE المسؤول عن إثارة الخلايا البدينة وتوفير التعرف على المستضد من أجل تفاعلات فرط الحساسية الفورية، يرجع الفارق الزمني القصير بين التعرض للمستضد وظهور الأعراض السريرية إلى وجود وسطاء مُشكّلين مسبقًا في الخلايا البدينة، وبالتالي، فإن الوقت المستغرق لبدء هذه التفاعلات هو الحد الأدنى، وظهور الأعراض يبدو فوراً (34).

(50).



رسم توضيحي (9) النوع الأول للشرى المزمن العفوي المناعي نمط الحساسية الذاتية.

فعالية حقن الدم الذاتي في ضبط شدة الشرى المزمن العفوي سريريًا ومخبريًا عند البالغين - دراسة سريرية - آسيا صوان

و على العكس من النوع الأول الكلاسيكي من فرط الحساسية ، والذي يتضمن مسببات حساسية خارجية-
موجها ضد المستضدات الذاتية (وتسمى أيضًا مسببات الحساسية الذاتية)(18)، فإنه في نمط الحساسية الذاتية
المسبب للشرى العفوي المزمن تكون الأجسام المضادة IgE موجهة ضد العديد من المستضدات الذاتية، أي
مسببات الحساسية تكون داخلية المنشأ. وتبين لدى ما يصل إلى ثلثي المرضى، وجود على سبيل المثال لا
الحصر(51):

- بيروكسيداز الغدة الدرقية thyroperoxidase (TPO): حيث لوحظت في 50% من حالات CSU،
مع زيادة خطر ظهور أجسام مضادة لـ TPO في مرضى CSU بمقدار 5 إلى 7 أضعاف مقارنة
بالضوابط(34)

- بيروكسيداز الحمضات eosinophil peroxidase (EPO)
- عامل الأنسجة أو الثرومبولاستين Thromboplastin أو العامل الثالث (Factor III) .
- البروتين الكاتيوني للحمضات Eosinophil cationic protein (ECP)
- FcεRI high-affinity IgE receptor مستقبلات IgE عالية الألفة
- interleukin-24 (IL24) .

حيث أظهرت الدراسات التي أجريت على أضداد IL-24 IgE وأضداد TPO IgE القدرة على تنشيط الخلايا
البدنية و/أو الخلايا الأسة في المختبر.

1-7-2 CSU فرط الحساسية من النوع الثاني UCEaiTIIb:

يتميز النوع IIb من أمراض المناعة الذاتية CSU بتوجيه الأجسام المضادة IgG، وبدرجة أقل الأجسام المضادة
IgM و IgA، ضد بعض المستضدات وأهمها:

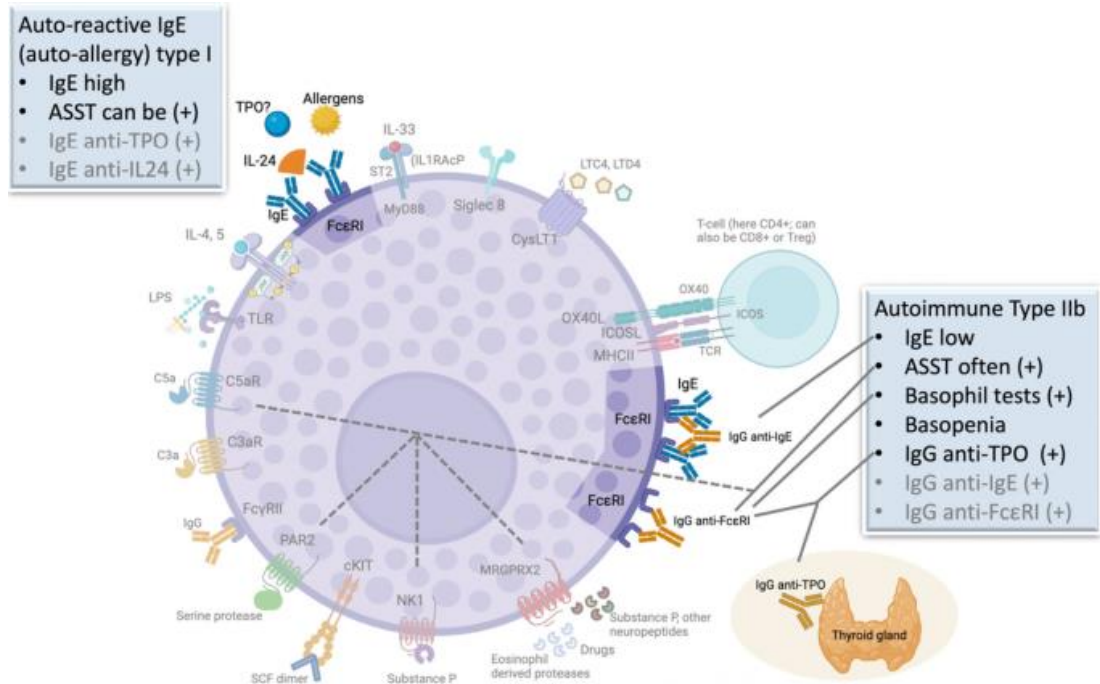
- (IgG-anti - FcεRI) الأجسام المضادة IgG النشطة وظيفيًا التي تم توجيهها ضد مستقبلات IgE
عالية الألفة (FcεRI) في نسبة كبيرة من المرضى والقادرة بدورها على تنشيط الخلايا البدنية عالية

فعالية حقن الدّم الذاتى في ضبط شدة الشرى المزمن العفوي سريريًا ومخبريًا عند البالغين - دراسة سريرية - آسيا صوان

الالفة، و قد لوحظت إيجابية IgG ل FcεRIα في 24.8% من مرضى CSU وكانت أكثر تكرارًا بشكل ملحوظ في المرضى إيجابى ASST مقارنة بالمرضى سلبى ASST بنسبة 32.8% مقابل 16.4%. (52, 53)

• الأجسام المضادة IgG النشطة وظيفيًا التي تم توجيهها ضد IgE المرتبط بغشاء الخلايا البدنية في أقلية من الحالات. (27)

ويؤدي ذلك إلى تنشيط الخلايا البدنية MCs، ويمكن التعرف على وجود الأجسام المضادة المنشطة MC عن طريق اختبار المصل الذاتى الجلدي (ASST)، واختبارات الخلايا الأُسنة Basophil Tests (BTs) والمقايسة المناعية. ويتميز هذا النمط بارتفاع شدة المرض، وأمراض المناعة الذاتية المصاحبة، ومستويات منخفضة من إجمالي IgE، ومستويات مرتفعة من بيروكسيداز IgG المضاد للغدة الدرقية، وقلّة الايوزينيات، وضعف الاستجابة لمضادات الهيستامين والأوماليزوماب، والاستجابة الجيدة للسيكلوسبورين. هناك علاجات مستهدفة جديدة ل CSU قيد التطوير مثل ligelizumab، وهو مضاد IgE، و remibrutinib و fenebrutinib، ومثبطات Bruton's tyrosine kinase، و dupilumab، وهو مضاد ل IL-4Rα. (34, 40, 54)



رسم توضيحي (10) نمطي الشرى العفوي المزمن تبعاً لأنماط فرط الحساسية. (55)

فعالية حقن الدم الذاتي في ضبط شدة الشرى المزمن العفوي سريريًا ومخبريًا عند البالغين - دراسة سريرية - آسيا صوان

و من المثير للاهتمام احتمال ترافق كلا النمطين معاً، فهناك أدلة متزايدة على أن آليتي المناعة المكتشفتين لدى

مرضى CSU لا يستبعد أحدهما الآخر (56)، وقد أظهرت العديد من الدراسات التعايش بين IgG و IgE

الأجسام المضادة الذاتية الموجهة ضد نفس الأهداف حيث يكون لهما فعلاً تأزرياً (56).

ولا يعتمد تفسير حدوث الشرى على هذين التصنيفين العريضين فحسب، حيث أن هناك أدلة على أن الآليات

التي تؤدي إلى إطلاق الهستامين في CSU، عدا عن الأجسام المضادة الذاتية، موجودة ونشطة. ففي إحدى

الدراسات، تمكنت الأمصال المأخوذة من مرضى CSU من إزالة تحبب الخلايا البدينة HMC-1، وهو نمط

من الخلايا البدينة لا يملك مستقبل IgE عالي الألفة، وكذلك LAD-2 (نمط من الخلايا البدينة يُظهر مستقبل

FCεRI) بغض النظر عن نتيجة الاختبار المصلي الذاتي الجلدي إيجابي أو سلبي (56)

كما يتم إنتاج المادة P بواسطة مجموعة متنوعة من الخلايا الالتهابية وتشارك في إطلاق الهستامين

والسيروتونين من الخلايا البدينة و التي بدوره يفسر التأثير و التأثير بين الجهاز المناعي و الجهاز العصبي

المركزي و يربط بين مرض الشرى المزمن و بين الاضطرابات النفسية (34).

1-8- دور الوراثة في الشرى المزمن العفوي:

تم تأكيد الخلفية الوراثية لـ CSU حيث لوحظ وجود بدائل في التعبير الجيني HLA-DR4 و HLA-DQ8 لديهم

(29). وقد وجدت دراسة عن العلاقة بين الشرى المزمن المناعي الذاتي و الآليات موقعين مرتبطين بشكل كبير

بمخاطر CSU، حيث ترتبط هذه الجينات بزيادة التعبيرية عن Inositol 1,4,5-trisphosphate 29

kinase B (ITPKB) في الدم، و هو جزء من عائلة الكينازات التي تفسر الإينوزيتول (1,4,5) و تشارك في

إشارات الكالسيوم عبر عملية تسمى إدخال الكالسيوم و يشارك في الإشارات العصبية ووظيفة الخلايا المناعية،

بما في ذلك الخلايا البدينة وتحلل الخلايا الأُسنة و إطلاق بعض الوسطاء (مثل الهستامين)، تسلط هذه

المعلومات الضوء على مسببات أخرى لـ CSU و قد تسفر عن رؤى حول علاجات جديدة. (42, 57, 58).

1-9- اختبار حقن المصل الذاتي في الجلد ASST Autologous Serum Skin Test

وأهميته:

وهو اختبار يجرى في الجسم الحي In vivo testing لتشخيص الشرى المناعي الذاتي، وقد تم وصفه لأول مرة

1988 (59) ثم تم تمييزه و توصيفه بدقة لاحقاً (60)، ويوفر اختبار المصل الذاتي الجلدي (ASST) إمكانية

التمييز بين الشرى المزمن العفوي المناعي الذاتي (إيجابية ASST)، والتي تعرف أيضاً بالنوع IIb ضمن

تصنيف (Gell & Coombs) أو غير المناعي الذاتي (ASST سلبية)، وهو أمر يصعب الحصول عليه من

التاريخ والفحص السريري لدى هؤلاء المرضى. (61)

ويتوقع أن يكون لدى المرضى إيجابي ASST مسار مرض أكثر شدة و أطول أمداً، أي درجة أعلى لنشاط

الشرى (UAS)، مع نوبات متكررة، وقد تم ربطهم ب HLADR4، وأمراض المناعة الذاتية الأخرى، مع قابلية أقل

للاستجابة على مضادات الهيستامين H1، ودرجات أقل في استبيانات جودة الحياة مع زيادة احتمال الودمة

الوعائية المصاحبة (62). و تشير الدراسات أن انتشار إيجابية ASST تكون بنسبة 27-61% من حالات

CSU. (16)

يعمل ASST كأداة فحص سريري فعالة وأصبح الطريقة المعمول بها للكشف عن الأجسام المضادة الذاتية

الوظيفية المنتشرة في المرضى الذين يعانون من CU، وهو قليل الرض، غير مكلف وقابل للتنفيذ بسهولة،

ويمكن الحصول على النتائج في غضون 30 دقيقة. (63).

و تبلغ حساسية الاختبار 65 - 81 % والنوعية 71 - 78 % (64)، وكان هناك إيجابية كاذبة منخفضة تشاهد

في بعض الحالات كوجود أضداد لجرثومة الملثوية البوابية، أو الذين لديهم عدم تحمل لمضادات الالتهاب غير

الستيروئيدية (65, 66).

1-9-1 تقنية اختبار ASST:

يجرى اختبار ASST باستخدام سرنج سعة 0.5-1 مل ورأس إبرة 27 × 12.7 g ملم أو أدق باستخدام 0.05 مل (50 ميكرو لتر) من المصل الطازج (والذي يحضر بسحب 2 سم. من الدم الوريدي للمرضى في أنبوب جاف دون مانع تخثر plain (red top) vacutainer ، وبعد تركه 10د. والسماح له بالتجلط في درجة حرارة الغرفة، يتم فصل المصل عن طريق تنقيط الدم في جهاز الطرد المركزي لمدة 10 دقائق بسرعة 2000 دورة في الدقيقة. (67, 68)



صورة (4) الأدوات اللازمة لإجراء اختبار ASST (69)

ويتم الحقن السطحي داخل الأدمة عن طريق إدخال حافة الإبرة إلى الأعلى بهدف رفع حطاطة واضحة داخل الأدمة الحليمية، وفي حال كان الاختبار غير محسوس فهو يدل أنه عميق جدًا ويجب تكراره. الحطاطة النموذجية الناتجة عن إدخال 50 ميكرو لتر من السائل يبلغ عرضها 6-7 مم ولكن قد لا يكون من السهل إنتاجها في الجلد المسن أو الضموري. (67)

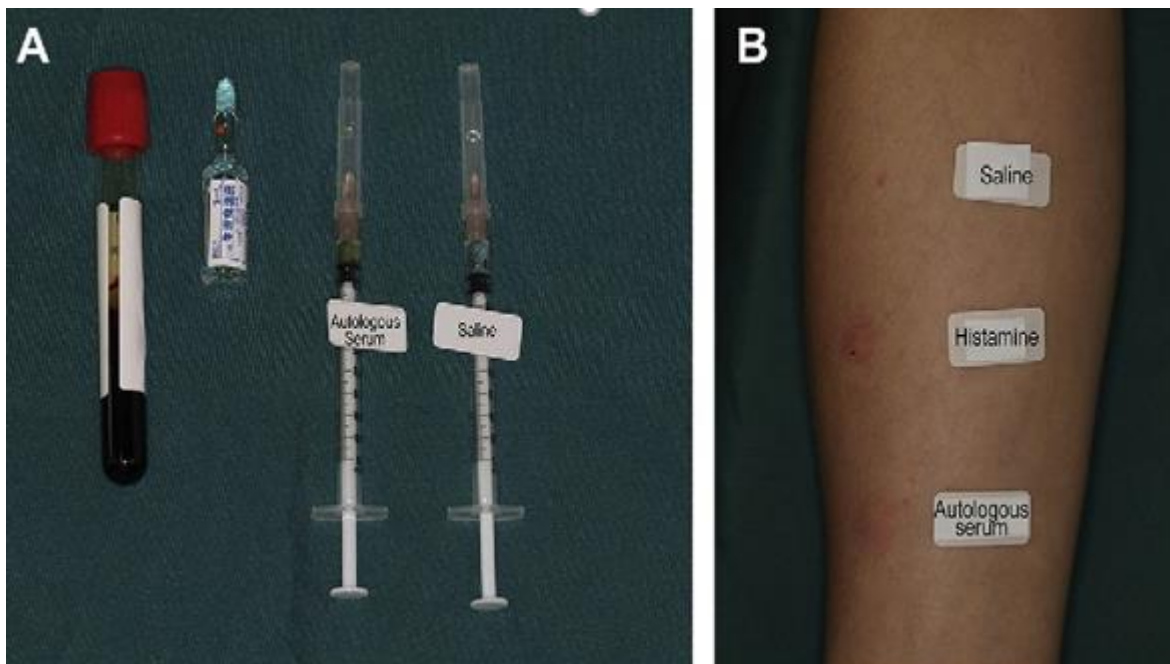
فعالية حقن الدم الذاتي في ضبط شدة الشرى المزمن العفوي سريريًا ومخبريًا عند البالغين - دراسة سريرية - آسيا صوان



صورة (5) الحقن السطحي داخل الأدمة لـ 0.05 مل من المصل الطازج الخاص بالمريض

وكضايط للسلبية، يتم حقن 50 ميكرو لتر من محلول ملحي فيزيولوجي (طبيعي) معقم داخل الأدمة باستخدام نفس الطريقة المستخدمة في حقن المصل.

وكضايط للإيجابية، يتم حقن نفس الكمية من محلول الهيستامين Histamine diphosphate 10mg/ml داخل الأدمة وبنفس الطريقة، ويمكن أن يتم الاستغناء عن الشاهد الإيجابي (67)



صورة (6) تقنية اختبار حقن المصل الذاتي في الجلد (70)

1-9-2 - موقع اختبار الجلد والتوقيت:

يجرى الحقن في جلد الساعد الخالي من أي اختبار في الـ 48 ساعة السابقة لتجنب المواقع التي قد تكون فيها الخلايا البدينة مقاومة لمزيد من التنشيط (تسرع موضعي)، مع ترك مسافات من 3 إلى 5 سم بين الحقن (المصل، السيروم الملحي والهيستامين)، ويكون الحقن على الوجه الامامي للساعد ممتدا بين الرسغ والمرفق، سواء بطرف واحد او طرفين بشرط حفظ مسافة الأمان المذكورة.

قد تتكرر اختبارات ASST الملتبسة ولكن التكرار الروتيني لاختبارات الجلد ليس ممارسة معيارية، ولا يؤثر توقيت الفصد واختبار الجلد فيما يتعلق بالنشاط اليومي للشرى وبالتالي على نتيجة الاختبار. (67)

1-9-3 - قراءة اختبار المصل الذاتي الجلدي ASST :

لصحة قراءة الاختبار، يجب أن يتم إيقاف مضادات الهيستامين على الأقل 3 أيام قبل الاختبار لتجنب السلبية الكاذبة، إضافة لمضادات الحكة الموضعية، ويُسمح باستخدام غسول الكالامين إذا كانت الحكة شديدة. إن سرعة البداية والظهور الأولي لاستجابة ASST الإيجابية تشبه الاستجابة للهيستامين المحقون داخل الأدمة ولكن التفاعل يستمر لفترة أطول. وعلى الرغم من أن قراءة اختبار ASST لمدة 30 دقيقة أصبحت ممارسة قياسية، إلا أن الاستجابة الجيدة والتوهج تظهر عادة خلال 10 دقائق الأولى، وأحياناً يتم إجراء قراءة إضافية مدتها 15 دقيقة في بعض المراكز.

يعتبر اختبار ASST إيجابياً إذا كان حجم التورم في مكان حقن المصل الذاتي أكبر بمقدار 1.5 مم من التورم التالي لحقن المحلول الملحي الطبيعي (ضابط السلبية). (67)

فعالية حقن الدّم الذاتى في ضبط شدّة الشرى المزمن العفوي سريريًا ومخبريًا عند البالغين - دراسة سريرية - آسيا صوان



الصورة (7) اختبار حقن المصل الذاتى الجلدي الإيجابي (ASST) عند 30 دقيقة.



صورة (8) قياس قطر الانتثار الناتج عن حقن مصل المريض بعد التثقيف.

غالبًا ما يستمر اختبار ASST الإيجابي في التوسع مع الاحمرار والتوهج المحيط لمدة تصل إلى 30 دقيقة أو

أكثر، في حين أن موقع حقن السيروم الملحي عادةً ما يصبح مسطحًا ويظل شاحبًا.

ومن السهل تقييم الاحمرار الجيد ولا يتطلب معدات خاصة، لكنه قد يكون من غير السهل رؤية الاحمرار الناتج

عن تفاعلات التوهج في الجلد المصبوغ.(61)

فعالية حقن الدّم الذاتى في ضبط شدة الشرى المزمن العفوي سريريّاً ومخبرياً عند البالغين - دراسة سريرية - آسيا صوان



صورة (9) اختبار ASST إيجابي (61)



صورة (10) اختبار ASST سلبي (61)

1-9-3- تأثيرات الادوية المتناولة على اختبار ASST:

لا توجد معلومات منشورة عن التأثيرات المثبطة المحتملة لمضادات مستقبلات الليكوترين والتي ربما لا تحتاج إلى التوقف قبل الاختبار حيث يُعتقد أن المرحلة المبكرة من استجابة ASST يتوسطها الهستامين. وبالمثل، لم تكن هناك دراسات محددة تبحث في تأثير الكورتيكوستيرويدات على استجابة ASST، ومن الممكن اختبار المرضى الذين يتناولون جرعات متواضعة من الستيرويدات الجهازية (15 ملغ يوميًا أو أقل من بريدنيزولون) ولكن يجب تجنب الاستخدام المسبق للستيرويدات الجهازية عالية الجرعة أو الستيرويدات الموضعية القوية. ومع ذلك، حتى عند تناول جرعات بسيطة، فإن النتائج السلبية تحتاج إلى تفسير حذر. وينطبق الشيء نفسه إذا لم يكن من الممكن التوقف عن تناول مضادات الهستامين قبل الاختبار بسبب نشاط المرض. اختبار حقن الجلد باستخدام مصلى ذاتي في يوم الانتهاء من السيكلوسبورين (CS) لم يمنع الاستجابة الذاتية للمصل المخزن المأخوذ عندما كان المرض نشطًا مما يعني أن التأثير الأساسي لـ CS على نشاط CU هو تقليل مستويات الهستامين الذي تحرض إطلاقه بالأجسام المضادة الذاتية وليس منع تحلل الخلايا البدينة الجلدية. لقد ثبت أن الهيبارين يمنع إطلاق الهستامين من الخلايا البدينة والأساسات بواسطة مضادات IgE وأي صلة سريرية للإعطاء المتزامن والجهازية للهيبارين لأسباب قلبية وعائية على نتائج اختبار الجلد غير معروفة ولكن من المحتمل أن تكون ضئيلة. (27)

1-9-4- السلامة والآثار الجانبية:

يجب أن يضمن إجراء جمع الدم التحقق من هوية المريض لتجنب أي خطر لاختبار حقن الجلد باستخدام مصلى خاطئ. الاحتياطات القياسية مطلوبة للتعامل مع منتجات الدم لحماية كل من المريض والطبيب، وإن أي خطر للإصابة بالعدوى الجرثومية لا يكاد يذكر بشرط إيلاء الاهتمام الدقيق لسحب المصل وإعادة حقنه باستخدام تقنية معقمة تتماشى مع الممارسة السريرية الجيدة، ولتقييم أهمية استجابات ASST في CSU، تم البحث في مجموعة متنوعة من قواعد البيانات لتحديد الدراسات ذات الصلة حول CSU، وقد أشارت النتائج إلى أن حالات CSU ذات استجابات ASST الإيجابية كانت لها درجات نشاط شرى أعلى أي عدد أكبر من الانتبارات بتوزع أوسع،

فعالية حقن الدّم الذاتى في ضبط شدة الشرى المزمن العفوي سريريًا ومخبريًا عند البالغين - دراسة سريرية - آسيا صوان

ودرجات حكة أعلى وأعراض أكثر جهازية، ومستويات أعلى من الغلوبولين المناعي المصلي الكلي E مقارنة بحالات CSU ذات استجابات سلبية في ASST. بالإضافة إلى ذلك، كان من المرجح أن تكون الاستجابة الإيجابية لـ ASST مصحوبة بوجود الأجسام المضادة للغدة الدرقية والوذمة الوعائية، ولكن هذا لم يكن نتيجة ثابتة في جميع الدراسات، أما فيما يتعلق بالعمر ومدة المرض لم يتم الحصول على فروق ذات دلالة إحصائية بين الاستجابات الإيجابية والسلبية لـ ASST، كما أن مرضى CSU ذوي ASST إيجابي قد يكونون أقل استجابة للعلاج بمضادات الهيستامين H1 من أولئك الذين لديهم ASST سلبي (ASST)(68).

و قد ظل ASST إيجابيًا حتى بعد هدأة المرض في إحدى الدراسات ولكنه أصبح سلبيًا أثناء هدأة المرض في دراسة أخرى، لذا فإنه لا يعتمد على هذا الاختبار في تقييم شدة المرض أو استجابته للعلاج بشكل عام، إنما في تصنيفه بشكل أساسي. (67, 68)

10-1- اختبارات إضافية للفعالية المناعية الذاتية للمرض:

لقد كانت هناك نقطة واحدة واضحة على مر السنين: ASST مؤشر على autoreactivity، و بالتالي على CSU نمط المناعة الذاتية (27, 65, 71)، حيث أعطى نتائج قريبة في حساسيتها و نوعيتها من كشف الأضداد القائم على ELISA (65)، حيث كان لدى ELISA الداخلي حساسية بنسبة 70٪، ونوعية 82.5٪، مقابل حساسية 70٪، ونوعية 80٪ لاختبار ASST (72)، مع الأخذ بعين الاعتبار إمكانية التطبيق الأوسع، لذلك فهو أداة فعالة و موثوقة سريريًا، و يبقى تأكيد الفعالية المناعية الذاتية بشكل دقيق ومؤكد معتمداً على ثلاثة معايير دقيقة معاً:

1. إيجابية ASST

2. إيجابية في اختبارات المختبر للخلايا الأسسة، وذلك عبر إحدى الطريقتين:

- اختبار تنشيط الخلايا الأسسة Basophil Activation Test (BAT).

فعالية حقن الدم الذاتي في ضبط شدة الشرى المزمن العفوي سريريًا ومخبريًا عند البالغين - دراسة سريرية - آسيا صوان

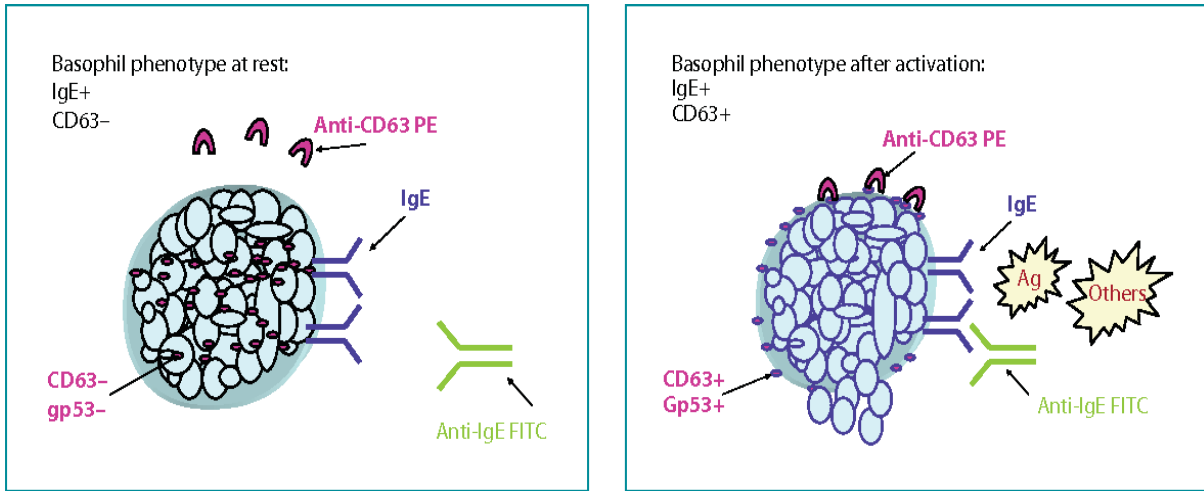
- مقايضة إطلاق الهيستامين من الأسسات Basophil Histamine Release Assay

(BHRA): و هو الطريقة القياسية الذهبية لتشخيص الشرى المناعي الذاتي (73).

3. إيجابية وجود الأجسام المضادة الذاتية ل FcεRI أو (IgE). (40)

1-10-1 - اختبار تنشيط الخلايا الأُسسة (BAT) Basophil Activation Test:

هو اختبار وظيفي يقيس درجة تحلل الحبيبات المخترزة في الخلايا الأُسسة بعد التحفيز باستخدام مسببات الحساسية عن طريق قياس التدفق الخلوي، ويرتبط مباشرة بإطلاق الهستامين بواسطة IgE، معتمداً بشكل أساسي على نشاط الخلايا الأُسسة عبر إضافة أضداد CD63. تأخذ أفضل التقنيات المتاحة في الاعتبار جميع خصائص IgE والمواد المسببة للحساسية، وبالتالي يمكن أن تكون أكثر تحديداً من اختبارات التحسس في تشخيص أمراض الحساسية. من ميزاته أنه يقلل من الحاجة إلى إجراءات داخل الجسم الحي، مثل الاختبارات داخل الأدمة واختبارات مسببات الحساسية، والتي يمكن أن تسبب تفاعلات تحسسية ذات خطورة غير متوقعة، و نظراً لأنه يعكس بشكل وثيق النمط الظاهري للمريض في معظم الحالات، فقد يتم استخدامه لدعم تشخيص الحساسية الغذائية والسموم والأدوية إضافة للشرى المزمن، و لمراقبة التراجع الطبيعي للحساسية الغذائية والتنبؤ ومراقبة الاستجابة السريرية للعلاجات المناعية، مثل العلاج المناعي والبيولوجي الخاص بمسببات الحساسية، وبذلك فهو ذو حساسية عالية لكن نوعية منخفضة. (74-76)



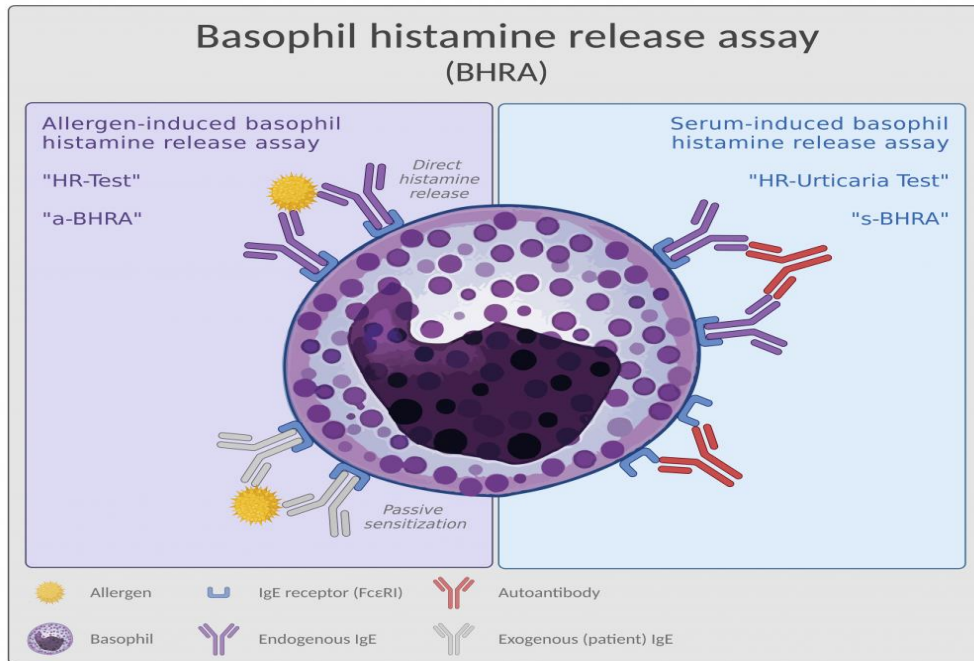
رسم توضيحي (11) اختبار تنشيط الخلايا الالتهابية BAT . (75)

1-10-2- مقارنة إطلاق الهيستامين من الأسسات Basophil Histamine Release

: (BHRA) Assay

هو اختبار تشخيصي في المختبر *in vitro* يمكن استخدامه لأغراض مختلفة، ويختلف إعداد الفحص قليلاً اعتماداً على الإشارة التي يتم استخدامه من أجلها. لذلك نسميها BHRA الناتج عن مسببات الحساسية a-

(BHRA) أو BHRA الناتج عن المصل (s-BHRA) (77)، كما هو موضح في الشكل المرفق



رسم توضيحي (12) اختبار BHRA بنوعيه a-BHRA و s-BHRA

يُطلق على اختبار BHRA الناجم عن مسببات الحساسية (a-BHRA) أيضًا اختبار إطلاق الهستامين (اختبار HR)، وفيه يتم حضان الخلايا الأسنة للمريض مع مسببات الحساسية المشتبه بها للكشف عن IgE الوظيفي، والذي يمكن قياسه على أنه إطلاق الهستامين من الخلايا الأسنة (الشكل 1، الجانب الأيسر)، ويمكن إجراء a-BHRA باستخدام الخلايا الأسنة الخاصة بالمريض في عينة دم كاملة (قياس إطلاق الهستامين المباشر) أو باستخدام الخلايا الأسنة المتبرع بها التي تم تحسسها بـ IgE من عينة مصل المريض (قياس إطلاق الهستامين بعد التحسس السلبي). يكون النمط الأول أكثر حساسية، مما يجعله الخيار المفضل، ولكن كلا الإصدارين من a-BHRA يكتشفان التحسس تجاه مسببات الحساسية. (78)

في حين يُطلق على اختبار BHRA الناجم عن المصل (s-BHRA) أيضًا اختبار HR-Urticaria. في هذا النمط من الاختبار، يتم حضان الخلايا الأسنة المانحة من متبرعين أصحاء مع مصل المريض للكشف عن وجود الأجسام المضادة الذاتية المنشطة (الشكل 1، الجانب الأيمن) المميزة لنوع فرعي محدد من الشرى العفوي المزمن (CSU)، أي النوع IIb. (78)

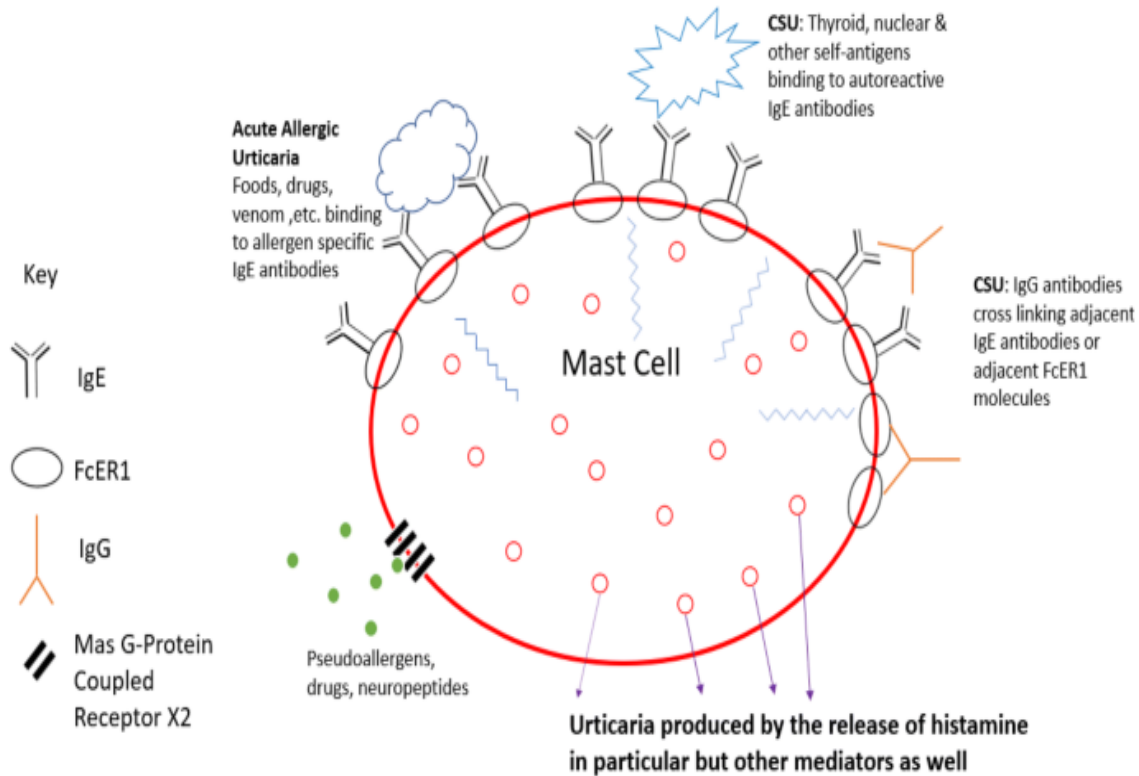
باختصار، تظهر هذه الدراسات أن جميع مرضى BHRA+ يسجلون نتائج إيجابية على ASST، في حين أن معظم مرضى ASST+ لا تظهر الأجسام المضادة الذاتية النشطة وظيفيًا والتي تطلق الهستامين، مما يشير إلى أن التفاعل المناعي في اختبار المصل الذاتي الجلدي يمكن أن يكون ناجمًا عن عوامل مصلية أخرى غير الأجسام المضادة الذاتية. (40)

إن الجمع بين اختبارات الأجسام المضادة يعطي حساسية بنسبة 100% ونوعية 100% لتشخيص الشرى المناعي الذاتي (73)، ولكن تتقوى كل هذه الطرق مكلفة وحصريّة على الدراسات البحثية و غير قابلة للتطبيق السريري بشكل منهجي و روتيني. و ينبغي اعتبار اختبار ASST محددًا للنشاط الذاتي وليس اختبارًا محددًا لشرى المناعة الذاتية، لأنه يُظهر فقط خصوصية معتدلة كعلامة للأجسام المضادة الذاتية الوظيفية ضد IgE أو مستقبلات IgE عالية الألفة (FcεRI). (40).

فعالية حقن الدم الذاتي في ضبط شدة الشرى المزمن العفوي سريريًا ومخبريًا عند البالغين - دراسة سريرية - آسيا صوان

يعد اختبار إطلاق الهيستامين من الأسس هو المعيار الذهبي للكشف عن الأجسام المضادة الوظيفية في مصل المرضى الذين يعانون من CU. لكن عيوب هذا الإجراء هي أنه من الصعب توحيدته لأنه يتطلب خلايا أسسة جديدة من متبرعين أصحاء، ويستغرق وقتًا طويلاً، ويظل محصورًا في مراكز الأبحاث. وقد تكون اللوحة الغربية، ELISA، وقياس التدفق الخلوي مفيدة للفحص في المستقبل ولكن يجب التحقق من صحتها.

11-1- الأسباب المتهمة للشرى المزمن العفوي:



رسم توضيحي (13) الحالات الصحية المتهمة بتحفيز الشرى (79).

1-11-1 - أمراض المناعة الذاتية:

باعتبار CSU اضطرابًا جلدًا مناعيًا ذاتيًا في حد ذاته، غالبًا ما يتعايش مع مجموعة متنوعة من أمراض المناعة الذاتية الأخرى، وبشكل عام، ما يقرب من 30% من مرضى CSU يعانون من اضطراب مناعه ذاتية واحد على الأقل، في حين أن 2% قد يعانون من اثنين أو أكثر من اضطرابات المناعة الذاتية، مع ظهور داء هاشيموتو والبهاق بشكل متكرر كأمراض مصاحبة، وتعتبر اضطرابات الغدة الدرقية الأكثر انتشارًا في ما يصل إلى 50% من نسبة أمراض المناعة الذاتية المرافقة لـ CSU، أما عن أمراض المناعة الذاتية الأخرى مثل البهاق يترافق وجودها (< 3%)، وفقر الدم الخبيث (< 5%)، والتهاب المفاصل الرثياني (< 1%)، والصدفية (< 1%)، وأمراض المناعة الذاتية الهضمية (< 1%)، ومرض السكري المعتمد على الأنسولين (< 1%) (80).

من منظور آخر، فإن معدل انتشار CSU أعلى، في المرضى الذين يعانون من الذئبة الحمامية الجهازية (SLE)، والتهاب المفاصل الرثياني، وأمراض الغدة الدرقية المناعية الذاتية، وأمراض المناعة الذاتية الهضمية مقارنة مع عامة السكان (35).

و يتشابه الأمر لدى الأطفال و لكن بنسبة أقل (> 5%) و أهم هذه الأمراض قصور الغدة الدرقية، والذئبة، والتهاب المفاصل الرثياني الشبابي، ومرض السكري من النوع الأول وذلك مقارنة مع عامة الأطفال (35).

ويميل هؤلاء المرضى إلى الحصول على ASST إيجابي، ويمكن أن يؤدي علاج الغدة الدرقية لدى مرضى CSU المصابين بـ Hashimoto's disease HD إلى تراجع كبير لأعراض الشرى، مما قد يوحي بأن HD ربّما يكون متورطاً في المسببات المرضية لـ CSU، أو على الأقل هو عامل تقاوم محتمل لـ CSU (81) (82). كما أشارت دراسة حديثة إلى أن 9.8% من مرضى CU يعانون من قصور الغدة الدرقية، مقارنة بـ 0.6% في

المجموعة الضابطة (71)، هذا و يعد ترافق خلل الغدة الدرقية مع CSU أكثر شيوعًا في المرضى البالغين المصابين بـ CSU منه في الأطفال وفي الإناث منه في المرضى الذكور الذين يعانون من CSU (81). و إن وجود الأجسام المضادة للغدة الدرقية في الدم (ATA) Anti Thyroid antibodies تجعل مدة المرض أطول

فعالية حقن الدم الذاتي في ضبط شدة الشرى المزمن العفوي سريريًا ومخبريًا عند البالغين - دراسة سريرية - آسيا صوان

بشكل ملحوظ (83)، ومع ذلك تشير بعض الدراسات أنّ التّزامن ملاحظ بشكل أكبر يكون بين الشرى الحاد مجهول السّبب Acute idiopathic urticaria (AIU) وأمراض الغدة الدرقيّة (63).

1-11-2- الأمراض الجرثومية:

تشمل حالات العدوى التي قد تساهم في نشاط مرض CSU تلك الموجودة في الجهاز الهضمي مثل عدوى الملوية البوابية *Helicobacter pylori* والالتهابات الجرثومية بالعقديات في البلعوم الأنفي، والتهاب المعدة، والتهاب المريء الارتجاعي، أو التهاب القناة الصفراوية أو المرارة. إضافة إلى عدوى المكورات العنقودي، وداء الجيارديا *Giardia lamblia*، يرسينيا، الميكوبلازما الرئوية. (79)

وقد لاحظت معظم الدراسات التي نظرت في ميكروبيوم¹ الأمعاء (84) لدى مرضى CSU فقدان التنوع الميكروبي في تركيبته. تؤدي تغيرات الميكروبيوم إلى خلل العسر الحيوي وإعاقة تنظيم الجهاز المناعي. يبدو أن المنتجات البكتيرية تسبب خللاً في مجموعات فرعية من الخلايا التائية المسببة للالتهابات والمضادة للالتهابات في القناة الهضمية مما يؤدي إلى التحول نحو النمط الظاهري الأكثر التهاباً. قد تكون الاستجابة الالتهابية مسؤولة عن تنشيط الخلايا البدينة، وبالتالي زيادة عبء الأعراض لدى مرضى CSU، عن طريق خلل في توازن السيتوكينات Th1 / Th2 / Th17، حيث إن انخفاض البكتيريا المنتجة للأحماض الدهنية قصيرة السلسلة مثل *Subdoligranulum* و *Ruminococcus bromii* والتي تعتبر من الأنواع الرئيسية لتحلل النشا المقاوم في القولون، يمكن أن يعزز تنشيط الخلايا البدينة وإزالة التحبب، مما يؤدي إلى تطور الانتبارات والحكة لدى مرضى CSU، وبالتالي فإن لوجود هذه الجراثيم تأثير وقائي في حالة الحساسية الغذائية، و في المقابل، تنتج البكتيريا المسببة للأمراض مثل *Enterobacteriaceae* عديدات السكاريد الدهنية المعروفة بتعزيز تمايز خلايا Th2 وإنتاج IL-4، ولذلك، فمن المعقول أن الزيادات في البكتيريا المعوية تؤدي إلى ظهور أعراض الشرى عن طريق تنشيط الخلايا البدينة وتحفيز إطلاق الهستامين. (85)

¹ وهي كائنات حية دقيقة بشرية يتراوح عددها من 10 إلى 100 تريليون خلية ميكروبية تكافلية يُوِيها كل شخص، وتواجد بشكل أساسي في الأمعاء.

1-11-3- الأمراض الفيروسية:

يمكن لبعض الإصابات الفيروسية ان تسبب ظهور الشرى بنوعيه الحاد و المزمن، ففي حين أن العدوى الحادة بعائلة فيروسات الحلأ يمكن أن تؤدي إلى الشرى الحاد(86)، أظهر مرضى CSU أدلة مصلية على زيادة الاستجابة المناعية لـ HHV-4 (فيروس Epstein-Barr) (EBV)(86)، إضافة إلى فيروسات التهاب الكبد، Parvovirus B19 و Norovirus، وإنه من الممكن أن تسبب العدوى الفيروسية الإصابة بالشرى أو تفاقم شرى موجود مسبقاً، والأمر نفسه بالنسبة للقاحات، وسجلت حالات من CSU تظهر في الغالب بعد أسبوعين من الإصابة بـ COVID-19، و هي عادة تستجيب بشكل جيد لمضادات الهيستامين، كما ظهرت حالات تالية للقاح COVID-19،¹ SARS-CoV-2 لا سيما اللقاح المعتمد على mRNA (87).

نوع الشرى	العدوى الفيروسية المتهمة
Acute urticaria	Parainfluenza ,Herpes virus ,(HHV-1, HHV-2, HHV-6, EBV, CMV), Coronaviruses including SARS-CoV-2, Hepatitis A, B, C, Adenovirus, RSV, Dengue virus, VZV, Parvovirus Rotavirus, Norovirus, Enterovirus
Chronic spontaneous urticaria	Hepatitis A ,B ,C Herpes viruses (Herpes simplex, HHV-6 Norovirus, Parvovirus
Cold urticaria	HIV ,EBV ,HBV ,CMV
Cholinergic urticaria	SARS-CoV-2

EBV: Epstein-Barr virus. CMV: Cytomegalo virus RSV: Respiratory syncytial virus VZV: Varicella zoster virus. HIV: Human immunodeficiency virus SARS-CoV-2: Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2.

الجدول (3) الأمراض الفيروسية المرافقة للشرى (87).

1-11-4 - الطفيليات والأورام الخبيثة كأسباب محتملة ل CSU:

قبل التعرف على التصنيف الدقيق ل CSU كأحد حالتين : حساسية الذاتية أو مناعة الذاتية، تم تخصيص الكثير من الأبحاث للبحث وراء الأسباب الجهازية الكامنة المحتملة للمرض، وخاصة الأمراض الطفيلية الداخلية المزمنة والأورام الخبيثة، وخلصت الدراسات إلى أنه على الرغم من أن هذه الحالات تم تشخيصها بشكل متكرر في مرضى CSU أكثر من عامة السكان (ربما لأنه تم البحث عنهم بشكل أكثر نشاطاً)، فقد كانوا كذلك سبب غير شائع للمرض (40, 46)، وقد كان لبعضها دور في الدراسات القديمة، لكنها مؤخراً لم تعد مرتبطة بشكل وثيق بوجوب البحث عنها لدى جميع مرضى الشرى المزمن العفوي، وحتى في حال إثبات وجودها عند مريض CSU، فإنه لا تتراجع الحالة المرضية الشروية إلا في حال كانت هذه العضويات مسببة لحالة التهابية في الجسم و أمكن لعلاجها أن يزول هذه الحالة (17)، ومن الطفيليات المتهمة (79) :

- Entamoeba spp العدوى بالمتحول الزحاري.

- Blastocystosis داء الكيسة الأريمية

- ¹Anisakis,

- Toxocariasis داء السَّهَمِيَّات.

- Fasciolosis داء المتورقات

- Strongyloidiasis داء الأسطوانيات.

أما بالنسبة لارتباط الأورام الخبيثة مع CSU فهو نادر للغاية، ومتى يحدث مثل هذا الارتباط، فإن الشرى يتراجع بعلاج الورم، حيث أن الحالة الالتهابية المزمنة المحيطة بالورم الخبيث الموضعي قد تؤدي إلى تنشيط مكمل أو تغيير في مسارات التخثر، ويحتاج معظم المرضى من 2 - 8 أشهر قبل احتمال كشف الورم، وتكوم النسبة الأعلى بالنسبة للأورام الدموية الخبيثة و سرطان الغدد اللمفاوية لا هودجكن و الكارسينوما لا سيما الرئة و الغدة الدرقية لا سيما الحليمية (88)

1-11-5- الأدوية:

مع توسع خيارات العلاج الدوائي للأمراض المختلفة، يزداد عدد التفاعلات الدوائية غير المرغوبة Adverse drug interactions المحتملة، بحيث يمكن التنبؤ ببعض التفاعلات الدوائية السلبية بناءً على الخصائص الدوائية للدواء، ويمكن أن تحدث لدى أي فرد، وتبقى بعض التفاعلات الدوائية الأخرى غير قابلة للتنبؤ، وتحدث لدى أفراد محددين، وبذلك مكن أن يكون الأثر دوائياً أو مناعياً أو حساسية كاذبة. (89)

Reactions that occur in anyone

Drug side effect	Undesirable pharmacological effect at the recommended doses.
Drug interaction	Action of a drug on the efficacy or toxicity of another drug.
Drug overdose	Toxic reactions due to excess dose and/or impaired excretion.

Reactions that occur only in susceptible subjects

Drug intolerance	Lowered threshold to the unwanted effects of a drug.
Drug idiosyncrasy	Abnormal reaction to a drug related to a genetically determined metabolic or enzyme deficiency.
Drug allergy	Immunologically mediated reaction, characterised by high specificity, mediated by the adaptive immune system, with recurrence on re-exposure.
Pseudoallergic reaction	An adverse clinical reaction mimicking immediate hypersensitivity, but not involving the immune system.

ADR: Adverse drug reactions.

الجدول (4) تصنيف التفاعلات الدوائية غير المرغوبة (90)

وعليه فإنه يمكن أن تسبب الادوية ظهور ثلاثة أنواع من الشرى: الحاد و المزمن و التماسي، ويكون الشرى الحاد هو الأشيع بينهم، أما الشرى المزمن فأشيع الادوية المسببة له هي مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية NSAIDS و الأسبرين (90)، و من الأدوية المعروفة بأنها تسبب الشرى بشكل عام: (91)

- مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين (ACEIs)

- المضادات الحيوية: البنسلين*، السيفالوسبورين، الماكروليدات (الاريثروميسين)، الأمينوغليكوزيدات،

النتراسيكلين، السلفوناميدات، الفانكوميسين، الفلوروكينولونات

فعالية حقن الدم الذاتي في ضبط شدة الشرى المزمع العفوي سريريًا ومخبريًا عند البالغين - دراسة سريرية - آسيا صوان

- مضادات التخثر: الهيبارين منخفض الوزن الجزيئي، كبريتات البروتامين
- مضادات الاختلاج مثل هيدانتوين Hydantoins
- مضادات الفطريات عن طريق الفم: الفلوكونازول، الكيتوكونازول، الجريزوفولفين
- مضادات الأورام: العوامل المؤلكلة، التاكسان، الميتوتريكسات
- بيتادين (بوفيدون اليود)
- البايفوسفونيت Biophosphonat الذي يستخدم لعلاج هشاشة العظام وأمراض مماثلة.
- ديكسترانس Dextrans الذي يستخدم كعلاج مساعد للصدمة أو وقائي من تجلط الدم الوريدي والانسداد الرئوي أثناء الإجراءات الطبية عالية المخاطر.
- ديكستروميثورفان Dextromethorphan: هو دواء مضاد للسعال من فئة المورفين يمتلك خاصية مهدئة.
- الإنزيمات: التريسين، الستربتوكيناز، الكيموباين
- هيدرالازين Hydralazine: موسع للأوعية خافض لضغط الدم.
- مانيتول Mannitol وهو نوع من كحول السكر يستخدم كمحلي مدر للبول . يخفف الضغط داخل العين
- مرخيات العضلات: أتراكوريوم، فيكورونيوم، سوكسينيل كولين، كورار
- مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية NSAIDS: إيبوبروفين، نابروكسين، ديكلوفيناك
- المواد الأفيونية: المورفين، الكوديين، الميبيردين، الفنتانيل.
- الهرمونات عديدة الببتيد Polypeptide Hormone: الأنسولين، الكورتيكوتروفين ACTH، الفاسوبريسين vasopressin
- البروجسترون
- الكينيدين Quinidine: الذي يستخدم لعلاج اضطرابات ضربات القلب.
- عوامل التباين الإشعاعي: Contrast Agent: مثل صبغة الباريوم أو اليود.
- الساليسيلات Salicylate: بما في ذلك الأسبرين.

فعالية حقن الدم الذاتي في ضبط شدة الشرى المزمّن العفوي سريريًا ومخبريًا عند البالغين - دراسة سريرية - آسيا صوان

- معقد السوربيتول Sorbitol: وهو أحد أنواع السكريات الكحولية.

- الكورتيكوستيرويدات Corticosteroids

- الأدوية الحالة للتخثر: التيبلاز Alteplase، اليوروكيناز urokinase

- اللقاحات Vaccines.

وعادة ما تكون الآفات حاكّة بشدة ويمكن أن تسبب إحساسًا بالحرقان، وتتأثر راحة اليد والأخمص وفروة الرأس

أكثر من غيرها، وبالنسبة للشرى الحاد فإنه عادة يظهر في غضون ساعات قليلة إلى بضعة أيام بعد تناول

الدواء. وعادة ما يختفي خلال عدة أيام من التوقف عن تناول الدواء. (92)

أما الشرى المزمّن الدوائي فغالبًا ما يتم ملاحظة مسار انتكاس وهجوع طويل الأمد.

وبالنسبة للشرى التماسي الدوائي، تكون الآفات موضعية في موقع التطبيق، ويمكن أن تصبح الآفات الشروية

معممة إلى بقية الجسم بعض الأحيان، ويتطور في غضون دقائق إلى ساعات من تطبيق الدواء ويختفي في

غضون ساعتين من إزالة السبب. (93)

و قد تكون آلية الشرى الدوائية مناعية معتمدة على تواسط أضداد IgE أو بآليات أخرى (90).

وعلى الرغم من إمكانية تأكيد التشخيص عن طريق اختبار الوخز، واختبارات الغلوبولين المناعي E، واختبارات

الاستفزاز الفموي provocation testing، إضافة إلى تحليل التريبتاز، والمتممة (C3d، C3/C4)، وإطلاق

الهستامين في الكريات البيض، ومع ذلك هذه الاختبارات ليست موثوقة دائمًا وغالبًا ما يجب تأكيد التشخيص

سريريًا. (91)

و يجب عدم الخلط بين الشرى الناجم عن الأدوية والعديد من الحالات المرضية الأخرى كداء المصل والداء

الشبيه بمرض المصل Serum sickness and serum sickness-like reaction، التهاب الأوعية

الدموية الشروية Urticarial vasculitis، الحمامي عديدة الأشكال Erythema multiforme، الطفح الدوائي

فعالية حقن الدم الذاتي في ضبط شدة الشرى المزمن العفوي سريريًا ومخبريًا عند البالغين - دراسة سريرية - آسيا صوان
 الحصبوي Morbilliform drug eruption ، كثرة الخلايا البدنية الجلدية البقعية الحطاطية
 (94).Maculopapular cutaneous mastocytosis

وبشكل عام يساعد أخذ القصة الدوائية السريرية الدقيقة في كشف الشرى المزمن الدوائي وتمييزه عن الشرى المزمن العفوي أو مجهول السبب، على الرغم من إمكانية تواجد تضافر فيما بينهما.

<p>Box 1. Classification of drug-induced urticaria/ angio-oedema based on pathogenesis.</p>
<p>Immunologically mediated reactions</p> <ul style="list-style-type: none"> - IgE- and IgE receptor-dependent MC and basophil activation, e.g., penicillins - Immune complex formation and complement activation, e.g., penicillins, therapeutic antisera <p>Non-immunologically mediated reactions</p> <ul style="list-style-type: none"> - Inhibition of kinin degradation, e.g., ACEI - Interference with arachidonic acid metabolism, e.g., aspirin, NSAIDs - Direct MC degranulation, e.g., opiates
<p>ACEI: Angiotensin-converting enzyme inhibitor; MC: Mast cell.</p>

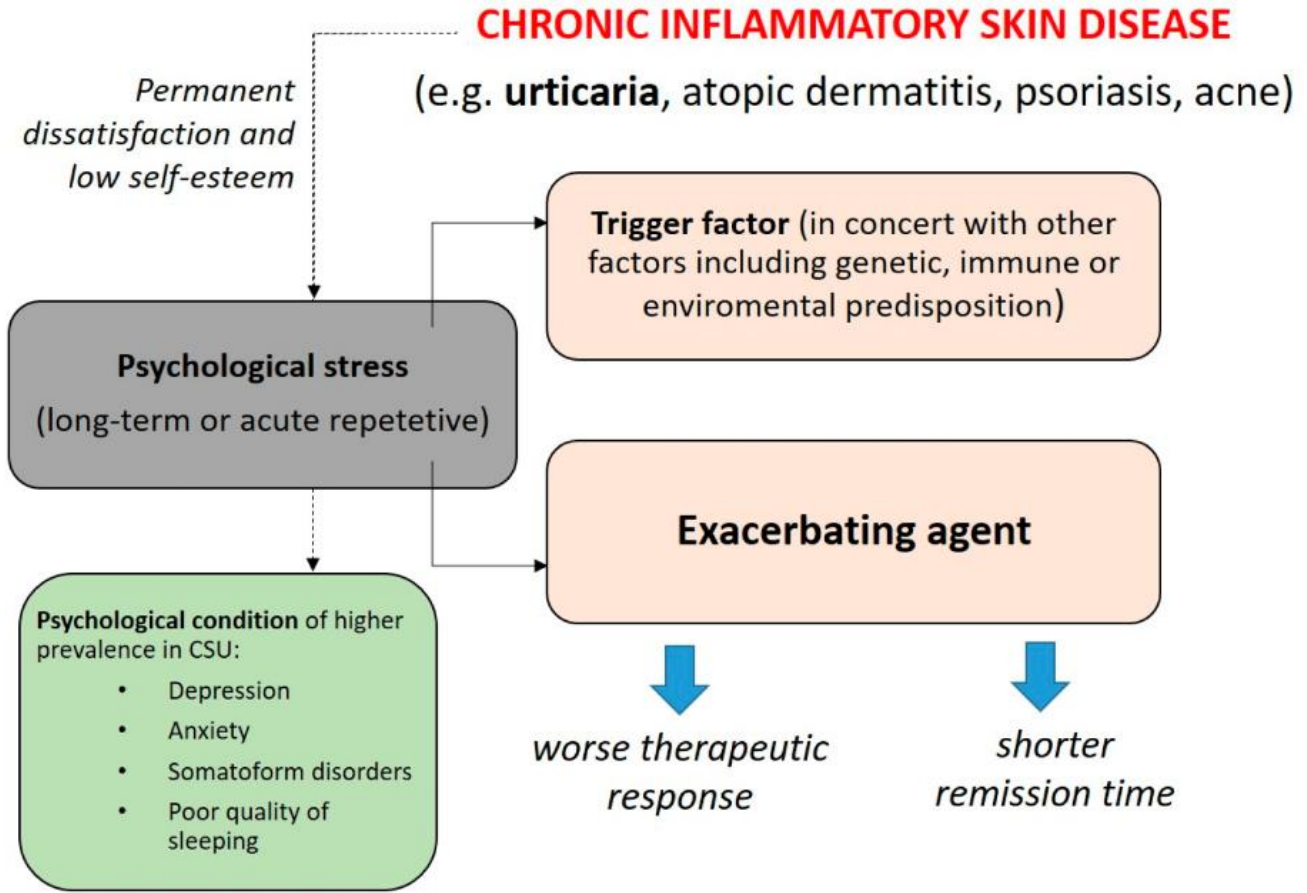
جدول (5) تصنيف الشرى الدوائي تبعا لآلية العمل.(90)

أما بالنسبة للوذمة الوعائية الدوائية، فيمكن أن تظهر بعد سنوات من بدء استخدام مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين (ACEIs). وهذا لا يصاحبه انتنبارات شروية، كما تعتبر الأدوية المضادة للالتهابات غير الستيرويدية و/أو الستيروئيدات القشرية من المحفزات الكلاسيكية و الشائعة للوذمة الوعائية في CU (71).

1-11-6 -العوامل النفسية:

تؤكد العديد من الملاحظات السريرية أن هناك صلة بين بداية وتفاقم الأمراض الجلدية الالتهابية والتعرض العالي للضغط النفسي، ويلاحظ وجود الاضطرابات النفسية والعقلية بشكل متكرر بين مرضى CU، فما يقرب من واحد من كل ثلاثة مرضى CU لديهم اضطراب نفسي أساسي واحد على الأقل يأتي في مقدمتها اضطرابات النوم والاستيقاظ، تليها اضطرابات القلق والمزاج، بما في ذلك الاكتئاب (36.7%، 30.6% و 29.4% على التوالي)، إضافة إلى الاضطراب ثنائي القطب و الاضطرابات المرتبطة بالصدمات والضغوطات، والأعراض الجسدية والوسواس القهري والاضطرابات المرتبطة بالإدمان. (35, 79) و بذلك تكون الاضطرابات النفسية والشرى المزمن كل منهما مسببا لآخر، ففي مثل هذا الوضع تتشكل حلقة مفرغة لدى المرضى، فمن ناحية، يؤدي المرض نفسه إلى تدهور الأداء النفسي للمريض، ومن ناحية أخرى، يتفاقم المرض نفسه بسبب عوامل نفسية تتعلق بالانفعالات والضغوط، و من الممكن أن يؤدي الدعم العلاجي والرعاية التي ينفذها فريق طبي متعدد التخصصات إلى تحسينات في شدة الأمراض الجلدية لدى المرضى والأداء النفسي وبالتالي كسر هذه الحلقة. (29)

كما تجدر الإشارة إلى أن التحفيز بوساطة FcεRI ليس الآلية الوحيدة الممكنة لتنشيط MC. حيث أن مستقبلات MC الخاصة بالبيبتيدات العصبية والناقلات العصبية والهرمونات لها أهمية خاصة، و بالتالي يمكن تفعيل هجمات الشرى تبعاً للحالة النفسية للمريض. (29)، حيث تقوم MCs بترجمة إشارات الإجهاد التي تم نقلها عبر محور الدماغ والأمعاء مؤدية إلى إطلاق وسطاء الالتهابات، مما يحفز النهايات العصبية ويؤثر بشكل أكبر على أطراف الأعصاب الواردة ويغير إدراكها، ويؤثر على حركية الأمعاء، ويزيد من فرط نفاذية الأمعاء (رسم توضيحي(4)). ومن المثير للاهتمام أن تعبير MCs عن مستقبلات X2 المرتبطة بالبروتين G (MRGPRX2 / MrgX2) مرتفع لدى مرضى CSU مقارنة بالافراد الأصحاء. مع الأخذ في الاعتبار أن تركيز مصل SP (الرابط الرئيسي لـ MrgX2) أعلى أيضاً في مرضى CSU. (29)



مخطط ترسمي (3) فرضية التفاعلات ثنائية الاتجاه بين الضغط النفسي و الأمراض الجلدية المزمنة بما في ذلك الشرى العفوي المزمن

(29)(CSU)

1-11-7- البدانة وارتفاع شحوم الدم:

لوحظ أن محيط الخصر الأكبر، كعلامة على السمنة، أكثر انتشارًا في الأشخاص الذين يعانون من CU، ويرتبط بشكل كبير بمستويات IgE والبروتين الكاتيوني الايوزيني Eosinophil Cationic Protein (ECP) وعامل نخر الورم-(TNF-a)، كما تم إظهار الارتباط بين CU والسمنة في دراسة إيطالية كبيرة على أساس السكان، وتم تحديد فرط شحميات الدم كعامل خطر لتطور CU (35, 95)، كما لوحظ أن نصف مرضى CU يعانون من زيادة الوزن (مؤشر كتلة الجسم < 25)(96)

وأبلغت الدراسة الإسكندنافية أيضًا عن انتشار السمنة وارتفاع ضغط الدم بنسبة 7% و 1.9% على التوالي، بين السكان البالغين في CU حيث يعاني نصف المرضى من زيادة الوزن (مؤشر كتلة الجسم < 25)(96).

1-11-8 - الطعام:

نادرًا ما تكون حساسية الطعام التي تتوسطها IgE هي السبب الكامن وراء حدوث CSU ، فقد تبين أن الحساسية الغذائية، والتي ترجع إلى آليات مناعية محددة، هي أسباب نادرة لمرض CU. وقد كانت المسببات الطعمية (باستخدام 410 أطعمة شائعة) مسؤولة عن 1.2% فقط من CU مقابل 0.7% لدى الأشخاص الاصحاء. (97).

يمكن للدغات القراد عند نسبة لا بأس بها من الأشخاص أن تسبب نقل الجالاكتوز-1,3- α -جالاكتوز (α -gal) و هو قليل سكاريد يعبر عنه في البروتينات السكرية والشحميات السكرية في الثدييات غير الرئيسيات، مسببا ظهور CU، و يظهر بعد 2-6 ساعات من استهلاك اللحوم، و نظرًا للتوقيت غير المعتاد، كثيرًا ما يتم تشخيص المرضى بشكل خاطئ على أنه CU مجهول السبب. (97)

و في دراسة أجريت على مستهلكي الأسماك النيئة أو المتبلّة أو المدخنة، و التي قد تتضمن اليرقات، و ذلك في المناطق الساحلية في اليونان و إيطاليا، تبين أن 50% كانوا حساسين لـ (Anisakis Simplex) A simplex النيماتودا البسيطة، وهي من أسماك البحر) في اختبار وخز الجلد، و أدى اتباع نظام غذائي لمدة 6 أشهر باستثناء الأسماك المتبلّة والنيئة إلى حل CU بنسبة 77%، مقارنة بـ 2% في الضوابط. (97)

كما تحتوي بعض الأطعمة على مستويات أعلى من الهستامين، خاصة تلك ذات النشاط الميكروبي العالي، وقد تحتوي المأكولات البحرية على مستويات أعلى اعتمادًا على ظروف التخزين والتعرض الميكروبي، حيث تقوم الجراثيم المتواجدة ضمنها بتحويل الأحماض الأمينية مثل الهيستيدين إلى أمينات حيوية، ولذلك من المحتمل أيضًا أن تحتوي الأطعمة المخمرة على مستويات أعلى من الهستامين، بما في ذلك الجبن القديم والنقانق الجافة وفول الصويا المخمر. وقد أظهرت بعض الأطعمة النباتية مستويات أعلى أيضًا، بما في ذلك الطماطم،

الباذنجان، السبانخ، الحمضيات، الفراولة، الأناناس، إضافة إلى المكسرات، الموز، الفطر و الشوكولا و هي من الأطعمة التي تحتوي على مواد كيميائية تسمى الأمينات والتي تشبه الهستامين و بالتالي يمكن أن تتنافس أيضًا

فعالية حقن الدم الذاتي في ضبط شدة الشرى المزمن العفوي سريريًا ومخبريًا عند البالغين - دراسة سريرية - آسيا صوان

على ديامين أوكسيداز (DAO) Diamine oxidase و هو الإنزيم المسؤول عن تحطيم الهستامين في الجسم DAO، مما يسبب بطء في تحلله و بالتالي ظهور أعراض الشرى في حال تناول كميات وفيرة منه، و هناك أطعمة تكمن آليتها في تعطيل خميرة (DAO) كالأطعمة المخضلة والمعلبة، الخل، جرثومة القمح، خلاصة الخميرة، الشاي و مشروبات الطاقة(97)

1-11-9-العوامل الهرمونية:

تعديل الهرمونات الجنسية وظائف الخلايا المناعية والالتهابية، بما في ذلك إفراز الخلايا البدينة. لذلك فإن الشرى قد يرتبط ببعض الأمراض والحالات المرتبطة بالتغيرات الهرمونية، بما في ذلك اعتلال الغدد الصماء والدورة الشهرية والحمل وانقطاع الطمث وموانع الحمل الهرمونية أو العلاج بالهرمونات البديلة.(98)

إن ديهيدرو إيبي أندروستيرون (DHEA) هو مُعدّل لوظائف الغدد الصماء والمناعة وقد يؤدي استنفاد DHEA إلى بعض التأثيرات السلبية (38)، حيث يكون تركيز كبريتات ديهيدرو إيبي أندروستيرون (DHEA-s) في مصل الدم لدى مرضى CSU أقل بكثير من تلك الموجودة في الأشخاص الأصحاء ويرتبط ذلك بالاستجابات الإيجابية لـ ASST (39). وهذا يتوافق مع نتائج التحليل التلوي التي تشير إلى أرجحية الإناث في نسب انتشار CSU مع أرجحية إيجابية ASST (6-8-15). ويجب أن يؤخذ في الاعتبار التأثير المحتمل لمحاكاة هرمون الاستروجين، في البيئة وفي الغذاء(23)

ومن الواضح أيضًا أن معدلات CU لدى الإناث أعلى من معدلات الذكور، أي 72% لدى الإناث و 69.8% لدى CIndU، و ليس الشرى المزمن بنوعيه أكثر شيوعًا عند الإناث فحسب، بل هو أيضًا أكثر خطورة، مع ارتفاع معدلات نشاط المرض المرتفع، والوذمة الوعائية، وسوء التشخيص، ومقاومة العلاج، ودورة المرض الأطول، ويشير نقص الهيمنة الأنثوية لدى الأطفال الذين تقل أعمارهم عن 15 عامًا إلى دور الهرمونات الأنثوية في تعديل المرض في CU. يمكن أن تؤثر الهرمونات الجنسية الأنثوية على الأمراض الالتهابية بما في ذلك أمراض المناعة الذاتية في العديد من الجوانب المختلفة. وهي تعتبر عوامل خطر لظهور المرض وتساهم في نشاط

فعالية حقن الدم الذاتي في ضبط شدة الشرى المزمن العفوي سريريًا ومخبريًا عند البالغين - دراسة سريرية - آسيا صوان

وتطور أمراض المناعة الذاتية، كما تتبدل شدة الشرى أثناء الحمل بسبب تبدلات العوامل الهرمونية و المناعية خلال مراحل الحمل وما بعد الولادة، حيث يشتد الشرى المزمن العفوي خلال الثلث الأول والثالث من الحمل، وتم تفسير ذلك لغلبة الاستجابات المناعية Th1 والإشارات المؤيدة للالتهابات التي تعزز تنشيط MC لدى مرضى (99).CU

كما تم العثور على بعض الحالات المرضية المرافقة للشرى كهشاشة العظام ومرض السكري في 2.9% و2.3% على التوالي، ومن المتوقع أن يلعب استخدام الستيروئيدات القشرية دورًا مهمًا، لأنه على الرغم من الإرشادات الحالية التي توصي بعدم استخدامها، لا تزال ضمن قائمة الأدوية الموصوفة من قبل الأطباء. وفي النهاية لا يمكن للبيانات الموجودة تقديم دليل مؤكد لتوضيح ما إذا كانت تلك الأمراض التي تدور حول CU تتعايش بشكل مستقل معها أو ما إذا كانت هناك علاقة سببية مستمدة من الآليات المسببة للأمراض المشتركة. (34)

1-12- عبء الشرى المزمن على الفرد والمجتمع:

الشرى العفوي المزمن هو مرض ذو آثار ضارة جدية على نوعية الحياة، سواء الحرمان من النوم والاعتلال النفسي المصاحب المتكرر، أو انخفاض الأداء في العمل وفي الحياة الخاصة وضعف الإنتاجية، حيث أن ما بين 49% إلى 71% من المرضى يعانون من مشاكل في جوانب إدارة المنزل، والتي عادة ما تعتبر أمرًا مفروغًا منه، كما يواجه العديد من المرضى مشاكل في مجالات الرعاية الشخصية (10%-70%)، والترفيه والتفاعل الاجتماعي (73%-84%)، إضافة إلى مشاكل في التنقل (22, 28).

ويكون لـ CSU تأثيرًا كبيرًا على المجتمع من حيث تكاليف الرعاية الصحية، ويندرج ذلك ضمن (استخدام الأدوية، زيارات العيادات الخارجية، وتكاليف قسم الطوارئ/المستشفى و التحاليل المخبرية والاستقصاءات الأخرى)، حيث تبلغ التكلفة التقديرية لكل مريض CSU سنويًا في الولايات المتحدة ما يقارب من 2047 دولارًا ويبلغ إجمالي التكاليف المباشرة وغير المباشرة للمرضى حوالي 244 مليون دولار سنويًا (22, 34)

ويمكن لحوار بسيط مع مريض CSU أن يوضح تفاصيل هذا العبء على المرضى وعائلاتهم وأصدقائهم ونظام الرعاية الصحية والمجتمع بشكل عام، و في دراسة أعطت سؤالاً مفتوحاً عن أسوأ مشاكل الشرى بالنسبة للمرضى كانت الإجابات : التورمات (59%)، والحكة (42%)، والألم (22%)، ومشاعر التعب أو الانفعال أو الضعف و الشعور بفقدان السيطرة على مسير حياتهم (22%)، كما أن عدم القدرة على التنبؤ بالهجمات أزعج 20% منهم، ومن المشاكل الأخرى: القيود الاجتماعية (18%)، الشعور بالحرج (13%)، التوقف عن العمل (7%). (22)

إن المخاوف تلوح في الأفق بشكل كبير بالنسبة للمرضى الذين يعانون من الشرى المزمن، بسبب معاناة الكثير منهم من قلق غير محدد، مصدره خوفهم أن يكون الشرى لديهم ناجم عن مرض كامن أكثر خطورة، ويعتقد العديد من المرضى أن مرضهم ناجم عن الإجهاد أو أنه يتفاقم بسبب الإجهاد، وهذا بحد ذاته سبب رئيسي للإجهاد و الشعور بالضغط(2).

أما بالنسبة لتأثير الشرى المزمن على الصحة النفسية للأطفال فإنه أقل شيوعاً منه عند البالغين (0.1% - 3% من الأطفال)، وقد أظهرت دراسة أن الأطفال المصابين الشرى المزمن لديهم تشخيص لاضطرابات نفسية أكثر تكراراً من الطفال الأصحاء المجانسين من حيث العمر والجنس (70% مقابل 30%)، وأكثرها شيوعاً القلق الاجتماعي، اضطراب قلق الانفصال، الرهاب المحدد، الاكتئاب، القلق، والمشاكل الاستيعابية، الجسدية(22)

إن الشرى المزمن لا يهدد الحياة إلى حد كبير، وأعراضه عابرة، وأي تشوه فيه يكون مؤقتاً، ولذلك قد لا يكون موضع تقدير تأثيره على المرضى ملفتا للنظر، ويعاني هؤلاء المرضى في صمت، ويتم الاستهانة باحتياجاتهم مراراً، وربما لا يستطيع مقدمو الرعاية الطبية وعيها والإحاطة بها بشكل كافٍ، بسبب تركيزهم على تقديم العلاج الدوائي فقط، لذا هناك حاجة إلى تقييمات لجودة الحياة لفهم تأثير الشرى على المرضى بشكل أفضل والحصول على آراءهم حول مرضهم وعواقبه.(22, 100)

1-13 - مقارنة مريض الشرى المزمن:

إنّ التعامل مع حالة الشرى المزمن العفوي يتطلب التشخيص الدقيق أولاً، وذلك يحتاج لأمر أساسي:

-استبعاد التشخيص التفريقية.

-تحديد نوع الشرى المزمن (حساسية ذاتية أو مناعة ذاتية).

-تحديد شدة الحالة.

-التحاليل المخبرية.

What to do in every CSU patient			
History	Physical examination ^a	Basic tests ^b	UCT
Confirm	Rule out differential diagnoses		
Cause	Look for indicators of CSU ^{aiTI} , CSU ^{aiTIib}		
Cofactors	Identify potential triggers, aggravators		
Comorbidities	For example, check for CIndU, autoimmunity, mental health		
Consequences	For example, identify problems with sleep, distress, sexual health, work, social performance		
Components	Assess potential biomarkers or predictors of treatment response		
Course	Monitor CSU activity, impact, and control		

Abbreviations: CSU, chronic spontaneous urticaria; CSU^{aiTI}, Type I autoimmune (autoallergic) CSU; CSU^{aiTIib}, Type lib autoimmune CSU; UCT, urticaria control test.

^aIncluding review of patient photo documentation.

^bDifferential blood count, CRP/Erythrocyte sedimentation rate; IgG-anti-TPO, total IgE for patients in specialist care.

فعالية حقن الدم الذاتي في ضبط شدة الشرى المزمن العفوي سريريًا ومخبريًا عند البالغين - دراسة سريرية - آسيا صوان

يعتمد تشخيص الشرى العفوي المزمن على استبعاد الأمراض الأخرى المشابهة في الأعراض، وذلك من خلال القصة المرضية، الاستجواب الدقيق، بيانات المريض، والفحص السريري، وبالنسبة للتحاليل المخبرية يتم توجيهها حسب كل حالة وفق موجودات الفحص السريري. ومن المهم تمييز الشرى بانتبازاته والوذمة الوعائية المرافقة عن أعراض التأق، والتي تترافق مع أعراض تنفسية، هضمية، عصبية وحرائكية دموية والتي تنطوي في هذه الحالة على ضرورة الإسعاف لا سيما في حال توقع انسداد الطريق التنفسي. (102)

1-13-1 - التشخيص التفريقي:

أهم التشخيص التفريقي (17, 18):

- كثرة الخلايا البدينة الجلدية الحطاطية البقعية (الشرى الصباغي) Maculopapular cutaneous mastocytosis (urticaria pigmentosa)
 - كثرة الخلايا البدينة الجهازية مع إصابة الجلد systemic mastocytosis
 - متلازمة تنشيط الخلايا البدينة (MCAS) Mast cell activation syndrome
 - التهاب الأوعية الدموية الشروية Urticarial vasculitis
 - وذمة وعائية بوساطة البراديكينين Bradykinin-mediated angioedema
 - الحساسية المفرطة الناجمة عن ممارسة الرياضة Exercise-induced anaphylaxis
 - المتلازمات الدورية المرتبطة بالكريوبرين (Cryopyrin-associated periodic CAPS)
- :syndromes

وهي عبارة عن طفح جلدي شروي، هجمات حمى متكررة، ألم مفصلي أو التهاب المفاصل، التهاب العين، تعب، وصداع)، وهي ثلاث متلازمات:

- متلازمة الالتهاب الذاتي البارد العائلي Familial Cold Autoinflammatory Syndrome (FCAS),

فعالية حقن الدم الذاتي في ضبط شدة الشرى المزمّن العفوي سريريًا ومخبريًا عند البالغين - دراسة سريرية - آسيا صوان

- متلازمة Muckle-Wells Syndrome (MWS)
- الداء الالتهابي متعدد الأجهزة لدى حديثي الولادة (NOMID). Neonatal Onset Multisystem Inflammatory Disease.
- متلازمة شنيترز Schnitzler's syndrome : (طفح شروي متكرر و اعتلال غاما وحيدة النسيلة، نوبات حمى متكررة، آلام عظام وعضلات، ألم مفصلي أو التهاب المفاصل وتضخم العقد اللمفية)
- متلازمة جليش Gleich's syndrome (وذمة وعائية عرضية مع كثرة الحمضات)
- متلازمة ويلز Well's syndrome (التهاب الجلد الحبيبي مع كثرة الحمضات/ التهاب النسيج الخلوي بالحمضات)
- الفقاع الفقاعاني Bullous pemphigoid (المرحلة السابقة للفقاعات)
- مرض ستيل عند البالغين Adult onset Still disease (AOSD)
- الجلاد الحموي الحاد بالعدلات Acute Febrile Neutrophilic Dermatitis أو داء سويت (Sweet Syndrome)
- الحمامى الحلقية النابذة العميقة Erythema Annulare Centrifugus

ويساعد على توجيه التشخيص أخذ الأمور التالية بعين الاعتبار (18):

- استمرار الانتبارات أكثر من 24س، مع ترافقها بألم أكثر من الحكّة و ترك فرط تصبغ تالي للآفات، حيث تشير هذه الأمور إلى أرجحية التهاب الاوعية الشروي Urticarial Vasculitis ، والذي يترافق مع تبدلات مخبرية.
- ترافق الهجمة مع حمى ناكسة، آلام مفصليّة، وأعراض جهازية يوجه إلى أدواء الالتهاب الذاتية autoinflammatory Disorders (AIDs) (أمراض الالتهاب الذاتي هي فئة منفصلة عن أمراض المناعة الذاتية. ويتميز كلاهما بوجود خلل في الجهاز المناعي قد يسبب أعراضًا مشابهة، مثل الطفح الجلدي أو التورم أو التعب، لكن السبب الأساسي أو آلية المرض مختلفة. والفرق الرئيسي هو

فعالية حقن الدم الذاتي في ضبط شدة الشرى المزمن العفوي سريريًا ومخبريًا عند البالغين - دراسة سريرية - آسيا صوان

وجود خلل في جهاز المناعة الفطري Innate Immune System في أمراض الالتهاب الذاتي، بينما في أمراض المناعة الذاتية هناك خلل في جهاز المناعة التكيفي (Adaptive Immune System).

○ حدوث فرط تصبغ تالي للانتبارات الشروية يرجح التفكير بأدواء الخلايا البدنية البقعية الحطاطية
.Maculopapular Mastocytosis

○ تزامن الانتبارات مع الفقاعات يدفع للتفكير بالداء الفقاعاني الفقاعي bullous pemphigoid .

○ في حال وجود الوذمة الوعائية فقط دون انتبارات (10-20 % من الحالات) يجب استبعاد الوذمة

التالية للأدوية لاسيما مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين ACE inhibitors، كما يجب نفي الوذمة
الوراثية الوراثية او المكتسبة Hereditary And Acquired Angioedema .

○ يجب أن يشكل تعداد الدم الكامل والبروتين التفاعلي C ومعدل ترسيب كرات الدم الحمراء جزءًا من

العمل الأولي وسيعزز الكشف عن الأورام الدموية الخبيثة. وفي الأشخاص الذين تزيد أعمارهم عن 45

عامًا (88)، وبالنسبة للتحرري عن الأورام، فلا يعتبر إجراء روتينياً يوصى به في الممارسة

السريرية (103)

○ يجب عند الأطفال بشكل خاص استبعاد المتلازمة الدورية المرتبطة بالكربوبيرين CAPS، فهو رغم

ندرته، إلا أنه يشبه الشرى كثيراً ويشيع في الطفولة. (17)

1-13-2- تحديد نوع الشرى العفوي المزمن مناعياً:

بناء على نتيجة اختبار ASST إضافة للاستجواب الدقيق، مع الأخذ بعين الاعتبار شدة الحالة واستجابتها
للعلاجات المختلفة.

1-13-3- تقييم شدة حالة الشرى:

يتم ذلك عبر الاستجواب الدقيق للمرض من ناحية الترافق مع الأدوية والأطعمة والتوتر والالتهابات، حيث يمكن
للأدوية، وخاصة مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs، أن تؤدي إلى تفاقم مرض CSU في 15%.

فعالية حقن الدم الذاتي في ضبط شدة الشرى المزمن العفوي سريريًا ومخبريًا عند البالغين - دراسة سريرية - آسيا صوان

من الحالات. وقد اقترح أن رد الفعل على هذه الأدوية يمثل ظاهرة مستقلة عن التسبب في المرض (104)، ولذلك يجب على الأطباء المعالجين أن يسألوا المرضى عن تناول مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية، بما في ذلك استخدامها عند الطلب، وتوصيتهم بتجنبها و أن يُستبدل بها الأسيتامينوفين و/أو مثبطات COX-2 كخيارات أكثر أمانًا. (17)

كما أن بعض الأطعمة مثل الطماطم والأعشاب، المأكولات البحرية، المضافات الغذائية؛ إضافة للكحول يمكن أن يؤدي إلى تفاقم الحالة لدى البعض، ويلعب فيتامين د دوراً منظماً للحدثية الالتهابية ومعدلاً لمسار الجهاز المناعي في الاضطرابات الجلدية التحسسية، لذلك يترافق نقصه مع اشتداد في حالة المرضى، ويتزامن رفع مستواه مع تحسين السيطرة والضبط على الحالة المناعية (105, 106)

وبدوره يلعب الإجهاد دوراً لا يغفل عنه في تفاقم CSU بنسبة تقارب ثلث الحالات، مما يستوجب على الأطباء أن يسألوا مرضاهم عن تأثير التوتر على مرضهم وأن يجعلوهم يدركون أن الحد من التوتر يمكن أن يكون مفيداً (17)، ومن ناحية أخرى، يعد الاكتئاب والقلق والعجز الجنسي واضطرابات النوم من العواقب الشائعة لذلك، كما يمكن أن تكون الالتهابات الفيروسية الحادة سبباً لانتبازات الشرى أو سبباً في تفاقمها، وقد تم مؤخراً توثيق ارتباط كوفيد-19 (COVID-19) بالشرى بنسبة 16% من المرضى في السجل الدولي للمظاهر الجلدية الناجمة عن فيروس SARS-CoV-2، و بنسبة 20.5% وفقاً لسجل أمريكا اللاتينية. (106). كما تم التوصل أن حالات CSU المعددة بطيئة الاستجابة عند الأطفال غالباً ما ترتبط بتاريخ الإصابة بعدوى بعض الفيروسات CMV/EBV/HHV-6 (107).

وبالتالي فإن الاستجواب الدقيق مع أخذ القصة التفصيلية للحالة المرضية يساعد جداً في تمييز الشرى المزمن العفوي حقاً من الحالات التي يمكن معرفة وكشف أسبابها، مع الأخذ بعين الاعتبار إمكانية تشاركهما. ولمتابعة وعلاج المرضى الذين يعانون من CU بشكل فعال، فمن المهم أن يكون لديك أدوات صالحة وموثوقة لالتقاط الأبعاد المختلفة لتأثير المرض.

فعالية حقن الدّم الذاتى في ضبط شدة الشرى المزمن العفوي سريريًا ومخبريًا عند البالغين - دراسة سريرية - آسيا صوان

تم سابقاً تطوير ثلاثة استبيانات محددة لمرضى CU بما في ذلك درجة نشاط الشرى (UAS)، واستبيان جودة حياة الشرى المزمن (CU-Q2oL) ودرجة خطورة الشرى (TSS) [1-4]. وأوصت المبادئ التوجيهية للأكاديمية الأوروبية لطب الحساسية والمناعة السريرية والشبكة الأوروبية للحساسية والربو العالمية والمنتدى الأوروبي للأمراض الجلدية والمنظمة العالمية للحساسية (EAACI/GA2LEN/EDF/WAO) باستخدام (UAS7) و(CU-Q2oL) كمقاييس ذهبية لتقييم المرضى الذين يعانون من CU في عام 2013.

وبشكل أكاديمي يساعد على تقييم وقياس الشرى المقاييس التالية:

- ❖ درجة نشاط الشرى (UAS)
- ❖ درجة نشاط الوذمة الوعائية (AAS)
- ❖ استبيان جودة الحياة (CU-Q2oL) CU
- ❖ استبيان جودة الحياة الوذمة الوعائية (AEQoL)
- ❖ اختبار التحكم في الشرى (UCT).

1-13-2-1- درجة نشاط الشرى (UAS):

وهو نظام تسجيل موحد وبسيط يعتمد على تقييم علامات وأعراض الشرى الرئيسية (الانتبارات والحكة)، والتي تم توثيقها من قبل المريض، مما يجعل هذه النتيجة ذات قيمة خاصة. إن استخدام UAS7 يسهل مقارنة نتائج الدراسة من مراكز مختلفة، وبما أن نشاط الشرى يتغير بشكل متكرر، فمن الأفضل قياس نشاط المرض الإجمالي من خلال توجيه المرضى لتوثيق نتائج التقييم الذاتي على مدار 24 ساعة مرة واحدة يوميًا و7 أيام متتالية، أي (UAS7). (17)

يعد UAS7 مؤشرًا لشدة CU خلال الأيام السبعة السابقة ويعتمد على تقييم الشرى والحكة يوميًا بحيث يكون مجموع النقاط (0-3) للانتفاخات + (0-3) للحكة لكل يومٍ على مدار أسبوع واحد (7 أيام) بحيث يكون المجموع

فعالية حقن الدم الذاتي في ضبط شدة الشرى المزمن العفوي سريريًا ومخبريًا عند البالغين - دراسة سريرية - آسيا صوان

42 كحد أقصى. (3, 17, 108)، وهو يتنبأ بدقة بالاختلافات بمستويات مختلفة من نشاط المرض بين المرضى

المعالجين (109).

Urticaria activity score (UAS)		
Score	Wheals	Pruritus
0	None	None
1	Mild (<20 wheals/24 h)	Mild (present but not annoying or troublesome)
2	Moderate (20–50 wheals/24 h)	Moderate (troublesome but does not interfere with normal daily activity or sleep)
3	Intense (>50 wheals/24 h or large confluent areas of wheals)	Intense (severe pruritus, which is sufficiently troublesome to interfere with normal daily activity or sleep)

الجدول (7) : درجة نشاط الشرى (UAS) (17, 110)

واعتماداً على هذا الترميز الرقمي يصنف الشرى إلى:

- 1-6 شرى مضبوط الشدة - ويمثل استجابة جيدة على العلاج.
- 7-15 شرى خفيف - مستوى استجابة منخفضة على العلاج.
- 16-27 شرى معتدل.
- 28-42 شرى شديد.

UAS7 Score	Disease severity
0	Itch and hive free—indicative of no symptoms of CSU and considered a full treatment response
1-6	Well-controlled urticaria—indicates a good response to treatment
7-15	Mild urticaria—indicates also a lower response level
16-27	Moderate urticaria
28-42	Severe urticaria

الجدول (8): دلالة مقياس فعالية الشرى 2 (UAS7)

1-13-2-2- درجة نشاط الوذمة الوعائية (AAS):

تعد AAS أول أداة موثوقة ومعتمدة لتحديد نشاط المرض لدى مرضى الوذمة المتكررة ReCA، وتعتبر بمثابة

أداة قيمة في الدراسات السريرية والرعاية الروتينية للمرضى. (111)

Angioedema Activity Score (AAS)		
Score	Dimension	Answer options
-	Have you had a swelling episode in the last 24 h?	No, yes
0-3	At what time(s) of day was this swelling episode(s) present? (please select all applicable times)	Midnight-8 a.m., 8 a.m.-4 p.m., 4 p.m.-midnight
0-3	How severe is / was the physical discomfort caused by this swelling episode(s) (eg. pain, burning, itching?)	No discomfort, slight discomfort, moderate discomfort, severe discomfort
0-3	Are / were you able to perform your daily activities during this swelling episode(s)?	No restriction, slight restriction, severe restriction, no activities possible
0-3	Do / did you feel your appearance is / was adversely affected by this swelling episode(s)?	No, slightly, moderately, severely
0-3	How would you rate the overall severity of this swelling episode?	Negligible, mild, moderate, severe

الجدول (9): درجة نشاط الوذمة الوعائية (AAS) (17)

بالنسبة إلى AAS، يتناول (المدة- الشدة - التأثير على النشاطات اليومية- المظهر - الشدة بشكل عام يتم

جمع نقاط كل يوم وتتراوح بين (0-15)، ومجموع نقاط 7 أيام (AAS7) و يتراوح بين (0-105)، ويمكن أيضا

حساب مجموع نقاط 4 أسابيع (AAS28) ويتراوح بين (0-420) (17).

1-13-2-3- استبيان جودة الحياة (CU-Q2oL):

وهو الاستبيان الموصى به لدراسة نوعية الحياة لمرضى الشرى المزمن، وهو مكون من 23 عنصر، حيث يتم سؤال المرضى عن مدى انزعاجهم من كل عرض من الأعراض الستة التالية (الحكة ، التورم ، التأثير على نشاطات الحياة ، مشاكل النوم، الحدود والمظهر) خلال الأسبوعين السابقين، كل عنصر على مقياس مكون من 5 نقاط يتراوح من 1 (أبداً) إلى 5 (كثيراً)، ويتم تحويل النتيجة الإجمالية لتتراوح من 20 إلى 120، حيث تشير الدرجات الأعلى إلى سوء نوعية الحياة الصحية (109)

Factor	Items
Pruritus	Pruritus Wheals
Swelling	Eyes swelling Lip swelling
Impact on life activities	Urticaria interferes with my work Urticaria interferes with my physical activities Urticaria interferes with my sleep Urticaria interferes with my spare time Urticaria interferes with my social relationship Urticaria interferes with my eating behavior
Sleep problems	Do you have difficulties in falling asleep? Do you wake up during the night? Do you feel tired during the day because of your bad night sleep? Do you have difficulties in keeping concentration? Do you feel nervous?
Limits	Do you feel in a bad mood? Do you have to put some limit in choosing your food? Does urticaria limits your sport activities?
Looks	Are you troubled by drugs' side effects? Are you embarrassed due to urticaria symptoms? Are you embarrassed in going to public places? Do you have any problems in using cosmetics? Do you have any limits in choosing clothes material?

جدول (10): استبيان نوعية الحياة للشرى المزمن (CU-Q2oL) The Chronic Urticaria Quality Of Life Questionnaire

Angioedema Quality of life -4-2-13-1 استبيان جودة الحياة للوذمة الوعائية

:(AEQoL) _ Questionnaire

استبيان جودة الحياة للوذمة الوعائية هو أول استبيان لجودة الحياة خاص بالوذمة الوعائية، وهي أداة صالحة

وموثوقة، وتعتبر أداة قيمة في الدراسات السريرية وفي الرعاية الروتينية للمرضى. (21)

Indicate how often within the last 4 weeks you have been restricted in the areas of your daily life listed below because of swelling episodes (angioedema). (regardless of whether or not you have actually experienced swelling episodes during that time period)	Never	Rarely	Occasionally	Often	Very often
1. Work	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Physical activity	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Leisure time	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Social relations	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Eating and drinking	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
In the following questions we would like to get more details about the difficulties and problems that may be associated with your recurrent swelling episodes (angioedema) (during the last 4 weeks)	Never	Rarely	Occasionally	Often	Very often
6. Do you have difficulty falling asleep?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Do you wake up during the night?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Are you tired during the day because you are not sleeping well at night?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Do you have trouble concentrating?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Never	Rarely	Occasionally	Often	Very often
10. Do you feel depressed?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Do you have to limit your choices of food or beverages?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. Do the swelling episodes place a burden on you?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13. Are you afraid that a swelling episode could occur suddenly?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14. Are you afraid that the frequency of the swelling episodes might increase?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15. Are you ashamed to go out in public because of the swelling episodes?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16. Do the swelling episodes make you embarrassed or self-conscious?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17. Are you afraid that the treatment of the swelling episodes could have negative long-term effects for you?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

جدول (11) : استبيان نوعية الحياة للوذمة الوعائية (AE-QoL) Angioedema-Quality of life Questionnaire

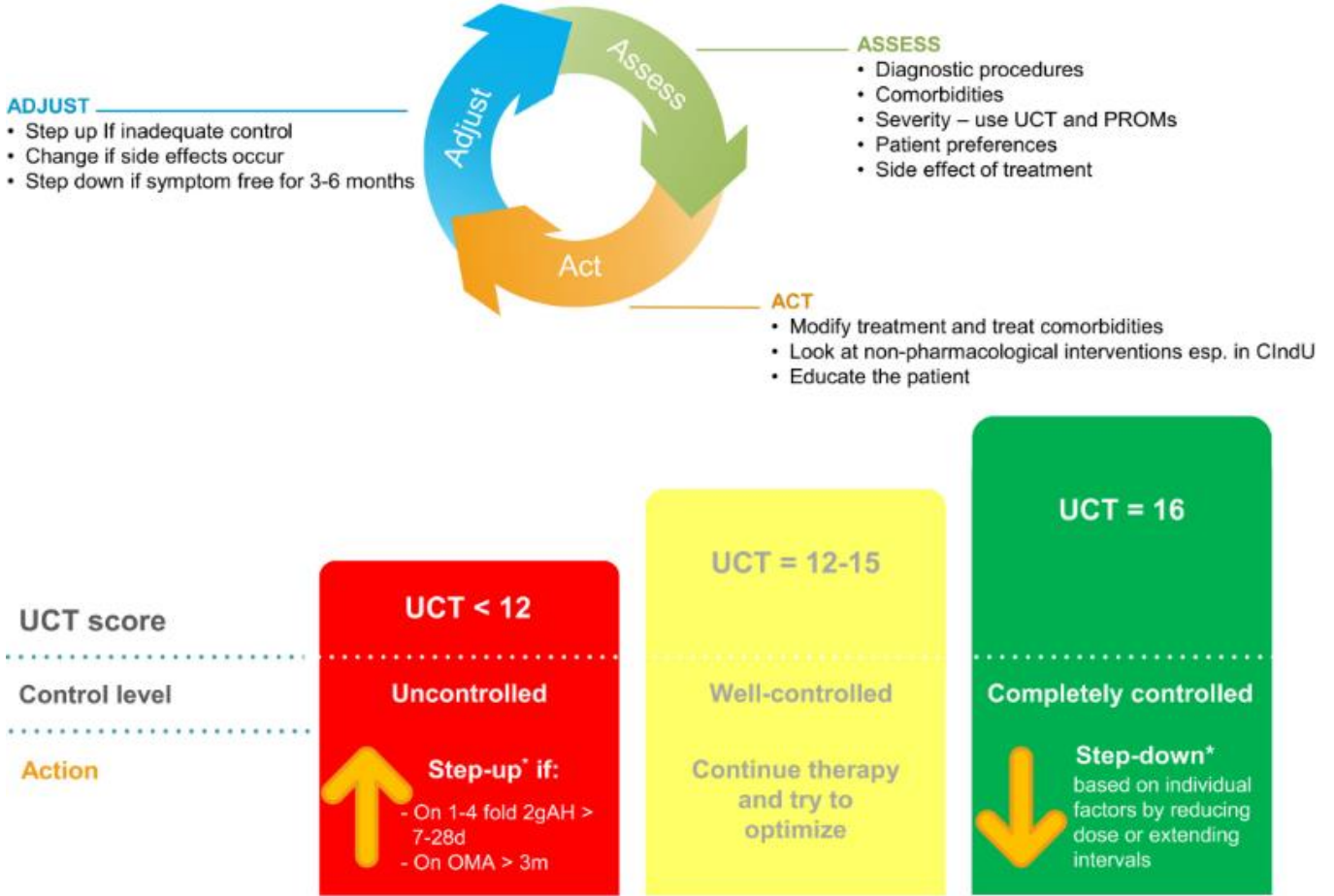
1-13-2-5- اختبار السيطرة على الشرى (UCT):

تم تصميم اختبار التحكم في الشرى (UCT) ونشره في عام 2014، وهو أول أداة صالحة وموثوقة لتقييم السيطرة على المرض لدى المرضى الذين يعانون من الشرى المزمن بنوعيه (العفوي والمحفز)، و يتوفر شكلان من UCT؛ النموذج الطويل UCT (8 أسئلة) والنموذج القصير UCT (4 أسئلة)، ونظرًا لأنه تم اكتشاف أن نتائج كلا نموذجي UCT ترتبطان على نطاق واسع، فإن النموذج القصير UCT كافٍ لمعظم الإعدادات ويوصى به في المقام الأول للتجارب السريرية والرعاية الروتينية للمرضى. يحتوي كل سؤال من أسئلة UCT على خمسة خيارات للإجابة (0-4 نقاط) فيما يتعلق بنشاط المرض خلال الأسابيع الأربعة الماضية. الحد الأقصى لدرجات النماذج الطويلة والقصيرة هو 32 و16 على التوالي. وكلما انخفضت النتيجة، انخفضت السيطرة على المرض وزاد نشاط المرض. إن كلي الشكلين من UCT الأصلي هما أدوات صالحة وموثوقة لإدارة المرضى الذين يعانون من CU في الممارسة السريرية (112)، وإن نهجه بأثر رجعي ونظام التسجيل البسيط يجعله أداة مثالية في الممارسة السريرية. (113)، كما يمكن اعتماده للبالغين والأطفال على حد سواء (114)

1. How much have you suffered from the **physical symptoms of the urticaria (itch, hives (welts) and/or swelling)** in the last four weeks?
 very much much somewhat a little not at all
2. How much was your **quality of life** affected by the urticaria in the last 4 weeks?
 very much much somewhat a little not at all
3. How often was the **treatment** for your urticaria in the last 4 weeks **not enough** to control your urticaria symptoms?
 very often often sometimes seldom not at all
4. **Overall**, how well have you had your urticaria **under control** in the last 4 weeks?
 not at all a little somewhat well very well

جدول (12) : اختبار ضبط الشرى (UCT) Urticaria Control Test .

فعالية حقن الدم الذاتي في ضبط شدة الشرى المزمن العفوي سريريًا ومخبريًا عند البالغين - دراسة سريرية - آسيا صوان



رسم توضيحي (14) قرار ضبط وتعديلات العلاج. CIndU: الشرى المزمن المحرض. د: أيام؛ م: أشهر؛ PROMs: مقاييس النتائج التي أبلغ

عنها المريض. OMA: اوماليزوماب. 2gAH: الجيل الثاني من مضادات الهيستامين H1؛ UCT: اختبار السيطرة على الشرى (17)

1-13-3- التحاليل المطلوبة:

لا تعتبر التحاليل جزءاً من مقارنة مريض الشرى الحاد، بل يوصى ضد إجرائها (17)، أما بالنسبة لمرضى الشرى

المزمن، فإن التوصيات المتفق عليها وفقاً لأحدث الإرشادات الخاصة بعلاج CSU والإجراءات التشخيصية هي

تعداد الدم التفاضلي (DBC)، ومعدل ترسيب كرات الدم الحمراء (ESR) و/أو البروتين التفاعلي (CRP) عليها

هي التحاليل التالية بشكل أساسي. (18, 108)

1 يتعامل CBC مع تعداد خلايا الدم الحمراء (RBC)، وخلايا الدم البيضاء (WBC)، والصفائح الدموية. من ناحية أخرى، يتعامل DBC مع تعداد الدم لأنواع فرعية من WBC وهي العدلات والخلايا الليمفاوية وحيدات الخلايا والحمضات والأساسات.

فعالية حقن الدم الذاتي في ضبط شدة الشرى المزمن العفوي سريريًا ومخبريًا عند البالغين - دراسة سريرية - آسيا صوان

✓ تعداد الدم الكامل Differential blood count¹ (DBC):

يعطي تعداد الدم التفاضلي النسبة المئوية النسبية لكل نوع من خلايا الدم البيضاء ويساعد أيضًا في الكشف عن

مجموعات خلايا الدم البيضاء غير الطبيعية.

النطاقات المرجعية لأعداد خلايا الدم البيضاء التفاضلية هي كما يلي:

- العدلات - 2500-8000 لكل ملم³ (55-70%)
- الخلايا الليمفاوية - 1000-4000 لكل ملم³ (20-40%)
- وحيدات - 100-700 لكل مم³ (2-8%)
- الحمضات - 50-500 لكل ملم³ (1-4%)
- الخلايا القاعدية - 25-100 لكل ملم³ (0.5-1%)

في الممارسة السريرية، تمثل الخلايا الأسنة نسبة صغيرة جدًا من خلايا الدم المحيطية، مما يجعل من الصعب تحديد القيمة المتوقعة. ومع ذلك، يمكن أن تشير التقلبات في قيم الأسات إلى نشاط الشرى، على

الأقل على أساس كل مريض على حدة. (38)

✓ سرعة التثفل ESR Erythrocyte Sedimentation Rate Testing:

وهو تحليل دموي الذي يتم إجراؤه بشكل شائع وقد يشير ويراقب زيادة النشاط الالتهابي داخل الجسم الناجم عن

حالة أو أكثر مثل أمراض المناعة الذاتية أو الالتهابات أو الأورام، وهو ليس محددًا لأي مرض بحد ذاته، وعادةً

ما يكون معدل سرعة ترسيب الكريات أعلى عند الإناث منه عند الذكور ويزداد تدريجيًا مع تقدم العمر (115)

القيم الطبيعية لمعدل ترسيب كرات الدم الحمراء (ESR)، كما تم الحصول عليها باستخدام طريقة

Westergren، هي كما يلي (115):

- الذكور أقل من 50 عامًا: ≤ 15 ملم/ساعة
- الإناث أقل من 50 عامًا: ≤ 20 ملم/ساعة
- الذكور أكبر من 50 عامًا: أقل من 20 ملم/ساعة

فعالية حقن الدم الذاتي في ضبط شدة الشرى المزمن العفوي سريريًا ومخبريًا عند البالغين - دراسة سريرية - آسيا صوان

- الإناث أكبر من 50 عامًا: أقل من 30 ملم/ساعة

- الطفل: ≤ 10 مم/ساعة

✓ البروتين الارتكاسي C-Reactive Protein C: CRP

بالاعتماد على المستويات التالية(116):

- أقل من 0.3 ملجم/ديسيلتر: طبيعي (المستوى يظهر لدى معظم البالغين الأصحاء).
- 0.3 إلى 1.0 ملجم/ديسيلتر: ارتفاع طبيعي أو طفيف (يمكن رؤيته في البدانة، الحمل، الاكتئاب، السكري، نزلات البرد، والتهاب اللثة، ونمط الحياة الخامل، تدخين السجائر، وتعدد الأشكال الجينية).
- إلى 10.0 ملجم/ديسيلتر: ارتفاع معتدل (التهاب جهازي مثل التهاب المفاصل الرثياني، أو الذئبة الحمامية الجهازية، أو أمراض المناعة الذاتية الأخرى، أو الأورام الخبيثة، أو احتشاء عضلة القلب، أو التهاب البنكرياس، أو التهاب القصبات الهوائية).
- أكثر من 10.0 ملجم/ديسيلتر: ارتفاع ملحوظ (الالتهابات الجرثومية الحادة، الالتهابات الفيروسية، التهاب الأوعية الدموية الجهازية، الرضوض الكبيرة).
- أكثر من 50.0 ملجم/ديسيلتر: ارتفاع شديد (التهابات جرثومية حادة).

وبالنسبة لمراكز الرعاية التخصصية لحالة الشرى المزمن يمكن طلب:

The Total Serum IgE -

IgG anti-TPO -

.IgE anti-TPO -

ويمكن طلب بعض التحاليل النوعية في الحالات طويلة الأمد أو المعقدة على العلاج(17)

- في حالة الاشتباه بالتهاب الأوعية الدموية الشروية، فمن المستحسن طلب تحديد كميات المصل (مضادات C1q، C3، C4، CH50).
- في حالة كثرة الخلايا البدنية والتاق فيعتبر إجراء تريباز المصل محوريًا من بين التحاليل الأخرى.

فعالية حقن الدم الذاتي في ضبط شدة الشرى المزمن العفوي سريريًا ومخبريًا عند البالغين - دراسة سريرية - آسيا صوان

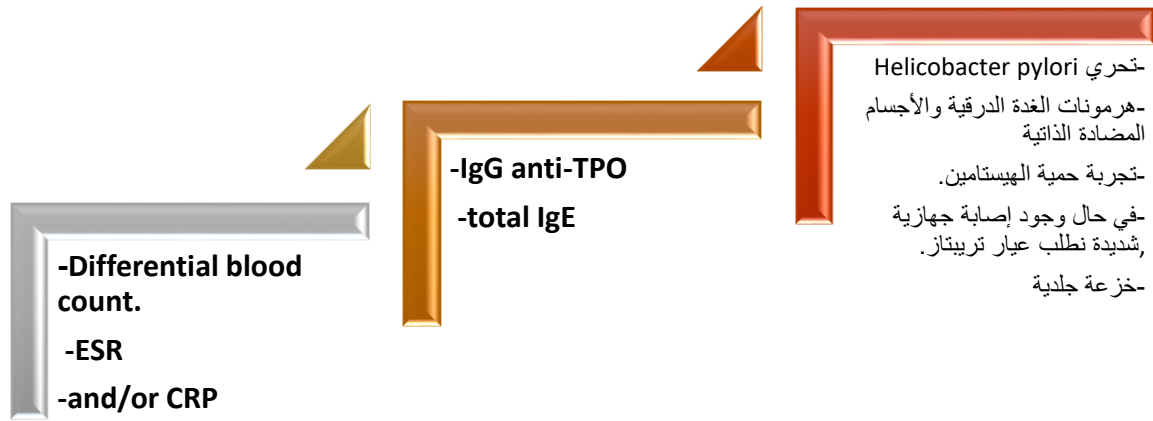
- أما في الحالات التي تعتبر وذمة وعائية وراثية، فيجب إجراء دراسات لتقييمها مثل كمية ووظيفة C1-Inh.

- Basophil Activation Test (BAT) :CD63

- IL-17, IL-31, IL-33, IL-6

- D-dimer,

- prothrombin fragment 1+2,



- مخطط ترسمي (4) الاختبارات التشخيصية الموصى بها في الشرى العفوي المزمن تبعاً

- و في حال الشك بالشرى المزمن من منشأ طعمي يمكن إجراء ما يلي (97) :

Patients reporting flares 2–6 hours following ingestion of lamb, pork, or beef, especially in those with history of tick bites	IgE serum antibody test for α -gal
History of raw, marinated, or smoked fish ingestion, particularly in coastal European regions	IgE serum antibody test for Anisakis simplex
Symptoms suggestive of celiac disease	Serum antibody testing for celiac disease and referral to gastroenterologist
Risk factors for vitamin D deficiency	Serum vitamin D levels

الجدول (13) اختبارات خاصة عند الشك بالشرى المزمن الطعمي

α -gal = galactose- α -1,3-galactose; IgE = immunoglobulin E.

و يبين الجدول التالي العلامات الحيوية التي يمكن أن تطلب مع الأدلة حسب عدد الدراسات (83)

TABLE I. Most promising biomarkers in CSU

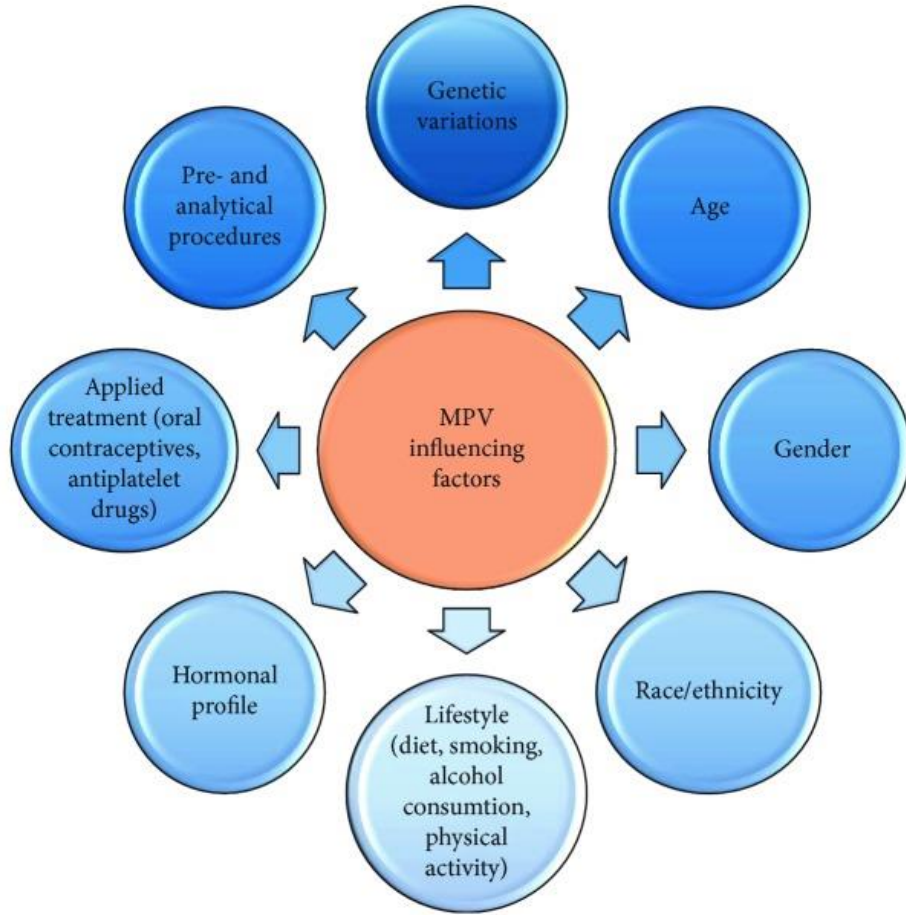
Biomarker	CSU feature	No. of studies showing significant association*	Comment
D-dimer	Disease activity	13	Higher levels are associated with more active disease
C-reactive protein	Disease activity	11	Higher levels are associated with more active disease
Prothrombin fragment 1+2	Disease activity	8	Higher levels are associated with more active disease
IL-6	Disease activity	4	Higher levels are associated with more active disease
Mean platelet volume	Disease activity	3	Higher levels are associated with more active disease
D-dimer	Response to antihistamines	2	Higher levels are associated with insufficient clinical response
Basophil histamine release assay	Response to cyclosporine	2	Positive result is associated with satisfactory clinical response
D-dimer	Response to cyclosporine	1	Lower levels are associated with satisfactory clinical response
IL-31	Response to omalizumab	1	Lower levels are associated with satisfactory clinical response
Basophil FcεRI receptor	Response to omalizumab	1	Lower expression is associated with insufficient clinical response
Total IgE levels	Response to omalizumab	1	Lower baseline levels and a lesser increase after start of treatment are associated with insufficient clinical response
Antithyroid antibodies	Disease course	2	Its presence is associated with longer disease duration
CD63 expression	Disease course	1	Higher levels are associated with earlier spontaneous resolution in pediatric CSU

الجدول (14) العلامات الحيوية الأكاديمية المستقصاة في الشرى المزمن مجهول السبب (83)

1-14-لمحة عن قيمة حجم الصفائح الوسطي MPV:

إن حجم الصفائح الدموية يعكس نشاط الصفائح الدموية ويبدو أنه مؤشر حيوي تنبؤي وتنبهه مفيد لأمراض القلب والأوعية الدموية، ويرتبط مع مجموعة متنوعة من الأمراض التخثرية والالتهابية، وتشير بيانات الأدبيات إلى أن متوسط حجم الصفائح الدموية (MPV) يمكن أن يوفر معلومات مهمة عن المسار والتشخيص في العديد من الحالات المرضية، ويرتبط دور الصفائح الدموية في الاستجابة الالتهابية بإطلاق السيتوكينات والكيموكينات التي تجذب كريات الدم البيضاء وتسهل التصاق البطانة في موقع الضرر، علاوة على ذلك، تدعم الصفائح الدموية كريات الدم البيضاء لمكافحة الالتهابات الجرثومية عن طريق الاتصال المباشر، وتغليف الجراثيم، وإطلاق أنواع الأكسجين التفاعلية والجسيمات الدقيقة المشتقة من الصفائح الدموية Platelet-derived microparticles (PMP). وتشارك أيضًا عوامل نمو الصفائح الدموية، مثل TGF-beta أو PDGF أو VEGF، في التئام الجروح. (117)

ومن المهم أن يتم تقييم MPV مع عدد الصفائح الدموية نظرًا لوجود علاقة عكسية غير خطية بين PLT وMPV، وهناك عوامل أخرى أيضًا مثل العمر والجنس والعرق ونمط الحياة (بما في ذلك النظام الغذائي) والعوامل الوراثية قد تؤثر بقوة على MPV وPLT، وقد تم إثبات نسبة توريت عالية تبلغ 84% و75% لـ PLT وMPV، على التوالي، بسبب الاختلافات الجينية. (118)

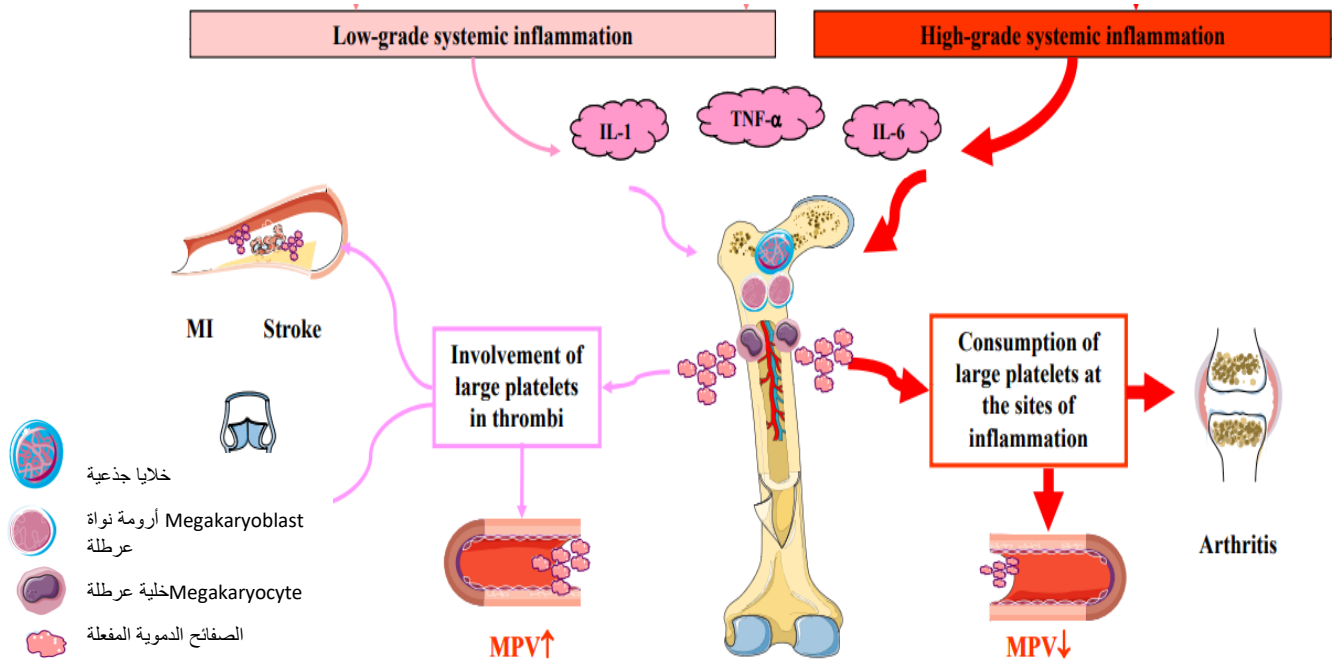


مخطط ترسمي (5) العوامل المؤثرة على قيمة MPV (118)

ويعتبر MPV متوافراً على نطاق واسع في المختبرات السريرية حيث يتم قياسه بشكل روتيني ضمن اختبار تعداد الدم الكامل (CBC)، وعلى الرغم من أن هذه المعلمة قد تم تقييمها لعدة عقود، إلا أن المقارنة لـ MPV لا تزال تعاني من عدم توحيد إجراءات ما قبل التحليل وكذلك الإجراءات التحليلية، ولا تزال تواجه اختلاف معايير التفسير، وسيكون من المثير للاهتمام تحديد قيمة لـ MPV التي تشير إلى شدة العملية الالتهابية، ووجود المرض، وزيادة خطر تطور المرض، وزيادة خطر حدوث مضاعفات التخثر، و استجابة المريض للعلاج التطبيقي، ويتطلب الأمر ليصبح قيد الممارسة السريرية المزيد من الدراسات، فقد تبين دراسات ماسحة للفوارق في القيم بين مرضى الشرى المزمن و الأسوياء وجود ارتفاع في القيم عند المرضى في بعض الدراسات وأيضاً كلما اشتد المرض ، وفسر ذلك بأن ارتفاع حجم الصفيحات يتزامن مع زيادة فعاليتها(119)، بينما سجلت

فعالية حقن الدّم الذاتّي في ضبط شدّة الشّرى المزمن العفوي سريريّاً ومخبريّاً عند البالغين - دراسة سريريّة - آسيا صوان

دراسات أخرى انخفاض قيمة MPV عند مرضى الشّرى المزمن مقارنةً بالأسوياء (120)، وإحدى النظريّات المفسّرة لهذا التعارض اعتبرت أنّ الأمراض ذات السويّة الالتهابيّة المرتفعة تؤدّي لانخفاض MPV، بينما تترافق الأمراض منخفضة السويّة الالتهابيّة مع ارتفاعه، (117) لذا كان لابدّ من مزيد من الدّراسات لربط هذه القيمة بالمرض وشدّته لبحث إمكانيّة الاعتماد عليها كقيمة تخبريّة.



رسم توضيحي (15) العوامل المحتملة المؤثرة على قيمة MPV ما بين الالتهاب والتخثر

AS: ankylosing spondylitis; FMF: familial Mediterranean fever; BD: Behcet's disease; SLE: systemic lupus erythematosus; RA: rheumatoid arthritis; IBD: inflammatory bowel disease; IL-1: interleukin-1; TNF-: tumor necrosis factor alpha; IL-6: interleukin-6; MPV: mean platelet volume.

1-15 - الخزعة كوسيلة تشخيصيّة:

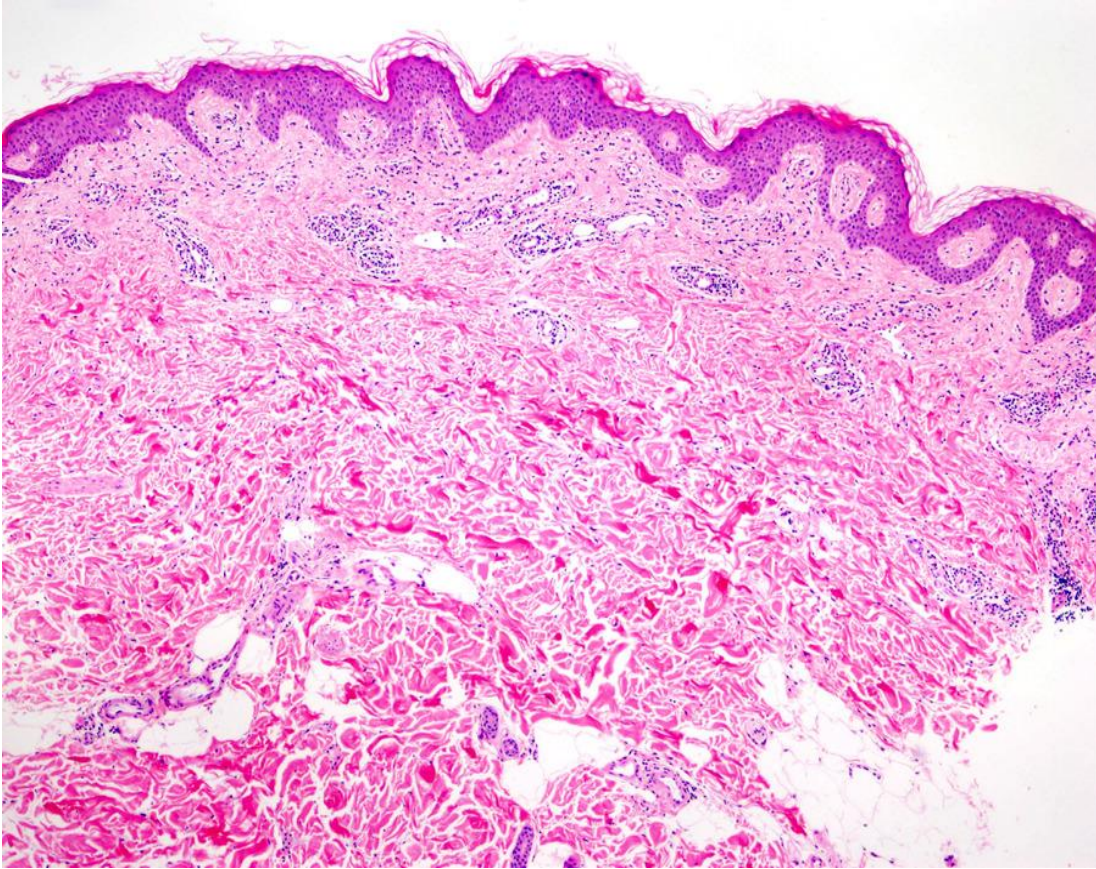
تعتبر الخزعة ذات أهميّة فقط في حال استمرار الانتبارات لأكثر من 24 سا. وإلا فليست ذات قيمة تشخيصيّة للشّرى، حيث تطوي على وذمة خفيفة في الادمّة الحليمية مع رشاحة تشمل الادمّة وما حول الأوعية الدّمويّة، وتشمل الرّشاحة الخلايا المّفاويّة، الحمضات والعدلات. وقد تكون هذه الرّشاحة خلالية وعميقة ضمن الادمّة

أيضاً. (121)

فعالية حقن الدّم الذاتى في ضبط شدة الشرى المزمن العفوي سريريًا ومخبريًا عند البالغين - دراسة سريرية - آسيا صوان

ويوصى بالخزعة الجلدية في الحالات التالية(121):

- ✍ آفات غير حاكة
- ✍ الآفات الفردية غير الزائلة بشكل واضح (تدوم أكثر من 24-48 ساعة)
- ✍ فرط التصبغ أو الهالة الأرجوانية المتبقية
- ✍ الألم أو الإحساس بالحرقان بدلاً من الحكّة
- ✍ وجود أعراض جهازية متكررة: الحمى، ألم مفصلي، الخ.
- ✍ التغيرات التحليلية المتكررة: ارتفاع CRP، ESR، زيادة عدد الكريات البيضاء، نقص عناصر متممة الدم، ANA إيجابي، تغيير مخطط البروتين ...
- ✍ عدم الاستجابة لمضادات الهيستامين غير المهدئة عند تناول جرعات عالية (x4)



الصورة (11) خزعة جلدية (x4). يتم ملاحظة البشرة دون تغيرات، وارتشاح الخلايا اللمفاوية السطحية حول الأوعية الدموية مع وذمة في الأدمة

1-16- علاج الشرى المزمن العفوي:

على الرغم من أن الهدف الشامل للعلاج هو أن يكون المرضى خاليين تمامًا من علامات وأعراض CSU، إلا أن هناك حاجة إلى تعريف أكثر واقعية لـ "تجاح العلاج" لتوجيه إدارة المرض المستمرة وطويلة الأمد لكل مريض على حدة (122)

إنه خلال السنة الأولى، 21 إلى 47% من المرضى يحصلون على الشفاء، بينما بعد 5 سنوات بين 34% و45% يفعلون ذلك. (18)

نظرًا لعدم توفر علاج واحد شاف كاف لمرض CSU حتى الآن، فإن العلاج يهدف إلى قمع نشاط المرض بشكل مستمر، مع السيطرة الكاملة عليه وتطبيع نوعية الحياة. ولتحقيق ذلك، ينبغي الاستمرار في العلاج الدوائي حتى انتهاء الحاجة إليه، تشير المبادئ التوجيهية الدولية الحالية للشرى المزمن العفوي إلى أنه يمكن التوقف عن العلاج بمجرد خلو المريض من العلامات والأعراض. تشمل الأسباب الأخرى للتوقف عن علاج مرضى CSU المخاوف أو المشكلات المتعلقة بالسلامة، والحمل أو الرغبة في الحمل، والعوامل الاقتصادية (123)، في حين أنه في جامعة كاليفورنيا يوصى بمواصلة العلاج لمدة 3 أشهر بعدما تحدث الاستجابة الكاملة أو تظهر نتائج السيطرة على المرض (18).

نشرت مجموعتان رئيسيتان وهما:

❖ فرقة العمل المشتركة المعنية بمعايير الممارسة التابعة للأكاديمية الأمريكية للحساسية والربو والمناعة

(JTFPP) The Joint Task Force on Practice Parameters in the United States

❖ الأكاديمية الأوروبية للحساسية والمناعة السريرية. European Academy of Allergy & Clinical

Immunology. (EAACI)

مبادئ توجيهية لتقييم وإدارة الشرى وتستندان إلى الأدلة المنشورة وآراء الخبراء فيما يتعلق بخيارات العلاج المختلفة، وتتفق كلا الإرشادات على أن علاج الخط الأول للشرى الحاد أو المزمن يجب أن يركز على

فعالية حقن الدم الذاتي في ضبط شدة الشرى المزمن العفوي سريريًا ومخبريًا عند البالغين - دراسة سريرية - آسيا صوان

استخدام مضادات الهيستامين H1. تختلف المبادئ التوجيهية الأوروبية عن المبادئ التوجيهية الأمريكية في أن العلاج بمضادات الهيستامين H1 المهدئة ومضادات الهيستامين H2 لا يوصى به. بالإضافة إلى ذلك، فإن الإرشادات الأوروبية تحيل عوامل تعديل الليكوترين (LTMS) إلى علاج الخطوة 3، في حين توصي الإرشادات الأمريكية باستخدام هذه العوامل في وقت مبكر كعلاج مساعد في الخطوة 2. (124)

الخيارات المرخصة الوحيدة المدرجة في خوارزمية الإرشادات هي الجيل الثاني من مضادات الهيستامين H1 ذات الجرعات القياسية والأوماليزوماب. (125)

	Step 1	Step 2	Step 3	Step 4	Oral steroids
JTF	Antihistamine monotherapy	One or more: 1) Dose escalation of 2nd generation antihistamine 2) Add another 2nd generation antihistamine 3) Add H2 antagonist 4) Add leukotriene receptor antagonist 5) Add 1st generation antihistamine at bedtime	Dose advancement of potent antihistamine as tolerated	Add an alternative agent: 1) Omalizumab or cyclosporine 2) Other anti-inflammatory agents, immunosuppressants or biologics	Yes, short term (1-3 weeks)
EAACI	Modern 2nd generation antihistamine	Increase dosage up to fourfold of modern 2nd generation antihistamine	Add: Omalizumab or Cyclosporine A or Montelukast	N/A	Yes, short term (10 days)

جدول (15) مقارنة بين التوصيات الأمريكية JTFPP و الأوروبية EAACI في علاج الشرى (126)

1-16-1 H1-antihistamine - مضادات الهيستامين H1:

وهي فئة صيدلانية من الأدوية التي تعمل على علاج الحالات التي يتوسطها الهستامين، ويتم تصنيفها تبعاً لمستقبلات الهستامين إلى مضادات الهيستامين H1 ومضادات الهيستامين H2. تُستخدم أدوية مضادات

الهيستامين التي ترتبط بمستقبلات H-1 بشكل عام لعلاج الحساسية والتهاب الأنف التحسسي، بينما تعالج الأدوية التي ترتبط بمستقبلات H-2 حالات الجهاز الهضمي العلوي التي تنتج عن زيادة حمض المعدة، ويتم تصنيف مضادات الهيستامين H-1 إلى الجيل الأول والثاني. تعبر مضادات الهيستامين من الجيل الأول H-1 بسهولة أكبر حاجز الدم في الدماغ إلى الجهاز العصبي المركزي (CNS)، لذا فهي مسكنة ولكنها قد تسبب الأرق، في حين أن مضادات الهيستامين من الجيل الثاني H-1 لا تستطيع الوصول للجهاز العصبي المركزي. (127)

وتكون مدة التأثير الدوائي لمضادات الهيستامين من الجيل الأول حوالي 4 إلى 6 ساعات. في المقابل، تعمل مضادات الهيستامين من الجيل الثاني لمدة 12 إلى 24 ساعة. ويتم استقلاب كلا الجيلين عن طريق الكبد، كما تتمتع مضادات الهيستامين لمستقبلات H-1 بخصائص مضادة للكولين، والتي تسبب تأثيرات غير مرغوبة كجفاف الفم، الدوخة وطنين الأذن، وعند تناول جرعات متزايدة، قد تحدث أيضًا حالة من عدم التركيز والذهيان، وقد تحمل سمية للقلب لدى بعض المستخدمين نظرًا لأن لها تأثيرات تطيل فترة QTc. (127)

أما مضادات الهيستامين لمستقبلات H-2 يتحملها المستخدمون جيدًا بشكل عام ولكنها تحمل مخاطر الآثار الجانبية غير الشائعة. يمكن ملاحظة تغيرات في الجهاز الهضمي، بما في ذلك الإسهال والإمساك. توجد تقارير عن التعب والدوخة والارتباك. أحد الأدوية المحددة في هذه الفئة والتي قد تسبب مجموعة من الآثار الضارة هو السيميتيدين. ترتبط تأثيراته المضادة للاندروجين باحتمالية حدوث التثدي عند الرجال. في النساء، يمكن أن يسبب ثر اللبن، كما إن استخدامها يقلل من إفراز حمض المعدة، ويمكن أن تسبب تثبيط نظام السيبتوكروم، وخاصة السيميتيدين، مما يؤدي إلى التسمم الدوائي والتفاعلات مع الأدوية الأخرى، ويجب على المرضى الذين يعانون من تغيرات في الدورة الدموية أو زيادة في ضغط العين أو زيادة في احتباس البول استخدام مضادات الهيستامين بحذر. (127)

وتتمتع مضادات الهيستامين بميزة التسامح الدوائي أو ما يعرف بالتحمل Drug tolerance وهو الاستجابة الضعيفة على مدار التعرض المتكرر أو المطول، بحيث يصبح المريض بحاجة لجرعة أعلى للوصول لنفس

فعالية حقن الدم الذاتي في ضبط شدة الشرى المزمن العفوي سريريًا ومخبريًا عند البالغين - دراسة سريرية - آسيا صوان

الفعالية المعتادة، وهي صفة في جوهرها تسمح للعمليات الفيزيولوجية بتحقيق الاستقرار، أي نوع من التأقلم مع الاستخدام المديد للدواء، وتحدث هذه الظاهرة بسبب مجموعة من العمليات على المستوى الجزيئي أو الخلوي أو السلوكي كحدوث تعديل في تصنيع البروتين ونشاطه، والتفاعل مع بيئة الدهون الغشائية، والتأثيرات فوق الجينية على التنظيم السيتوبلازمي، ونسخ الجينات، وقد تفسر بأن التراكيز العالية من المادة الدوائية والتي ترتبط باستمرار بالمستقبل قد تؤدي إلى إزالة حساسيتها أو انخفاض كثافة المستقبلات، ويمكن لهذه الآليات أن تكون مترابطة وقد يكون من الصعب فصلها (128)

H1 antihistaminic drugs

1 ST GENERATION		2 ND GENERATION	
HIGHLY SEDATIVE	Promethazine Hydroxyzine Diphenhydramine Dimenhydrinate	Cetirizine Levocetirizine Azelastine Ebastine Mizolastine	
MODERATELY SEDATIVE	Pheniramine Cinnarizine Meclizine Cyproheptadine	Fexofenadine Loratadine Desloratadine Rupatadine	
MILD SEDATIVE	Chlorpheniramine Dexchlorpheniramine Clemastine Triprolidine		

MedicalVerge

الجدول (16) قائمة مضادات الهيستامين H1 من الجيل الأول والجيل الثاني

ورغم أن مضادات الهيستامين تشكل الخط الأول و الثاني للعلاج، فإنها تؤدي إلى عدم وجود أعراض في أقل من 50 % من المرضى فقط (129)، وتتطلب معظم الحالات جرعات من مضادات الهيستامين H1 أعلى من الجرعة القياسية لتحقيق السيطرة على CSU، أما بالنسبة للوزمة الوعائية فتتميز بعدم الاستجابة للعلاج

فعالية حقن الدم الذاتي في ضبط شدة الشرى المزمن العفوي سريريًا ومخبريًا عند البالغين - دراسة سريرية - آسيا صوان

بمضادات الهيستامين (130). يمكن أن تتحسن الاستجابة برفع جرعة الجيل الثاني H1-Antihistamines (حتى أربعة أضعاف) كما أوصت به EAACI/GA2LEN/EDF/WAO كعلاج من الخط الثاني. (129)، و بالنسبة للمرضى الذين لا يستجيبون لجرعات أعلى من مضادات الهيستامين H1، توصي الإرشادات الدولية بإضافة أوماليزوماب. (126). وتعتبر الوفيات نتيجة تناول جرعات زائدة عرضية أو متعمدة عند الرضع والأطفال الصغار عرضاً يجب الحذر منه، و يظهر بشكل أعراض قلبية. (127)

1-16-2 السيكلوسبورين (Ciclosporin A (CSA):

CSA هو عامل مثبط للمناعة، وهو من علاجات الخط الثالث الفعالة لـ CSU (129)، و يبدو أنه أكثر فائدة في المرضى الذين يعانون من إطلاق الهستامين الوظيفي التالي لوجود الأجسام المضادة الذاتية كسبب لمرضهم. (131). تتراوح الجرعات من 3.5 إلى 5 ملغم/كغم/يوم (مقسمة إلى جرعتين، جرعة كل 12 ساعة دون علاقة بالوجبات) ويوصى باستخدام أقل جرعة فعالة. (129)

إنه ليس من علاجات الخط الأول بسبب آثاره السلبية (ارتفاع ضغط الدم والقصور الكلوي والالتهابات) و قبل البدء بالعلاج ينبغي طلب الأمصال الفيروسية (فيروس نقص المناعة البشرية HCV و HBV)، و إجراء x-ray أشعة سينية للصدر و¹ppd، وهو مضاد استطباب في الأورام الخبيثة المزمنة (باستثناء سرطان الجلد غير الميلانيني)، ارتفاع ضغط الدم غير المنضبط، والالتهابات غير المسيطر عليها، وتكون المدة المثلى للعلاج بالسيكلوسبورين غير معروفة، وبمجرد تحقيق السيطرة الكاملة أو الجزئية، سيتم تقليل الجرعة تدريجياً. (18)

ويجب الانتباه أن النطاق بين تراكيز السيكلوسبورين الفعالة والتراكيز المرتبطة بالسمية الخطيرة ضيق إلى حد ما. (132)

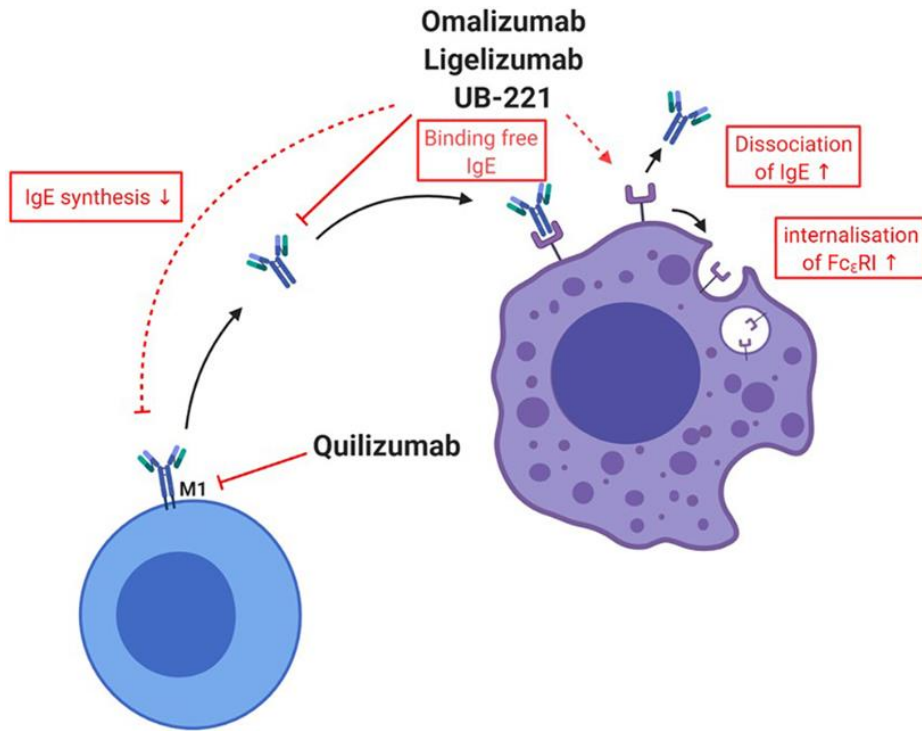
1-16-3 أوماليزوماب Omalizumab:

يعد Omalizumab حاليًا الدواء البيولوجي الجهازي الوحيد المرخص للاستخدام في CSU (129). و يستخدم في أي من الأنماط الظاهرية الثلاثة لـ CSU (الشرى فقط، الوذمة الوعائية فقط، الشرى والوذمة الوعائية)، وهو يعمل من خلال التفاعل مع المستقبل عالي الألفة $FC\epsilon RI$ ، والذي يوجد عادةً في الحمضات والخلايا البدنية والأسسة، و لا يستطب للمصابين بالشرى المزمن المحفز، المصابين بالسرطان، الذين يتلقون أدوية بيولوجية أخرى أو سيكلوسبورين، أو بالنسبة للمريضات الحوامل أو المرضعات أو من يرغبن في الحمل. (133)

1 اختبار الجلد لمشتقات البروتين المنقى (PPD) لكشف وجود الإصابة بالسل .

يجب ان يبدأ علاج اوماليزوماب بجرسه 300 مع دس ٤ اسابيع، ويسمر في المسجيبين حتى الهداه. حما

يمكن إضافة السيكلوسبورين أو التحول إليه في حال عدم السيطرة على الحالة (134). كما ويمكن زيادة الجرعة إلى 600 ملغ. أو تقليل الفاصل الزمني بين الجرعات (حتى 14 يومًا) وفقًا لشدة الحالة، و بالنسبة للمرضى الذين يبدون السيطرة الكاملة، يتم اقتراح ثلاثة خيارات: تعليق العلاج أو زيادة تدريجية في الفاصل الزمني بين التطبيقات يصل إلى كل 8 أسابيع أو تقليل الجرعة تدريجياً (18).



رسم توضيحي (16) آلية عمل أوماليزوماب (135)

فعالية حقن الدم الذاتي في ضبط شدة الشرى المزمن العفوي سريريًا ومخبريًا عند البالغين - دراسة سريرية - آسيا صوان

أشار تقرير سابق إلى أن الأمر يستغرق 70 يومًا بعد تناول الأوماليزوماب حتى ينخفض تعبير الخلايا البدينة FcεRI بشكل ملحوظ(38)، ومن المثبت أن العلاج المضاد لـ IgE باستخدام أوماليزوماب لا يؤدي إلى شفاء الشرى المزمن، و أظهرت جميع تجارب المرحلة الثالثة تكرار الأعراض خلال 16 أسبوعًا بعد التوقف عن تناوله(135).

وهو بشكل عام جيد التحمل، ويمكن القول إن Omalizumab يتمتع بملف أمان أفضل من CSA.(129)، وبالنسبة للأطفال يمكن البدء به من عمر 12 سنة(18)، و لكن يجب أن لا يغيب عن البال أن انخفاض أو غياب IgE يعيق مراقبة مكافحة الأورام، وهناك أدلة على أن انخفاض IgE الشديد قد يكون بمثابة علامة حيوية لخطر الإصابة بالسرطان، ومع ذلك فإن البيانات الموجودة حتى الآن من أوماليزوماب في الدراسات السريرية وما بعد التسويق لا تشير إلى وجود ملفت للنظر في معدلات الإصابة بالأورام الخبيثة، وهناك تقارير قليلة عن علاج فعال وآمن بالأوماليزوماب في المرضى الذين لديهم تاريخ من الأمراض الخبيثة السابقة، على سبيل المثال سرطان الثدي، سرطان الجلد، سرطان الغدة الدرقية، سرطان الحنجرة، وسرطان الغدة النخامية، والأدلة في المرضى الذين يعانون من مرض خبيث نشط نادرة، ولذا اقترح رأي الخبراء أنه يمكن استخدام أوماليزوماب في المرضى الذين يعانون من السرطان ولكن بحذر، خاصة فيما يتعلق بفترة 17 عامًا منذ الموافقة الأولى على أوماليزوماب و أمانه، مع الانتباه أنه في حالات نادرة جدًا، يمكن أن يكون سبب الشرى المزمن هو السرطان(135)

1-16-4 الستيرويدات القشرية glucocorticosteroids :

يوصى بها فقط للإنقاذ وفي فترات قصيرة.(18)، حيث تشير دراسة كبيرة بأثر رجعي إلى حدوث هدأة طويلة الأمد في حوالي 50% من حالات الشرى المزمن عند تناول البريدنيزون عن طريق الفم في دورة قصيرة بجرعات تتراوح بين 0.3-0.5 ملغم/كغم، حيث يتم البدء باستخدام البريدنيزون بجرعة 25 ملغ/يوم لمدة 3 أيام، يليه انخفاض سريع في الجرعة خلال 10 أيام، وقد أدت عمليات التخفيف التي تم تحقيقها إلى السيطرة على المرض باستخدام مضادات الهيستامين فقط بجرعات مرخصة، وعند إعطاء دورة ثانية من بريدنيزون، تحسن معدل الشفاء

فعالية حقن الدّم الدّاتي في ضبط شدّة الشرى المزمن العفوي سريريًا ومخبريًا عند البالغين - دراسة سريرية - آسيا صوان

بشكل أكبر، ومع ذلك، ترتبط الستيرويدات القشرية الجهازية بآثار ضارة شديدة على العلاج طويل الأمد ومنها: عدم تحمل الجلوكوز، ارتفاع ضغط الدم، هشاشة العظام، نزيف الجهاز الهضمي وزيادة الوزن، وبالتالي، يوصى باستخدامها فقط كدورات قصيرة في علاج الشرى، وبالشكل الفموي فقط. (136)

وفي دراسة أخرى من الهند، تم استخدام علاج Oral Mini Pulse (OMP) في سلسلة من 10 مرضى يعانون من الشرى المزمن على مدى شهرين، حيث تم إعطاء أقراص ميثيل بريدنيزولون 16 ملغ مرتين في الأسبوع، يومي السبت والأحد، مع قرص ليفوسيتريزين 5 ملغ يوميًا. وقد لوحظ انخفاض كبير في متوسط درجات نشاط الشرى لدى معظم المرضى، حيث أبلغ مريضان فقط عن آثار جانبية مرتبطة بالستيرويد، لذا قد يساعد نظام OMP على تقليل الآثار الجانبية للعلاج بالستيرويدات القشرية عن طريق الفم. (137)

وبشكل عام فإن التوصيات بعدم تجاوز فترة 3 أسابيع فقط في الثورات الحادة للمرض. (124)

1-16-5 مضادات مستقبلات الليكوترين (antiLTs):

ذكرت العديد من الدراسات فعالية مضادات LTs مونتيلوكاست وزافيرلوكاست في CU، وقد تكون مفيدة بشكل خاص في الشرى الناجم عن المضافات الغذائية و/أو الأسبرين ومضادات الالتهاب غير الستيرويدية الأخرى. إن الجمع بين مضادات LT ومضادات الهيستامين غير المهدئة يعطي فائدة إضافية فقط في الشرى الناجم عن عامل معروف (المضافات الغذائية، والأسبرين، وشرى المناعة الذاتية)، إلا أن الجمع لا يقدم أي فائدة إضافية في حالات الشرى المزمن مجهول السبب، ومع ذلك يوصى بإجراء تجربة قصيرة مع هذه العوامل في جميع المرضى الذين يعانون من الشرى المقاوم قبل التفكير في العوامل العلاجية الأخرى لانخفاض تكلفتها وتحملها الجيد. يمكن استخدام المونتيلوكاست Montelukast بجرعات 10 ملغ/يوم. (136)

مونتيلوكاست جيد التحمل نسبياً وآمن بشكل عام، والآثار الجانبية الأكثر شيوعاً لدى المرضى الذين تبلغ أعمارهم 15 عاماً فما فوق هي الصداع والانتانات الفيروسية وآلام البطن والسعال وعسر الهضم، أما عند الأطفال، قد

فعالية حقن الدم الذاتي في ضبط شدة الشرى المزمن العفوي سريريًا ومخبريًا عند البالغين - دراسة سريرية - آسيا صوان

يسبب الإسهال والغثيان والتهاب الحنجرة والتهاب البلعوم والتهاب الجيوب الأنفية والتهاب الأذن الوسطى والعدوى الفيروسية، وقد تحدث اضطرابات عصبية نفسية، بما في ذلك الاكتئاب والعدوان والتفكير في الانتحار والأرق والقلق والكوابيس، وأما زافيرلوكاست فتكون تأثيراته الجانبية أقل، لكن يجب تناوله بعد ساعتين أو قبل ساعة من تناول الطعام لأن الطعام يقلل من التوافر البيولوجي له بنسبة 40%، وبشكل عام تتمتع antiLTs بهامش أمان واسع. (138)

1-16-6 دابسون Dapsone :

على الرغم من أن آلية عمل الدابسون الفعلية غير معروفة بالنسبة للحالات الجلدية، إلا أن الدواء يؤثر على العدلات، ربما عن طريق تخفيف مستوى الضرر الذي تسببه العدلات في موقع الآفات وعن طريق تقليل هجرة العدلات إلى تلك المواقع، ويمكن استخدام الدابسون في CU بجرعات تتراوح بين 50-100 ملغم / يوم. (139)

ويرتبط الدابسون بآثار جانبية معروفة، التأثير السلبي الرئيسي المرتبط بالدابسون هو فقر الدم، حيث أنه في المتوسط، 80% من المرضى الذين يتناولون جرعة يومية من 100 - 150 ملغم من الدابسون سيكون لديهم انخفاض لا يقل عن 1 جم / ديسيلتر في تركيز الهيموجلوبين، و من الآثار الجانبية الشائعة الأخرى للدابسون هو ميثيموغلوبينية الدم، وهي حالة ناجمة عن حديد الهيم الفسيولوجي ($+Fe2$) المؤكسد إلى حالته الحديديك ($Fe3$)، (140) و من التأثيرات الأخرى الاعتلال العصبي المحيطي، والطفح الجلدي، والتسمم الكبدي، واضطرابات الجهاز الهضمي إضافة للذهان والأرق وعدم وضوح الرؤية وطنين الأذن والدوار. ومن الآثار الجانبية النادرة متلازمة DRESS. يوصى بتقدير مستويات G6PD قبل بدء العلاج في جميع الحالات، خاصة عند الذكور، إلى جانب مراقبة تحليل الدم و خمائر الكبد طوال مدة العلاج. (136)

1-16-7 سلفاسالازين Sulphasalazin :

وهو دواء معدّل لأمراض المناعة الذاتية، يعطى بشكل أساسي لالتهاب المفاصل الرثياني، وقد تم نشر دراسة استرجاعية لـ 19 مريضًا من مرضى CU المعالجين بالسلفاسالازين، حيث بدأ العلاج بالسلفاسالازين بجرعة 500 ملغم/يوم، وزاد بجرعة 500 ملغم أسبوعيًا حتى الوصول إلى جرعات 2 جم/يوم. الجرعات الأعلى من 2 جم / يوم لم تقدم أي فائدة إضافية وارتبطت بآثار جانبية أكثر خطورة. وشملت الآثار الجانبية المبلغ عنها عدم الراحة في الجهاز الهضمي، والغثيان، والصداع الخفيف، فضلًا عن نقص الكريات البيض وارتفاع مستويات إنزيمات الكبد. (136)

1-16-8 هيدروكسي كلوروكين Hydroxychloroquine:

وهو من مضادات الملاريا و مضاد التهاب ممكن أن يستخدم لضبط بعض أمراض المناعة الذاتية، وقد أظهرت دراسة عشوائية مزدوجة التعمية أن استخدام هيدروكسي كلوروكين في الشرى المزمّن بجرعات 200 ملغ / يوم لمدة 12 أسبوعًا على الأقل كان ذو فعالية مع تحسن في نوعية الحياة. (136).

يعد هيدروكسي كلوروكين دواءً آمنًا بشكل عام، وآثاره الضارة الأكثر شيوعًا هي اضطراب الجهاز الهضمي. ويزداد خطر الإصابة باعتلال الشبكية بشكل ملحوظ بعد 5 سنوات من الاستخدام أو في الجرعات العالية، حيث قد يسبب ضررًا لا يمكن إصلاحه لشبكية العين؛ لذا يوصى بإجراء تقييم أساسي لطب العيون خلال السنة الأولى من بدء العلاج. (141)

1-16-9 الميثوتريكسات Methotrexate :

يعطى Mtx (10 ملغ/أسبوع) على جرعات مقسمة في نهاية كل أسبوع، بالإضافة إلى حمض الفوليك والسيتريزين، ومع ذلك، تشير دراسة تجريبية عشوائية مزدوجة التعمية ومضبوطة بالعلاج الغفل نُشرت من الهند

فعالية حقن الدم الذاتي في ضبط شدة الشرى المزمن العفوي سريريًا ومخبريًا عند البالغين - دراسة سريرية - آسيا صوان

إلى أن MtX 15 ملغ / أسبوع لمدة 3 أشهر لم يقدم أي فائدة إضافية على مضادات الهيستامين H1. وقد أوصى المؤلفون بإجراء دراسة أكبر مع متابعة أطول للتحقق. (142)

1-16-10 ميكوفينولات موفيتيل (MMF) Mycophenolate mofetil:

ترافق إعطاء MMF بجرعات 1000 ملغ مرتين يوميًا لمدة 12 أسبوعًا جنبًا إلى جنب مع انخفاض كبير في درجة نشاط الشرى، و يعتبر كعلاج جيد التحمل، ذو آثار ضارة أكثرها شيوعًا هي أعراض الجهاز الهضمي. (136)

1-16-11 العلاج بالأشعة فوق البنفسجية:

تشير النتائج إلى أن العلاج بالضوء NB-UVB مع مضادات الهيستامين كان أفضل من مضادات الهيستامين وحدها في تقليل نشاط الشرى. علاوة على ذلك، استمر التحسن الملحوظ أثناء العلاج بعد 3 أشهر من توقف العلاج بالضوء. (136)

1-16-12 مضادات TNF-a (etanercept و adalimumab و infliximab):

أظهرت دراسة بأثر رجعي أن العلاج باستخدام etanercept أو أداليموماب Adalimumab في 25 مريضًا يعانون من CSU أدى إلى حل الشرى أو الوذمة الوعائية بنسبة 60%. قد تكون مثبطات TNF-a مفيد في المرضى الذين يعانون من الشرى المزمن والذين لديهم مقاومة للأوماليزوماب. ومع ذلك، لم يتم إجراء أي دراسات مباشرة حتى الآن. قد تكون مثبطات TNF-a محدودة بسبب زيادة خطر الإصابة بالعداوى، بما في ذلك السل والالتهابات الفطرية، إلى جانب زيادة خطر الإصابة بالأورام اللمفاوية والأورام الخبيثة الأخرى. (83)

فعالية حقن الدم الذاتي في ضبط شدة الشرى المزمن العفوي سريريًا ومخبريًا عند البالغين - دراسة سريرية - آسيا صوان

ويوصى حاليًا باستخدام مضادات عامل نخر الورم ألفا (TNF-alpha) و IVIG، والتي تم استخدامها بنجاح في تقارير الحالة، فقط في المراكز المتخصصة وكخيار أخير (17)

1-16-13 ريتوكسيماب Rituximab :

ريتوكسيماب هو جسم مضاد وحيدة النسيلة. يتم استخدامه لعلاج أنواع معينة من السرطان مثل سرطان الغدد اللمفاوية لاهودجكن وسرطان الدم اللمفاوي المزمن (CML) chronic lymphocytic leukemia، ويستخدم لعلاج التهاب المفاصل الرثياني، والفقاع الشائع وبعض أمراض المناعة الذاتية، ويعمل على استهداف مستضد CD20 على سطح الخلية B مما يؤدي إلى تثبيط إنتاج الأجسام المضادة الذاتية وهو أمر مهم لدى بعض المرضى الذين يعانون من CSU. وقد تم إثبات بعض النتائج الواعدة في هذه. ومع ذلك، نظرًا لعدم وجود تجارب عشوائية مزدوجة التعمية، مقارنة بشاهد فإن ريتوكسيماب ليس حاليًا علاج مرخص من قبل إدارة الأغذية والعقاقير (FDA) لعلاج CSU المضاد للهستامين. (83)

كما يجري تطوير أدوية جديدة لعلاج مرض CSU المقاوم. وهي تشمل:

Spleen tyrosine kinase مثبط التيروسين كيناز الطحالي (Syk)، ومثبط بروتون التيروسين كيناز Bruton tyrosine kinase (Btk)، ومثبط مستقبل البروستاجلاندين D2، ومضادات الهيستامين H4 (126)، مضادات الهيستامين H2 ومضادات التخثر (134)، و مضادات الإنترلوكين 5 (IL-5) مثل بينراليزوماب benralizumab، ميپوليزوماب mepolizumab وريسليزوماب Reslizumab، اللمفوبويتين اللحمي المضاد للغدة الصعترية Antithymic stromal lymphopietin (TSLP) مثل تيزيبيلوماب Tezepelumab، والعوامل المضادة لـ k Siglec-8 والأدوية المضادة لإنترلوكين 4 و 13 (IL-4 و IL-13) مثل دوبيلوماب Dupilumab (18). وحاليًا قد نستغني عن استخدام بعض علاجات المبادئ التوجيهية الحالية، نظرًا لأن الدراسات أظهرت عدم فعاليتها أو بسبب ظهور مخاوف جديدة تتعلق بالسلامة، كالاستخدام الشائع لمضادات

فعالية حقن الدّم الذاتى في ضبط شدة الشرى المزمن العفوي سريريًا ومخبريًا عند البالغين - دراسة سريرية - آسيا صوان

الهيستامين المهدئة في الليل، والتي تغير أنماط نوم حركة العين السريعة ومنحنيات التعلم وقد ثبت في التجارب المباشرة أنها ليست متفوقة في الفعالية على مضادات الهيستامين غير المهدئة. (134)، وهناك بعض العلاجات البيولوجية التي لا زالت الدراسات قائمة عليها :

Study Drug	Mechanism	Phase
Ligelizumab	Anti-IgE	Phase 3
AK002	Anti-Siglec-8	Phase 2
GSK2646264	Topical SYK inhibitor	Phase 1
Fenebrutinib	BTK inhibitor	Phase 2
Benralizumab	Anti-IL-5R	Phase 4
Mepolizumab	Anti-IL-5	Phase 1
Dupilumab	Anti-IL-4/13	Phase 2

الجدول (17) العلاجات قيد التحقيق في التجارب السريرية لعلاج CSU (126)

كما أظهرت دراسة تجريبية على المرضى الذين يعانون من ارتفاع مستويات D-dimer أن العلاج بالهيبارين وحمض الترانيكساميك Tranexamic acid كمضاد لتحلل الفيبرين Antifibrinolytic قد يكون فعالاً (143).

1-16-14 مضادات التخثر Anticoagulant :

بدأ العلاج بالوارفارين بجرعة 1 ملغ، ثم زادت بمقدار 1 ملغ أسبوعياً، مع الحد الأقصى للجرعة المعطاة 5 ملغ،

مع حدوث نكس CSU عند سحب الدواء (144)

بالنسبة لاستخدام الهيبارين Heparin ومضادات التخثر والأدوية المضادة لتحلل الفيبرين، فإن يمكن أن يحسن

بشكل كبير بعض المرضى غير الفعالين ضد استخدام مضادات الهيستامين، ومع ذلك، نظراً لقلّة العينات

فعالية حقن الدم الذاتي في ضبط شدة الشرى المزمن العفوي سريريًا ومخبريًا عند البالغين - دراسة سريرية - آسيا صوان

السريرية، لا يزال هذا العلاج بحاجة إلى بحث أعمق، كما ويتطلب استخدام الأدوية المضادة للتخثر استبعاد المرضى الذين يعانون من اضطرابات النزيف(42).

1-16-15 الغلوبولين المناعي (IVIG):

في عام 2000 أبلغ عن سلسلة من ثلاثة مرضى عولجوا بالـ IVIG، حيث استجاب واحد فقط للعلاج في البداية، مع حدوث نكس خلال 3 أسابيع. وأقترح أن معظم التأثير السريري الملاحظ كان بسبب التأثير المضاد للنمط الذاتي لـ IVIG بدلاً من التأثيرات المناعية. مساوي IVIG هي تكلفتها العالية، وندرة بيانات الفعالية، ومتطلبات الحقن لفترات طويلة. ويرتبط بتفاعلات التسريب وغيرها من التأثيرات الجانبية النادرة مثل التفاعلات التأقانية والتهاب السحايا العقيم.(136, 145)

1-16-16 دوكسيبين Doxepina :

وهو دواء يستخدم في علاج اضطراب الاكتئاب الشديد، والقلق، والأرق، وكذلك في السيطرة على الحكمة الجلدية. الأساس المنطقي وراء استخدام دوكسيبين في الشرى هو أن مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات تظهر في كثير من الأحيان آثار جانبية لمضادات الهيستامين. تم نشر دراسة معشاة ذات شواهد تقارن تأثير دوكسيبين 10 ملغ ثلاث مرات يوميًا مع مضادات هيستامين جيل أول ثلاث مرات يوميًا. أظهرت المجموعة التي تلقت دوكسيبين تحسناً أفضل بكثير، مع نعاس أقل، مقارنة بالمجموعة الأخرى. ومع ذلك، كان جفاف الفم أكثر شيوعاً بين المرضى الذين يتناولون دوكسيبين.(136)، لكنه ذو قدرة على التسبب في زيادة كبيرة في الوزن، وقد يسبب انخفاض ضغط الدم الانتصابي وإحصار القلب الأذيني البطيني، ويمكن أن يسبب أيضاً تأثيرات عصبية مثل الغيبوبة ونوبات الصرع الكبير وانهيار الجهاز التنفسي، كما أنه مضاد استطباب للمرضع، والجرعة الزائدة منه

فعالية حقن الدم الذاتي في ضبط شدة الشرى المزمن العفوي سريريًا ومخبريًا عند البالغين - دراسة سريرية - آسيا صوان

يمكن أن تؤدي إلى الوفاة، لذا يجب تجنب استخدامه في المرضى المعرضين لخطر الجرعة الزائدة المتعمدة أو التاريخ المعروف لمحاولات الانتحار. (146)

16-1-17 تحفيز التحمل Inducing tolerance:

يمكن أن يكون مفيدًا في بعض الأنواع الفرعية من ClndU، كالشرى البارد، والشرى الكوليني، والشرى الشمسي ومع ذلك، فإن تحريض التحمل يستمر فقط لبضعة أيام؛ ويعتمد على التعرض اليومي المستمر للمحفز عند مستوى العتبة فقط (17).

16-1-18 علاجات أخرى:

هناك بعض الاقتراحات و التوصيات الأخرى، كإعاضة فيتامين د لمدة تتراوح بين شهر إلى 3 اشهر، حيث لوحظ أنه قد يسبب تراجع في شدة المرض لاسيما عند الأطفال (34)، و من المرجح أن تكون المستويات المنخفضة بشكل خطير من الفيتامين د محرّضة للهجمات في المرضى الذين يعانون من CSU ويمكن أيضًا أن يرتبط عكسيًا بمدة المرض، لذا فقد دفعت النتائج بعض المؤلفين إلى اقتراح استخدام فيتامين د كعلاج مساعد (83).

و يلعب عامل الالتصاق الخلوي Selectin E الذي يشارك في التصاق الأوعية الدموية المبكر للخلايا الالتهابية وإنتاج الالتهاب المحلي دورا في الشرى، بحيث يمكن للأدوية المثبطة له أن تلعب دورا في ضبط الحالة الالتهابية المرافقة. (42).

بالنسبة لاستخدام الباراسيتامول (مثبط COX-1 الضعيف) COX-2 (و/أو مثبطات COX-2 الانتقائية مثل السيليكوكسيب، يمكن أن يكون البدائل الأكثر أمانا من الNSAIDs (104)، ومن المهم تنويه المرضى إلى

فعالية حقن الدم الذاتي في ضبط شدة الشرى المزمن العفوي سريريًا ومخبريًا عند البالغين - دراسة سريرية - آسيا صوان

ضرورة إيقاف NSAIDs حيث انها تؤدي إلى تفاقم CSU الموجود مسبقًا، سوى أنها لن تؤدي إلى تحسين الأعراض(17).

أما عن البروبيوتيك فهي علاج مساعد فعال وآمن ومرضي لمرض CSU، و رغم أنه لم يكن لمزيج البروبيوتيك ومضادات الهيستامين فعالية مختلفة ذات دلالة إحصائية عن مضادات الهيستامين وحدها، بناءً على درجة UAS7، لكن شهد المرضى الذين خضعوا للعلاج المركب مزيدًا من التحسن في نوعية الحياة(85، 147).
و قد أشارت الدراسات أنه ينبغي النظر في تطبيق نظام غذائي "صديق" على ميكروبيوم الأمعاء أو استخدام سلالات معينة من البروبيوتيك عن طريق الفم، وخاصة عائلة Lactobacillus التي تسمى أيضًا المضادات الحيوية النفسية. حيث أنّ مكملات المضادات الحيوية النفسية (البروبيوتيك والبريبايوتكس) لها فوائد على الوظيفة الإدراكية البشرية وتقليل استجابة الكورتيزول.(29)

أما بالنسبة للنظام الغذائي الخالي من مسببات الحساسية الزائفة Pseudoallergen-free diet أو منخفض الهيستامين فهو مفيد لواحد من كل ثلاثة مرضى ويعتبر آمنًا وصحياً (143، 148)، و قد يؤدي اتباع نظام غذائي منخفض الهيستامين إلى تحسين الأعراض لدى بعض المرضى، لكن هذه الأنظمة الغذائية مثيرة للجدل ولم يتم إثباتها بعد في الدراسات المصممة جيدًا والمزدوجة التعمية والتي يتم التحكم فيها بالعلاج الوهمي. و في حال استخدامها يجب عادةً الحفاظ عليها لمدة لا تقل عن 2-3 أسابيع قبل ملاحظة التأثيرات المفيدة، كما و يتطلب هذا النوع من العلاج تعاون المرضى(143)، وبشكل عام لا تدعم الأدلة الأنظمة الغذائية الخالية من مسببات الحساسية الزائفة للاستخدام الروتيني في CSU دون تحديدها المحفزات الغذائية، و إن الالتزام بهذه الأنظمة الغذائية المقيدة دون داع يمكن أن يكون له تأثير سلبي على نوعية حياة المريض وحالته التغذوية.(149)، والأهم من ذلك، أن الأنظمة الغذائية التشخيصية لا ينبغي أن تؤخر العلاج الفعال(17)، وبشكل عام فإن النظام الغذائي منخفض الهيستامين يشمل الاعتماد على الأطعمة التالية: بيض، أرز، الدخن millet، لحم البقر، مكونات السلطة، مثل الخيار، والفجل، والخس، منتجات الصويا غير المخمرة، مثل حليب الصويا والتوفو، الذرة الرفيعة sorghum ، لبن، بعض الأسماك، مثل سمك النعل sole وسمك القد cod

فعالية حقن الدم الذاتي في ضبط شدة الشرى المزمن العفوي سريريًا ومخبريًا عند البالغين - دراسة سريرية - آسيا صوان

والبولاك Pollack ، و تشير التقارير المتناقلة أيضًا إلى أن الفواكه والخضروات والحبوب واللحوم وغيرها من الأطعمة التي لا تحتوي على نسبة عالية من الهستامين قد تكون مقبولة أيضًا.

إن تناول مكملات DAO عن طريق الفم لمدة 30 يومًا (كبسولة واحدة قبل 15 دقيقة من تناول الوجبة) يمكن أن يقلل من شدة مرض الشرى المزمن، ويقلل جرعة مضادات الهستامين اليومية بشكل طفيف، لكن الفعالية تتوقف بمجرد إيقافه. (48)

و بالنسبة للشرى الدوائي فيجب إيقاف الدواء المسبب عندما يكون ذلك ممكنًا، و إذا كان بسبب حساسية من النوع 1 (بوساطة IgE)، فإن الشرى يختفي خلال 48 ساعة. (91)

أما عن العلاج الموضعي بالكلوبيتازول في الشرى المزمن مجهول السبب، فقد تبين أنها لم تظهر استجابة دائمة، و يمكن لكلوبيتازول موضعي (0.05%) أن يكون ذا فعالية في حالات شرى الضغط المتأخر مقارنة بالعلاج الوهمي. (150)

1-16-19 العلاجات عند أطفال CSU:

بالنسبة للأطفال، تعتمد خيارات علاج CSU بشكل أساسي على بيانات البالغين التي تم استقراءها للأطفال. (151)، و يبقى العلاج المفضل في طب الأطفال هو (AH1sg) مضادات الهستامين H1 من الجيل الثاني. أما عن مضادات الهستامين H1 من الجيل الأول فتتمتع بمستوى أمان أقل، وبالتالي لا ينصح بها. (18)

1-16-20 العلاجات عند الحامل والمرضع:

بالنسبة للحمل، فلم تكن هناك تقارير عن عيوب خلقية لدى النساء اللاتي استخدمن مضادات الهيستامين الحديثة من الجيل الثاني أثناء الحمل. تشير أحدث الإرشادات إلى استخدام اللوراتادين والسيتريزين والليفوسيتريزين أثناء الحمل، حيث تصنف هذه أيضًا فئة الحمل ب.(136)

يمكن التفكير في تناول دورة قصيرة من الستيرويدات القشرية عن طريق الفم أثناء الحمل في حالة التقاوم الشديد للشرى. وتشمل الآثار الجانبية المحتملة التشوهات، وقصور الغدة الكظرية عند الأطفال حديثي الولادة، وانخفاض الوزن عند الولادة، لذا يجب تقييم نسبة المخاطر إلى الفائدة.

وبالنسبة للمرضع، تفرز جميع مضادات الهيستامين في حليب الثدي ولا ينصح باستخدام مضادات الهيستامين من الجيل الأول أثناء الرضاعة لتجنب التخدير المفرط. و على الرغم من أن الستيرويدات الفموية تفرز في حليب الثدي، إلا أنها تعتبر بشكل عام آمنة أثناء الرضاعة.(152)

تم تصنيف أوماليزوماب أيضًا ضمن فئة الحمل ب من قبل إدارة الغذاء والدواء الأمريكية، أما الأدوية مثل سيكلوفوسفاميد، وميثوتريكسات، وميكوفينولات موفيتيل هي ماسخة ويجب تجنبها أثناء الحمل.(153)

الفصل الثاني



2- العلاج بالدم الذاتي Autohemotherapy :

1-2 لمحة تاريخية عامة:

اعتبر الدم في الإمبراطورية الصينية القديمة رمزاً للحياة وقوتها منذ 300 عام قبل الميلاد، وتعزى بداية العلاج الذاتي الحديث إلى تجارب الطبيب الإنجليزي ويليام هاييمور William Highmore في 1874م، ثم قام طبيبان سويديان يعيشان في الولايات المتحدة الأمريكية إلفستروم Elfstrom وغرافستروم Grafstrom عام 1898 بإعطاء مرضاهم الدم الذاتي لعلاج الالتهابات الشديدة المعقدة. (154)

ويعرف العلاج بالدم الذاتي أنه الممارسة التي يكون فيها المتبرع بالدم والمستقبل هو نفس المريض، وقد استخدم في الطب الهندي على مر السنين في علاج مجموعة متنوعة من الأمراض (155)، وقد كان حقن الدم الكامل Autologous serum injection أو المصل الذاتي AWBI Autologous Whole blood injection أو الدم المعالج بوسائط أخرى، والمعروف باسم العلاج بالدم الذاتي، علاجاً جلدياً قياسيًّا في أوائل القرن العشرين، كما أدى إدخال السلفوناميدات في عام 1932 إلى انخفاض تدريجي في علاج الدم الذاتي وتم استبداله بالعلاج بالمضادات الحيوية، وفي نهاية المطاف، تخلى أطباء الجلد عن علاج الدم الذاتي بسبب نقص الأدلة الداعمة للفعالية، لكن عادت الدراسات لتبحث في آلية عمل هذه الطريقة وفهم تأثيراتها على العضوية. (156)

لقد كان حقن الدم الذاتي يستخدم لعلاج أمراض الحساسية، واضطرابات الدورة الدموية، والأمراض الفيروسية، والسرطان، ولدى المرضى الذين يعانون من CU (157) على الرغم من أن آليته العلاجية كانت غير معروفة آنذاك، كما تم استخدام دم الإنسان المعالج بخليط غازي من الأكسجين والأوزون منذ خمسينيات القرن العشرين،

فعالية حقن الدم الذاتي في ضبط شدة الشرى المزمّن العفوي سريريًا ومخبريًا عند البالغين - دراسة سريرية - آسيا صوان

خاصة في أوروبا الوسطى، وبحلول عام 1986. عولج ما لا يقل عن 340000 حالة دون أي آثار غير مرغوب فيها، وشملت مجموعة متنوعة من الأمراض غير المرتبطة ببعضها مثل الأمراض الفيروسية الحادة والمزمنة، الأورام، اضطرابات الأوعية الدموية مثل اعتلال الشرايين الانسدادي، والقصور الوريدي، وهذا أثار تساؤلات حول كيف أو لماذا يمكن لهذا الإجراء أن يفيد مثل هذه الأمراض غير المتجانسة وكيف يكون العلاج بالدم الذاتي مفيدًا في العديد من الأمراض المختلفة بآلياتها، وكان المفتاح لفهم قيمة هذا العلاج تكمن في عدم تجانس مكونات الدم، وبالتالي تنوع خصائصها العلاجية. (158)

وقد افترضت بعض الدراسات القديمة أن سبب الفعالية المضادة للفيروسات أو الخلايا الورمية هو زيادة عدد الكريات البيضاء وتحسين البلعمة والنشاط المبيد للجراثيم مع التعزيز المصاحب لإنتاج الغلوبولين المناعي، ثم وجدت دراسات أخرى أنه من غير الواقعي أن يمثل هذا آلية العلاج، ويبدو أن التأثيرات البيولوجية المذكورة تكون نتيجة أكثر عمقا للتنشيط المناعي العام التالي للحقن، والحاث على إنتاج مجموعة من السيتوكينات وعوامل النمو المحرّضة على انقسام الخلايا. (158)

وقد اعتبر أن العلاج بحقن الدم له فائدة في الفئات الأربع الرئيسية التالية من الأمراض، وهي:

1. اضطرابات الأوعية الدموية بما في ذلك نقص تروية القلب والدماغ والشبكية. (157)
2. الأمراض الفيروسية المزمنة التي تصيب ذوي المناعة المنخفضة إما بسبب الوراثة أو العلاجات السامة للخلايا و / أو الشيخوخة، والتي تشترك كلها في انخفاض عدد الخلايا اللمفاوية التائية الكلية (CD3)، أو الخلايا اللمفاوية التائية السامة للخلايا (CD8)، أو الخلايا القاتلة الطبيعية، أو العدلات ذات النشاط المحلل للخلايا والبلعمة. (159)
3. أمراض المناعة الذاتية مثل التهاب المفاصل الرثياني و الاكزيما الجلدية و أمراض الحساسية. (160)
4. الحد الأدنى من الأمراض المتبقية كالسرطان لاسيما عبر آلية حقن الدم الذاتي المعالج بالاوزون. (158)

فعالية حقن الدم الذاتي في ضبط شدة الشرى المزمن العفوي سريريًا ومخبريًا عند البالغين - دراسة سريرية - آسيا صوان

وبالنسبة لحقن الدم الذاتي المعالج بالأوزون، فإنه منذ حوالي عقدين من الزمن، كان كل من أكسيد النيتروجين (NO) وأول أكسيد الكربون (CO) يعتبران فقط من ملوثات الهواء السامة أو الغازات المشتقة من دخان السجائر. واليوم، يُنظر إليها على أنها غازات أساسية، نظرًا لأن كلاً من NO و CO مسؤولان عن إجراءات فيزيولوجية مهمة جدًا داخل الجسم، وبالمثل، يستخدم الآن كبريتيد الهيدروجين، وهو غاز سام، كدواء لعلاج هشاشة العظام، وقد تم الإبلاغ أيضًا عن أن الإشعاع بجرعة منخفضة له تأثيرات مفيدة داخل الخلايا المشعة، على وجه الخصوص، عن طريق إطالة عمر الخلايا عبر آلية الهرمونات، وهكذا، يبدو أن فهمنا للمركبات السامة وتأثيراتها داخل الجسم تغير حيث أدركنا أن السمية تعتمد كليًا على الجرعة. (161)

2-2 آلية تأثير حقن الدم الذاتي:

للتحقيق في فعالية وآليات الاستجابة لحقن AWB، أجريت دراسات مضبوطة تفحص العلاج AWB العضلي للحصول على معلومات حول الفعالية وطريقة العمل، حيث ينطوي هذا الإجراء على فكرة تحويل الدم من مساره المقصود إلى بيئة جديدة غير طبيعية، وهي العضلات وبالتالي حث الجسم على الاستجابة لهذا التحفيز، وقد تبين أنه إعادة إدخال دم الشخص الذي كان مأخوذًا سابقًا من الوريد إلى منطقة الإليتين، يدفع الجسم ليعتبره جسمًا غريبًا، ويتم إعادة توجيه لمحاربه، وفي الوقت نفسه، يتم التعرف على بروتينات الدم المحقونة على أنها بروتين خاص بالمرض، وبالتالي يتم إعادة توجيه آلية الدفاع التي تم إطلاقها نحو الفيروسات والأمراض المكتشفة الموجودة في الجسم. وهذه هي الخاصية التصحيحية المناعية لهذا العلاج، التي تنتج سلسلة من التأثيرات التي تؤدي إلى عملية علاجية لمرض موجود والتي تساعد على مقاومة الأمراض المستعصية عبر تقوية جهاز المناعة. (162)

فعالية حقن الدم الذاتي في ضبط شدة الشرى المزمن العفوي سريريًا ومخبريًا عند البالغين - دراسة سريرية - آسيا صوان

وهو في الواقع تصحيح لجهاز المناعة، الذي تعرض بشكل طويل الأمد للكائنات المسببة للأمراض نتيجة لمرض

الشخص، حيث يكمن جوهر طريقة العلاج في حقيقة أن المريض يتم حقنه في العضل أو تحت الجلد بدمه

الخاص الحامل للخواص المرضية وبالتالي العلاجية. (157, 163)

هذا ويحمل العلاج بحقن الدم خواص مناعية وخواص ترميمية علاجية.

2-2-1 تأثيرات حقن الدم المناعية:

يعتبر العلاج بحقن الدم الوريدي للمريض نفسه أو ما يسمى بالعلاج "التحفيزي" معدلاً للمناعة، حيث ينظر

الجهاز المناعي إلى الدم المحقون على أنه "غاز" ويتفاعل معه برد فعل دفاعي مناسب، كما تحدث استجابة

التهابية صغيرة غير واضحة المعالم سريريًا محليًا، مع تأثير على الكائن الحي بأكمله، حيث يتم تنشيط الجهاز

المناعي بشكل ملحوظ، فعلى سبيل المثال، إن الحقن العضلي لأضداد IgG الذاتية زاد بشكل كبير من النسبة

المئوية للخلايا التائية CD4 + T المنتجة ل IL-10 ، وكذلك النسبة المئوية للخلايا التائية CD3 + T المنتجة

ل IFN γ في الأشخاص الأصحاء، مما يوفر تحسناً سريريًا في المرضى الذين يعانون من أمراض المناعة

الذاتية والحساسية (163)، كما يحدث تبدل في مستويات السيتوكينات التي تحفز تنشيط الخلايا البلعمية

والمجموعات الفرعية للخلايا التائية (160)، وربما تؤدي إلى إزالة حساسية المرضى ضد العوامل المسببة بما في

ذلك الأجسام المضادة الذاتية (164). ويفترض بعض الباحثين أنه قد يتم تحفيز الأنماط المضادة وبالتالي يتم

تنشيط وظيفة الأجسام المضادة المسببة للمرض، بمعنى أدق، يتم تشكيل أجسام مضادة للأجسام المضادة المسببة

للمرض. في الشرى، تبين أن المرضى إيجابيين ASST يعبرون عن سيتوكينات Th1 أقل بكثير من الضوابط

الطبيعية، فقد اقترح أن AWB قد يقلل من السيتوكينات Th2 ويعزز السيتوكينات Th1، أي تعديل

مستوى Th1\Th2 (5) .

إن الخلايا التائية التنظيمية (Treg) هي مجموعة فرعية محددة وظيفيًا من الخلايا التائية، تعدل الجهاز

المناعي وتحافظ على التحمل المناعي من خلال قمع تطور استجابات المناعة الذاتية للمستضدات الذاتية وردود

الفعل التحسسية تجاه المستضدات الخارجية، وقد تبين أنّ انخفاض في عدد أو وظيفة هذه الخلايا يعتبر خللاً مناعياً رئيسياً يكمن وراء تطور أمراض المناعة الذاتية والحساسية، كما أظهرت الدراسات المخبرية أن الغلوبولين المناعي متعدد التكافؤ G (IgG) المنقى من العديد من المتبرعين بالدم الأصحاء يمكن أن يمارس تأثيرات مناعية على هذه الخلايا عن طريق زيادة التعبير داخل الخلايا عن إنترلوكين 10-IL، و في الدراسات السريرية البشرية، أدى الإعطاء العضلي لـ IgG الإجمالي الذاتي إلى زيادة كبيرة في النسبة المئوية لخلايا CD4 + Treg المنتجة لـ IL-10 في الدم المحيطي عن لأشخاص الأصحاء وقدم ذلك تحسناً سريريًا في المرضى الذين يعانون من التهاب الجلد التأتبي، و تُقترح هذه الآلية لعلاج أمراض الحساسية والمناعة الذاتية، كما يتوقع أنها بهذه الخواص قد تحدث هجومًا طويل الأمد، و ذلك بإحدى الطّرق التّالية(165):

(1) الإعطاء العضلي أو تحت الجلد لأضداد IgG متعدد التكافؤ ذاتيًا والذي ينتج العديد من الببتيدات المناعية المشتقة.

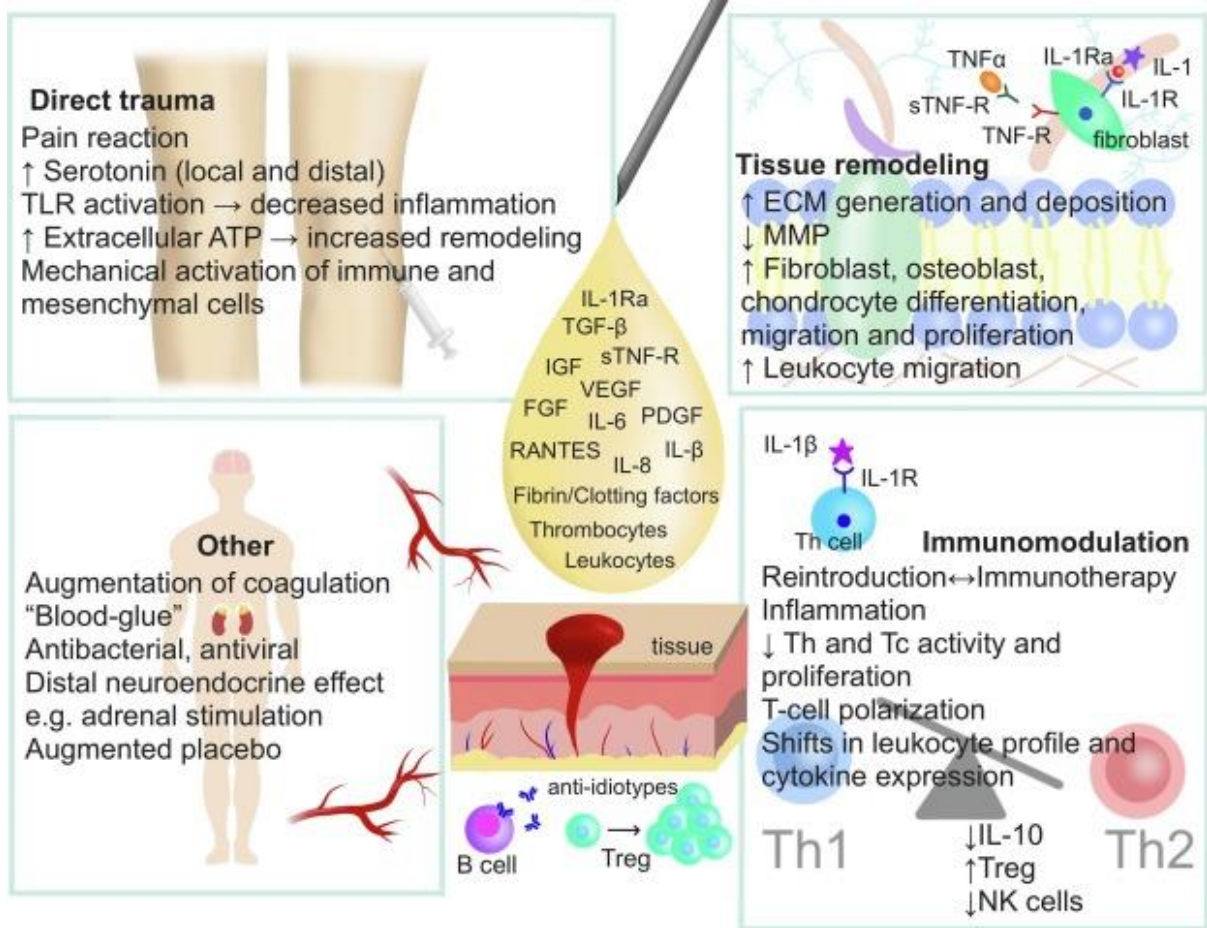
(2) من IgG الذاتي من خلال معالجة الخلايا الجذعية، وتقوم هذه الببتيدات بتنشيط خلايا Treg المضادة للنمط الذاتي.

و قد أدى الحقن العضلي لـ IgG الكلي (IM-ATIG) إلى تعديل التأثيرات المناعية المضادة للحساسية، حيث خفض مستويات مصّل الأجسام المضادة IgE الخاصة بمسببات الحساسية، وقام بزيادة مستويات مصّل الأجسام المضادة IgG الخاصة بمسببات الحساسية، كما قام بزيادة مستويات IL-10 وIFN- γ في المصل(166).

كما قامت دراسة بتحليل الإنترفيرون α والإنترفيرون γ والسيتوكينات المختلفة في مجموعة مكونة من 25 مريضًا قبل العلاج بالإضافة إلى 24 و48 و72 ساعة بعد علاج AWB في المرضى الذين يعانون من الحلاّ النطاقي. ووجدوا أن إنترلوكين-4، وإنترفيرون- α ، وإنترفيرون- γ كانت أعلى مما كانت عليه عند خط الأساس لدى المرضى خلال 24 ساعة بعد حقن AWB.(167).

فعالية حقن الدم الذاتي في ضبط شدة الشرى المزمن العفوي سريريًا ومخبريًا عند البالغين - دراسة سريرية - آسيا صوان

إن الحقن المتكرر تحت الجلد أو عضلياً لأضداد IgG الذاتية المنقاة purified autologous total IgG يحفز الاستجابة المناعية Th1 ويقلل الأعراض السريرية في المرضى الذين يعانون من أمراض الحساسية، و يتم تحديد حجم الاستجابة المناعية حسب جرعة المستضد و التواتر وطريقة الإعطاء(168).



رسم توضيحي (17) منتجات الدم الذاتية وإصلاح الأنسجة

2-2-2 تأثيرات حقن الدم الترميمية:

يحتوي الدم على العديد من العناصر الغذائية والمواد التي يعتقد أنها تعزز الشفاء، حيث تحتوي الصفائح الدموية

على العديد من عوامل النمو GF (على سبيل المثال، عامل النمو المشتق من الصفائح الدموية - Platelet-

IGF-1 ، VEGF Vascular endothelial growth factor ، PDGF derived growth factor

، والأبرز ضمنها PDGF الذي (FGF Fibroblast growth factor، Insulin-like growth factor 1)

فعالية حقن الدم الذاتي في ضبط شدة الشرى المزمن العفوي سريريًا ومخبريًا عند البالغين - دراسة سريرية - آسيا صوان

ثبت أنه يعزز عملية التعافي و الإصلاح في عدّة أنواع من الأنسجة لاسيما الرخوة، بما في ذلك العظام والأسنان والجلد والأنسجة المبطنّة للعين، كما يعزز PDGF شفاء الأوتار التي تضررت بسبب الاستخدام المفرط و/أو عملية الشيوخوخة. إن حقن الدم الذاتي يشمل فعالية عمليتين بأن واحد: تدوير الدم، إضافة إلى خصائص حقن البلازما الغنية بالصفائح الدموية (PRP). (169).

2-2-3 آلية فعالية حقن الدم الذاتي في علاج CSU:

المفترض إن العلاج بالدم الذاتي ينظم الاستجابة المناعية للمستضدات الذاتية التي من المفترض أن تشارك في إطلاق الهستامين من الخلايا البدينة والأساسات. من المفترض أنه باستخدام هذه الطريقة، أي حقن AWB أو المصل في العضلات، يتم تغيير الوصول أو مسار عوامل إطلاق الهستامين المنتشرة (أو محفزاتها) إلى الجهاز المناعي، مما يتسبب في حدوث بعض التعديلات المناعية (157).

اقترح أن البلازما من المرضى الذين يعانون من CSU تسبب إطلاق الهستامين من خطوط الخلايا البدينة البشرية، LAD2¹ و HMC-1²، بواسطة آلية مستقلة عن IgE-FcεRI. حيث توجد جزيئات أصغر من 30 كيلو دالتون تحت على إطلاق الهستامين من الخلايا البدينة في المرضى الذين يعانون من CSU. وقد ينظم C3a الناتج عن نشاط البروتياز على FXa و FIIa خلايا الجلد البدينة والأسسة عن طريق نشاط إطلاق غير الهستامين عبر C3aR المعبر عنه على سطحها. (39)، وبالتالي فإن بلازما مرضى الشرى تحوي على مواد مفعلة للحديثية الشروية و محفزة لردّ المناعي بأن واحد، وهي بحد ذاتها تشكل المادة الفعالة لنزع تحسيس المريض.

إن الدم المحقون موضعياً يتم امتصاصه بطريقة مشابهة للعملية النموذجية لامتصاص الورم الدموي في الأنسجة العضلية، حيث تميل خلايا الدم البيضاء والخلايا الليمفاوية إلى الزيادة ولكن الصفائح الدموية تميل إلى الانخفاض عند نقطة الوخز بعد حقن الدم، و في غضون 24 ساعة بعد حقن الدم، يحدث التهاب حاد عند نقطة الوخز ولوحظ وجود عدد قليل من الوحيدات في موقع الحقن، حيث اختفت خلايا الدم الحمراء تدريجياً بعد

1 تم تطوير الخلايا البدينة البشرية (LAD2) منذ أكثر من 15 عاماً لدراسة تكاثر الخلايا البدينة، والتعبير عن المستقبلات، وإطلاق/تنشيط الوسيط، والإشارات. وهي تشق من خلايا CD34 + بعد سحب نقي العظم لمرضى يعاني من كثرة الخلايا البدينة العدوانية مع عدم وجود طفرات محددة في KIT.

2 تم إنشاء خط الخلايا HMC-1 من مريض مصاب بسرطان الدم في الخلايا البدينة، وتستخدم على نطاق واسع في دراسات وظيفة الخلايا البدينة البشرية

فعالية حقن الدّم الذاتى في ضبط شدّة الشرى المزمن العفوي سريريًا ومخبريًا عند البالغين - دراسة سريرية - آسيا صوان

24 إلى 96 ساعة، و أظهرت المنطقة المحقونة التهابًا مزمنًا مع تسلل الخلايا وحيدة النواة والبلاعم والخلايا الليمفاوية، وزاد عدد الخلايا الليفية وانخفضت العدلات تدريجيًا مع مرور الوقت؛ كما تم تدمير ألياف العضلات المحلية، وأمكن رؤية تكاثر الأنسجة الليفية.(170).

تكون مكونات الدم "ذاتية" داخل الأوعية ولكنها "غير ذاتية" بالنسبة للأنسجة العضلية، وبالتالي، قد يعمل الدم المحقون كمستضدات ذاتية ويؤدي إلى استجابة مناعية ذاتية. ويُفترض أن رد الفعل الالتهابي عند نقاط الوخز المحقونة يؤدي إلى استجابة مناعية موضعية، وبعد العلاج المتكرر، قد يتم كشف العوامل المستضدية والتعرف عليها من قبل الجسم. وبهذه الطريقة، يعمل حقن الدم الذاتي للمريض بمثابة لقاح مركب شخصي؛ إنه يحفز الاستجابة المناعية للكائن الحي عن طريق زيادة معدلات التحديد، وتحفيز التحمل المناعي، وإعادة إنشاء توازن جديد.(171).

2-4 أنواع حقن الدّم الذاتي:

▪ العلاج الذاتي الكلاسيكي بالدم الكامل Autologous whole blood therapy :

تتضمن هذه التقنية أخذ كمية من الدم الوريدي المرفقي ومن ثم حقنه بشكل مباشر وقبل أن يتم تخثره في العضلة الإليوية الكبرى.

يمكن أن يتم حقن الدّم الكامل للمريض AWB ، أو حقن منتجات الدم الذاتية، مثل (AS) وهو حقن المصل الذاتي، وهو أحد التعديلات المهمة للعلاج بحقن الدّم الذاتي الكامل، والذي من المفترض أن يكون أقل إيلامًا من قبل بعض المرضى، ويعتبر حقن الدّم الكامل العضلي الطريقة الأصلية المستخدمة، فهو أبسط طرق التطبيق لأن الأطباء لا يحتاجون إلى أي معدات خاصة أو أي تدريب خاص.

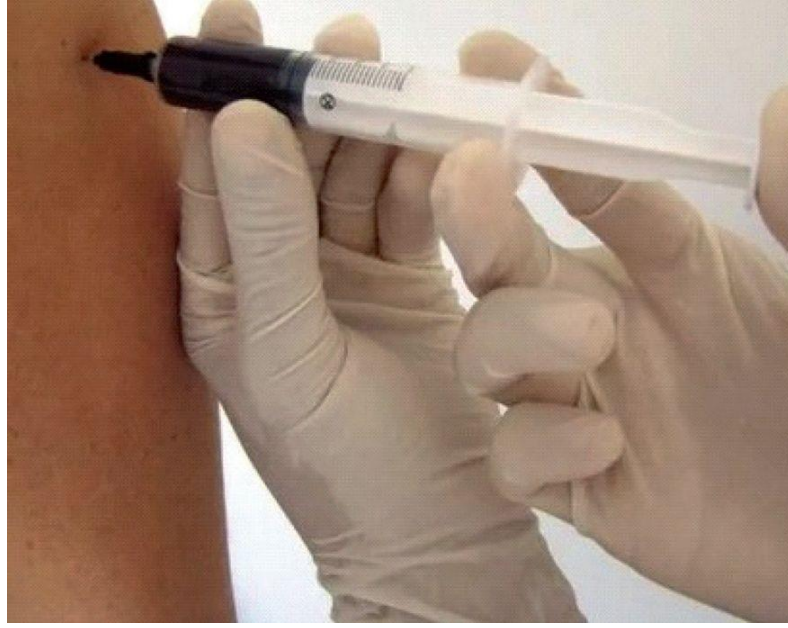
▪ العلاج بالدّم الذاتى المعالج بالأوزون (ozonated autohemotherapy) (172)، وهو نوعين:

- العلاج الذاتي البسيط بالأوزون minor Autohemotherapy With Ozone :

فعالية حقن الدّم الذاتى في ضبط شدّة الشرى المزمن العفوي سريريًا ومخبريًا عند البالغين - دراسة سريرية - آسيا صوان

حيث يتم سحب 5 مل من خليط الأوزون مع الأكسجين إلى المحقنة، ثم يتم الحصول على ما يصل إلى 10 مل من الدم من الوريد. يتم خلط المحتويات جيدًا ولكن بلطف شديد ويتم حقنها في العضل (عادةً في العضلة الإليوية)، حيث يغير الأوزون بنية السطح الفيروسي للكائنات الحية الدقيقة، لذلك يعتمد عليه بشكل أساسي لعلاج الأمراض الفيروسية. (159)

الصورة (12) حقن الدّم الذاتى الكامل



الصورة (12) حقن الدّم الذاتى الكامل

- العلاج الذاتى الرئيسى بالأوزون major Autohemotherapy With Ozone:

ويجب فيه جمع 100-150 مل من دم المريض في وعاء خاص معقم. بعد ذلك، وباستخدام آلة متخصصة، يتم إعطاء خليط الأوزون المخفف بالأكسجين (بكمية 100-300 مل)، ويتم خلط السائل العلاجي لمدة 5-10 دقائق تحت الضغط ليعود إلى الدم الوريدي للمريض. وهذا يسمح بتوصيل جرعة كبيرة جدًا من الأوزون في جلسة واحدة، ويتضمن أيضًا ميزة ذوبان الأكسجين (عالي الضغط) في الدم للحصول على فائدة إضافية. (173)

فعالية حقن الدم الذاتي في ضبط شدة الشرى المزمن العفوي سريريًا ومخبريًا عند البالغين - دراسة سريرية - آسيا صوان

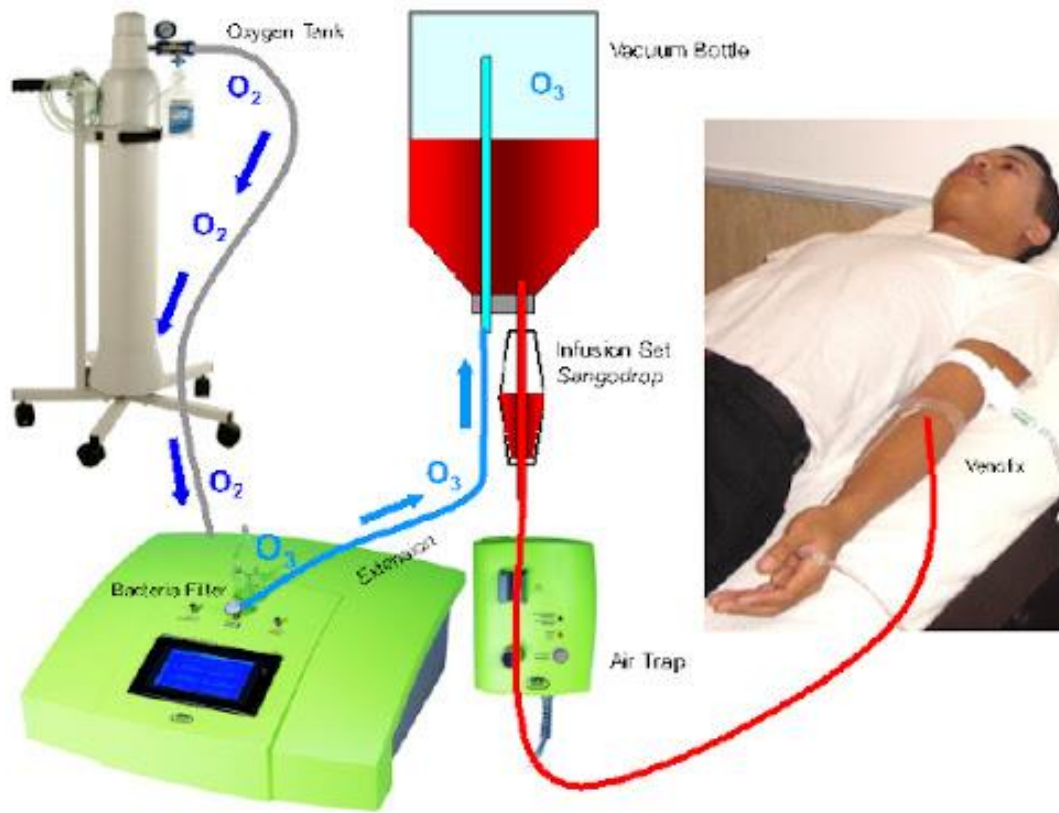
العلاج بالدم الذاتي المعرض للأشعة فوق البنفسجية exposure ultraviolet light:

حيث يتم تشعيع الدم بأشعة UV-C ثم نقله وإعادة حقنه مرة أخرى. (174)

العلاج بالدم الذاتي مع المضادات الحيوية الفموية Autohemotherapy With oral (175):

Antibiotic

حيث تضاف المضادات الحيوية إلى مجرى الدم لتحسين فعالية العلاج.



رسم توضيحي (18) العلاج الذاتي الرئيسي بالأوزون major Autohemotherapy With Ozone

2-5 طريقة الحقن:

هناك طرق مختلفة لتطبيق الدم الذاتي: الحقن في الوريد، الحقن العضلي والحقن تحت الجلد والحقن الموضعي

على سبيل المثال في الأوتار والأربطة والمفاصل والملتحمة والجروح والقرحات.

فعالية حقن الدم الذاتي في ضبط شدة الشرى المزمّن العفوي سريريًا ومخبريًا عند البالغين - دراسة سريرية - آسيا صوان

وبالنسبة للكمية المحقونة تتنوع الدراسات حسب هدف العلاج، ويمكن إعطاء العلاج على فترات زمنية متغيرة، يومية أو أسبوعية أو شهرية. ويمكن بشكل دورات تعطى مرة واحدة أو أكثر في السنة، ويتراوح حجم الدم المستخدم بين 2 مل و10 مل.

ومن الطرق المستعملة أن يتم حقن 2.0 مل. من الدم من الوريد على الفور في العضلة الأليوية، وبعد يوم أو يومين، يتم أخذ 4.0 دم. وهكذا حتى الوصول إلى 10.0 مل ودون تجاوز هذه الكمية، إلى أن يتم حقن 10.0 في اليوم الثاني عشر أو السادس عشر، ثم يبدأ تخفيض الجرعة بنفس المعدل، أي - 8.0؛ 6.0؛ 4.0؛ 2.0. ومن الممكن استخدام مخطط آخر بحيث يتم زيادة كمية الدم بنسبة 1.0 مل. يوميًا حتى الوصول إلى كمية 10.0 مل. بمعدل جلسة كل يومين، ثم العملية العكسية لتقليل حجم الدم المحقون. (8, 154)

2-6 التأثيرات الجانبية لحقن الدم الذاتي:

نادرًا ما تتطور الآثار الجانبية بعد إجراء العلاج الذاتي بالدم، ويرتبط وجود الآثار الجانبية الرئيسية التي تحدث بعد إجراء العلاج الذاتي بحقيقة أن الدم ذو كثافة عالية ولزوجة وصيغة كيميائية حيوية معقدة. في هذا الصدد، قد يواجه المريض مظاهر خصائص جانبية مثل (8, 154):

☒ التكدّم والمضض مكان الحقن، ويوصى هنا بعمل كمادات دافئة وليست ساخنة، أو كمادات الكحول.

☒ تطور العملية الالتهابية في موقع الحقن، إذا لم يتم مراعاة المعايير الصحية والنظافة لعقم الأدوات

الطبية.

☒ رفض خلايا الجهاز المناعي للدم بعد حقنه تحت الجلد (يحدث بسبب حقيقة أن الدم الزائد في الظهارة

يحدده الجسم على أنه انحراف عن القاعدة، لأنه في هذا الجزء من الجسم يوجد الدم فقط في أصغر

الأوعية الشعرية)، مما يؤدي إلى ما يسمى تفاعلات عدم التحمل و يتضمن الوهن العام، الصداع،

الحمى، خفقان القلب، أو الترفع الحاروري في الكائن الحي بأكمله، أو زيادة في المرض الأساسي، وفي

الحالات الشديدة، صدمة حساسية إذا تم حقن دم ذاتي يحتوي على مواد إضافية، وفي هذه الحالة يقرر الطبيب إما تعليق العلاج أو التحول إلى تقليل جرعة الدم المحقون.

7-2 ميزات حقن الدم الذاتي:

إنه إجراء لا يمثل أي ضغط مالي إضافي على نظام الرعاية الصحية ولا على المهنيين الطبيين أنفسهم، و لأنه ينطوي على معايير سلامة عالية إذا لم يتم التداخل على الدم قبل إعادة الحقن و إذا تم مراعاة معايير العقامة التقليدية فيما يتعلق بالحقن، و حتى خطر الإصابة بالعدوى يكون منخفضًا. (8)

يعمل العلاج بالدم الذاتي على تعزيز جهاز المناعة مع تقليل الأحداث الضارة التي يمكن أن تحدث مع التبرع بالدم الخيفي allogeneic. (159)

ولقد أجريت مراجعة منهجية للأدبيات المتعلقة بالعلاج الذاتي بالدم، وأشارت الأدلة المتاحة إلى أن العلاج بالدم الذاتي ليس له آثار جانبية كبيرة، وأن الآثار الضارة الطفيفة قصيرة الأجل ومماثلة في تكرارها لتلك الناجمة عن الحقن الوهمي، وبشكل عام، يميل علاج الدم الذاتي إلى أن يكون أكثر فعالية إلى حد ما في تقليل الأعراض من علاج الحالة المرضية عبر الدراسات، كما يُظهر مرضى الشرى الذين كانت نتيجة اختبارهم إيجابية في اختبار جلد المصل الذاتي استجابة أفضل إلى حد ما للعلاج الذاتي من المرضى الذين كانت نتيجة اختبارهم سلبية. استنادا إلى الأدلة المحدودة المتاحة، و إذا كنا نعترف ونوقن بفائدة إجراء نزع التحسس الذي يجرى للمرضى بتعريضهم للعامل المسبب لحساسيتهم، وبشكل دوري وصولا لحالة السواء الالتهابي، فإنه من المنطقي أن نتوقع ان يحمل الدم المحقون للمريض والذي مصدره المريض نفسه، جميع المسالك الالتهابية المفعلة على تنوعها وتداخلها وبالتالي يساعد العضوية على التآلف معها وتقبلها مع استمرار الجلسات العلاجية، ويبدو أن حقن الدم الكامل الذاتي أو المصل الذاتي لهما فعالية متقاربة. (10)

2-8 استخدامات حقن الدم الذاتي:

• 2-8-1 اعتلال الأوتار

يتم إجراء حقن ABI و PRP بشكل شائع في الوتر لعلاج التهاب أو اعتلال الأوتار إضافة إلى حقن الأربطة والعضلات والمفاصل، حيث يمكن حقن أي وتر في الجسم بمنتجات دم المريض، وتكون الاستخدامات السريرية الأكثر شيوعًا لحقن ABI أو PRP هي في المجالات التالية (154, 176):

- اللقافة الأخصوية (العقب)
- وتر أخيل (الكاحل)
- الرضفة وأوتار مفصل الركبة. (الركبة)
- الألوية (الورك)
- مرفق التنس " أو التهاب اللقيمة الوحشي، ومرفق لاعب الجولف " أو التهاب اللقيمة الإنسي.

ويُعتقد أن عوامل الشفاء قد تحفز تجديد الغضاريف والأنسجة الرخوة المحيطة بها، فضلاً عن تخفيف الأعراض الرئيسية المرتبطة بالتهاب المفاصل، وهي الألم والتيبس. وحتى لو تم تأخير القرار الجراحي، مثل استبدال المفصل، لمدة عام أو عامين، فهذا يعتبر إنجازاً هاماً، حيث ينطوي هذا الإجراء على تعزيز عوامل النمو مثل عامل النمو التحويلي β ، وعوامل النمو الشبيهة بالأنسولين، وعامل نمو بطانة الأوعية الدموية، وعامل نمو الخلايا الليفية الأساسية، وعامل نمو خلايا الكبد، وعامل نمو الظهارة، و من المفترض أن توفير عوامل النمو الداخلية هذه مباشرة إلى موقع الإصابة يؤدي إلى شفاء الأوتار من خلال تحفيز تخليق الكولاجين وتولد الأوعية الدموية المنظم جيداً (177)، مع الأخذ بعين الاعتبار أن حقنة واحدة ليست تدخلاً فعالاً لاعتلال وتر العرقوب، و هناك حاجة لدراسات مستقبلية في هذا المجال لتحديد الحجم المناسب وعدد وتواتر الحقن ونظام العلاج الأمثل في حالة استخدام الحقن المتعددة.

• 2-8-2 متلازمة الانصباب العنبي واعتلال البقعة الصفراء وحالات الزرق التالية لفرط التصفية

المتأخرة:

يمكن استخدام حقن الدم الذاتي لتدبير الفقاعات الرقيقة ذات الترشيح الزائد وكذلك لتسربات الفقاعات. حيث يتم إعطاء التخدير الموضعي والمضادات الحيوية أو محلول نصف تركيز من البوفيدون اليود (بيتادين) قبل الإجراء، ويمكن للمريض أن يكون مستلقياً أو جالساً بجانب المصباح الشقي. يتم سحب الدم (حوالي امل). من الوريد المرفقي الأمامي باستخدام سرنج الأنسولين وإبرة قياس 25. يتم تغيير الإبرة إلى إبرة معقمة مقاس 30 يتم إدخالها من خلال الملتحمة على بعد 5 مم على الأقل من الفقاعة لتقليل فرصة حدوث تسرب علاجي المنشأ. يتم إدخال طرف الإبرة في الفقاعة، ويتم حقن الدم ببطء (0.2-0.5 مل). تُترك الإبرة في مكانها حتى يتجلط الدم، بحيث لا تتسرب عبر مسار الإبرة. يتم غرس قطرة من المضاد الحيوي بعد العملية. المضاعفات الأكثر شيوعاً لهذا الإجراء هي نزف في الحجرة الأمامية. غالباً ما تستغرق الزيادة المتوقعة في الضغط داخل العين (IOP) أسابيع حتى تتطور، ويمكن تكرار الإجراء كلما كان ذلك ضرورياً (178, 179).

• 2-8-3 في الأمراض النسائية:

حيث يعمل العلاج بحقن الدم الذاتي كعامل مساعد في علاج بعض الأمراض النسائية مثل (180):

- العقم المزمّن.
- دخول فترة انقطاع الطمث.
- تصلب الأنابيب الملحقة التالي للالتهابات المزمّنة.
- الخلل الهرموني الناتج عن التغيرات المرتبطة بالعمر في الجسم، مما يؤثر على عمل الأعضاء التناسلية.

كما يستخدم حقن الدم الذاتي الموضعي وهو غني بعوامل النمو والسيتوكينات، بما في ذلك VEGF و PDGF و EGF و TGF- β وغيرها من السيتوكينات التي تحفز تجديد الأنسجة وشفاءها، ويعمل على زيادة تقبل بطانة الرحم والأوعية الدموية، مما يؤدي إلى تأثيرات إيجابية على إصلاح الأنسجة المحلية وتكاثر الجريبات، ويعتمد الإجراء بشكل أساسي على PRP.(181)

• 2-8-4 استخدامات حقن الدم الذاتي في الأغراض الجلدية الترميمية والتجميلية:

يستخدم العلاج بحقن الدم الذاتي في تجديد مناطق الجلد وذلك بالحقن المباشر تحت جلد المنطقة المصابة، حيث يحدث انقسام مكثف للخلايا الظهارية وتحفيز تكوين الشعيرات الدموية، ويتم التجديد الطبيعي للطبقة الظهارية من الجلد، مع تحسن المظهر العام للجلد متضمنا التجاعيد الناجمة عن عملية التقدم في السن، مع تحسن لونها، ويصبح الجلد أكثر مرونة و حيوية، كما يتيح حقن منتجات الدم تسريع عملية الشفاء، مع تخفيف تشكل الندبات، كما يفيد في حالات العد الشائع و داء الدّامل، إضافة إلى تأثيراته في علاج الثآليل الناجمة عن الفيروس الحليمومي البشري و الاكزيما والصداف الشائع(182)، كما أعطى نتائج مرضية في علاج ندبة نقص تصبغ مع ضمور جلدي شحمي تالي لحقن الستيروئيد(183)

ويحتاج مخطط العلاج للأغراض التجميلية لدم وريدي بحجم 20-50 مل، ويعتمد الأمر على مساحة الجلد التي سيتم إجراء العلاج عليها، ثم يتم حقن الدم تحت الجلد بشكل متسلسل في المناطق التي تعاني من مشاكل في أنسجة البشرة، ولتحقيق تأثير علاجي أعلى، يمكن تشبيع الدم الوريدي بخليط الأوزون والأوكسجين قبل حقنه من أجل تحفيز الخلايا الظهارية على تصنيع الكولاجين بشكل مستقل.

2-8-5 حقن الدم الذاتي لعلاج خلع الفك السفلي المتكرر:

وهو مفصل معقد ذو خصائص فريدة وبسبب فرط الحركة قد يحدث نزوح أمامي للقمة فوق البروز المفصل مع فصل كامل لأسطح المفاصل ويترتب على ذلك عجز المريض عن إغلاق فمه، والذي يبقى مفتوحاً حتى يتم إجراء التخفيض ميكانيكياً، وتتضمن الفيزيولوجيا المرضية لخلع الفك السفلي مزيجاً من ثلاثة عوامل: رخاوة المحفظة المفصالية وأربطة المفصل الصدغي الفكي، بروز اللقمة، والتشنج العضلي، ويمكن رؤية هذه الحدثية أثناء الأنشطة البسيطة مثل الضحك والتثاؤب، وأثناء الاستشارات الطويلة في طب الأسنان، وأثناء التنبيب الفموي الرغامي، وفي نوبات القيء، وأشارت الدراسات إلى فعالية حقن الدم الذاتي في تدبير مثل هذه الحالات بما يغني عن الحل الجراحي باستئصال المفصل. (184, 185).

• 2-8-6-تحسين المناعة العامة:

يتم العلاج الذاتي كتعزيز عام لمناعة الإنسان عن طريق إثراء الدم الإضافي بجلوكونات الكالسيوم، ويساعد هذا المكون على تقوية كتلة العظام وبناء العضلات، ويتم استخدام هذه الطريقة بحذر، لأن تشبع الجسم بالكالسيوم يمكن أن يؤدي إلى خلل في الأعضاء الداخلية. لذلك، يتم أولاً إجراء فحص دم عام وتحديد مستوى الكالسيوم فيه. (186).

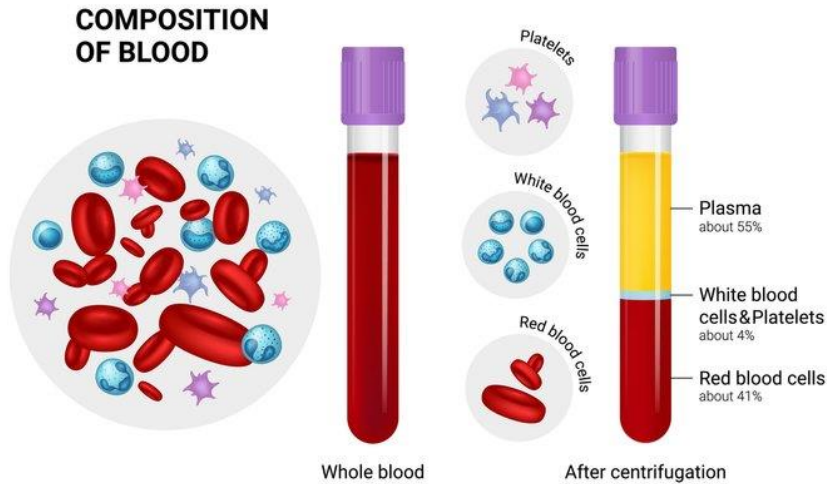
• 2-8-7 علاج الانتانات الفيروسية:

يفيد حقن الدم الذاتي في علاج الانتانات الفيروسية بشكل عام (159)، كالحلأ النطاقي (167)، كما استخدم حقن الدم الكامل ذاتياً و اثبت فعاليته لعلاج كوفيد-19 حيث أنه قلل من عاصفة السيتوكينات وشدة المرض. (187)

• 8-8-2 علاج الاكزيما التأتبية:

إن العلاجات الطبية الحالية للاكزيما التأتبية المتوسطة إلى الشديدة، بما في ذلك الستيرويدات القشرية الموضعية والجهازية، ومثبطات الكالسينيورين الموضعية، والسيكلوسبورين والميثوتريكسيت الفموي، توفر فقط راحة مؤقتة من الأعراض، بينما تكون الاستجابة المناعية الوسيطة ذات تحسينات سريرية في نسبة كبيرة من المرضى، وأصبح العلاج بحقن الدّم الذاتى معمولاً به في ألمانيا، ولا يزال بحاجة إلى مزيد من الدراسات لإثباته وإدخاله إلى بروتوكولات المعالجة العالمية. (160, 188).

2-9 ميزات الدّم الكامل عن المشتقات الدّموية الأخرى:



رسم توضيحي (19) مكونات الدّم قبل وبعد التثقيب.

يتضمن العلاج الذاتى بالدّم إعطاء مكونات الدم، بما في ذلك الدم الكامل أو المصل serum أو البلازما plasma كعلاجات قابلة للحقن لعلاج أمراض معينة، ولكل منها خصائصه وميزاته الخاصة، ويعتبر الدّم الكامل مميزاً عن مشتقاته، باحتوائه تراكيز أعلى من الاضداد لاسيما IgG، و هي كما نعلم بروتينات ذات بنية

فعالية حقن الدّم الذاتى في ضبط شدّة الشرى المزمن العفوي سريريًا ومخبريًا عند البالغين - دراسة سريرية - آسيا صوان

معقدة و حجم جزئى كبير و قد تتخرب بنيتها وهياكلها الثانوية والثالثية و التي يجب الحفاظ عليها لتعمل بفعالية

كجزيئات دوائية، و ذلك عند التثفيل أو العوامل الخارجية كفوراق درجات الحرارة و عمليات التركيب، وأثناء

التخزين، إضافة إلى عامل الزمن، و بالتالي تفقد جزءاً من فعاليتها و خواصها المؤدّة للمناعة، لذلك وبحسب

الدراسات الكيمائية الحيوية، فإنّ الدّم الكامل يحوي وفرة كبيرة من المكونات البروتينية الفعّالة.(189).

إن حقن الدم الكامل الذاتى وحقن المصل الذاتى لا يختلفان بشكل حاسم من حيث فعاليتهما في علاج الشرى،

ويتطلب حقن المصل الذاتى المزيد من الوقت والمعدات والخبرة والنفقات مقارنة بحقن الدم الكامل الذاتى. المصل

أيضاً هو المكون الغالب للدم الكامل. في الواقع، في الدراسات المشمولة، كانت أحجام المصل الذاتى المحقونة

تميل إلى أن تكون حوالي نصف حجم تلك الخاصة بالدم الكامل الذاتى، وبالتالي، فإن حقن الدم الكامل الذاتى له

مزايا أكثر من حقن المصل الذاتى وليس له أي عيوب، باستثناء الجرعة الأكبر من السائل المحقون وما يقابله

من زيادة خطر الألم والكدمات في موقع الحقن.(156)

2-10 مضادات الاستطباب لحقن الدم الذاتى:

الحمل والرضاعة، السل الفعال، الصرع، أمراض القلب والأوعية الدموية الحادة، القصور الكلوي أو الكبدى، كما

لا يمكن إعطاء حقن الدم للمرضى الذين يعانون من اضطرابات النزيف أو أولئك الذين يتناولون مضادات

التخثر. ولا ينبغي أيضاً استخدامها في حالات أمراض الدم الأخرى مثل سرطان الدم، حيث قد تكون الخلايا

السرطانية موجودة أو حيث تكون مستويات الصفائح الدموية منخفضة.(154).



الجزء الثاني:

منهجية الدراسة وإجراءاتها

الفصل الأول: أهداف ومبررات الدراسة

مبررات الدراسة:

لقد أظهرت الدراسة الوصفية التحليلية الإيطالية للمسارات العلاجية للشرى المزمن العفوي بأنها غير مرضية في 83% من الحالات المشمولة، وإن خيارات العلاج بمضادات الهيستامين H1 التي تحتوي على استخدام جرعات أعلى من المعيارية، ليس لديها أثر واضح في علاج CU، حيث أن نسبة هامة المرضى لا يستجيبون بشكل كاف لمعظم هذه الأدوية، علاوة على ذلك، لا يتواجد إرشادات بشأن خيارات العلاج البديلة وجرعتها ومدتها لدى المرضى الذين ما زالوا يعانون من الأعراض على الرغم من استخدام العلاجات الموصى والتي تستخدم في الممارسة السريرية، والتي سيؤدي استخدامها على المدى الطويل إلى تحفيز ظاهرة التحمل لدى المرضى (9). كما أظهرت الأبحاث، والتي أشارت أن متوسط الفترة العلاجية اللازمة للوصول لظاهرة التحمل في مضادات الهيستامين هو 3 سنوات، وأن العلاج غير الكافي سيؤدي حتمًا إلى نكس هجمات المرض، سوى عن التأثيرات الجانبية للعلاجات الدوائية كالصداع والخمول والتعب وجفاف الفم والحساسية، ولذلك، فمن الملحّ استكشاف نظم علاجية جديدة لـ CSU (10)، وعلى الرغم من إثبات فعالية بعض العلاجات الحديثة في السيطرة على CSU عند بعض المرضى، فإن أسعارها باهظة الثمن، وقد تفرض عبئًا اقتصاديًا خطيرًا على المرضى، سوى التأثير الجانبي المنشط للأورام المرافق لتناول بعضها لفترات علاجية طويلة، وهذا ما دفع عدد متزايد من المرضى للحصول على علاجات غير دوائية في الآونة الأخيرة، والموصوفة بإمكانية التأثير في CSU، مثل الوخز بالإبر والعلاج بالدم الذاتي، وقد أكدت العديد من التجارب المعشاة ذات الشواهد Randomized controlled trials (RCTs) والمراجعات المنهجية Systematic reviews (SRs) فعالية بعض هذه العلاجات، لكن لم يتم توثيق منهجية دقيقة ليتم اعتمادها أو بروتوكول ثابت ليتم انتهاجه (11).

فعالية حقن الدم الذاتي في ضبط شدة الشرى المزمن العفوي سريريًا ومخبريًا عند البالغين - دراسة سريرية - آسيا صوان

أما عن البحث على دواء جديد كالأدوية البيولوجية التي يجري عليها في الآونة الأخيرة العديد من الأبحاث المخبرية و السريرية لإثبات الفعالية والأمان، فتقدر الدراسات أن تكلفة جلب دواء جديد إلى السوق الآن تتراوح بين 161 مليون و2 مليار دولار أمريكي.(11)

وبالتالي، إذا كان من الممكن تحفيز إنتاج الأجسام المضادة للنمط الذاتي ضد الأجسام المضادة الذاتية، أو حتى مسببات الحساسية الأجنبية من خلال العلاج بالحقن الذاتي للدم، على مبدأ شبيه باللقاح، وتقديمها إلى الجهاز المناعي عن طريق الخلايا العضلية، مع إمكانات مختلفة ومتنوعة للاستجابة المناعية والتي قد تحول مستضدًا مسببًا للمرض سابقًا إلى مستضد تنظيمي، وبالتالي الحصول على هدأة للمرض أو حتى الوصول للشفاء، فيعتبر ذلك علاجاً واعدًا، آمنًا، فعالاً.

أهمية الدراسة:

تسهم هذه الدراسة في تقييم فعالية استخدام حقن الدم الكامل الذاتي في السيطرة على الشرى المزمن العفوي، و هي تنطوي على إجراء يسير، متاح، آمن وغير مكلف سواء على المريض أو الطبيب، و بالتالي على الرعاية الصحية العامة، كما أنه لا يحتاج لمعدات خاصة ونوعية أو تجهيزات وملحقات صعبة التوافر، أو ظروف بيئية وشروط خاصة، ويمكن تطبيقه في أي عيادة مع تدريب بسيط و اعتيادي بالنسبة للطبيب الممارس، دون القلق من تأثيرات غير مرغوبة أو عقابيل معقدة التدبير، وهنا تأتي أهمية الدراسة في جعل علاج مرض جهازى ذو آثار جلدية واسع الانتشار ذو عبء اجتماعي واقتصادي في متناول جميع المرضى، و تقدم لهم حلا للمعاناة المستمرة التي عجز العلاج الدوائى في كثير من الحالات عن تقديمها.

ولقد تم في هذه الدراسة استخدام كمية وتواتر مختلف للحقن عن الدراسات الأخرى العالمية الشبيهة، إضافة إلى محاولة إيجاد ربط بين مقدار الاستجابة للعلاج وبين تحليل مخبري متوافر وروتيني وغير مكلف وهو قيمة الحجم الوسطى للصفائح (MPV) Mean Platelet Volume، وذلك بناء على دراسات سابقة أشارت إلى دور هذه القيمة المخبرية وتبدلاتها في تقييم شدة الشرى ودرجة الاستجابة على العلاج المقدم دون وجود تأكيد أو موثوقية معتمدة.

الفرضية:

- فرضية العدم: لا يوجد فارق هام إحصائياً قبل وبعد جلسات حقن الدم الكامل الذاتي في ضبط شدة الشرى العفوي المزمن والوذمة الوعائية المرافقة سريرياً ومخبرياً.
- الفرضية البديلة: يوجد فارق هام إحصائياً قبل وبعد جلسات حقن الدم الكامل الذاتي في ضبط شدة الشرى العفوي المزمن والوذمة الوعائية المرافقة سريرياً ومخبرياً.

التساؤلات:

- هل يوجد فرق سريري قبل وبعد جلسات حقن الدم الكامل الذاتي في ضبط شدة الشرى المزمن العفوي؟
- في حال تم ضبط شدة الشرى المزمن العفوي بعد العلاج، هل يدوم الضبط للأشهر الستة التالية؟
- هل يوجد فرق سريري قبل وبعد جلسات حقن الدم الكامل الذاتي في ضبط شدة الوذمة الوعائية؟
- هل يوجد فرق في نوعية الحياة للشرى المزمن العفوي قبل وبعد جلسات حقن الدم الكامل الذاتي؟
- هل يوجد فرق في نوعية الحياة للوذمة الوعائية قبل وبعد جلسات حقن الدم الكامل الذاتي؟
- في حال استجابة المريض للعلاج، هل يوجد فرق مخبري في قيمة MPV قبل وبعد علاج الشرى المزمن العفوي بحقن الدم الذاتي سواء زيادة أو نقصاناً؟
- هل يمكن الاستفادة من قيم MPV لدى مرضى الشرى المزمن العفوي لتقدير شدة الحالة سريرياً وتقييم احتمالية استجابتها للعلاج؟

الأهداف:

تهدف هذه الدراسة إلى اختبار قدرة جلسات حقن الدم الذاتي الكامل في ضبط شدة الشرى المزمن العفوي سريرياً باستخدام مشعرات تقييم حالة الشرى والوذمة الوعائية، ومخبرياً باستخدام قيمة MPV قبل وبعد العلاج، مع تقدير ديمومة الفعالية في حال وجودها، إضافة إلى دراسة تأثير العلاج على نوعية حياة مريض الشرى المزمن العفوي المصاحب أو غير المصاحب بالوذمات الوعائية.

الفصل الثاني: منهج وأدوات الدراسة

أولاً: تصميم الدراسة:

دراسة سريرية معشاة مضبوطة بشاهد غير معماة.

ثانياً: طريقة الاعتيان مع حساب حجم عينة الدراسة:

جميع أفراد الجمهرة الذين تنطبق عليهم شروط الاشتمال ويقبلون الانضمام للدراسة بعد الاطلاع على الموافقة المستنيرة خلال فترة الدراسة حتى اكتمال حجم العينة. وباستخدام طريقة الاعتيان العشوائي المطبق Random Sampling Stratified؛ حيث يراعى تقسيم العينة إلى مجموعتين حسب نتيجة اختبار حقن المصل الذاتي للجلد، ثم يتم اختيار عينة عشوائية من كل طبقة على حدة وبشكل متناسب.

وبالنسبة لحجم العينة فقد تم احتسابه عبر برنامج: OpenEpi, Version 3, open source calculator

Sample Size: X-Sectional, Cohort, & Randomized Clinical Trials			
Two-sided significance level(1-alpha):			95
Power(1-beta, % chance of detecting):			80
Ratio of sample size, Unexposed/Exposed:			1
Percent of Unexposed with Outcome:			10
Percent of Exposed with Outcome:			50
Odds Ratio:			9
Risk/Prevalence Ratio:			5
Risk/Prevalence difference:			40
	Kelsey	Fleiss	Fleiss with CC
Sample Size - Exposed	21	20	25
Sample Size-Nonexposed	21	20	25
Total sample size:	42	40	50

الجدول (18) حساب حجم العينة

50 مريض كحد أدنى سيتم تقسيمهم بين مجموعتي الدراسة حسب اختبار المصل الذاتي للجلد.

ثالثاً: معايير الاشتمال والاستبعاد:**معايير الاشتمال في الدراسة:**

مرضى الشّرى المزمن العفوي بشرط:

- ⊃ العمر 18 سنة فما فوق.
- ⊃ Urticaria Activity Score (UAS7) نتيجة شدّة الشّرى التّراكمية في الأسبوع السّابق < 7 كقيمة قاعدية.
- ⊃ إيقاف مضادات الهيستامين منذ 3 أيام على الأقل.
- ⊃ عدم تناول مثبطات مناعة خلال الشّهرين الماضيين على الأقل.
- ⊃ عدم تناول Doxepin , Astemizole خلال ال 6 أسابيع السابقة على الأقل.
- ⊃ إمكانية المريض الالتزام بالخطة العلاجيّة من حيث الزّيارة الأسبوعيّة للمشفى، والمتابعة.

معايير الاستبعاد في الدراسة:

- × مرضى الاضطرابات النزفيّة، أو المرضى الذين يتناولون الوارفارين، ومرضى الاعتلالات العضليّة.
- × الحوامل أو المرضعات.
- × وجود انتان ثانوي مكان الحقن.
- × قيم تحاليل المريض (CBC , ESR , CRP) خارج القيم الطبيعيّة.

رابعاً: زمان ومكان الدراسة:

أجريت الدراسة في مشفى الأمراض الجلدية والمنقولة بالجنس التابع لجامعة دمشق، وذلك خلال عامي

2022-2023.

خامساً: خطة الدراسة وخطوات العمل:

CS سيتم أولاً إجراء استجواب شامل مع أخذ العناصر التالية في الاعتبار:

1. المعلومات الشخصية كالجنس، العمر، المهنة، الوزن
2. وقت ظهور المرض
3. الشكل والحجم والتكرار / المدة وتوزع الانتبارات وشدّة الحكّة المرافقة.
4. الوذمة الوعائية المصاحبة
5. الأعراض المصاحبة، على سبيل المثال: آلام المفاصل، الشّعور بحرقة معديّة، الترفّع الحروري، آلام البطن.
6. التاريخ العائلي والشخصي للمرض.
7. التحريض بواسطة العوامل الجسدية أو التمرين والإجهاد.
8. الحدوث فيما يتعلق بالنهار وعطلات نهاية الأسبوع وفترة الطّمث والعطلات والسفر إلى الخارج.
9. الحدوث فيما يتعلق بالأطعمة أو الأدوية مثل مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية، مثبّطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين (ACEIs)
10. العلاجات السابقة بما في ذلك الجرعة والمدة، والاستجابة المسجلة.
11. إجراءات / نتائج الاستقصاءات السابقة.

CS سيتم إجراء التحاليل المخبريّة الأساسيّة التالية قبل بدء العلاج:

- تعداد دم كامل مع صيغة CBC. Complete Blood Cell Count.
- سرعة التثقل ESR. Erythrocyte Sedimentation Rate.
- البروتين الارتكاسي CRP. C- Reactive Protein.

فعالية حقن الدّم الذاتى في ضبط شدة الشرى المزمّن العفوي سريريّاً ومخبرياً عند البالغين - دراسة سريرية - آسيا صوان

☞ سيتم تطبيق معايير الشمول واستبعاد المرضى الذين يبدون أي من معايير الاستبعاد

☞ تم إجراء اختبار حقن المصل الذاتى (ASST) لجميع أفراد العينة ثم تصنيف المرضى إلى

(ASST +) و (ASST -).

☞ بعد تصنيف المرضى إلى (ASST +) و (ASST -)، تم توزيعهم ضمن مجموعتي

الدراسة بشكل عشوائي، وهما مجموعة حقن الدم الذاتى، ومجموعة الغفل وهو السيروم

الملحي.

☞ سمح للمرضى من المجموعتين بتناول مضاد الهيستامين (mg. 5 Levocetirizine) مرة

يومية عند الضرورة، مع إمكانية رفع لجرعة ل4 أضعاف يوميا كحد أقصى، وتم دراسة

مقدار الحاجة للدواء زيادة أو نقصانا خلال مدة الدراسة.

طريقة إجراء اختبار حقن المصل الذاتى للجلد (ASST):

تم سحب 2سم³ من الدّم الوريدي من الوريد المرفقي في أحد الطرفين ضمن أنبوب جاف دون مانع تخثر

وتركه لمدة 10 دقائق في حرارة الغرفة ليتخثر، ثم تم تثقيب المصل الناتج بسرعة 2100 دورة في الدقيقة

ولمدة 10 دقائق، وأخذ 0.5 سم³ من الثقاله وتم حقنها بواسطة رأس 30 gauge داخل الأدمة

intradermal، و ذلك على الوجه الأمامي للمساعد تحت الحفرة المرفقية لأحد الطرفين ب 2 سم بحيث يثير

الحقن انتبارا مرئياً، وتم حقن كمية مماثلة من المحلول الملحي 0.9% كضابط سلبية، وذلك في الطرف

المقابل في نفس الموقع، على أن تكون مناطق الحقن خالية من أي انتبار شروي خلال الـ 24 ساعة

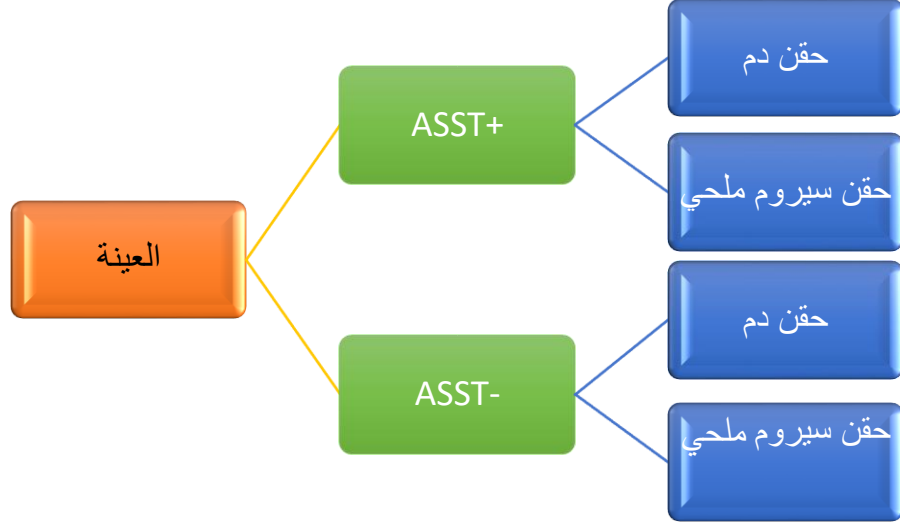
السابقة، أو أي انتان ثانوي. ويمكن إجراء الاختبارين، اختبار حقن مصل المريض واختبار حقن السيروم

الملحي في نفس الطرف في حال كان الطرف المقابل لا يحقق شروط الحقن.

يعتبر الاختبار إيجابي في حال كان الانتبار الناتج في منطقة حقن المصل أكبر ب 1.5 ملم.

من انتبار المحلول الملحي، وذلك بعد انتظار 30 دقيقة من الحقن، وسلبيا سوى ذلك.

فعالية حقن الدّم الذاتى في ضبط شدّة الشرى المزمن العفوي سريريًا ومخبريًا عند البالغين - دراسة سريرية - آسيا صوان
وفي حال كان للانتبار الناتج قطرين عمودي وأفقي، سيؤخذ متوسطهما الحسابي أي جمعهما
وتقسيمهما على 2.



مخطط ترسمي (6): توزع العينة حسب نتائج اختبار حقن المصل الذاتى للجاد .

شرح طريقة إجراء الاختبار:

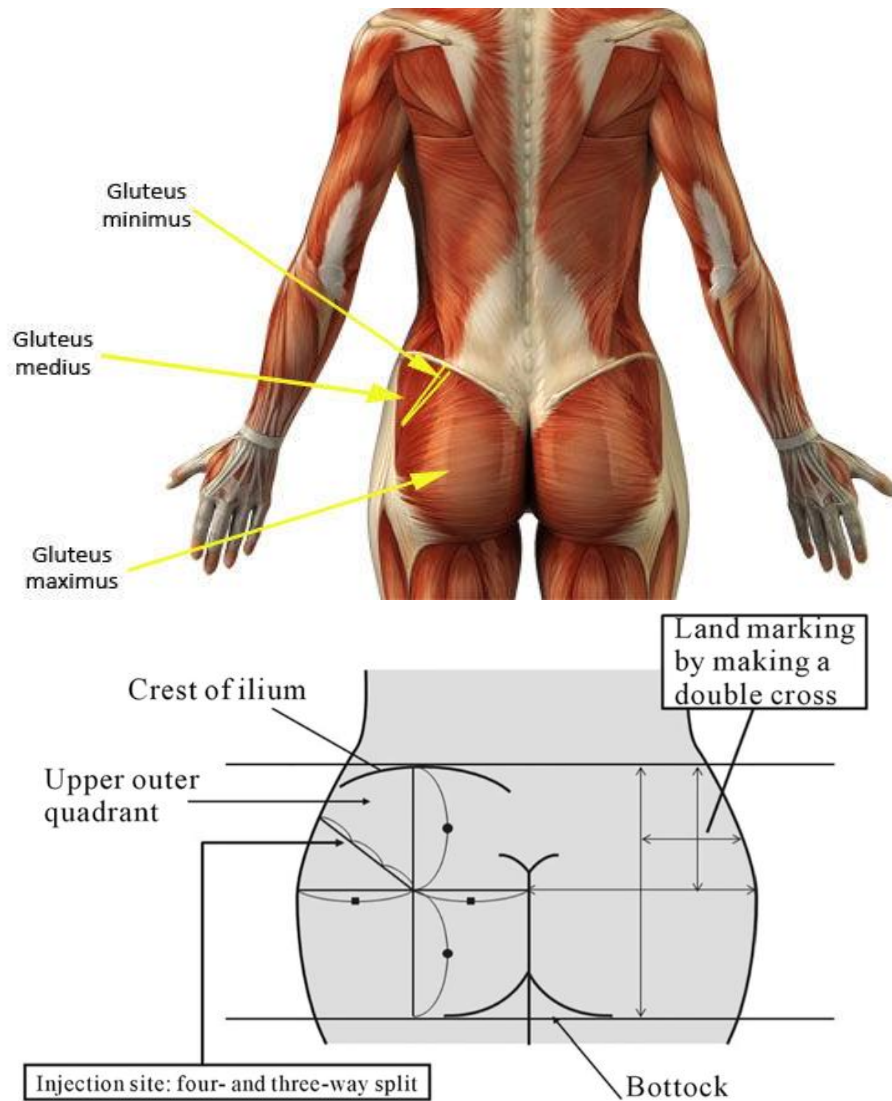
المعدّات التّالية هي المطلوبة:

- ✓ كحول طبيّ للتطهير .
- ✓ لاصق طبي .
- ✓ سيرنغات 10مل . 5مل . و 1مل .
- ✓ رؤوس إبر . 22 g . 30g
- ✓ محلول ملحي 0,9%
- ✓ مسطرة .
- ✓ منقّلة .

مراحل العمل ستكون كما يلي:

فعالية حقن الدّم الذاتى في ضبط شدّة الشرى المزمن العفوي سريريّاً ومخبرياً عند البالغين - دراسة سريرية - آسيا صوان

قيس وزن المريض وحسب له جرعة 0.1 مل لكل 1 كغ. من وزنه، وتُثبت له هذه القيمة كقيمة علاجية لحقن الدّم الذاتى أو السيروم الملحي، وفي حال كانت كمية الحقن أكبر من 5 سم3 (أي وزن المريض أكبر من 50 كغ)؛ وزعت الكمية بين الطرفين بحيث تكون أكبر كمية دم محقونة 5 سم3 في الطرف الواحد(190). وتم الحقن العضلي ضمن العضلة الإليوية Dorsogluteal Region دون الحاجة لإجراء اختبار السحب aspiration (191)، وبطريقة Z-track (192).method



رسم توضيحي (20) الحقن العضلي ضمن العضلة الإليوية Dorsogluteal Region (190)

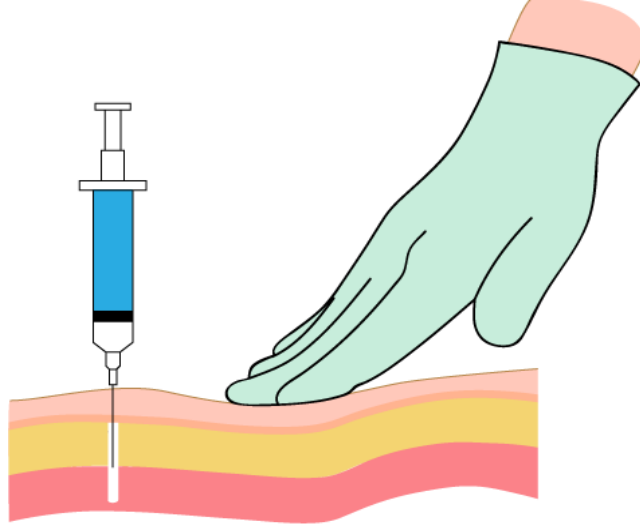
شرح طريقة الحقن وفق مسار خط Z (Z-track method): ويتم بالشكل التالي (192)

بعد تحديد موقع الحقن وتطهيره بالكحول، نقوم بسحب الجلد لأسفل أو إلى جانب واحد حوالي 2 سم (1 بوصة) باليد غير المسيطرة.



مع تثبيت الجلد على جانب واحد، ندخل الإبرة بسرعة بزاوية 90 درجة، وبعد أن تخترق الإبرة الجلد، نستمر في سحب الجلد باليد غير المسيطرة، وفي نفس الوقت ونقوم بحقن الدواء ببطء

و بمجرد الحقن، نترك الإبرة في مكانها لمدة 10 ثوان، وذلك يسمح للدم بالانتقال إلى الأنسجة دون إزعاج إضافي للمريض.

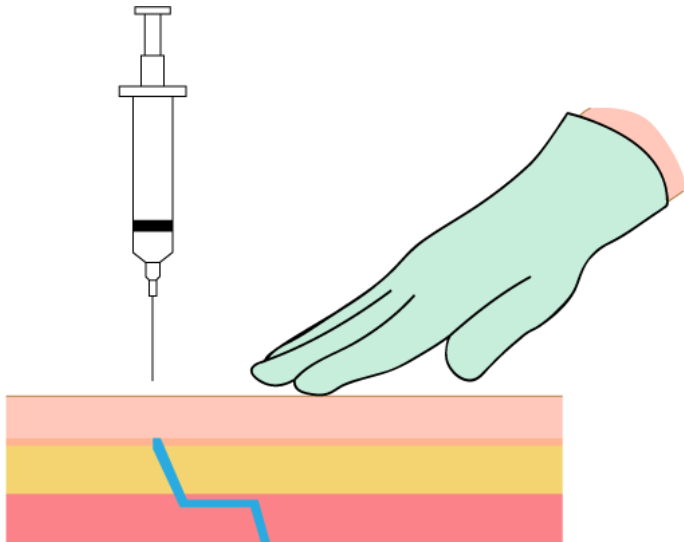


نقوم بإزالة الإبرة باستخدام حركة سلسلة وثابتة لمنع التسرب.

إن استخدام الحركة السلسلة يمنع أي ألم غير ضروري للمريض.

ثم نقوم بتغطية موقع الحقن بشاش معقم/لاصق طبي، باستخدام ضغط لطيف.

نتخلص من المحقنة في حاوية الأدوات الحادة المناسبة.



فعالية حقن الدّم الدّاتي في ضبط شدّة الشرى المزمن العفوي سريريّاً ومخبرياً عند البالغين - دراسة سريرية - آسيا صوان

أما فائدة هذه الطريقة في الحقن، فإنها هي تعمل على إنشاء مسار متعرج لمنع تسرب الدواء إلى الأنسجة تحت الجلد، كما انها تخفف من شدّة التخريش والألم وتسرع عمليّة توزع المادّة المحقونة، ويمكن استخدام هذه الطريقة لجميع الحقن. (192)

1. المجموعة الأولى التداخلية:

- تم سحب كمّيّة من الدّم من الوريد المرفقي الأيمن أو الأيسر بواسطة سرنغ 10 أو 5 سم3 حسب الكميّة المحسوبة المتعلقة بوزن المريض.
- تم إعادة حقنها في العضلة الإليوية عميقاً بعد تبديل أرس الإبرة واستخدام رأس 22g، وتطهير منطقة الحقن، مع مراعاة الحقن الفوري لمنع التخثر.
- تم إعادة الإجراء مرة أسبوعياً لـ 10 أسابيع بنفس الطريقتة مع المناوبة بين الطّرفين في عمليّة الحقن.

2. المجموعة الثانية المقارنة:

- تم حقن كمّيّة من المحلول الملحي سوي التوتّر 9.0% - حسب وزن المريض - عميقاً في العضلة الأليوية بواسطة رأس إبرة 22g بعد التطهير بالكحول الطّبي.
- تم إعادة الإجراء مرة أسبوعياً لـ 10 أسابيع بنفس الطريقتة مع المناوبة بين الطّرفين في عمليّة الحقن.

تم توثيق الملاحظات خلال:

- الأسبوع 0 (قبل العلاج)
- الأسبوع 10 (الأسبوع الأخير من العلاج)
- بعد شهر من نهاية العلاج.
- بعد 6 أشهر من نهاية العلاج.

وتم إعادة إجراء التحاليل البدنيّة CBC - ESR - CRP:

فعالية حقن الدم الذاتي في ضبط شدة الشرى المزمن العفوي سريريًا ومخبريًا عند البالغين - دراسة سريرية - آسيا صوان

- في نهاية العلاج

- بعد 6 أشهر من نهاية العلاج.

و لقياس شدة الشرى والوذمة الوعائية المصاحبة ونوعية الحياة، استخدمت أدوات البحث التالي

ذكرها، عند البدء وفي نهاية العلاج لتحديد الفعالية، ثم بعد شهر و6 أشهر من نهاية العلاج

لتحديد ديمومة العلاج.

أدوات البحث:

1. تقييم شدة الشرى المزمن وفق Urticaria Activity Score UAS7:

حيث طلب من المرضى في الزيارة الأولى إيقاف مضادات الهيستامين ومراقبة الانتبارات الشروية مع

تقييم حالة الحكمة لمدة أسبوع حسب الجدول، وتقدير قيمة UAS7 البدئية، ثم تم بدء العلاج في الزيارة

التالية(193).

العلامة	الانتبارات	العلامة	درجة شدة الحكمة
0	لا يوجد	0	لا يوجد
1	خفيفة أقل من 20 كل 24 ساعة	1	خفيفة (موجودة لكن غير مزعجة)
2	متوسطة 20 إلى 50 كل 24 ساعة	2	متوسطة (مسببة للمشاكل لكنها لا تتداخل مع النشاط اليومي أو النوم)
3	شديدة أكثر من 50 انتبار أو مساحات متمادية من الانتبارات	3	شديدة (تتداخل مع النشاط اليومي أو النوم)
البداية	اليوم 1	اليوم 2	اليوم 3
الانتبار			
الحكمة			
المجموع			
جلسة 10	اليوم 1	اليوم 2	اليوم 3
الانتبار			
الحكمة			
المجموع			
شهر تالي	اليوم 1	اليوم 2	اليوم 3
الانتبار			
الحكمة			
المجموع			
6 أشهر تالية	اليوم 1	اليوم 2	اليوم 3
الانتبار			
الحكمة			
المجموع			

جدول (19) : مقياس شدة الشرى المزمن الشرى Urticaria Activity Score UAS7

فعالية حقن الدم الذاتي في ضبط شدة الشرى المزمن العفوي سريريًا ومخبريًا عند البالغين - دراسة سريرية - آسيا صوان

شدة الشرى	نقاط UAS7
غياب الانتبارات و الحكمة-غياب الأعراض- الاستجابة التامة للعلاج	0
شرى مضبوط بشكل جيد- استجابة جيدة على العلاج	6-1
شرى خفيف-استجابة منخفضة على العلاج	15-7
شرى متوسط	27-16
شرى شديد	42-28

جدول (20): دلالة مقياس فعالية الشرى (UAS7) urticaria activity score indication

2. تقييم شدة الوذمة الوعائية وفق مقياس شدة نشاط الوذمة الوعائية (AAS7)

: Activity Score

وذلك في حال تواجد الوذمة الوعائية، وهو يقيس 5 أمور (التوقيت ، شدة عدم الارتياح ، القدرة على ممارسة النشاط الاعتيادي ، تأثير الوذمة على المظهر و تقدير شدة الوذمة بشكل عام) مع إعطاء قيمة من 0-3 لكل منها بحيث يكون المجموع اليومي 0-15، والمجموع الأسبوعي 0-105، وأخذ قبل بداية العلاج وتم إعادته في نهايته. (194)

اليوم 7	اليوم 6	اليوم 5	اليوم 4	اليوم 3	اليوم 2	اليوم 1	
							وجود وذمة وعائية
							من 12 ليلا لل 8 صباحا
							8ص-4ظ
							4ظ-12ل
							لا يوجد
							خفيف
							متوسط
							شديد
							لا تحدد
							تحدد خفيف
							تحدد شديد
							النشاطات غير ممكنة
							لا
							خفيف
							متوسط
							شديد
							مهمله
							خفيفة
							متوسطة
							شديد
							المجموع :

جدول 21: مقياس فعالية الوذمة الوعائية ل 7 أيام (AAS7) Angioedema Activity Score

3. استخدام اختبار ضبط الشرى (Urticaria Control Test (UCT):

وهو مقياس يعتمد عليه لاسيما في حال كان الشرى المزمن نوبي وغير مستمر، ويتضمن المقياس 4 أسئلة لكل منها 5 احتمالات، وتقييمه يتم بوضع نقطة لكل احتمال بحيث يكون لكل سؤال (0-1-2-3-4)، ويكون المجموع النهائي للمقياس من 0 - 16\16 ، بحيث (113):

- القيم أكبر أو تساوي 12 تقابل ضبط جيد.
- القيم 11 وأقل تعني الضبط الضعيف.

	كم مرة عانيت من أعراض الشرى (حكة - انتبار - تورم) خلال الأسابيع الـ 4 السابقة :	<input type="radio"/> كثيرا جدا	<input type="radio"/> كثير	<input type="radio"/> كل متوسط	<input type="radio"/> قليلا	<input type="radio"/> أبداً
	كيف تأثرت جودة الحياة بالشرى) خلال الأسابيع الـ 4 السابقة:	<input type="radio"/> كثيرا جدا	<input type="radio"/> كثير	<input type="radio"/> كل متوسط	<input type="radio"/> قليلا	<input type="radio"/> أبداً
	كم مرة كان علاج الشرى غير كافي خلال الأسابيع الـ 4 السابقة:	<input type="radio"/> معظم الأوقات	<input type="radio"/> غالباً	<input type="radio"/> كل متوسط	<input type="radio"/> نادرا	<input type="radio"/> أبداً
	في النهاية، كيف كان ضبط الشرى خلال الأسابيع الـ 4 السابقة:	<input type="radio"/> أبدا	<input type="radio"/> قليلا	<input type="radio"/> بشكل متوسط	<input type="radio"/> جيد	<input type="radio"/> جيد جداً

الجدول (22) اختبار ضبط الشرى (UCT) Urticaria Control Test

4. اختبار نوعية الحياة لمرضى الشرى المزمن The Chronic Urticaria Quality Of Life

Questionnaire (CU-Q2oI): وهو مقياس يتضمّن ستّة مشعرات (الحكة والانتبارات، التورم،

التأثير على نشاطات الحياة، مشاكل النوم، الحدود والمظهر)، وهو استبيان مكون من 23 عنصر،

باستخدام مقياس ليكرت الخماسي بحيث تكون (1 أبداً - 5 كثيراً جداً) (193)

فعالية حقن الدّم الذاتى في ضبط شدة الشرى المزمن العفوي سريريًا ومخبريًا عند البالغين - دراسة سريرية - آسيا صوان

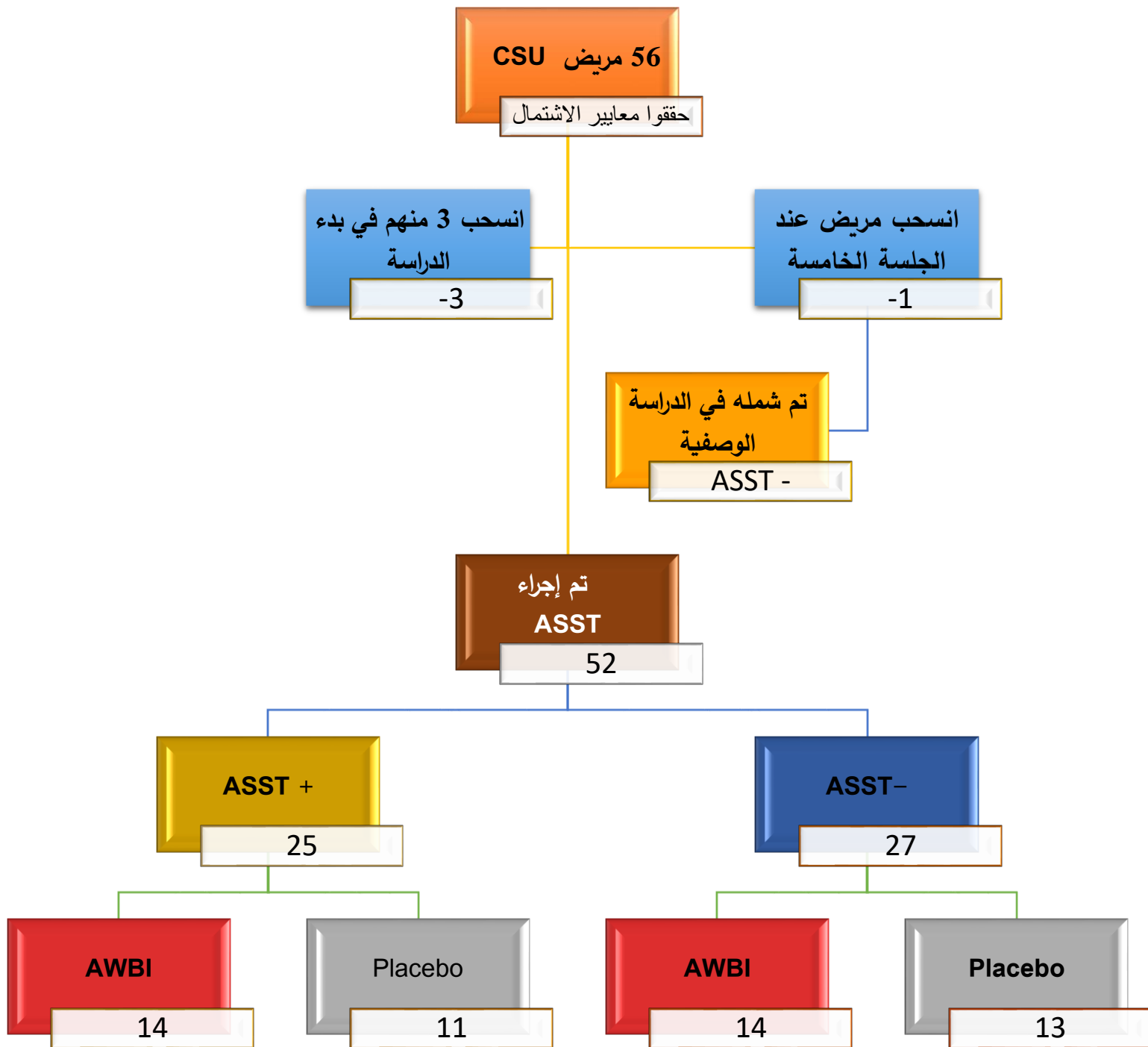
التوقيت	الشعور بالاكتئاب	تحديد خيارات الطعام	هل تشكل هجمات الوذمة عيب	الخوف من الوذمة المفاجئة	الخوف من زيادة تواتر الهجمات	الخلل من التواجد في الأمكن العامة	الشعور بالخزي أو عدم الوعي	الخوف من تأثيرات العلاج على المدى الطويل
البدء								
جلسة 10								
شهر تالي								
6 أشهر تالية								
المجموع:								

جدول 24 : استبيان نوعية الحياة للوذمة الوعائية (AE_QoL) Angioedema_Quality of life Questionnaire

سادساً: التحليل الإحصائي:

سيتم جمع البيانات لأفراد العينة من المجموعتين مجموعة التداخل العلاجي ومجموعة الشاهد قبل الإجراء و بعد وجدولتها باستخدام برنامج Microsoft Excel ، سيتم الاستعانة بالبرنامج الإحصائي (SPSS) Statistical Package for the Social Sciences النسخة 26 للإجابة عن السؤال البحثي، بواسطة اختبار paired samples t-test لمقارنة المجموعة الواحدة قبل وبعد العلاج ، ثم مقارنة القيم بين المجموعتين باستخدام اختبار independent samples t-test و سيستخدم Mann U test و Wilcoxon's matched pairs signed rank test لمقارنة النتائج غير القابلة للقياس الرقمي بين المجموعتين و ضمن المجموعة الواحدة على التوالي.





الفصل الثالث: نتائج الدراسة

أولاً: وصف عينة الدراسة:

شملت الدراسة 56 مريضاً ومريضة، وهم مرضى الشرى المزمن العفوي المراجعين لمشفى الامراض الجلدية والمنقولة بالجنس الجامعي خلال فترة الدراسة، والذين حققوا معايير الاشتمال. أتم الدراسة 52 مريض ومريضة، حيث انسحب 3 من المرضى في بدء الدراسة، وانسحب مريض في منتصف الدراسة، وسيدرج ضمن الدراسة الوصفية فقط.

1-1 توزع عينة الدراسة حسب الجنس والعمر والمهنة والوزن:

يلاحظ أن غالبية المرضى من الإناث (67.9%) مقابل (32.1%) ذكور، وكان (35.8%) من أفراد العينة من الفئة العاملة (موظفين - المدرسين - أعمال حرة - الممرضين)، يليها نسبة 26.4% من طلاب الجامعات.

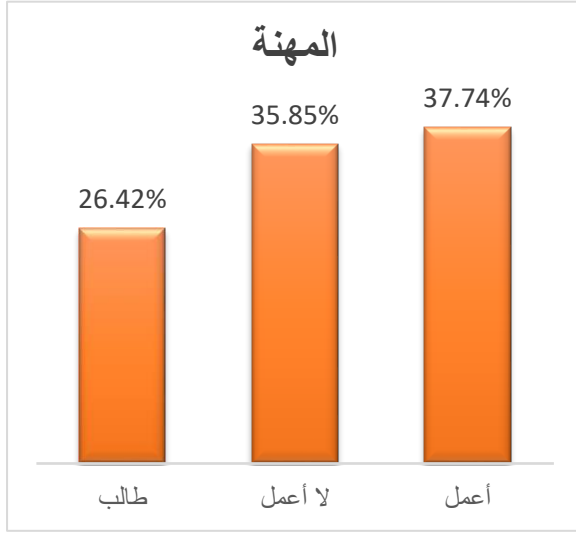
المتغير		عدد المرضى	النسب			
الجنس	أنثى	36	67.9%			
	ذكر	17	32.1%			
	Total	53	100%			
المهنة	طالب	14	26.42%			
	غير عامل	19	35.85%			
	عامل	20	37.74%			
	Total	53	100%			
المتغيرات		Mean	Std. Deviation	Maximum	Minimum	N
العمر		37.72	16.52	69	18	53
الوزن		770.1	22.12	132	32	53

الجدول (25) توزع عينة الدراسة حسب الجنس والعمر والمهنة

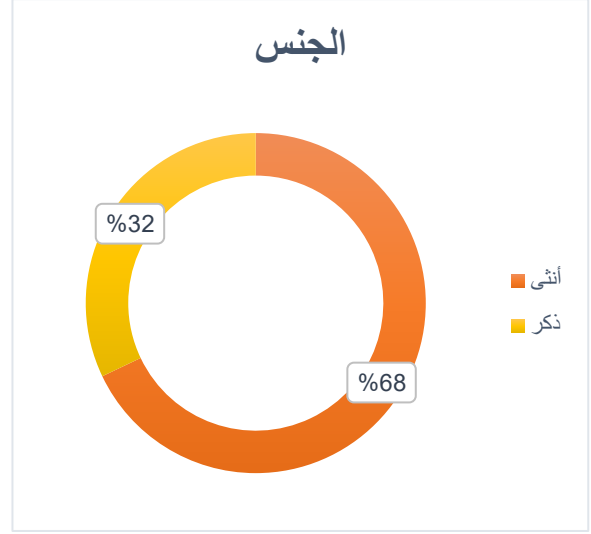
بالنسبة لأعمار أفراد العينة المدروسة فقد تراوحت بين 18 - 69 عام بوسطي قدره 38 عام، وكان معظم افراد العينة بين 18 و 31 عاماً.

فعالية حقن الدم الذاتي في ضبط شدة الشرى المزمن العفوي سريريًا ومخبريًا عند البالغين - دراسة سريرية - آسيا صوان

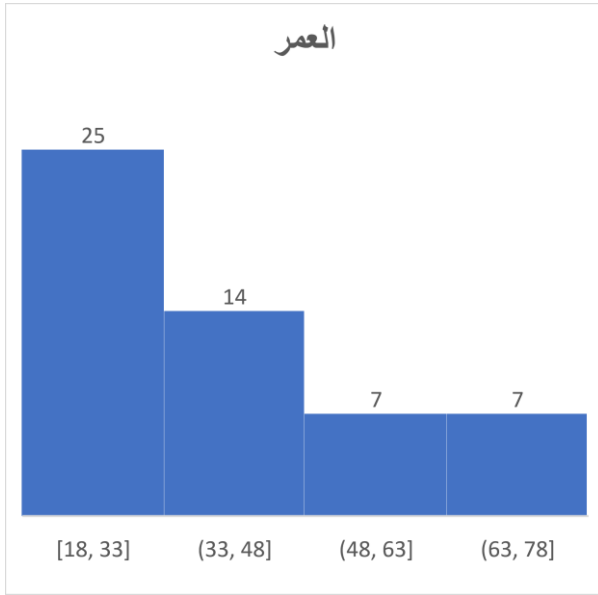
وتراوح وزن المرضى بين 32 - 137 كغ. بوسطي قدره 22كغ.



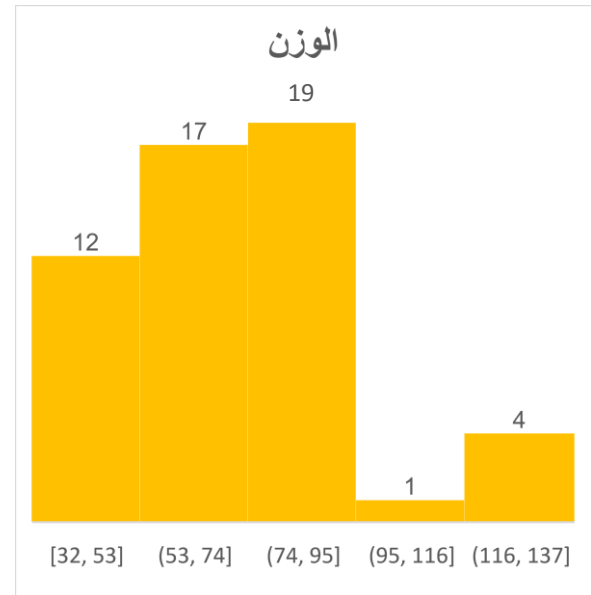
رسم بياني 2 توزع أفراد العينة وفق متغير المهنة



رسم بياني 1 توزع أفراد العينة وفق متغير النوع الاجتماعي



رسم بياني 4 توزع أفراد العينة وفق متغير العمر



رسم بياني 3 توزع أفراد العينة وفق متغير الوزن

2-1 توزيع عينة المرضى حسب شدة ومدة المرض:

52.8% من أفراد عينة الدراسة عانى من الشرى لفترة تراوحت بين سنة إلى 15 سنة، يليها 39.6% عانوا من

المرض لفترة أقل من سنة، وعانى 7.5% من إجمالي عينة الدراسة من الشرى لفترة تجاوزت الـ 16 سنة.

المتغير	التكرارات	النسب
تاريخ بدء الحالة	أقل من سنة	21
	من سنة إلى 15 سنة	28
	من 16 سنة إلى 30 سنة	4
	Total	53
		39.6%
		52.8%
		7.5%
		100%

الجدول (26) توزيع عينة الدراسة حسب مدة المعاناة من الشرى.

- كان وسطي شدة الشرى لدى أفراد العينة 33.29 حسب مقياس UAS7 وهو يقع ضمن الشرى الشديد، مع

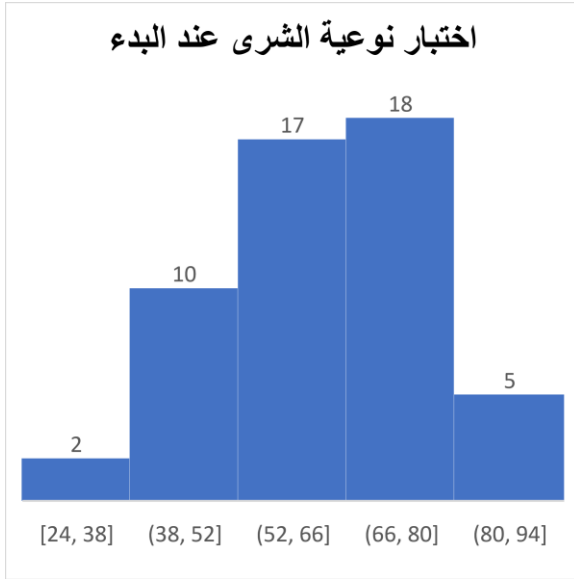
وسطي نوعية حياة 62.29

- وكان وسطي شدة الوذمة الوعائية 40.9 لدى أفراد العينة الذين يعانون من وذمة وعائية بمتوسط نوعية حياة

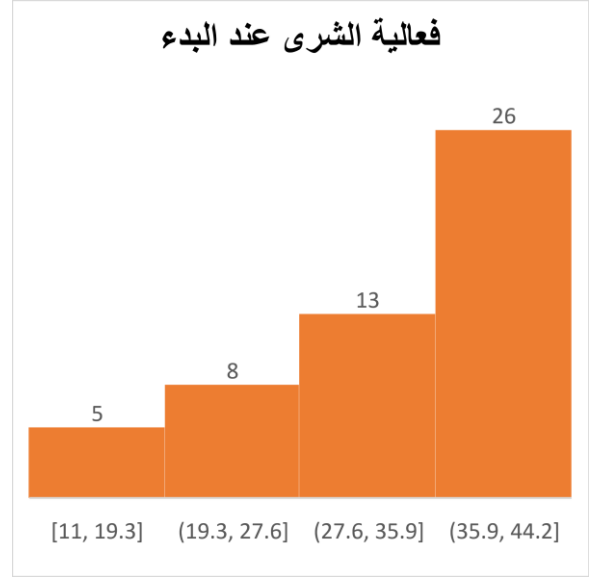
48.29.

Std. Deviation	Mean	Maximum	Minimum	N	المتغيرات
9.55	33.29	42	11	52	فعالية الشرى المزمن عند البدء
15.23	62.29	91	24	52	اختبار نوعية الحياة للشرى عند البدء
20.59	40.9	75	8	31	فعالية الوذمة الوعائية عند البدء
19.08	48.29	92	21	31	اختبار نوعية حياة الوذمة الوعائية عند البدء

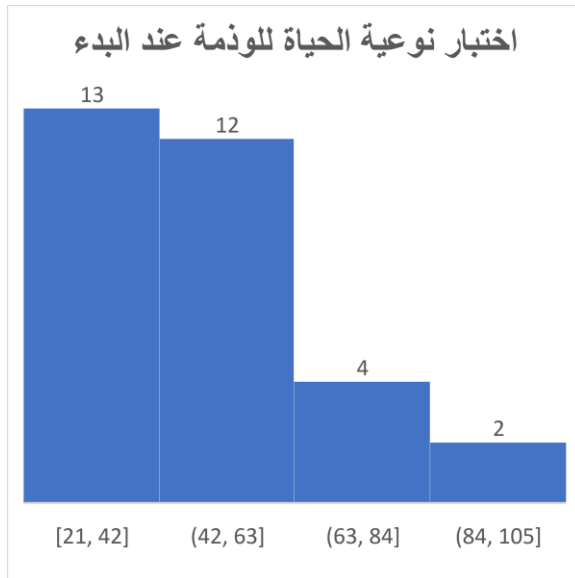
الجدول (27) توزيع عينة الدراسة حسب شدة الشرى والوذمة الوعائية ونوعية الحياة لكليهما عند البدء



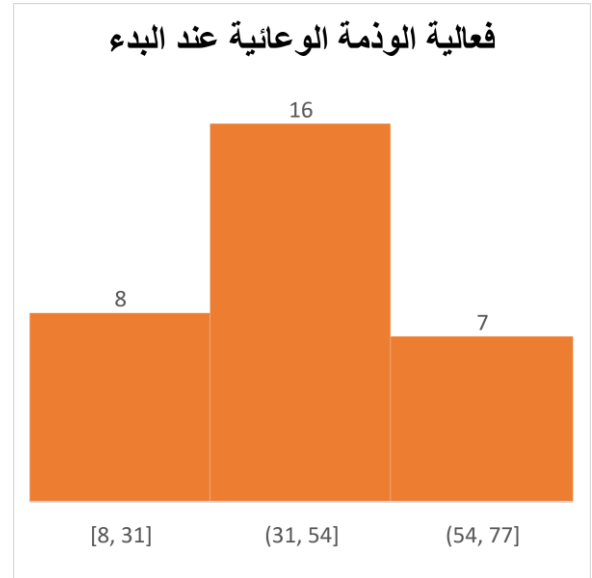
رسم بياني 6 توزع أفراد العينة وفق متغير نوعية الحياة للشرى عند البدء



رسم بياني 5 توزع أفراد العينة وفق فعالية الشرى عند البدء

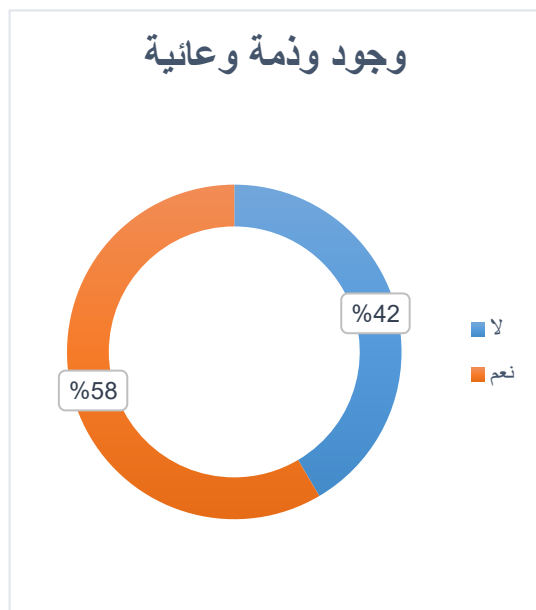


رسم بياني 8 اختبار نوعية الحياة للوذمة الوعانية عند البدء



رسم بياني 7 توزع أفراد عينة الدراسة وفق متغير فعالية الوذمة الوعانية عند البدء

3-1 توزيع عينة الدراسة من حيث وجود الوذمة الوعائية:



يلاحظ أن 56.60% من أفراد العينة عانوا من الوذمة

الوعائية.

المتغير	عدد المرضى	النسب
وجود وذمة وعائية	31	58.49%
لا	22	41.51%
Total	53	100%

الجدول (28) نسبة وجود الوذمة الوعائية لدى العينة.

رسم بياني 9 توزع أفراد العينة وفق متغير وجود وذمة وعائية

4-1 توزع عينة المرضى حسب الترافق مع القصة العائلية ونتيجة اختبار ASST والأعراض المرافقة

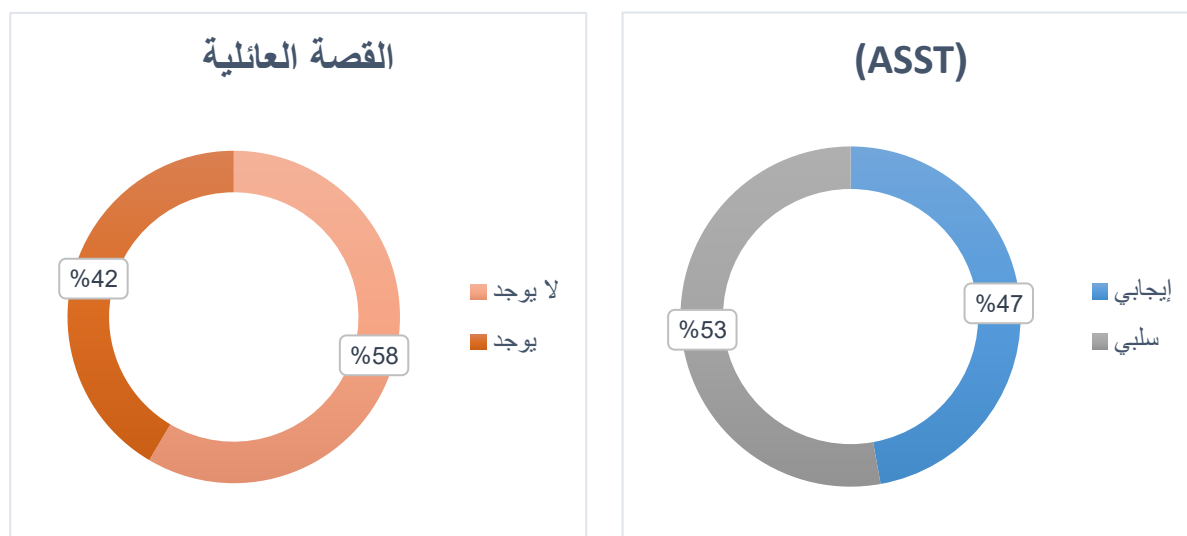
للمرض وعلاقتها بالمتغيرات أخرى:

يلاحظ ان 52.8% من أفراد العينة كانت لديهم نتيجة ASST سلبية، بينما كانت إيجابية لدى 47.2% منهم.

وقد كانت القصة العائلية موجودة لدى 41.5% من أفراد العينة.

المتغير	عدد المرضى	النسب
القصة العائلية	يوجد	22 (41.5%)
	لا يوجد	31 (58.5%)
	Total	53 (100%)
نتيجة اختبار ASST	إيجابي	25 (47.2%)
	سلبى	28 (52.8%)
	Total	53 (100%)

الجدول (29) توزع عينة المرضى حسب الترافق مع القصة العائلية ونتيجة اختبار ASST.



رسم بياني 11 توزع العينة وفق متغير القصة العائلية

رسم بياني 10 توزع أفراد العينة وفق متغير نتيجة اختبار (ASST)

- وكانت نسبة 41.51% من المرضى ذات أعراض وشكاوى مرافقة تراوحت بين (63.54%. حرارة - 31.82%. أعراض هضمية كالغثيان والاسهال والألم البطني - 22.73%. آلام مفصليّة - 13.64%. صداع وتعب - 9.09%. أعراض تنفسية).

النسب بناء للمرضى الذين لديهم أعراض مرافقة	النسب الإجمالية	التكرارات الإجمالية	الإجابة	الأعراض المرافقة
%22.73	%9.43	5	نعم	آلام مفاصل
	%90.57	48	لا	
	%100	53	Total	
%31.82	%13.21	7	نعم	أعراض هضمية
	%86.79	46	لا	
	%100	53	Total	
%9.09	%3.77	2	نعم	أعراض تنفسية
	%98.11	52	لا	
	%100	53	Total	
%13.64	%5.66	3	نعم	صداع أو تعب
	%94.34	50	لا	

فعالية حقن الدم الذاتي في ضبط شدة الشرى المزمن العفوي سريريًا ومخبريًا عند البالغين - دراسة سريرية - آسيا صوان

	%100	53	Total	
%63.54	%26.42	14	نعم	حرارة
	%73.58	39	لا	
	%100	53	Total	
%100	%41.51	22	يوجد اعراض	وجود الأعراض
	%58.49	31	لا يوجد اعراض	
	%100	53	Total	

الجدول (30) توزع عينة المرضى حسب الترافق مع الأعراض المرافقة للمرض.

- عانى 1.9% من أفراد العينة من الشرى بشكل دائم، وكان لـ 41.5% علاقة للتوقيت اليومي بهجمة الشرى، حيث كانت الهجمات ليلاً حتى أول الصباح، بينما 58.5% لم تلاحظ وقت محدد للشرى.
- ولم يكن هناك علاقة بين الحالة النفسية والإصابة بالشرى لدى 96.2% .
- 19.4% من إناث عينة الدراسة وجدت علاقة للدورة الشهرية مع مدى معاناتهم من الشرى، حيث كانت تشتد قبيل الدورة الطمثية بأسبوع.
- 92.5% من عينة الدراسة لم تجد للطقس أي علاقة مع حالتهم المرضية.

النسب	عدد المرضى	علاقة المرض مع الإجهاد/التوقيت اليومي /الطقس	
%1.9	1	نعم	موجود دوماً
%98.1	52	لا	
%100	53	Total	
%41.5	22	نعم	حسب التوقيت اليومي
%58.5	31	لا	
%100	53	Total	
%3.8	2	نعم	حسب الحالة النفسية
%96.2	51	لا	
%100	53	Total	
%19.4	7	نعم	تزيد مع الدورة الشهرية
%80.5	29	لا	
%100	36	Total	

%7.5	4	نعم	حسب الطقس (حرارة)
%92.5	49	لا	
%100	53	Total	
النسب	عدد المرضى		علاقة الشرى مع الطعام/الدواء/لمنظفات
%22.6	12	نعم	الطعام
%77.4	41	لا	
%100	53	Total	
%13.2	7	نعم	الدواء
%86.8	46	لا	
%100	53	Total	
%1.9	1	نعم	المنظفات
%98.1	52	لا	
%100	53	Total	
%64.2	34	نعم	الحساسية من الطعام/الدواء/المنظفات
%35.8	19	لا	
%100	53	Total	

الجدول (31) توزع عينة المرضى حسب الأعراض المرافقة للمرض وعلاقتها بالمتغيرات أخرى

5-1 توزع عينة المرضى من حيث فترة العلاج السابقة وأنواع العلاجات المستخدمة والاستقصاءات

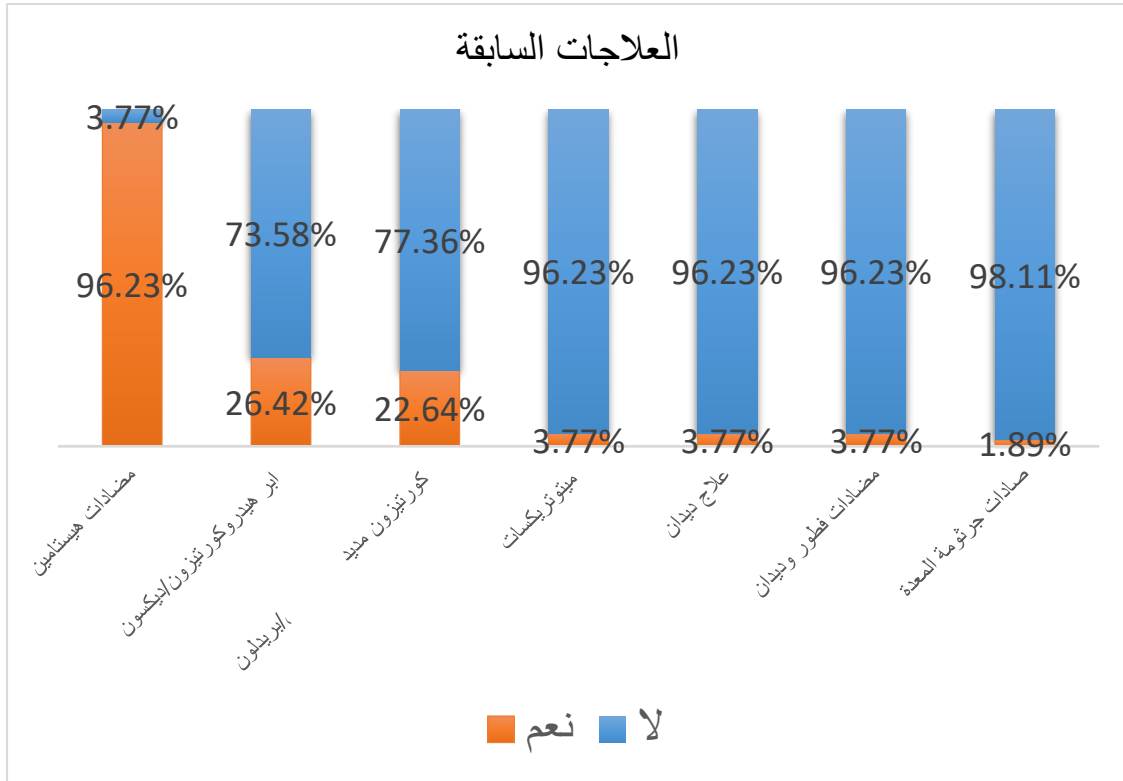
المجراة:

- كانت مدة العلاج لـ 47.2% من عينة الدراسة بين السنة إلى 10 سنوات، يليها 45.3% كانت مدة العلاج لديهم أقل من سنة، و 7.5% بمدة علاج فاقت الـ 10 سنوات.
- وبالنسبة للعلاجات المستخدمة، فقد استخدم 96.2% من عينة الدراسة مضادات الهيستامين لعلاج الشرى، بينما 26.4% من عينة الدراسة لجأوا لحقن هيدروكورتيزون/ديكسون، و 77.4% من أفراد العينة استخدموا علاج مديد بالستيروئيدات القشرية سواء حقن عضلي أو بريدينيزولون فموي، ولجأ 3.8% للميتوتريكسات و 3.8% جربوا العلاج المضاد الفطري (فلوكونازول وإيتراكونازول) والمضاد للديدان (ألبيندازول)، ولجأ 1.9% من أفراد العينة للعلاج بصادات الملوية البوابية.

فعالية حقن الدم الذاتي في ضبط شدة الشرى المزمّن العفوي سريريّاً ومخبريّاً عند البالغين - دراسة سريريّة - آسيا صوان

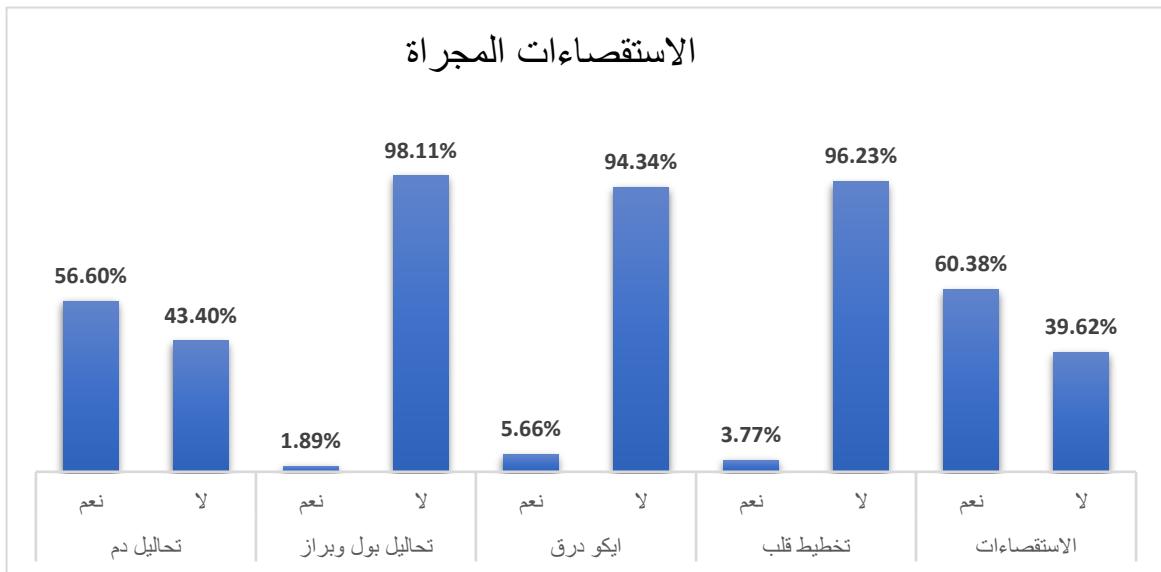
النسب	عدد المرضى	المتغير	
%45.3	24	أقل من سنة	مدة العلاج
%47.2	25	من سنة إلى 10 سنوات	
%7.5	4	أكثر من 10 سنوات	
%100	53	Total	
النسب	عدد المرضى	العلاجات السابقة	
%96.2	51	نعم	مضادات هستامين
%3.8	2	لا	
%100	53	Total	
%26.4	14	نعم	ابر هيدروكورتيزون/ديكسون
%73.6	39	لا	
%100	53	Total	
%22.6	12	نعم	كورتيزون مديد عضلي/بريدلون
%77.4	41	لا	
%100	53	Total	
%3.8	2	نعم	ميتوتريكسات
%96.2	51	لا	
%100	53	Total	
%3.8	2	نعم	علاج ديدان
%96.2	51	لا	
%100	53	Total	
%3.8	2	نعم	مضادات فطور وديدان
%96.2	51	لا	
%100	53	Total	
%1.9	1	نعم	صادات جرثومة المعدة
%98.1	52	لا	
%100	53	Total	

الجدول (32) مدة العلاج السابقة والعلاجات المستخدمة من قبل المرضى لعلاج الشرى.



رسم بياني 12 توزيع أفراد العينة وفق متغير العلاجات السابقة

وأما عن الاستقصاءات التي قام بها المرضى خلال فترة معاناتهم من الشرى فكانت تحاليل دم بنسبة 56.6%، تحاليل بول وبراز بنسبة 1.9%، ايكو درق بنسبة 5.7%، وتخطيط قلب بنسبة 3.8%.



رسم توضيحي 13 توزيع أفراد العينة وفق متغير الاستقصاءات المجرأة

ثانياً: دراسة علاقة شدة المرض البدئية مع كل من وجود قصة عائلية ونتيجة ASST:

الجدول التالي يوضح النتائج التي حصلنا عليها من برنامج SPSS:

شدة الشرى عند البدء	Spearman's rho	
-0.095	Correlation Coefficient	قصة عائلية
.505	Sig. (2-tailed)	
52	N	
.376**	Correlation Coefficient	ASST
.006	Sig. (2-tailed)	
52	N	

الجدول (33) علاقة شدة المرض البدئية مع كل من وجود قصة عائلية ونتيجة ASST:

- معنوية اختبار spearman's rho ($P\text{-value}=0.505$) لدراسة العلاقة بين متغير شدة الشرى عند البدء مع متغير القصة العائلية أكبر من مستوى الدلالة ($\alpha=0.05$)، وبالتالي لا نرفض فرضية العدم التي تنص على أنه ليس هناك علاقة بين المتغيرين.
- معنوية اختبار spearman's rho ($P\text{-value}=0.006$) لدراسة العلاقة بين متغير شدة الشرى عند البدء مع متغير ASST أصغر من مستوى الدلالة ($\alpha=0.05$)، وبالتالي نرفض فرضية العدم التي تنص على أنه ليس هناك علاقة بين المتغيرين ونقبل الفرضية البديلة التي تنص على وجود علاقة بين المتغيرين وقد بلغت قيمة معامل الارتباط (37.6%) مما يدل على وجود علاقة طردية متوسطة.

الانحدار اللوجستي:

Variables in the Equation						
Exp(B)	Sig.	df	Wald	S.E.	B	
1.088	0.021	1	5.305	0.037	0.085	شدة الشرى بدء
0.057	0.027	1	4.904	1.297	-2.871	Constant

الجدول (34) الانحدار اللوجستي للعلاقة بين UAS7 و ASST

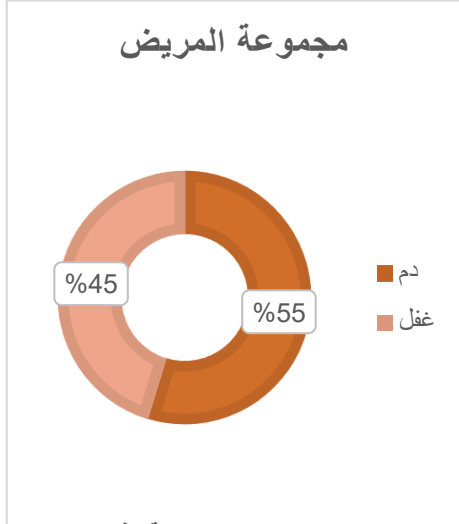
من الجدول السابق نلاحظ ما يلي:

إذا زادت شدة الشرى درجة واحدة فإن نسبة الترحيح في الحصول على نتيجة إيجابية من اختبار ASST ستزيد بمقدار (1.088).

ثالثاً: دراسة فعالية العلاج بحقن الدّم الذاتى مقارنة بالغفل في علاج CSU:

بعد إجراء اختبار ASST، تم تقسيم العينة بين مجموعتي العلاج ب AWBI ومجموعة الغفل، وكان

توزعهم كالتالي:



رسم بياني 14 توزع مفردات العينة وفق متغير مجموعة المريض

المتغير	النسب	التركرارات	المتغير
54.72%	29	دم	مجموعة المريض
45.28%	24	غفل	
100%	53	Total	

الجدول (35) توزع المرضى ضمن مجموعتي العلاج

- وكى نقيم فعالية العلاج سنقوم ب:

(1) دراسة تغيرات UAS7 ، CU-Q2ol بين البدء وبين بعد 10 جلسات علاجية وذلك عند مجموعة

AWBI ومجموعة الغفل (وقد تم دراسة الديمومة ضمناً)

(2) سنقارن بين العلاجين.

- ولتحديد الاختبارات المطلوبة فيما إذا كانت معلمية أم غير معلمية، نقوم بإجراء اختبار التوزيع الطبيعي،

حيث سيتم إجراء اختبار (Shapiro-Wilk) للمتغيرات التي كان عدد المفردات فيها أقل من 50 مفردة

ونستخدم اختبار (Kolmogorov-Smirnova) للمتغيرات التي كان عدد المفردات فيها 50 مفردة فما

فوق.

دراسة UAS7 بين بدء المعالجة - نهاية العلاج - 6 أشهر تالية ، بالنسبة لمجموعة AWBI ومجموعة الغفل:

- معنوية اختبار Wilcoxon signed ranks test ($p\text{-value}=0.234$) للمقارنة بين فعالية الشرى عند البدء (غفل) مع فعالية الشرى بعد 10 جلسات (غفل) أكبر من مستوى الدلالة ($\alpha=0.05$)، وبالتالي الفرق الملاحظ بين وسيطي المتغيرين هو فرق غير حقيقي وليس له دلالة إحصائية، أي أن العلاج بحقن السيروم الملحي غير فعال في علاج الشرى
- معنوية اختبار Wilcoxon signed ranks test ($p\text{-value}=0.248$) للمقارنة بين فعالية الشرى بعد 10 جلسات (غفل) مع فعالية الشرى بعد ستة أشهر (غفل) أكبر من مستوى الدلالة ($\alpha=0.05$)، وبالتالي الفرق الملاحظ بين وسيطي المتغيرين هو فرق غير حقيقي وليس له دلالة إحصائية، أي أن العلاج بحقن السيروم الملحي لم يسبب حدوث فعالية بعد مرور 6 أشهر على نهاية العلاج.
- معنوية اختبار Wilcoxon signed ranks test ($p\text{-value}=0.000$) للمقارنة بين فعالية الشرى عند البدء (دم) مع فعالية الشرى بعد 10 جلسات (دم) أصغر من مستوى الدلالة ($\alpha=0.05$)، وبالتالي الفرق الملاحظ بين متوسطي المتغيرين هو فرق حقيقي ذو دلالة إحصائية، حيث انخفض وسيط فعالية الشرى بعد 10 جلسات (13) عن وسيط فعالية الشرى عند البدء (37)، أي أن حقن الدم الذاتي الكامل كان فعالاً في علاج الشرى المزمن العفوي بعد 10 جلسات علاجية
- معنوية اختبار Wilcoxon signed ranks test ($p\text{-value}=0.061$) للمقارنة بين فعالية الشرى بعد 10 جلسات (دم) مع فعالية الشرى بعد ستة أشهر (دم) أكبر من مستوى الدلالة ($\alpha=0.05$)، وبالتالي الفرق الملاحظ بين وسيطي المتغيرين هو فرق غير حقيقي وليس له دلالة إحصائية، أي أن العلاج بحقن الدم الذاتي الكامل حافظ على نتائجه بعد مرور 6 أشهر على نهاية العلاج دون نكس للمرضى.

wilcoxon signed ranks test	
مقارنة فعالية الشرى المزمن عند البدء (غفل) مع فعالية الشرى المزمن بعد 10 جلسات (غفل)	
-1.189 ^b	Z
0.234	p-value
33.5	وسيط فعالية الشرى المزمن عند البدء (غفل)
34.5	وسيط فعالية الشرى المزمن بعد 10 جلسات (غفل)
مقارنة فعالية الشرى المزمن بعد 10 جلسات (غفل) مع فعالية الشرى المزمن بعد ستة أشهر (غفل)	
-1.156 ^b	Z
0.248	p-value
34.5	وسيط فعالية الشرى المزمن بعد 10 جلسات (غفل)
36	وسيط فعالية الشرى المزمن بعد ستة أشهر (غفل)
مقارنة فعالية الشرى عند البدء (دم) مع فعالية الشرى بعد 10 جلسات (دم)	
-4.400 ^b	Z
0.000	p-value
37	وسيط فعالية الشرى المزمن عند البدء (دم)
13	وسيط فعالية الشرى المزمن بعد 10 جلسات (دم)
مقارنة فعالية الشرى بعد 10 جلسات (دم) مع فعالية الشرى بعد ستة أشهر (دم)	
-1.872 ^b	Z
0.061	p-value
13	وسيط فعالية الشرى بعد 10 جلسات (دم)
5	وسيط فعالية الشرى المزمن بعد ستة أشهر

الجدول (36) UAS7 عند بدء-نهاية العلاج - 6 أشهر تالية عند AWBI وعند مجموعة الغفل

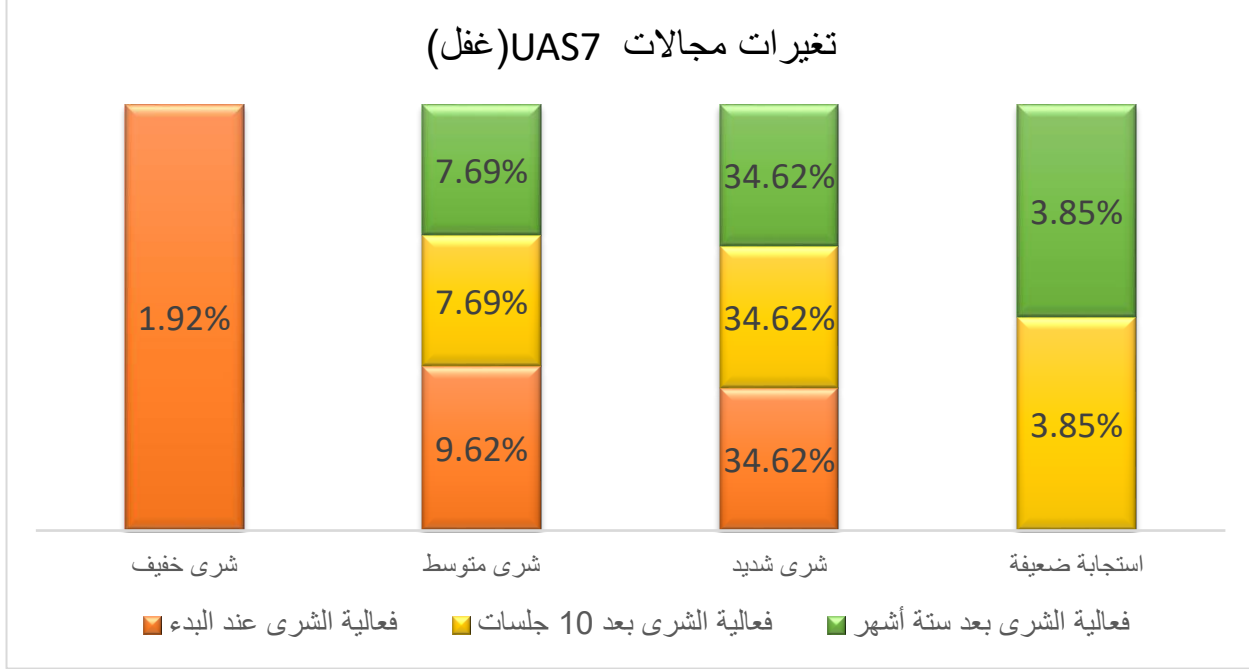
النسب (في نهاية العلاج)	عدد المرضى	الاستجابة للعلاج
%13.64	3	استجابة تامة للعلاج
%31.82	7	استجابة جيدة - شرى مضبوط بشكل جيد
%27.27	6	استجابة منخفضة - شرى خفيف
%27.27	6	شرى متوسط
%100	22	Total

الجدول (37) توزيع نسبة الشفاء بين مرضى CSU الخاضعين ل AWBI

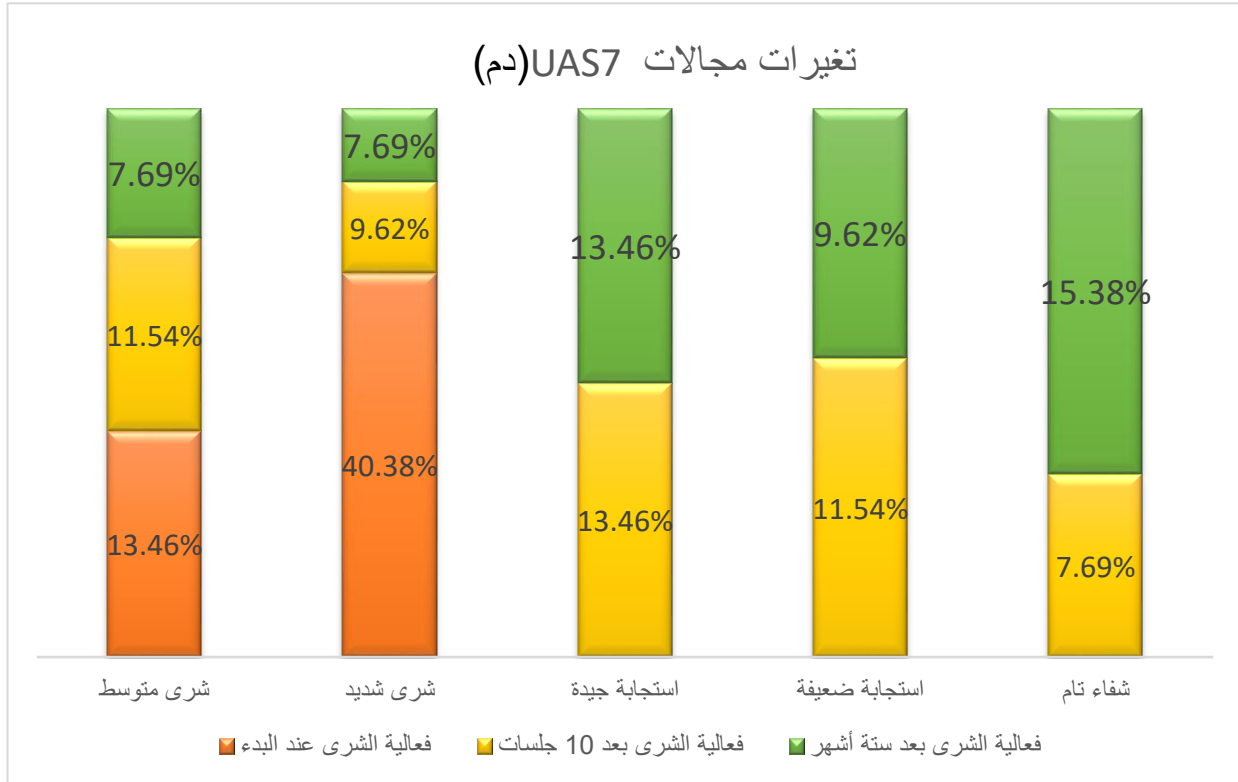
فعالية حقن الدم الذاتي في ضبط شدة الشرى المزمن العفوي سريريًا ومخبريًا عند البالغين - دراسة سريرية - آسيا صوان

ويوضح كل من الرسم البياني (15-16) التالي تحسن مرضى (الغفل-AWBI) تباعاً حسب فئات مشعر

UAS7 بين بدء-نهاية علاج -6 أشهر تالية:



رسم بياني 15 فعالية الشرى (غفل)



رسم بياني 16 فعالية الشرى (دم)

دراسة نوعية الحياة بين بدء المعالجة - نهاية العلاج - شهر تالي - 6 أشهر تالية، بالنسبة

لمجموعة AWBI ومجموعة الغفل:

نلاحظ من الجدول التالي مايلي:

Paired Samples T-test	
مقارنة اختبار نوعية الحياة للشرى عند البدء (غفل) مع اختبار نوعية الحياة للشرى بعد 10 جلسات (غفل)	
2.821	T
0.010	p-value
63.04	متوسط اختبار نوعية الحياة للشرى عند البدء (غفل)
61.71	متوسط اختبار نوعية الشرى بعد 10 جلسات (غفل)
مقارنة اختبار نوعية الحياة للشرى بعد 10 جلسات (غفل) مع اختبار نوعية الحياة للشرى بعد شهر (غفل)	
-0.544	T
0.592	p-value
61.71	متوسط اختبار نوعية الحياة للشرى بعد 10 جلسات (غفل)
61.96	متوسط اختبار نوعية الحياة للشرى بعد شهر (غفل)
مقارنة اختبار نوعية الحياة للشرى بعد شهر (غفل) مع اختبار نوعية الحياة للشرى بعد ستة أشهر (غفل)	
-0.569	T
0.575	p-value
61.96	متوسط اختبار نوعية الحياة للشرى بعد شهر (غفل)
62.13	متوسط اختبار نوعية الشرى بعد ست أشهر (غفل)
wilcoxon signed ranks test	
مقارنة اختبار نوعية الحياة للشرى عند البدء (دم) مع اختبار نوعية الحياة للشرى بعد 10 جلسات (دم)	
-4.626	Z
0.000	p-value
63.5	وسيط اختبار نوعية الحياة للشرى عند البدء (دم)
25.5	وسيط اختبار نوعية الحياة للشرى بعد 10 جلسات (دم)
مقارنة اختبار نوعية الحياة للشرى بعد 10 جلسات (دم) مع اختبار نوعية الحياة للشرى بعد شهر (دم)	
-1.518	Z
0.129	p-value

25.5	وسيط اختبار نوعية الحياة للشرى بعد 10 جلسات (دم)
23.5	وسيط اختبار نوعية الحياة للشرى بعد شهر (دم)
	مقارنة اختبار نوعية الحياة للشرى بعد شهر (دم) مع اختبار نوعية الحياة للشرى بعد ستة أشهر (دم)
- .490b	Z
0.624	p-value
23.5	وسيط اختبار نوعية الحياة للشرى بعد شهر (دم)
21.5	وسيط اختبار نوعية الحياة للشرى بعد ستة أشهر (دم)

الجدول (38) تبدلات نوعية الحياة بين بدء -نهاية علاج -شهر تالي -6 أشهر تالية بالنسبة لمجموعي AWBI والغفل.

- معنوية اختبار p -value=0.010) paried samples T-test (p-value=0.010) لدراسة الفرق بين اختبار نوعية الحياة للشرى عند البدء (غفل) مع اختبار نوعية الحياة للشرى بعد 10 جلسات (غفل) أصغر من مستوى الدلالة ($\alpha=0.05$)، وبالتالي الفرق الملاحظ بين متوسطي المتغيرين هو فرق حقيقي ذو دلالة إحصائية، حيث انخفض متوسط اختبار نوعية الحياة للشرى بعد 10 جلسات (61.71) عن متوسط اختبار نوعية حياة الشرى عند البدء (63.04)، مما يدل على تحسن خفيف.

- معنوية اختبار p -value=0.592) paried samples T-test (p-value=0.592) لدراسة الفرق بين اختبار نوعية الحياة للشرى بعد 10 جلسات (غفل) مع اختبار نوعية الحياة للشرى بعد شهر (غفل) أكبر من مستوى الدلالة ($\alpha=0.05$)، وبالتالي الفرق الملاحظ بين متوسطي المتغيرين هو فرق غير حقيقي وليس له دلالة إحصائية، أي نوعية الحياة لم تتبدل بالنسبة لمجموعة الغفل بعد نهاية العلاج بشهر.

- معنوية اختبار p -value=0.575) paried samples T-test (p-value=0.575) لدراسة الفرق بين اختبار نوعية الحياة للشرى بعد شهر (غفل) مع اختبار نوعية الحياة للشرى بعد ستة أشهر (غفل) أكبر من مستوى الدلالة ($\alpha=0.05$)، وبالتالي الفرق الملاحظ بين متوسطي المتغيرين هو فرق غير حقيقي وليس له دلالة إحصائية. أي ان نوعية حياة مرضى الشرى لم تتبدل بعد مرور 6 اشهر متابعة عن نهاية العلاج.

- معنوية اختبار Wilcoxon signed ranks test (p-value=0.000) للمقارنة بين اختبار نوعية الحياة للشرى عند البدء (دم) مع اختبار نوعية الحياة للشرى بعد 10 جلسات (دم) أصغر من مستوى الدلالة

($\alpha=0.05$)، وبالتالي الفرق الملاحظ بين وسيطي المتغيرين هو فرق حقيقي وذو دلالة إحصائية، حيث انخفض وسيط اختبار نوعية الحياة للشرى بعد 10 جلسات (25.5) عن وسيط اختبار نوعية الحياة للشرى عند البدء (63.5)، أي أن العلاج ب AWBI حسن من نوعية حياة المرضى في نهاية العلاج.

• معنوية اختبار Wilcoxon signed ranks test ($p\text{-value}=0.129$) للمقارنة بين اختبار نوعية الحياة للشرى بعد 10 جلسات مع اختبار نوعية الحياة للشرى بعد شهر أكبر من مستوى الدلالة ($\alpha=0.05$)، وبالتالي الفرق الملاحظ بين وسيطي المتغيرين هو فرق غير حقيقي وليس له دلالة إحصائية، أي أن نوعية حياة المرضى استمرت في تحسنها السابق بعد شهر من نهاية العلاج بحقن الدم دون زيادة أو نقصان مهم.

• معنوية اختبار Wilcoxon signed ranks test ($p\text{-value}=0.624$) للمقارنة بين اختبار نوعية الحياة للشرى بعد شهر (دم) مع اختبار نوعية الحياة للشرى بعد ستة أشهر (دم)، أكبر من مستوى الدلالة ($\alpha=0.05$)، وبالتالي الفرق الملاحظ بين وسيطي المتغيرين هو فرق غير حقيقي وليس له دلالة إحصائية، أي أن نوعية حياة المرضى الخاضعين لحقن الدم استمرت في تحسنها السابق منذ نهاية العلاج دون أي تدهور أو تحسن إضافي.

مقارنة فارق الفعالية بين AWBI والغفل:

Mann-Whitney U	
مقارنة فعالية الشرى بعد 10 جلسات (دم) مع فعالية الشرى بعد 10 جلسات (غفل)	
79	Mann-Whitney U
0.000	P-VALUE
13	وسيط فعالية الشرى بعد 10 جلسات (دم)
34.5	وسيط فعالية الشرى بعد 10 جلسات (غفل)
مقارنة فعالية الشرى بعد ستة أشهر (دم) مع فعالية الشرى بعد ستة أشهر (غفل)	
55	Mann-Whitney U
0.000	P-VALUE
5	وسيط فعالية الشرى بعد ستة أشهر (دم)

36	وسيط فعالية الشرى بعد ستة أشهر (غفل)
مقارنة اختبار نوعية الحياة بعد 10 جلسات (دم) مع اختبار نوعية الحياة بعد 10 جلسات (غفل)	
60	Mann-Whitney U
0.000	P-VALUE
25.5	وسيط اختبار نوعية الحياة للشرى بعد 10 جلسات (دم)
63.5	وسيط اختبار نوعية الحياة للشرى بعد 10 جلسات (غفل)
مقارنة اختبار نوعية الحياة للشرى بعد شهر (دم) مع اختبار نوعية حياة للشرى بعد شهر (غفل)	
40	Mann-Whitney U
0.000	P-VALUE
23.5	وسيط اختبار نوعية حياة الشرى بعد شهر (دم)
63	وسيط اختبار نوعية حياة الشرى بعد شهر (غفل)
مقارنة اختبار نوعية حياة الشرى بعد ستة أشهر (دم) مع اختبار نوعية حياة الشرى بعد ستة أشهر (غفل)	
63.5	Mann-Whitney U
0.000	P-VALUE
21.5	وسيط اختبار نوعية حياة الشرى بعد ستة أشهر (دم)
65.5	وسيط اختبار نوعية حياة الشرى بعد ستة أشهر (غفل)

الجدول (39) مقارنة الفعالية ونوعية الحياة بين AWBI والغفل

من الجدول السابق نلاحظ ما يلي:

- معنوية اختبار Mann-Whitney U (p-value=0.000) للمقارنة بين فعالية الشرى بعد 10 جلسات (دم) مع فعالية الشرى بعد 10 جلسات (غفل) أصغر من مستوى الدلالة ($\alpha=0.05$)، وبالتالي الفرق الملاحظ بين وسيطي المتغيرين هو فرق حقيقي ذو دلالة إحصائية، حيث انخفض وسيط فعالية الشرى بعد 10 جلسات عند مرضى حقن الدم (13) عن وسيط فعالية الشرى بعد 10 جلسات عند مرضى الغفل (34.5).

- معنوية اختبار Mann-Whitney U (p-value=0.000) للمقارنة بين فعالية الشرى بعد ستة أشهر (دم) مع فعالية الشرى بعد ستة أشهر (غفل) أصغر من مستوى الدلالة ($\alpha=0.05$)، وبالتالي الفرق الملاحظ بين وسيطي المتغيرين هو فرق حقيقي ذو دلالة إحصائية، حيث انخفض وسيط فعالية الشرى بعد ستة أشهر عند مرضى الدم (5) عن وسيط فعالية الشرى بعد ستة أشهر عند مرضى الغفل (36).

• معنوية اختبار Mann-Whitney U للمقارنة بين اختبار نوعية الحياة للشرى بعد 10 جلسات (دم) مع اختبار نوعية الحياة للشرى بعد 10 جلسات (غفل) أصغر من مستوى الدلالة ($\alpha=0.05$)، وبالتالي الفرق الملاحظ بين وسيطي المتغيرين هو فرق حقيقي ذو دلالة إحصائية، حيث انخفض وسيط اختبار نوعية الحياة للشرى بعد 10 جلسات عند مرضى الدم (25.5) عن وسيط نوعية الحياة للشرى بعد 10 جلسات عند مرضى الغفل (63.5).

• معنوية اختبار Mann-Whitney U للمقارنة بين اختبار نوعية الحياة للشرى بعد شهر (دم) مع اختبار نوعية الحياة للشرى بعد شهر (غفل) أصغر من مستوى الدلالة ($\alpha=0.05$)، وبالتالي الفرق الملاحظ بين وسيطي المتغيرين هو فرق حقيقي ذو دلالة إحصائية، حيث انخفض وسيط اختبار نوعية الحياة للشرى بعد شهر عند مرضى الدم (23.5) عن وسيط نوعية الحياة للشرى بعد شهر عند مرضى الغفل (63).

• معنوية اختبار Mann-Whitney U للمقارنة بين اختبار نوعية الحياة للشرى بعد ست أشهر (دم) مع اختبار نوعية الحياة للشرى بعد ستة أشهر (غفل) أصغر من مستوى الدلالة ($\alpha=0.05$)، وبالتالي الفرق الملاحظ بين وسيطي المتغيرين هو فرق حقيقي ذو دلالة إحصائية، حيث انخفض وسيط اختبار نوعية الحياة للشرى بعد ستة أشهر عند مرضى الدم (21.5) عن وسيط نوعية الحياة للشرى بعد ستة أشهر عند مرضى الغفل (65.5).

مما سبق يتبين لنا أن العلاج ب AWBI قد تفوق على الغفل بالفعالية في نهاية العلاج وبعد المتابعة ل6 أشهر، مع تفوقه في تحسين نوعية الحياة في نهاية العلاج وبعد شهر وبعد 6 أشهر.

رابعاً: دراسة فعالية العلاج بحقن الدم الذاتي مقارنة بالغفل في علاج الوذمة الوعائية:

ولدراسة فعالية العلاج يجب مقارنة AAS7 بين مجموعة AWBI ومجموعة الغفل مع دراسة تغيرات نوعية

الحياة AE_QoL .

دراسة AAS7 عند البدء - نهاية العلاج - شهر تالي - 6 أشهر تالية للعلاج بين مجموعة

AWBI والغفل:

wilcoxon signed ranks test	
مقارنة فعالية الوذمة الوعائية بعد 10 جلسات (دم) مع فعالية الوذمة الوعائية عند البدء (دم)	
-3.622 ^b	Z
0.000	p-value
45	وسيط فعالية الوذمة الوعائية عند البدء (دم)
0	وسيط فعالية الوذمة الوعائية بعد 10 جلسات (دم)
Paired Samples Test	
مقارنة فعالية الوذمة الوعائية عند البدء (غفل) مع فعالية الوذمة الوعائية بعد 10 جلسات (غفل)	
7.546	T
0.029	p-value
41.57	المتوسط لفعالية الوذمة الوعائية عند البدء (غفل)
40.36	المتوسط لفعالية الوذمة الوعائية بعد 10 جلسات (غفل)

الجدول (40) تبدلات فعالية الوذمة الوعائية عند البدء - نهاية العلاج بين مجموعة AWBI والغفل:

يشير الجدول الإحصائي المرفق إلى ما يلي:

- معنوية اختبار Wilcoxon signed ranks test ($p\text{-value}=0.000$) للمقارنة بين فعالية الوذمة

الوعائية عند البدء (دم) مع فعالية الوذمة الوعائية بعد 10 جلسات (دم) أصغر من مستوى الدلالة

($\alpha=0.05$)، وبالتالي الفرق الملاحظ بين وسيطي المتغيرين هو فرق حقيقي وذو دلالة إحصائية، حيث

انخفض وسيط فعالية الوذمة بعد 10 جلسات (0) عن وسيط فعالية الوذمة عند البدء (45). أي أن

حقن الدم كان علاجاً فعالاً للوذمة الوعائية وذلك بعد 10 جلسات علاجية، وحقق استجابة تامة للعلاج.

- معنوية اختبار (paired samples T-test (p-value=0.029) لدراسة الفرق بين فعالية الودمة الوعائية عند البدء (غفل) مع فعالية الودمة الوعائية بعد 10 جلسات (غفل) أصغر من مستوى الدلالة ($\alpha=0.05$)، وبالتالي الفرق الملاحظ بين متوسطي المتغيرين هو فرق حقيقي وذو دلالة إحصائية، حيث انخفض متوسط فعالية الودمة الوعائية بعد 10 جلسات (40.36) عن متوسط فعالية الودمة الوعائية عند البدء (41.57)، ويلاحظ أنه فارق بسيط بكنه ذو دلالة إحصائية.

دراسة نوعية الحياة للودمة الوعائية AE.QoL عند البدء - نهاية العلاج - شهر تالي - 6 أشهر تالية
بين AWBI والغفل:

من دراسة الجدول المرفق نلاحظ ما يلي:

- معنوية اختبار (Wilcoxon signed ranks test (p-value=0.000) للمقارنة بين اختبار نوعية الحياة للودمة الوعائية عند البدء (دم) مع اختبار نوعية الحياة للودمة الوعائية بعد 10 جلسات (دم) أصغر من مستوى الدلالة ($\alpha=0.05$)، وبالتالي الفرق الملاحظ بين وسيطي المتغيرين هو فرق حقيقي وذو دلالة إحصائية، حيث انخفض وسيط نوعية الحياة للودمة بعد 10 جلسات (0) عن وسيط نوعية الحياة للودمة عند البدء (43). ونلاحظ ان سوية نوعية الحياة لمرضى الودمة الوعائية بعد AWBI عادت للسوية الطبيعية.
- معنوية اختبار (Wilcoxon signed ranks test (p-value=0.715) للمقارنة بين اختبار نوعية الحياة للودمة الوعائية بعد 10 جلسات (دم) مع اختبار نوعية الحياة للودمة الوعائية بعد شهر (دم) أكبر من مستوى الدلالة ($\alpha=0.05$)، وبالتالي الفرق الملاحظ بين وسيطي المتغيرين هو فرق غير حقيقي وليس له دلالة إحصائية، أي حافظت نوعية الحياة عند مرضى AWBI على تحسنها بعد مرور شهر.

▪ معنوية اختبار Wilcoxon signed ranks test (p-value=0.144) للمقارنة بين اختبار نوعية الحياة للوذمة الوعائية بعد شهر (دم) مع اختبار نوعية الحياة للوذمة الوعائية بعد ستة أشهر (دم) أكبر من مستوى الدلالة ($\alpha=0.05$)، وبالتالي الفرق الملاحظ بين وسيطي المتغيرين هو فرق غير حقيقي وليس له دلالة إحصائية، أي حافظت نوعية الحياة عند مرضى AWBI على تحسنها بعد مرور 6 أشهر.

▪ معنوية اختبار paried samples T-test (p-value=0.174) لدراسة الفرق بين اختبار نوعية الحياة للوذمة الوعائية عند البدء (غفل) مع اختبار نوعية الحياة للوذمة الوعائية بعد 10 جلسات (غفل) أكبر من مستوى الدلالة ($\alpha=0.05$)، وبالتالي الفرق الملاحظ بين متوسطي المتغيرين هو فرق غير حقيقي وليس له دلالة إحصائية، أي لم يحدث تحسّن في نوعية الحياة لدى مرضى الغفل في نهاية

العلاج.

• معنوية اختبار paried samples T-test (p-value=0.057) لدراسة الفرق بين اختبار نوعية الحياة للوذمة الوعائية بعد 10 جلسات (غفل) مع اختبار نوعية الحياة للوذمة الوعائية بعد شهر (غفل) أكبر من مستوى الدلالة ($\alpha=0.05$)، وبالتالي الفرق الملاحظ بين متوسطي المتغيرين هو فرق غير حقيقي وليس له دلالة إحصائية، أي لم يلاحظ تحسن في نوعية الحياة لمرضى الوذمة الوعائية بعد مرور شهر على نهاية

العلاج.

• معنوية اختبار paried samples T-test (p-value=0.082) لدراسة الفرق بين اختبار نوعية الحياة للوذمة الوعائية بعد شهر (غفل) مع اختبار نوعية الحياة للوذمة الوعائية بعد ستة أشهر (غفل) أكبر من مستوى الدلالة ($\alpha=0.05$)، وبالتالي الفرق الملاحظ بين متوسطي المتغيرين هو فرق غير حقيقي وليس له دلالة إحصائية، أي لم يلاحظ تحسن في نوعية الحياة لمرضى الوذمة الوعائية بعد مرور 6 أشهر على

نهاية العلاج.

فعالية حقن الدّم الذاتى في ضبط شدة الشرى المزمّن العفوي سريريّاً ومخبرياً عند البالغين - دراسة سريرية - آسيا صوان

wilcoxon signed ranks test	
مقارنة اختبار نوعية الحياة للوذمة الوعائية بعد 10 جلسات (دم) مع اختبار نوعية الحياة للوذمة الوعائية عند البدء (دم)	
-3.623 ^b	Z
0.000	p-value
43	وسيط اختبار نوعية الحياة للوذمة العائية عند البدء (دم)
0	وسيط اختبار نوعية الحياة للوذمة الوعائية بعد 10 جلسات (دم)
مقارنة اختبار نوعية الحياة للوذمة الوعائية بعد شهر (دم) مع اختبار نوعية الحياة للوذمة الوعائية بعد 10 جلسات (دم)	
-0.365 ^b	Z
0.715	Asymp. Sig. (2-tailed)
0	وسيط اختبار نوعية الحياة للوذمة الوعائية بعد 10 جلسات (دم)
0	وسيط اختبار نوعية الحياة للوذمة الوعائية بعد شهر (دم)
مقارنة اختبار نوعية الحياة للوذمة الوعائية بعد ستة أشهر (دم) مع اختبار نوعية الحياة للوذمة الوعائية بعد شهر (دم)	
-1.461 ^b	Z
0.144	Asymp. Sig. (2-tailed)
0	وسيط اختبار نوعية الحياة للوذمة الوعائية بعد شهر (دم)
0	وسيط اختبار نوعية الحياة للوذمة الوعائية بعد ستة أشهر (دم)
Paired Samples Test	
مقارنة اختبار نوعية الحياة للوذمة الوعائية عند البدء (غفل) مع اختبار نوعية الحياة للوذمة الوعائية بعد 10 جلسات (غفل)	
1.439	T
0.174	p-value
49.86	المتوسط لاختبار نوعية الحياة للوذمة الوعائية عند البدء (غفل)
48.14	المتوسط لاختبار نوعية الحياة للوذمة الوعائية بعد 10 جلسات (غفل)
مقارنة اختبار نوعية الحياة للوذمة الوعائية بعد 10 جلسات (غفل) مع اختبار نوعية الحياة للوذمة الوعائية بعد شهر (غفل)	
-2.09	T
0.057	p-value
49.14	المتوسط لاختبار نوعية الحياة للوذمة الوعائية بعد 10 جلسات (غفل)
49.79	المتوسط لاختبار نوعية الحياة للوذمة الوعائية بعد شهر (غفل)
مقارنة اختبار نوعية الحياة للوذمة الوعائية بعد شهر (غفل) مع اختبار نوعية الحياة للوذمة الوعائية بعد ستة أشهر (غفل)	
-1.883	T
0.082	p-value
49.79	المتوسط لاختبار نوعية الحياة للوذمة الوعائية بعد شهر (غفل)
50	المتوسط لاختبار نوعية الحياة للوذمة الوعائية بعد ستة أشهر (غفل)

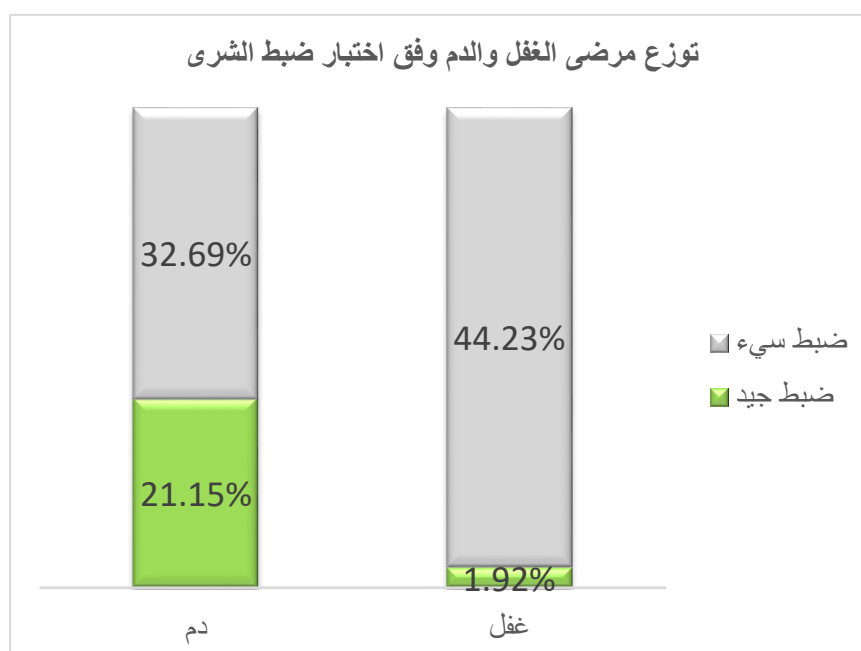
الجدول (41) تبدلات نوعية حياة مرضى الوذمة الوعائية عند البدء - نهاية العلاج - شهر تالي -6 أشهر تالية بين AWBI والغفل

خامساً: مقارنة اختبار ضبط الشرى UCT بين AWBI والغفل:

Mann-Whitney U	
مقارنة اختبار ضبط الشرى بين مرضى الدم والغفل	
56.500	Mann-Whitney U
0.000	p-value
10	وسيط اختبار ضبط الشرى لمرضى الدم
2	وسيط اختبار ضبط الشرى لمرضى الغفل

الجدول (42) مقارنة اختبار ضبط الشرى UCT بين AWBI والغفل:

- معنوية اختبار Mann-Whitney-U ($p\text{-value}=0.000$) للمقارنة بين اختبار ضبط الشرى لمرضى الدم واختبار ضبط الشرى لمرضى الغفل أصغر من مستوى الدلالة ($\alpha=0.05$) وبالتالي الفرق الملاحظ بين الوسيطين هو فرق حقيق ذو دلالة إحصائية، أي أن هناك فارق في اختبار ضبط الشرى بين مجموعة AWBI وبين مجموعة الغفل لصالح AWBI.



رسم بياني 17 توزع مرضى الغفل والدم وفق اختبار ضبط الشرى

سادساً: دراسة علاقة فعالية العلاج بين AWBI وبين مدة وشدة CSU و نتيجة ASST :

P-value	Total	فعالية العلاج		اختبار Fisher	
		غير فعال	فعال		
0.182	10	2	8	أقل من سنة	مدة المرض لمرضى الدم
	15	2	13	من سنة إلى 15 سنة	
	3	2	1	من 16 إلى 30 سنة	
	28	6	22	Total	
1.000	14	3	11	إيجابي	ASST لدى مرضى الدم
	14	3	11	سليبي	
	28	6	22	Total	
UAS7 (دم) وفق شدّة الشرى المزمن			مقارنة شدّة الشرى المزمن لمرضى الدم مع فعالية العلاج		
38.000			Mann-Whitney U		
.108			P-VALUE		
39			وسيط فعالية الشرى عند البدء لمرضى الدم (علاج فعال)		
32.5			وسيط فعالية الشرى عند البدء لمرضى الدم (علاج غير فعال)		

الجدول (43) مقارنة فعالية العلاج بـ AWBI مع كل من متغير مدة المرض ومتغير اختبار ASST و UAS7 البدئية

- معنوية اختبار Fisher ($p\text{-value}=0.182$) لدراسة استقلالية فعالية العلاج مع مدة المرض لدى مرضى الدم أكبر من مستوى الدلالة ($\alpha=0.05$) وبالتالي لا نرفض فرضية العدم التي تنص على استقلالية المتغيرين، وبالتالي ليس هناك علاقة بين مدة المعاناة من CSU وفعالية العلاج.
- معنوية اختبار Fisher ($p\text{-value}=1.000$) لدراسة استقلالية فعالية العلاج مع اختبار ASST لدى مرضى الدم أكبر من مستوى الدلالة ($\alpha=0.05$) وبالتالي لا نرفض فرضية العدم التي تنص على استقلالية المتغيرين، أي ليس هناك علاقة بين نتيجة ASST وفعالية العلاج.
- معنوية اختبار Mann-Whitney U ($P\text{-value}=0.108$) لدراسة الفرق بين شدّة الشرى عند البدء (علاج فعال) وشدّة الشرى عند البدء (علاج غير فعال) أكبر من مستوى الدلالة ($\alpha=0.05$) وبالتالي الفروق الملاحظة بين الوسيطين هي فروق غير حقيقية وليس لها دلالة إحصائية، أي ليس هناك علاقة بين شدّة الشرى لدى المريض، وبين فعالية العلاج.

سابعاً: مقارنة بين التأثيرات الجانبية AWBI وحقن الغفل:

Fisher	chi-square	Total	مجموعة المريض		العرض الجانبي	
			غفل	دم	نعم	لا
-	0.000	14	14	0	نعم	ألم
		39	10	29	لا	
		53	24	29	Total	
1.000	-	5	2	3	نعم	تكدم ومضض
		48	22	26	لا	
		53	24	29	Total	
1.000	-	1	0	1	نعم	تهيج الشرى في يوم الجلسة
		52	24	28	لا	
		53	24	29	Total	

جدول (44) مقارنة في الأعراض الجانبية بين مرضى الدم والغفل باستخدام اختبار Chi Square واختبار Fisher

يلاحظ من الجدول السابق أن:

- معنوية اختبار Chi-Square (P-value=0.000) لدراسة استقلالية ظهور العرض الجانبي (الألم) عن طبيعية الحقن لدى مرضى الشرى (دم أو غفل) أصغر من مستوى الدلالة ($\alpha=0.05$) وبالتالي يوجد فرق حقيق ذو دلالة إحصائية، أي أن ظهور العرض الجانبي (الألم) غير مستقل عن طبيعة الحقن دم أو غفل، وفعلاً نلاحظ أنه عرض رافق حقن السيروم الملحي، ولم يلاحظ عند حقن الدم.
- معنوية اختبار Fisher (P-value=1.000) لدراسة استقلالية ظهور العرض الجانبي (التكدم والمضض) عن طبيعية الحقن (دم أو غفل) أكبر من مستوى الدلالة ($\alpha=0.05$)، وبالتالي ليس هناك فرق حقيقي ذو دلالة إحصائية، أي أن ظهور العرض الجانبي (التكدم والمضض) مستقل عن طبيعة الحقن (دم أو غفل)، أي كان هذا العرض موجود بين المجموعتين دون فارق إحصائي.

فعالية حقن الدم الذاتي في ضبط شدة الشرى المزمن العفوي سريريًا ومخبريًا عند البالغين - دراسة سريرية - آسيا صوان

- معنوية اختبار Fisher ($P\text{-value}=1.000$) لدراسة استقلالية ظهور العرض الجانبي (تهيج الشرى في يوم الجلسة) عن طبيعية الحقن (دم أو غفل) أكبر من مستوى الدلالة ($\alpha=0.05$)، وبالتالي ليس هناك فرق حقيقي ذو دلالة إحصائية، أي أن ظهور العرض الجانبي (تهيج الشرى في يوم الجلسة) مستقل عن طبيعة الحقن (دم أو غفل).

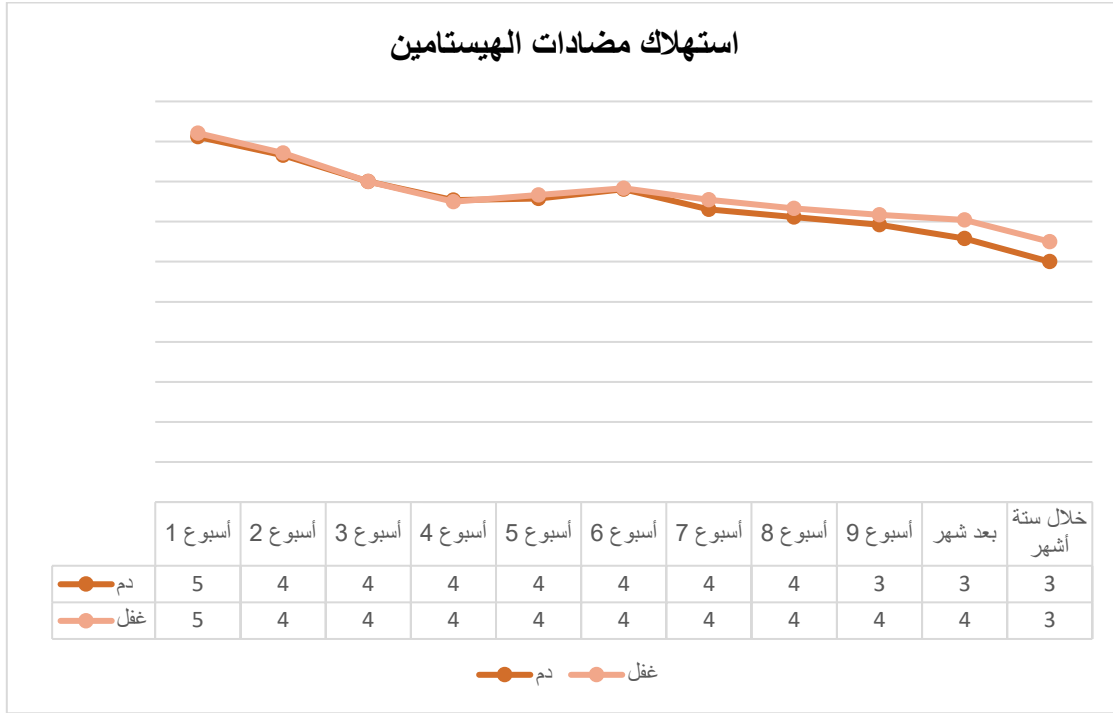
ثامناً: مقارنة استهلاك مضادات الهيستامين بين مرضى AWBI ومرضى الغفل:

اختبار Mann Whitney U للمقارنة بين استهلاك الهيستامين عند مرضى الدم واستهلاك الهيستامين عند مرضى الغفل	
50.5	Mann-Whitney U
0.400	P-value
4	وسيط استهلاك الهيستامين عند مرضى الدم
1.5	وسيط استهلاك الهيستامين عند مرضى الغفل

جدول (45) اختبار Mann Whitney U للمقارنة بين استهلاك الهيستامين عند مرضى الدم واستهلاك الهيستامين عند مرضى الغفل

من الجدول السابق نلاحظ ما يلي:

- معنوية اختبار Mann Whitney U ($P\text{-value}=0.400$) للمقارنة بين استهلاك الهيستامين عند مرضى الدم مع استهلاك الهيستامين عند مرضى الغفل أكبر من مستوى الدلالة ($\alpha=0.05$) وبالتالي فإن الفرق الملاحظ بين وسيطي المتغيرين هو فرق غير حقيقي وليس له دلالة إحصائية، أي أن استهلاك مضادات الهيستامين تراجع لدى المجموعتين بفارق بسيط ليس ذو دلالة إحصائية.



الرسم البياني (18) معدل استهلاك مضادات الهيستامين (حبة 1 أسبوع) بين AWBI والغفل.

تاسعاً: دراسة قيمة متغير حجم الصفائح الوسطي MPV وعلاقته بالمتغيرات

وبفعالية العلاج:

لمعرفة أهمية قيمة MPV يجب دراسة تغيرها بين البدء ونهاية العلاج عند الأفراد المستجيبين على العلاج.

دراسة تبدلات قيمة MPV بين البدء - نهاية العلاج:

بملاحظة الجدول المرفق نجد أن معنوية اختبار Wilcoxon Signed Ranks Test ($P\text{-value}=0.850$) للمقارنة بين متغير Mpv عند البدء مع متغير Mpv بعد 10 جلسات عند أفراد العينة الذين أثبت العلاج فعاليته أكبر من مستوى الدلالة ($\alpha=0.05$) وبالتالي الفرق الملاحظ بين الوسيطين هو فرق غير حقيقي وليس له دلالة إحصائية، أي لم تتبدل قيمة Mpv بين البدء ونهاية العلاج.

Wilcoxon Signed Ranks Test	
مقارنة متغير MPV عند البدء مع MPV بعد 10 جلسات	
-0.189 ^b	Z
0.850	Asymp. Sig. (2-tailed)
8.25	وسيط MPV عند البدء
8.15	وسيط MPV بعد 10 جلسات

جدول (46) مقارنة متغير MPV عند البدء مع MPV بعد 10 جلسات

دراسة علاقة MPV بكل من UAS7 ، ASST ، فعالية العلاج:

نريد دراسة علاقة المتغير Mpv عند البدء مع كل من متغير شدة المرض البدئية، ASST، فعالية العلاج

باستخدام اختبار spearman والنتائج موضحة في الجدول التالي:

قيمة MPV عند البدء	Spearman's rho	
.019	Correlation Coefficient	شدة الشرى عند البدء
.894	P-value	
52	N	
-.085	Correlation Coefficient	ASST
.549	P-value	
52	N	
-.249	Correlation Coefficient	فعالية العلاج
.201	P-value	
28	N	

الجدول (47) دراسة علاقة MPV بكل من UAS7 ، ASST ، فعالية العلاج

• معنوية اختبار spearman's rho (P-value=0.894) لدراسة العلاقة بين متغير شدة الشرى عند

البدء مع متغير قيمة MPV عند البدء أكبر من مستوى الدلالة ($\alpha=0.05$)، وبالتالي لا نرفض فرضية

العدم التي تنص على أنه ليس هناك علاقة بين المتغيرين، أي لم نستطع إيجاد دليل إحصائي يربط بين

قيمة MPV وبين شدة CSU

- معنوية اختبار spearman's rho (P-value=0.549) لدراسة العلاقة بين متغير ASST مع متغير قيمة MPV عند البدء أكبر من مستوى الدلالة ($\alpha=0.05$)، وبالتالي لا نرفض فرضية العدم التي تنص على أنه ليس هناك علاقة بين المتغيرين، أي لم نستطع إثبات وجود علاقة بين قيمة MPV ونتيجة ASST.

- معنوية اختبار spearman's rho (P-value=0.201) لدراسة العلاقة بين متغير فعالية العلاج مع متغير قيمة MPV عند البدء أكبر من مستوى الدلالة ($\alpha=0.05$)، وبالتالي لا نرفض فرضية العدم التي تنص على أنه ليس هناك علاقة بين المتغيرين، أي لم نستطع إيجاد علاقة بين قيمة MPV وبين فعالية العلاج.



الفصل الرابع:

مناقشة النتائج:

- (1) أجريت الدراسة على 52 مريض يعانون من CSU بشدة وسطية قدرها $UAS7 = 33.29$ ، بما يتوافق مع الشرى الشديد.
- (2) لوحظ ان توزع أفراد العينة من ناحية الجنس يتفق مع النسب العالمية حيث كانت 67.9% إناث مقابل 32.1% ذكور أي ما يعادل (2:1).
- (3) يلاحظ أن نسبة هامة من أفراد العينة من ذوي المهن (37.74%) أو ما قبل المنتجة (المرحلة الجامعية) (26.4%) وهو أمر له أهمية خاصة في ضرورة تدبير حالة الحكمة والانزعاج المرافقة لمرض الشرى المزمن باعتباره مرض يفرض تبعات اجتماعية ويعطل إنتاجية الأفراد ويحد من حسن تمتعهم بفترة الشباب، والتي هي من المفترض من أكثر المراحل العمرية عنفواناً وانطلاقاً، حيث توزعت معظم أعمار أفراد العينة بين 18-31 سنة، وكانت فترة المعاناة من الحالة في دراستنا تتراوح ما بين سنة و15 سنة بنسبة وصلت إلى 52.8% أي أكثر من نصف أفراد العينة، وهي فترة لا ينبغي التهاون في التعامل مع تبعاتها.
- (4) معظم أفراد العينة 98.1% كان لديهم الشرى المزمن العفوي نوبي، يهدأ ويشتد لأسباب مجهولة أو لا يمكن حصرها وتحديدها بدقة من قبل المريض، وهذا يتفق مع صفات الشرى المزمن العفوي والذي يختلف عن الأمراض الأخرى المتواسطة بالهستامين التي تميل الحالة فيها لأن تكون مستديمة.
- (5) تم إجراء اختبار ASST لأفراد العينة وتبين أن نسبة ASST سلبية 52.8%، بينما كانت إيجابية لدى 47.2% منهم، وهي نسبة تقارب النسبة العالمية 40%.
- (6) كان لدى 41.5% من المرضى قصة عائلية إيجابية، لكن لم نجد علاقة بين شدة الشرى البدئية التي شكوا منها الأفراد وبين وجود قصة عائلية، أو بين شدة الشرى البدئية ومدة المعاناة من المرض بشكل

عام، فقد يشكو مرضى من شرى ذو بداية شديدة مفاجئة ودون وجود حالات شبيهة لدى العائلة، وهذا يتماشى مع الآليات والمسارات العديدة المسؤولة عن CSU والتي تتنوع في توريثها.

(7) عانى 56.60% من أفراد العينة من الوذمة الوعائية وهو يقارب النسبة العالمية لترافق الوذمة الوعائية لدى مرضى الشرى المزمن العفوي.

(8) قامت نسبة (47.2%) من العينة بتجربة خيارات علاجية خلال مدة تراوحت بين سنة و10 سنوات، وهو يمثل فترات من التردد على العيادات الخارجية، مع تجربة أصناف دوائية جديدة باستمرار، واستقصاءات متنوعة، وخيبات أمل متكررة، وقد اضطر بعض المرضى للتعرض المديد لحقن الستيروئيدات القشرية بأشكالها الصيدلانية المتعددة الإسعافية القصيرة والطويلة الأمد محملين اجسامهم بتأثيرات جانبية قد لا تحمد عقبها على المدى الطويل.

(9) شكا 41.51% من افراد العينة المدروسة من وجود أعراض مرافقة، سواء كانت مفصلية هضمية تنفسية أو تعب وصداع وحرارة، و رغم ذلك كانت تحاليل المرضى البدئية جميعها ضمن القيم الطبيعية، قد يفسر ذلك بآثار جودة النوم المتدنية على النشاط النهاري من تعب وصداع وآلام ظهر ومفاصل، خاصة ان نسبة 41.5% من العينة كانت هجمات الشرى لديهم تبدأ في ساعات الليل وتستمر حتى الفجر، وقد يعزى وجود هذه الاعراض إلى التحويل الجسدي الذي يعرف بوجود أمراض جسدية تالية لسوء وتراجع الحالة النفسية، و أما بالنسبة للحرارة فلم تكن مقيسة لدى المرضى ولم تصل إلى شدات عالية تدعو للقلق باستثناء مرضى الشرى المزمن العفوي الذي صوبت بهجمات سابقة للدورة الشهرية، حيث شكت النساء من حرارة وعرواءات خلال الهجمات، وعند طلب تحاليل ESR, CRP, DBC خلال الهجمة كانت التحاليل طبيعية، وقد ذكرنا وجود علاقة وطيدة بين الهرمونات الجنسية الستيروئيدية الأنثوية و الحالة الالتهابية، حيث أنه في حين أن البروجسترون يحرض على إنتاج الوسائط المضادة للالتهاب (IL-4، IL-10) وفق منظومة ممنهجة في جسم الحامل لتنشيط رفض الجنين وذلك أثناء الحمل، فإن الاستروجين المسيطر في المراحل المبكرة والمتأخرة من الحمل

يعمل عند ارتباطه بمستقبلاته على تحريض إنتاج الوسائط المؤيدة للالتهاب (IL-2، IL-12، TNF- α ، و IFN- γ)، كل ذلك يعمل جنباً إلى جنب للحفاظ على ديناميكيات Th1 و Th2 أثناء الحمل المبكر/المتأخر ومنتصف الحمل، وتم تأكيد الدور المؤيد لنزح تحبب الخلايا البدينة الذي يمارسه الإستروجين من خلال ملاحظة أن عقار تاموكسيفين المضاد ل ER يمنع تحلل الخلايا البدينة وإطلاقها للوسائط الكيميائية في المختبر وفي الجسم الحي، وبذلك يمكن فهم اشتداد الشرى و مقاومته للعلاج في الفترة السابقة للدورة الشهرية التي يرتفع فيها تركيز الاستروجين ومن ثم هدأته لدى انخفاض تركيزه الفيزيولوجي. (99, 23)

10)أبدت النسبة الأكبر من أفراد العينة غياب وجود علاقة مع الطعام 77.4% ، أو مع الأدوية 86.8% ، أو عند التعرض للمواد الكيميائية كالمنظفات التي يتم التعامل معها بالتماس 98.1% ، وهو أمر مقبول ومفسر، فحالات التحسس الطعامي تندرج بمعظمها تحت تفاعلات فرط الحساسية النمط الأول و الذي قد يكون موجودا ومسؤولا عن بعض حالات CSU وليس جميعها، وهو نمط الحساسية الذاتية (مع فارق ان المحسس الذاتي في سياق ال CSU يكون داخلي المنشأ)، وأما بالنسبة للتأثر بالتماس مع المنظفات فإنه يندرج كالتهاب جلد تماسي تحت النمط الرابع من تفاعلات فرط الحساسية و هذا النمط ليس مسؤولا عن الشرى المزمن مجملا، وأما بالنسبة لترافق CSU مع الأدوية فإنها تتشارك بآليات المناعة المحفزة و التي قد تكون من أنماط تفاعلات فرط الحساسية الأربعة(196)

11)بلغت نسبة المرضى الذين خضعوا للعلاج بحقن الدم الذاتي AWBI وكان فعالاً لدى 78.57%، منهم 13.6% استجابة تامة للعلاج، و 31.82% استجابة جيدة، وذلك عند نهاية العلاج.

12)أدى العلاج ب AWBI إلى تراجع شدة الشرى العفوي المزمن لدى المرضى، وكان منهم 13.64% استجابة تامة للعلاج (UAS7=0)، 31.82% استجابة جيدة (UAS7=1-6)، 27.27% استجابة ضعيفة (UAS7=7-15)، رغم أن معظم أفراد العينة كانت ضمن الشرى الشديد عند البدء، في حين لم يسبب حقن السيروم الملحي تحسنا لدى المرضى.

13) كان وسطي شدة الشرى لدى مجموعة حقن الدم $UAS7 = 37$ وتراجع في نهاية العلاج إلى 13، منهم

3 مرضى استجابة تامة للعلاج، واستمر التحسن بالزيادة بعد مرور 6 أشهر ($UAS7 = 5$)، حيث

أصبح عدد المرضى الذين وصلوا للشفاء التام بعد 6 أشهر إلى 8 مرضى من أصل 28 مريض

محقون بالدم، مما يوضح أهمية عامل الزمن في استمرار فعالية العلاج وتعديل الاستجابة المناعية،

وبالتالي التعافي من CSU أو تخفيف شدته.

14) المرضى الذين انتقلوا من حالة الشرى المزمن العفوي، إلى حالة الشفاء التام كانوا جميعاً بشدة بدئية

$UAS7 = 42$ ، ولكن لم يكن هناك علاقة بين فعالية العلاج وبين شدة الشرى البدئية إحصائياً.

15) كان وسطي شدة الشرى لدى مجموعة الغفل $UAS7 = 33.5$ عند البدء، ولم يحدث فيه انخفاض عند

نهاية العلاج، بل ارتفعت قيمته بشكل طفيف $UAS7 = 34.5$ ، واستمرت في الارتفاع بعد 6 أشهر

$UAS7 = 36$ وقد يعزى ذلك إلى حالة القلق المسببة بعدم التحسن والتي قد تقاوم بدورها شدة الشرى أو

لمحاولة المرضى تخفيض الجرعة الاعتيادية من مضادات الهيستامين

16) لم يكن لفعالية العلاج علاقة بصفات الشرى عند البدء من ناحية شدة الحالة أي ($UAS7$) أو من

ناحية مدة المعاناة من المرض، أو من ناحية نتيجة ASST، وبالتالي يمكن تطبيق العلاج على أي

مريض CSU بمجرد تأكيد التشخيص، بغض النظر عن صفات الشرى لديه.

17) تحسنت نوعية الحياة لدى مرضى الشرى المزمن بشكل طفيف بعد إتمام جلسات حقن الغفل، وهذا

يمكن تفسيره بأثر العامل النفسي للحقن العضلي على المرضى، وهو تأثير مؤقت في حال غياب

الفعالية الحقيقية، ويؤكد ذلك عودة قيم نوعية الحياة للتدهور بعد متابعة شهر، و6 أشهر.

18) لوحظ أن العلاج بـ AWBI أدى للشفاء التام من الوذمة الوعائية لدى أفراد العينة، وهي نتيجة تعطي

أهمية حقيقية للإجراء، لما لا يخفى على المريض والطبيب من الأثر السلبي للوذمة الوعائية

كشعور بحرقة وألم وكتأثير واضح على الشكل والمظهر العام يجعل المريض مضطراً للعزلة عن

المحيط الاجتماعي والمهني، إضافة للمخاوف المتعلقة بقلق المريض من وجود مشكلة داخلية جديدة في صحته العامة .

(19) لوحظ من الدراسة الإحصائية أن حقن الغفل العضلي كان له دور في تخفيف شدة الودمة الوعائية بشكل يسير ذو دلالة، وقد يعزى ذلك الأثر لدور العامل النفسي للحقن العضلي على حالة المريض، إضافة للدور الجسدي، ففي إحدى نظريات التحسن على الدواء الغفل التي ناقشتها الدراسة المنهجية التلوية والتي جمعت البيانات من عدة دراسات تناولت إجراءات الحقن العضلي لمنتجات الدم، والتي فسرت ذلك بأن حقن الدواء الوهمي الملحي قد تعمل كشكل خفيف من العلاج الذاتي للدم، حيث تسبب نزيفًا داخليًا بسيطًا وجرحًا صغيرًا، ومثل هذه الإصابة من شأنها أن تولد استجابة التهابية ومناعية محدودة لدم المريض، وتتوافق هذه الفرضية مع استجابة المريض لأنواع أخرى من الأدوية الوهمية في التجارب العشوائية لعلاجات الشرى، حيث يبدو أن حقن الدواء الوهمي تؤدي إلى تحسينات أكبر من العلاج الوهمي عن طريق الفم لدى مرضى الشرى (15)، ومع ذلك يبقى هذا الأثر ضعيفًا إذا ما قورن بحقن الدم.

(20) لوحظ تراجع وسطي استهلاك مضادات الهيستامين خلال فترة العلاج واستمرار التراجع حتى نهاية فترة العلاج عند مرضى AWBI، ومن الملاحظ انخفاضه أيضاً لدى مجموعة الغفل، ورغم تشابه القراءات الإحصائية تختلف التفسيرات المنطقية، ففي حين انخفضت الحاجة إلى الدواء لدى المجموعة الأولى استجابة للتحسن السريري الملاحظ لديهم، يمكن تفسير هذه النتيجة عند المجموعة الثانية الذين لم يشاهد عندهم تحسن سريري بتأثير العامل النفسي، إضافة لظاهرة التحمل الدوائي.

(21) بالنسبة للتأثيرات الجانبية للعلاج ب AWBI، لم يلاحظ زيادة في التكدم والمضض التالي عن الحقن العضلي الاعتيادي، وبالنسبة للألم فقد كان أقل ملاحظة من الحقن العضلي للسيروم الملحي، بل إنه لم يشك أي مريض من حدوث ألم عند الحقن زيادة عن ألم الوخز، وقد يعزى ذلك أن المادة المحقونة تحمل نفس درجة حرارة المريض و درجة الحموضة PH، وهي دم المريض نفسه.

22) من التأثيرات الجانبية التي ذكرها المرضى إثارة هجمة شرى شديدة يوم الحقن، وقد ذكر آخرون هدأة الشرى يوم الحقن، واشتداده تدريجياً حتى الوصول إلى موعد الجلسة التالية، ورغم أن الحالات لم تكن ذات دلالة إحصائية، لكن يجب أن تكون في ذهن الطبيب الممارس ردود الأفعال المناعية المختلفة للمرضى، ويوصى المرضى بالبقاء على تواصل مع طبيبهم المعالج لتدبير الحالات الشديدة أو على الأقل طمأننة المرضى.

23) لم تتبدل قيمة MPV المخبرية بين بدء العلاج ونهايته، ولم يكن لها علاقة بشدة الشرى البدئية أو نتيجة ASST أو فعالية العلاج، وبالتالي لم نجد في دراستنا لهذا التحليل المخبري أهمية خاصة سواء في انتخاب المريض المناسب للخضوع لإجراء حقن الدم الذاتي الكامل، أو في التنبؤ بفعالية العلاج، ولم يكن له في دراستنا علاقة بالنمط المناعي الذاتي (ASST+).



المقارنة مع الدراسات العالمية:

دراسة N. A. في Kitsioulis اليونان 2017 (197)	دراسة E. Kocatürk في تركيا 2012 (14)	دراسة P. Staubach, ألمانيا 2006 (5)	دراستنا في جامعة دمشق 2024	مجال المقارنة
معشاة غير مضبوطة بشاهد	معشاة وحيدة التعمية مقارنة مضبوطة بشاهد RCT: AWB vs. AS vs. placebo	معشاة وحيدة التعمية مضبوطة بشاهد RCT: AWB vs. placebo	معشاة غير معماة مضبوطة بشاهد RCT: AWB vs. placebo	نوع الدراسة
19 CSU: AWB 10 ASST+, 12 إناث 54 وسطي العمر	88 CU: 29 AWB, 30 AS, 29 placebo; 59 ASST+ (females: 26; age: 42, 29 ASST- (females: 15; age: 45	:CU 48 ,AWB 23 placebo 25 ,+ASST 29 ; 19 ASST-	:CSU 52 وسطي العمر 38 AWB 28 placebo 24 ,+ASST 25 28 ASST- , (ASST+) عند 47%	عدد المرضى وتوزعهم حسب: نوع العلاج الجنس العمر ASST
8 جلسات أسبوعية متتالية ومتابعة لـ 8 أشهر تالية للعلاج	10 جلسات أسبوعية متتالية ومتابعة لـ 4 أسابيع تالية للعلاج	8 جلسات أسبوعية علاجية متتالية ومتابعة لـ 4 أسابيع تالية للعلاج	10 جلسات أسبوعية متتالية ومتابعة لـ 24 أسبوع تالي للعلاج	تواتر وعدد الجلسات ومدة المتابعة
2.5مل أول جلسة ثم 5مل.	2.5مل أول جلسة ثم 5مل.	2.5مل أول جلسة ثم 5مل.	حسب وزن المريض 0.1 مل/كغ. دون تجاوز 10مل.	كمية الحقن
-ASST-ESR-CBC CRP	فحص دم تحليل البول والبراز	ASST تحاليل دم	ASST تحاليل دم: ESR	الاستقصاءات المجرة

وظائف كبد وكلية ودرق total IgE للتأبين, C3, , C4. D -dimer anti- H.p. IgM- IgG لذوي الشكاوى المعدية skin prick tests	اختبار اليوريزا والأجسام المضادة IgG في الدم ضد Helicobacter .pylori تم إخضاع المرضى لنظام غذائي لمدة 14 يومًا يتجنب فيه إلى حد كبير المواد المسببة للحساسية والهستامين.	تم تقييم الأجسام المضادة لـ Fc RI عن طريق التطعيم المناعي total IgE,	CRP DBC	
(UAS7) (DLQI (CU-Q 2o L) البدء، نهاية العلاج	(UAS7) (DLQI	(UAS7) (DLQI البدء-نهاية العلاج -4أسابيع تالية.	(UAS7) AAS7 (CU-Q 2o L) AE_QoL البدء، نهاية العلاج، بعد 24 أسبوع من نهاية العلاج UCT عند نهاية العلاج	أدوات البحث
:UAS7 34.26 ± 8.04 قبل 12.52 ± 10.83 بعد DLQI (11.63 ± 5.51 vs. 3.47 ± 2.85 CU-Q 2o L score (32.97 ± 18.71 vs. 10.94 ± 7.71	كان التحسن أكثر من 30% في UAS7 . و ، DLQI تبعاً عند +ASST AWB: 85% و 90% AS 65% لكليهما Placebo 79% و 90% ASST (-) AWB: 67% و 89% AS : 80% لكليهما Placebo: 60% و 70% لكن لم يكن الفرق بين المجموعات ذو دلالة إحصائية.	تحسن في نوعية الحياة عند ASST+ بنسبة 70 و 66% في الأسابيع 8 و 12 على التوالي دون فوارق لدى الغفل و-ASST تراجعت نسبة استخدام مضادات الهستامين للنصف عند ASST+ المحقون بالدم دون -ASST أو الغفل.	AWBI: UAS7 37 → 13 CU-Q2oL: 63.5 → 25.5 placebo: UAS7: 33.5 → 34.5 CU-Q2oL 63.04 → 61.71 AWBI :AAS7 :45 → 0 AE QoL: 43 → 0 Placebo: AAS7 :41.5. → 40.3 AE QoL. 49.8 → 48.1	نتيجة العلاج

العلاج فعال لم يتم تسجيل أي ارتباطات هامة للمرضى إيجابي ASST فيما يتعلق بالاستجابة للعلاج أو الجنس، أو مستويات IgE/CRP البدئية، وترافقت مستويات D-dimer المرتفعة مع استجابة أقل على العلاج.	إن العلاج بالدم الذاتي أدى إلى انخفاض ملحوظ في نشاط المرض وتحسين درجات جودة الحياة لدى مرضى CU. رغم أننا لم نتمكن من إظهار فعالية أفضل من العلاج الوهمي.	تكون مستويات الشرى أعلى عند ASST+ العلاج ب AWBI كان أكثر فعالية من الغفل لكن لم تكن فعاليته ذات دلالة إحصائية. لم يكن لمستويات IgE علاقة بنتيجة ASST.	تكون مستويات شدة الشرى أعلى عند ASST+ العلاج ب AWBI فعال، وليس للفعالية علاقة بشدة المرض البدئية أو مدة المعاناة منه أو نتيجة اختبار ASST.	الخلاصة:
---	--	---	--	-----------------

الجدول (48) مقارنة دراستنا مع الدراسات العالمية

RCT = randomized controlled trial, AWB = autologous whole blood injections, AS = autologous serum injections, ASST = autologous serum skin test.

دراسة J. H. Yim سيؤول كوريا 2019 (120)	دراسة S. Aleem في السعودية 2015 (119)	دراستنا في جامعة دمشق 2024	مجال المقارنة
أقل بشكل ملحوظ في مرضى CU مقارنة مع الضوابط الصحية.	كان لدى مرضى CU إيجابي ASST مرتفعا مقارنة بالمرضى سلبي ASST والضوابط. وأظهرت مستويات MPV أيضًا وجود علاقة إيجابية مع شدة الشرى المزمن.	لم يكن له علاقة بشدة المرض أو نتيجة ASST أو فعالية العلاج.	MPV:

الجدول (49) مقارنة دراستنا مع الدراسات العالمية من ناحية MPV

الفصل الخامس:

الاستنتاجات:

- ✓ يعتبر إجراء الحقن العضلي للدم الكامل علاجاً فعالاً في تخفيف شدة الشرى المزمن العفوي.
- ✓ يمكن ترشيح إجراء الحقن العضلي للدم الكامل كخيار علاجي شافٍ وآمن للوذمة الوعائية وفق منهجية العمل المقترحة في الدراسة.
- ✓ يساعد العلاج بحقن الدم الذاتي الكامل في تحسين نوعية حياة مرضى الشرى المزمن العفوي ومرضى الوذمة الوعائية، دون أن يكون له تأثيرات جانبية، وبذلك يتفوق على غيره من العلاجات.
- ✓ العلاج بحقن الدم الذاتي الكامل فعال في ضبط شدة الشرى المزمن العفوي.
- ✓ يمكن إجراء اختبار حقن المصل الذاتي الجلدي لجميع مرضى الشرى المزمن العفوي لتقييم نوع الشرى لديهم، وتحديد النمط المناعي من اللامناعي، حيث يساعد ذلك في تحديد شدة الحالة لديهم، الخطة العلاجية والتحاليل النوعية الأنسب.
- ✓ لم يقدم اختبار حجم الصفائح الوسطي قيمة إضافية لتقييم شدة الشرى البدئية مخبرياً، ولم يكن له دور في التنبؤ بفعالية العلاج.

التوصيات:

- ✓ إن حقن الدم الذاتي الكامل هو علاج فعال للتخفيف من شدة الشرى المزمن العفوي، الذي يترافق مع تحاليل مخبرية عامة ضمن الطبيعي (كعدد الدم التفاضلي DBC- وسرعة التثقل ESR- والبروتين الارتكاسي CRP C)، وهو شرط لصحة تطبيق العلاج.

فعالية حقن الدم الذاتي في ضبط شدة الشرى المزمن العفوي سريريًا ومخبريًا عند البالغين - دراسة سريرية - آسيا صوان

☞ إن حقن الدم الذاتي الكامل هو علاج آمن، قادر على تحسين نوعية حياة مرضى الشرى المزمن العفوي، بما تتضمنه من تأثير على (الحكة والانتبارات، التورم، التأثير على نشاطات الحياة، مشاكل النوم، الحدود والمظهر).

☞ إن حقن الدم الذاتي الكامل هو علاج فعال شافٍ للوذمة الوعائية المرافقة للشرى المزمن العفوي.

☞ إن حقن الدم الذاتي الكامل هو علاج آمن، قادر على تحسين نوعية حياة مرضى الوذمة الوعائية المرافقة للشرى المزمن العفوي، بحيث تعود للوضع الصحي السوي.

☞ إن حقن الدم الذاتي هو إجراء يحتاج لجلسات عديدة بتواتر أسبوعي للحصول على الفائدة المرجوة منه، ويجب أن يُعلم المريض بأهمية المتابعة حتى استكمال الجلسات المطلوبة، مع المتابعة اللاحقة حيث أن الفائدة قد تكون مباشرة بعد الحقن أو تدريجية أثناء الجلسات تباعاً، كما قد تكون تالية للحقن.

☞ يوصى بمتابعة المرضى لفترات زمنية أطول حيث يُتوقع أن يحقق العلاج بحقن الدم الذاتي الكامل فعالية أكبر مع مرور الوقت حتى بعد انتهاء جلسات الحقن.

☞ لا أهمية خاصة لقيمة حجم الصفيحات الوسطي، سواء في بداية العلاج، أو في المتابعة.

توصيات متعلقة بالإجراء:

1) ينصح بعدم تجاهل تطبيق الحقن العضلي بطريقة مسار Z، لأنه يخفض من احتمالية التكدّم والمضض التالي للحقن.

2) ينصح بتحضير معدّات سحب الدم وحقنه ضماناً لسرعة الأداء وبالتالي عدم تخثر الدم والاضطرار للسحب لمرة أخرى.

3) ينصح بأن يطلب من المرضى تناول فطورهم وأدويتهم قبل الإجراء لما له من دور في تسهيل إجراء سحب الدم، خاصة أن الكمية المطلوبة غالباً ما تجاوزت الـ 5 مل.

4) ينصح بشرح الإجراء بشكل واضح للمريض مع مراعاة مستواه التعليمي، حيث أن حقن الدم ليس إجراءً روتينياً، وقد يحمل للمريض بعض التساؤلات والاستفسارات عن آلية العمل، ضماناً لمتابعة المريض ريثما يتم استكمال جلساته.

5) ينصح بأن نشرح للمريض أن الهدف من التحاليل الدموية انتخاب المريض المناسب للإجراء، وتأكيد تشخيصه فقط وليس لها علاقة بالمسببات أو شدة الحالة أو الاستجابة للعلاج كما تبين من الدراسة.

6) على الرغم من أن الإجراء قد يبدو آمناً للعمل به من قبل الكادر التمريضي، أو المخبري، إلا أنه يجدر حصره بيد الطبيب، فقد سجلت حالات نادرة من هجمات شروية تالية للحقن أو حالات وهن عام ووهط دوراني، يمكن للطبيب المختص أن يقوم بتدبيرها.

المميزات:

✎ إن إجراء حقن الدم الذاتي الكامل لمرضى الشرى العفوي المزمن هو إجراء يسير، آمن، متاح، منخفض التكلفة، ليس له تأثيرات جانبية، ولا يحتاج إلى كوادر عمل مؤهلة بشكل نوعي أو طاقم وتجهيزات خاصة، سوى عن المحاقن ورؤوس الإبر ومعدات سحب الدم، والمثقلة لإجراء اختبار المصل الذاتي الجلدي، وقد أثبت العلاج فعاليته في ضبط شدة الشرى، والسيطرة على الوذمة الوعائية، مع احتمال كبير لشفاء الحالة، وتخفيض الحاجة لمضادات الهيستامين، مع استمرار النتائج لفترة متابعة بلغت 6 أشهر تالية.

✎ رغم أن العلاج بحقن الدم لعلاج الشرى المزمن العفوي متداول في سوريا، ومطبق في بعض العيادات الخارجية من قبل بعض الأطباء المختصين، إلا أنه لا توجد دراسة تثبت فعالية هذا العلاج في الجماهرة السورية، وتأثيره على نوعية الحياة لدى المرضى، وبذلك نرجو أن تكون هذه الدراسة هي الأولى، التي ميزت نسبة أنواع الشرى المزمن العفوي، وشرعت في تطبيق اختبار المصل الذاتي الجلدي كإجراء تشخيصي، مع وضع منهجية لخطوات العمل.

المحدوديات:

✘ تتضمن الدراسة 10 زيارات دورية أسبوعية لتقديم العلاج ضمن المشفى مع زيارات إضافية سابقة لتقييم شدة الشرى المبدئية وزيارات لاحقة لمتابعة التقييم السريري والمخبري عبر التحاليل الدموية للمشفى، مع تقييم ديمومة الفعالية في حال وجودها، وهذا قد يكون غير يسير على المرضى غير المجاورين للمشفى، والذين تشكل تنقلاتهم عبئاً مادياً يقلل من قيمة مجانية العلاج أو انخفاض تكلفته لاحقاً في حال إجراؤه من قبل الممارسين في عياداتهم الخاصة.

✘ إنَّ جزء مهم من دراسة الاستجابة يعتمد على تقييم المريض لحالته المرضية عند بداية الدراسة وفي أثناءها، وهو أمر متفاوت إدراكياً بين عناصر العينة، ممَّا يستلزم شرح وافي ومتكرّر للتقليل من الفوارق التقديرية.

✘ يتضمن العلاج سحب الدم المتكرر وإعادة حقنه عضلياً، وعلى الرغم من أن هذا الإجراء روتيني وغير نادر، لكن تطبيقه بهذه الكثافة (مرة أسبوعياً لـ 10 جلسات متوالية)، وبكمية سحب قد تكون غير اعتيادية، قد يكون أمر مزعج لبعض المرضى لاسيما الإناث الذين لا يفضلون بالضرورة سحب الدم أو الحقن العضلي.

المقترحات:

- ✍ تم الاعتماد على الإحصائيات العالمية في الأرقام المذكورة عن نسب انتشار المرض والوقوع السنوي، وعن تقييمات فعالية العلاج ورضا المرضى من عدمه، ويوصى بإجراء دراسات مسحية ضمن الجمهورية السورية للحصول على معلومات تخص مجتمعنا، وبالتالي تكون أقدر على رصد المشكلة الحقيقية، وأجدر بالاعتماد في الدراسات التداخلية اللاحقة.
- ✍ يقترح أن تصبح منظومة حقن الدم الكامل بعد الاستجواب الدقيق المتكامل وإجراء التحاليل العامة لتأكيد التشخيص واستبعاد التشخيص التفريقية الأخرى، لاسيما المرضى ممن أبدوا عدو الإفادة على مضادات الهيستامين، إجراء منهجياً ضمن المشفى، وأن يرفق ذلك بسجل مرضي يحفظ ضمن سجلات المشفى كما هو معمولٌ به ضمن عيادات المتابعة، وبذلك يتسنى للباحثين إجراء دراسات سريرية على عينات أكبر.
- ✍ يقترح إجراء مزيد من الدراسات على الجمهورية السورية لكشف العوامل المفاخرة لنوبات الشرى المزمّن العفوي، سواء الدوائية أو الطعامية، والتي يمكن نصح المريض بتجنبها عوضاً عن الحمية الواسعة التي لا يفضلها المرضى.
- ✍ إجراء دراسات لاحقة على تطبيقات أخرى علاجية لحقن الدم الكامل الذاتي على بعض الأمراض الجلدية المربكة، كحالات الأكزيما التأتية الشديدة غير المستجيبة على العلاجات التقليدية، أو علاج بعض الأمراض الفيروسية كالحلأ النطاقي عند المسنين أو الحاصات المناعية الذاتية الشاملة، وحالات الصدف الشائع المعنّد، وأمراض المناعة الذاتية الجلدية بطيفها الواسع.



المراجع:

- .1 Dabija, Dominique, et al. "Chronic Urticaria." StatPearls, StatPearls Publishing, 17 April 2023
- .2 Staubach P, Eckhardt-Henn A, Dechene M, Vonend A, Metz M, Magerl M, et al. Quality of life in patients with chronic urticaria is differentially impaired and determined by psychiatric comorbidity. *Br J Dermatol*. 2006;1.8-294:(2)54
- .3 Jáuregui I, Frutos F, Ferrer M, Giménez-Arnau AM, Sastre J, Bartra J, et al. Assessment of severity and quality of life in chronic urticaria. *Journal of investigational allergology & clinical immunology*. 2014;24 2:80-6.
- .4 Sánchez-Borges M ,Ansotegui IJ, Baiardini I, Bernstein J, Canonica GW, Ebisawa M, et al. The challenges of chronic urticaria part 1: Epidemiology, immunopathogenesis, comorbidities, quality of life, and management. *World Allergy Organ J*. 2021;14(6):100533.
- .5 Staubach P ,Onnen K, Vonend A, Metz M, Siebenhaar F, Tschentscher I, et al. Autologous whole blood injections to patients with chronic urticaria and a positive autologous serum skin test: a placebo-controlled trial. *Dermatology*. 2006;212(2):150-9.
- .6 Debbarman P, Sil A, Datta PK, Bandyopadhyay D, Das NK. Autologous serum therapy in chronic urticaria: a promising complement to antihistamines. *Indian J Dermatol*. 2014;59(4):375-82.
- .7 Kumar B, Saraswat A, Upadhyay A, Damisetty R, Dhar S. Autologous serum therapy in chronic urticaria: Old wine in a new bottle. *Indian journal of dermatology, venereology and leprology*. 2008;74:109-13.
- .8 Oomen-Welke K, Huber R. Intramuscular autologous blood therapy - a systematic review of controlled trials. *BMC Complement Altern Med*. 20.248:(1)19;19
- .9 Cappuccio A, Limonta T, Parodi A, Cristaudo A, Bugliaro F, Cannavò S, et al. Living with Chronic Spontaneous Urticaria in Italy: A Narrative Medicine Project to Improve the Pathway of Patient Care. *Acta dermato-venereologica*. 2016;97.
- .10 Datta A, Chandra S, Saha A, Sil A, Das NK. Exploring the safety and effectiveness of subcutaneous autologous serum therapy versus conventional intramuscular autologous serum therapy in chronic urticaria: An observer-blind, randomized, controlled study. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2020;86(6):632-42.
- .11 Shi Y, Zhou S, Zheng Q, Huang Y, Hao P, Xu M, et al. Systematic reviews of pharmacological and nonpharmacological treatments for patients with chronic urticaria: An umbrella systematic review. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(20):e15711.
- .12 Min X, Yue Q. Autohemotherapy with combined TCM and Western medicine on chronic urticaria. *World J Integrated Trad Western Med*. 2008;5:281-3.
- .13 Abdallah M, Elzamk M, Sallam M. Autologous serum injection versus autologous blood in the treatment of chronic autoreactive urticaria. *Journal of the Egyptian Women's Dermatologic Society*. 2012;9:26-31.
- .14 Kocatürk E, Aktaş S, Türkoğlu Z, Kavala M, Zindanci I, Koc M, et al. Autologous whole blood and autologous serum injections are equally effective as placebo injections in reducing disease activity in patients with chronic spontaneous urticaria: a placebo controlled, randomized, single-blind study. *Journal of Dermatological Treatment*. 2012;23(6):465-71.
- .15 Brewer D. A Systematic Review of Autohemotherapy as a Treatment for Urticaria and Eczema. *Cureus*. 2014.
- .16 Mohammed JQ. Autologous serum therapy reduces the symptoms and antihistamine burden in patients with chronic urticaria. *Postepy Dermatol Alergol*. 2023;40(3):39.401-8
- .17 Zuberbier T, Abdul Latiff AH, Abuzakouk M, Aquilina S, Asero R, Baker D, et al. The international EAACI/GA²LEN/EuroGuiDerm/APAAACI guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria. *Allergy*. 2022;77(3):734-66.
- .18 La Forgia MP, Torre AC, Song A, Ritchie CA, Medina I, Cannavó A, et al. [Practical update for the diagnosis and treatment of chronic urticaria]. *Medicina (B Aires)*. 2023;83(5):772-92.

- .19 Kanani A, Betschel SD, Warrington R. Urticaria and angioedema .Allergy, Asthma & Clinical Immunology. 2018;14(2):59.
- .20 Tarbox JA, Bansal A, Peiris AN. Angioedema. *Jama*. 2018;319(19):2054.
- .21 Weller K, Groffik A, Magerl M, Tohme N, Martus P, Krause K, et al. Development and construct validation of the angioedema quality of life questionnaire. *Allergy*. 2012;67(10):1289-98.
- .22 O'Donnell BF. Urticaria: impact on quality of life and economic cost. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2014;34(1):89-104.
- .23 Kasperska-Zajac A, Brzoza Z, Rogala B. Sex hormones and urticaria .*J Dermatol Sci*. 2008;52(2):79-86.
- .24 Peck G, Hashim MJ, Shaughnessy C, Muddasani S, Elsayed NA, Fleischer AB, Jr. Global Epidemiology of Urticaria: Increasing Burden among Children, Females and Low-income Regions. *Acta Derm Venereol*. 2021;101(4):adv00433.
- .25 Acharya I, Pokharel A, Pokharel A, Smith L. Chronic Refractory Idiopathic Urticaria. *Journal of Biosciences and Medicines*. 2023;11:13-22.
- .26 Pereira ARF, Motta AA, Kalil J, Agondi RC. Chronic inducible urticaria: confirmation through challenge tests and response to treatment. *Einstein (Sao Paulo)*. 2020;18:eAO5175.
- .27 Asero R, Tedeschi A. Chronic spontaneous urticaria: from the hunt for causes and pathogenesis to the identification of different endotypes. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2023;55(6):25.60-3
- .28 Maurer M, Weller K, Bindslev-Jensen C, Giménez-Arnau A, Bousquet PJ, Bousquet J, et al. Unmet clinical needs in chronic spontaneous urticaria. A GA²LEN task force report. *Allergy*. 2011;66(3):317-30.
- .29 Tomaszewska K, Słodka A, Tarkowski B, Zalewska-Janowska A. Neuro-Immuno-Psychological Aspects of Chronic Urticaria. *Journal of Clinical Medicine*. 2023;12(9):3134.
- .30 Fong M, Crane JS. *Histology, Mast Cells*. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing
- Copyright © 2024, StatPearls Publishing LLC.; 2024.
- .31 Fang Y, Zhang T, Lidell L, Xu X, Lycke N, Xiang Z. The immune complex CTA1-DDIgG adjuvant specifically targets connective tissue mast cells through FcRIIIA and augments anti-HPV immunity after nasal immunization. *Mucosal immunology*.6;2013 .
- .32 Kolkhir P, Elieh-Ali-Komi D, Metz M, Siebenhaar F, Maurer M. Understanding human mast cells: lesson from therapies for allergic and non-allergic diseases. *Nat Rev Immunol*. 2022;22(5):294-308.
- .33 Kühn H, Kolkhir P, Babina M, Düll M, Frischbutter S, Fok JS, et al. Mas-related G protein-coupled receptor X2 and its activators in dermatologic allergies. *J Allergy Clin Immunol*. 2021;147(2):456-69.
- .34 Papapostolou N, Xepapadaki P, Katoulis A, Makris M. Comorbidities of Chronic Urticaria: A glimpse into a complex relationship. *Front Allergy*. 2022;3:1008145.
- .35 Youngblood BA, Leung J, Falahati R, Williams J, Schanin J, Brock EC, et al. Discovery, Function, and Therapeutic Targeting of Siglec-8. *Cells*. 2020;10.(1)
- .36 Valent P, Akin C, Nedoszytko B, Bonadonna P, Hartmann K, Nedoszytko M, et al. Diagnosis, Classification and Management of Mast Cell Activation Syndromes (MCAS) in the Era of Personalized Medicine. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21:1-14.
- .37 Wilgus T, Ud-Din S, Bayat A. A Review of the Evidence for and against a Role for Mast Cells in Cutaneous Scarring and Fibrosis. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21:9673.
- .38 Takimoto-Ito R, Ma N, Kishimoto I, Kabashima K, Kambe N. The Potential Role of Basophils in Urticaria. *Front Immunol*. 2022;13:883692.
- .39 Yanase Y, Takahagi S, Ozawa K, Hide M. The Role of Coagulation and Complement Factors for Mast Cell Activation in the Pathogenesis of Chronic Spontaneous Urticaria. *Cells*. 2021;10(7):1759.
- .40 Asero R, Tedeschi A. Chronic spontaneous urticaria: from the hunt for causes and pathogenesis to the identification of different endotypes. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2023.

- .41 Baskurt D, Sarac E, Asero R, Kocatürk E. D-dimer levels decline after immunosuppressive treatment rather than anticoagulant treatment in severe autoimmune chronic spontaneous urticaria. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2024;56(1):42-4.
- .42 Zhang Y, Zhang H, Du S, Yan S, Zeng J. Advanced Biomarkers: Therapeutic and Diagnostic Targets in Urticaria. *International Archives of Allergy and Immunology.* 2021;182(10):917-31.
- .43 Pałgan K, Bartuzi Z. Platelet activating factor in allergies. *International journal of immunopathology and pharmacology.* 2015;28(4):584-9.
- .44 Auyeung P, Mittag D, Hodgkin PD, Harrison LC. Autoreactive T cells in chronic spontaneous urticaria target the IgE Fc receptor α subunit. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;138(3):761-8.e4.
- .45 Rorsman H. Basophilic leucopenia in different forms of urticaria. *Acta Allergol.* 1962;17:168-84.
- .46 Ghazanfar MN, Kibsgaard L, Thomsen SF, Vestergaard C. Risk of comorbidities in patients diagnosed with chronic urticaria: A nationwide registry-study. *World Allergy Organ J.* 2020;13(1):100097.
- .47 Patel RH, Mohiuddin SS. *Biochemistry, Histamine.* StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing

Copyright © 2024, StatPearls Publishing LLC.; 2024.

- .48 Yacoub MR, Ramirez GA, Berti A, Mercurio G, Breda D, Saporiti N, et al. Diamine Oxidase Supplementation in Chronic Spontaneous Urticaria: A Randomized, Double-Blind Placebo-Controlled Study. *Int Arch Allergy Immunol.* 2018;176(3-4):268-71.
- .49 van Odijk J, Weisheit A, Arvidsson M, Miron N, Nwaru B, Ekerljung L. The Use of DAO as a Marker for Histamine Intolerance: Measurements and Determinants in a Large Random Population-Based Survey. *Nutrients.* 2023;15.(13)
- .50 Abbas M, Moussa M, Akel H. *Type I Hypersensitivity Reaction.* StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing

Copyright © 2024, StatPearls Publishing LLC.; 2024.

- .51 Sánchez J, Sánchez A, Munera M, Garcia E, Lopez JF, Velásquez-Lopera M, et al. Presence of IgE Autoantibodies Against Eosinophil Peroxidase and Eosinophil Cationic Protein in Severe Chronic Spontaneous Urticaria and Atopic Dermatitis. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2021;13:61-746:(5)
- .52 Ulambayar B, Chen YH, Ban GY, Lee JH, Jung CG, Yang EM, et al. Detection of circulating IgG autoantibody to Fc ϵ R1 α in sera from chronic spontaneous urticaria patients. *J Microbiol Immunol Infect.* 2020;53(1):141-7.
- .53 Jang JH, Moon J, Yang EM, Ryu MS, Lee Y, Ye YM, et al. Detection of serum IgG autoantibodies to Fc ϵ R1 α by ELISA in patients with chronic spontaneous urticaria. *PLoS One.* 2022;17(8):e0273415.
- .54 Kolkhir P, Muñoz M, Asero R, Ferrer M, Kocatürk E, Metz M, et al. Autoimmune chronic spontaneous urticaria. *J Allergy Clin Immunol.* 2022;149(6):1819-31.
- .55 Larenas-Linnemann D. Biomarkers of Autoimmune Chronic Spontaneous Urticaria. *Current Allergy and Asthma Reports.* 2023;23(12):655-64.
- .56 Maronese CA, Ferrucci SM, Moltrasio C, Lorini M, Carbonelli V, Asero R, et al. IgG and IgE Autoantibodies to IgE Receptors in Chronic Spontaneous Urticaria and Their Role in the Response to Omalizumab. *J Clin Med.* 2023;12.(1)
- .57 Zhang L, Qiu L, Wu J, Qi Y, Gao X, He C, et al. GWAS of Chronic Spontaneous Urticaria Reveals Genetic Overlap with Autoimmune Diseases, Not Atopic Diseases. *Journal of Investigative Dermatology.* 2023;143(1):67-77.e15.
- .58 Peng S, Zhang T, Zhang S, Tang Q, Yan Y, Feng H. Integrated Bioinformatics and Validation Reveal IL1B and Its Related Molecules as Potential Biomarkers in Chronic Spontaneous Urticaria. *Frontiers in Immunology.* 2022;13:850993.

- .59 Grattan CE, Wallington TB, Warin RP, Kennedy CT, Bradfield JW. A serological mediator in chronic idiopathic urticaria--a clinical, immunological and histological evaluation. *The British journal of dermatology*. 1986;114(5):583-90.
- .60 Sabroe RA, Grattan CE, Francis DM, Barr RM, Kobza Black A, Greaves MW. The autologous serum skin test: a screening test for autoantibodies in chronic idiopathic urticaria. *Br J Dermatol*. 1999;140(3):446-52.
- .61 Vikramkumar AG, Kuruvila S, Ganguly S. Autologous serum skin test as an indicator of chronic autoimmune urticaria in a tertiary care hospital in South India. *Indian Dermatol Online J*. 2014;5(Suppl 2):S87-91.
- .62 Boonpiyathad T, Sangasapaviliya A. Autologous serum and plasma skin test to predict 2-year outcome in chronic spontaneous urticaria. *Asia Pac Allergy*. 2016;6(4):226-35.
- .63 Kumar YH, Bhaskar S, Shankar K. Comparative Study of Positive Versus Negative Autologous Serum Skin Test in Chronic Spontaneous Urticaria and its Treatment Outcome. *N Am J Med Sci*. 2016;8(1):25-30.
- .64 Bhanja DC, Ghoshal L, Das S, Das S, Roy AK. Azathioprine in autologous serum skin test positive chronic urticaria :A case-control study in a tertiary care hospital of eastern India. *Indian Dermatol Online J*. 2015;6(3):185-8.
- .65 Lee MF, Lin TM, Liu SW, Chen YH. A rapid method of detecting autoantibody against FcεRIα for chronic spontaneous urticaria. *PLoS One*. 2014;9:(10)e109565.
- .66 Vohra S, Sharma NL, Mahajan VK. Autologous serum skin test: methodology, interpretation and clinical applications. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2009;75(5):545-8.
- .67 Al-Hamamy HR, Hameed AF, Abdulhadi AS. Autologous serum skin test as a diagnostic aid in chronic idiopathic urticaria. *ISRN Dermatol*. 2013;2013:291524.
- .68 Konstantinou GN, Asero R, Maurer M, Sabroe RA, Schmid-Grendelmeier P, Grattan CE. EAACI/GA(2)LEN task force consensus report: the autologous serum skin test in urticaria. *Allergy*. 2009;64(9):1256-68.
- .69 Patil S, Sharma N, Godse K. Autologous serum therapy in chronic urticaria. *Indian J Dermatol*. 2013;58(3):225-6.
- .70 Hide M, Hiragun M, Hiragun T. Diagnostic tests for urticaria. *Immunology and allergy clinics of North America*. 2014;34 1:53-72.
- .71 Niu XL, Zhu LL, Shi MH, Zhang YJ, Gao XH, Qi RQ. Association of positive and negative autologous serum skin test responses with clinical features of chronic spontaneous urticaria in Asian patients: A systematic review and meta-analysis. *Exp Ther Med*. 2019;17(4):2603-13.
- .72 Kumaran MS, Mangal S, Narang T, Parsad D. Autologous Serum and Plasma Skin Tests in Chronic Spontaneous Urticaria: A Reappraisal. *Indian Dermatol Online J*. 2017;8(2):94-9.
- .73 NE EL, Gharib K. The Role of antiFcεRIα Autoantibodies Detection and Autologous Serum Skin Test in Comparison To Histamine Release Assay in Diagnosis of Chronic Autoimmune Urticaria. *Egypt J Immunol*. 2020;27(1):141-55.
- .74 Santos AF, Alpan O, Hoffmann HJ. Basophil activation test :Mechanisms and considerations for use in clinical trials and clinical practice. *Allergy*. 2021;76(8):2420-32.
- .75 Sanz ML, Gamboa PM, Weck ALd, editors. *In vitro Tests: Basophil Activation Tests*2007.
- .76 Hausmann OV, Gentinetta T, Bridts CH, Ebo DG. The Basophil Activation Test in Immediate-Type Drug Allergy. *Immunology and Allergy Clinics of North America*. 2009;29(3):555-66.
- .77 Baumann K, Sørensen J, Zhang D, Ghazanfar M, Skov P, Woetmann A, et al. Circulating basophils in patients with type IIb autoimmune chronic spontaneous urticaria have a lower histamine content. *J EADV Clinical Practice*. 2024;3.
- .78 Platzer MH, Grattan CE, Poulsen LK, Skov PS. Validation of basophil histamine release against the autologous serum skin test and outcome of serum-induced basophil histamine release studies in a large population of chronic urticaria patients. *Allergy*. 2005;60(9):1152-6.

- .79 Bansal CJ, Bansal AS. Stress, pseudoallergens, autoimmunity, infection and inflammation in chronic spontaneous urticaria. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*. 2019;15(1):56.
- .80 Konstantinou GN, Asero R, Ferrer M, Knol EF, Maurer M, Raap U, et al. EAACI taskforce position paper: evidence for autoimmune urticaria and proposal for defining diagnostic criteria. *Allergy*. 2013;68(1):27-36.
- .81 Kolkhir P, Metz M, Altrichter S, Maurer M. Comorbidity of chronic spontaneous urticaria and autoimmune thyroid diseases: A systematic review. *Allergy*. 2017;72(10):1440-60.
- .82 Sugiyama A, Nishie H, Takeuchi S, Yoshinari M, Furue M. Hashimoto's disease is a frequent comorbidity and an exacerbating factor of chronic spontaneous urticaria. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2015;43(3):249-53.
- .83 Deza G, Ricketti PA, Giménez-Arnau AM, Casale TB. Emerging Biomarkers and Therapeutic Pipelines for Chronic Spontaneous Urticaria. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6(4):1108-17.
- .84 Ursell LK, Metcalf JL, Parfrey LW, Knight R. Defining the human microbiome. *Nutr Rev*. 2012;70 Suppl 1(Suppl 1):S38-44.
- .85 Krišto M, Lugović-Mihić L, Muñoz M, Rupnik M, Mahnic A, Ozretić P, et al. Gut Microbiome Composition in Patients with Chronic Urticaria: A Review of Current Evidence and Data. *Life (Basel)*. 2023;13.(1)
- .86 Dreyfus DH. Serological evidence that activation of ubiquitous human herpesvirus-6 (HHV-6) plays a role in chronic idiopathic/spontaneous urticaria (CIU). *Clin Exp Immunol*. 2016;183(2):230-8.
- .87 Kocatürk E, Muñoz M, Elieh-Ali-Komi D, Criado PR, Peter J, Kolkhir P, et al. How Infection and Vaccination Are Linked to Acute and Chronic Urticaria: A Special Focus on COVID-19. *Viruses*. 2023;15.(7)
- .88 Larenas-Linnemann D, Saini SS, Azamar-Jácome AA, Maurer M. Chronic urticaria can be caused by cancer and resolves with its cure. *Allergy*. 2018;73(7):1562-6.
- .89 Cascorbi I. Drug interactions--principles, examples and clinical consequences. *Dtsch Arztebl Int*. 2012;109(33-34):546-55; quiz 56.
- .90 Tan EK, Grattan CE. Drug-induced urticaria. *Expert Opin Drug Saf*. 2004;3(5):471-84.
- .91 Verheyden M, Hadlow C, Gupta M. Drug-induced urticaria. 2020.
- .92 Schettini N, Corazza M, Schenetti C, Pacetti L, Borghi A. Urticaria: A Narrative Overview of Differential Diagnosis. *Biomedicines*. 2023;11.(4)
- .93 Sachdeva S, Gupta V, Amin SS, Tahseen M. Chronic urticaria. *Indian J Dermatol*. 2011;56(6):622-8.
- .94 Emer JJ, Bernardo SG, Kovalerchik O, Ahmad M. Urticaria multiforme. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2013;6(3):34-9.
- .95 Lapi F, Cassano N, Pegoraro V, Cataldo N, Heiman F, Cricelli I, et al. Epidemiology of chronic spontaneous urticaria: results from a nationwide, population-based study in Italy. *Br J Dermatol*. 2016;174(5):996-1004.
- .96 Thomsen SF, Pritzler EC, Anderson CD, Vaugelade-Baust N, Dodge R, Dahlborn AK, et al. Chronic urticaria in the real-life clinical practice setting in Sweden, Norway and Denmark: baseline results from the non-interventional multicentre AWARE study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31(6):1048-55.
- .97 Jaros J, Shi VY, Katta R. Diet and Chronic Urticaria: Dietary Modification as a Treatment Strategy. *Dermatol Pract Concept*. 2020;10(1):e2020004.
- .98 Kasperska-Zajac A, Brzoza Z, Rogala B. Sex hormones and urticaria. *Journal of Dermatological Science*. 2008;52(2):79-86.
- .99 Kocatürk E, Podder I, Zenclussen AC, Kasperska Zajac A, Elieh-Ali-Komi D, Church MK, et al. Urticaria in Pregnancy and Lactation. *Front Allergy*. 3:892673;2022 .
- .100 Baiardini I, Giardini A, Pasquali M, Dignetti P, Guerra L, Specchia C, et al. Quality of life and patients' satisfaction in chronic urticaria and respiratory allergy. *Allergy*. 2003;58(7):621-3.

- .101 Metz M, Altrichter S, Buttgereit T, Fluhr JW, Fok JS, Hawro T, et al. The Diagnostic Workup in Chronic Spontaneous Urticaria-What to Test and Why. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9(6):2274-83.
- .102 Spickett GP, Stroud C. Does this patient with urticaria/angioedema have anaphylaxis? *Clin Med (Lond)*. 2011;11(4):390-6.
- .103 Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Abdul Latiff AH, Baker D, Ballmer-Weber B, et al. The EAACI/GA²LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy*. 2018;73(7):1393-414.
- .104 Asero R. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs hypersensitivity in chronic spontaneous urticaria in the light of its pathogenesis. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2022;54(4):189-91.
- .105 Quirk SK, Rainwater E, Shure AK, Agrawal DK. Vitamin D in atopic dermatitis, chronic urticaria and allergic contact dermatitis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2016;12(8):839-47.
- .106 Bansal CJ, Bansal AS. Stress, pseudoallergens, autoimmunity, infection and inflammation in chronic spontaneous urticaria. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2019;15:56.
- .107 Čavčić A, Đaković Rode O, Trkulja V. Association between serological indicators of past contacts with Herpesviridae and a slower resolution of chronic spontaneous urticaria in children. *Croat Med J*. 2023;64(2):67-74.
- .108 Kuna M, Štefanović M, Ladika Davidović B, Mandušić N, Birkić Belanović I, Lugović-Mihić L. Chronic Urticaria Biomarkers IL-6, ESR and CRP in Correlation with Disease Severity and Patient Quality of Life-A Pilot Study. *Biomedicines*. 2023;11.(8)
- .109 Stull D, McBride D, Tian H, Gimenez Arnau A, Maurer M, Marsland A, et al. Analysis of disease activity categories in chronic spontaneous/idiopathic urticaria. *Br J Dermatol*. 2017;177(4):1093-101.
- .110 Godse K, De A, Zawar V, Shah BJ, Girdhar M, Rajagopalan M, et al. Consensus Statement for the Diagnosis and Treatment of Urticaria: A 2017 Update. *Indian Journal of Dermatology*. 2018;63:2 - 15.
- .111 Weller K, Groffik A, Magerl M, Tohme N, Martus P, Krause K, et al. Development, validation, and initial results of the Angioedema Activity Score. *Allergy*. 2013;68(9):1185-92.
- .112 Kulthanan K, Chularojanamontri L, Tuchinda P, Rujitharanawong C, Maurer M, Weller K. Validity, reliability and interpretability of the Thai version of the urticaria control test (UCT). *Health Qual Life Outcomes*. 2016;14:61.
- .113 Weller K, Groffik A, Church MK, Hawro T, Krause K, Metz M, et al. Development and validation of the Urticaria Control Test: a patient-reported outcome instrument for assessing urticaria control. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;72,72-1365(5)133:e1-6.
- .114 Prosty C, Gabrielli S, Mule P, Noorah N, Baum S, Greenberger S, et al. Validation of the Urticaria Control Test (UCT) in Children With Chronic Urticaria. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2022;10(12):3293-8.e2.
- .115 Tishkowski K, Gupta V. Erythrocyte Sedimentation Rate. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing

Copyright © 2024, StatPearls Publishing LLC.; 2024.

- .116 Nehring SM, Goyal A, Patel BC. C Reactive Protein. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing

Copyright © 2024, StatPearls Publishing LLC.; 2024.

- .117 Gasparyan AY, Ayyvazyan L, Mikhailidis DP, Kitas GD. Mean platelet volume: a link between thrombosis and inflammation? *Curr Pharm Des*. 2011;17(1):47-58.
- .118 Korniluk A, Koper-Lenkiewicz OM, Kamińska J, Kemonia H, Dymicka-Piekarska V. Mean Platelet Volume (MPV): New Perspectives for an Old Marker in the Course and Prognosis of Inflammatory Conditions. *Mediators Inflamm*. 2019;2019:9213074.
- .119 Aleem S, Masood Q, Hassan I. Correlation of mean platelet volume levels with severity of chronic urticaria. *Journal of Dermatology & Dermatologic Surgery*. 2015;19:9-14.

- .120 Yim JH, Park HJ, Cho SY, Shin MK. Mean Platelet Volume and Mean Platelet Volume/Platelet Count Ratio in Chronic Urticaria. *Ann Dermatol*. 2019;31(4):467-9.
- .121 López Mateos A, Sánchez Pujol MJ, Silvestre Salvador JF. Skin Biopsy in Chronic Urticaria: When and Where and What to Look for? *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed)*. 2021;112(5):406-13.
- .122 Armstrong AW, Soong W, Bernstein JA. Chronic Spontaneous Urticaria: How to Measure It and the Need to Define Treatment Success. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2023;13(8):1629-46.
- .123 Terhorst-Molawi D, Fox L, Siebenhaar F, Metz M, Maurer M. Stepping Down Treatment in Chronic Spontaneous Urticaria: What We Know and What We Don't Know. *Am J Clin Dermatol*. 2023;24(3):397-404.
- .124 Fine LM, Bernstein JA. Guideline of Chronic Urticaria Beyond. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2016;8(5):396-403.
- .125 Maurer M, Vena GA, Cassano N, Zuberbier T. Current and future therapies for treating chronic spontaneous urticaria. *Expert Opin Pharmacother*. 2016;17(8):1131-9.
- .126 Hon KL, Li JTS, Leung AKC, Lee VWY. Current and emerging pharmacotherapy for chronic spontaneous Urticaria: a focus on non-biological therapeutics. *Expert Opin Pharmacother*. 2021;22(4):497-509.
- .127 Farzam K, Sabir S, O'Rourke MC. Antihistamines. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing

Copyright © 2024, StatPearls Publishing LLC.; 2024.

- .128 Pietrzykowski AZ, Treistman SN. The molecular basis of tolerance. *Alcohol Res Health*. 2008;31(4):298-309.
- .129 Vestergaard C, Toubi E, Maurer M, Triggiani M, Ballmer-Weber B, Marsland A, et al. Treatment of chronic spontaneous urticaria with an inadequate response to H1-antihistamines: an expert opinion. *Eur J Dermatol*. 2017;27(1):10-9.
- .130 Marín-Cabañas I, Berbegal-de Gracia L, de León-Marrero F, Hispán P, Silvestre JF. Management of Chronic Spontaneous Urticaria in Routine Clinical Practice Following the EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO Guidelines. *Actas Dermosifiliogr*. 2017;108(4):346-53.
- .131 Marrouche N, Grattan C. Update and insights into treatment options for chronic spontaneous urticaria. *Expert Rev Clin Immunol*. 2014;10(3):397-403.
- .132 Tapia C, Nessel TA, Zito PM. Cyclosporine. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing

Copyright © 2024, StatPearls Publishing LLC.; 2024.

- .133 Metz M, Staubach P, Bauer A, Brehler R, Gericke J, Kangas M, et al. Clinical efficacy of omalizumab in chronic spontaneous urticaria is associated with a reduction of FcεRI-positive cells in the skin. *Theranostics*. 2017;7(5):1266-76.
- .134 Makris M, Maurer M, Zuberbier T. Pharmacotherapy of chronic spontaneous urticaria. *Expert Opin Pharmacother*. 2013;14(18):2511-9.
- .135 Wedi B, Traidl S. Anti-IgE for the Treatment of Chronic Urticaria. *Immunotargets Ther*. 2021;10:27-45.
- .136 Mehta A, Godse K, Patil S, Nadkarni N, Gautam M. Treatment of Refractory Chronic Urticaria. *Indian J Dermatol*. 2015;60(3):230-7.
- .137 Godse KV. Severe chronic urticaria treated with oral mini-pulse steroid therapy. *Indian J Dermatol*. 2010;55(4):402-3.
- .138 Choi J, Azmat CE. Leukotriene Receptor Antagonists. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing

Copyright © 2024, StatPearls Publishing LLC.; 2024.

- .139 kh M, Shayan M, Jourian S, Rahimi M, Sheibani M, Dehpour A. A comprehensive insight into the anti-inflammatory properties of dapsone. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*. 2022;395.

- .140 Morgan M, Cooke A, Rogers L, Adams-Huet B, Khan DA. Double-blind placebo-controlled trial of dapsons in antihistamine refractory chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2014;2(5):601-6.
- .141 Yusuf IH, Charbel Issa P, Ahn SJ. Hydroxychloroquine-induced Retinal Toxicity. *Front Pharmacol*. 2023;14:1196783.
- .142 Sharma VK, Singh S, Ramam M, Kumawat M, Kumar R. A randomized placebo-controlled double-blind pilot study of methotrexate in the treatment of H1 antihistamine-resistant chronic spontaneous urticaria. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2014;80(2):122-8.
- .143 Wagner N, Dirk D, Peveling-Oberhag A, Reese I, Rady-Pizarro U, Mitzel H, et al. A Popular myth - low-histamine diet improves chronic spontaneous urticaria - fact or fiction? *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31(4):650-5.
- .144 Mahesh PA, Pudupakkam VK, Holla AD, Dande T. Effect of warfarin on chronic idiopathic urticaria. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2009;75(2):187-9.
- .145 Asero R. Are IVIG for chronic unremitting urticaria effective? *Allergy*. 2000;55(11):1099-101.
- .146 Almasi A, Patel P, Meza CE. Doxepin. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2024, StatPearls Publishing LLC.; 2024.
- .147 Atefi N, Fallahpour M, Sharifi S, Ghassemi M, Roohaninasab M, Goodarzi A. Probiotic as an adjuvant therapy in chronic urticaria: a blinded randomized controlled clinical trial. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2022;54(3):123-30.
- .148 Magerl M, Pisarevskaja D, Scheufele R, Zuberbier T, Maurer M. Effects of a pseudoallergen-free diet on chronic spontaneous urticaria: a prospective trial. *Allergy*. 2010;65(1):78-83.
- .149 Greiwe J, Bernstein JA. Therapy of antihistamine-resistant chronic spontaneous urticaria. *Expert Rev Clin Immunol*. 2017;13(4):311-8.
- .150 Vena GA, Cassano N, D'Argento V, Milani M. Clobetasol propionate 0.05% in a novel foam formulation is safe and effective in the short-term treatment of patients with delayed pressure urticaria: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Br J Dermatol*. 2006;154(2):353-6.
- .151 Votto M, Achilli G, De Filippo M, Licari A, Marseglia A, Moiraghi A, et al. Pediatric chronic spontaneous urticaria: a brief clinician's guide. *Expert Rev Clin Immunol*. 2022;18(9):889-99.
- .152 Asero R, Tedeschi A, Cugno M. Treatment of refractory chronic urticaria: current and future therapeutic options. *Am J Clin Dermatol*. 2013;14(6):481-8.
- .153 Cuervo-Pardo L, Barcena-Blanch M, Radojicic C. Omalizumab use during pregnancy for CIU: a tertiary care experience. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2016;48(4):145-6.
- .154 Maurer M, Buttgereit T, Stange R. Eigenblutbehandlung bei Urtikaria. *Zeitschrift für Komplementärmedizin*. 2019;11(03):14-9.
- .155 Chopra A, Chopra D. Autohaemotherapy in chronic urticaria. *Indian journal of dermatology, venereology and leprology*. 1995;61(5):323-4.
- .156 Brewer DD. A Systematic Review of Autohemotherapy as a Treatment for Urticaria and Eczema. *Cureus*. 2014;6(12):e233.
- .157 Sheikhi A, Azarbeig M, Karimi H. Autohemotherapy in chronic urticaria: what could be the autoreactive factors and curative mechanisms? *Ann Dermatol*. 2014;26(4):526-7.
- .158 Bocci V. Autohaemotherapy after Treatment of Blood with Ozone. A Reappraisal. *Journal of International Medical Research*. 1994;22(3):131-44.
- .159 Niño-Sandoval TC, Rocha NS, Sarinho FW, Vasconcelos CFdM, Vasconcelos AFdM, Vasconcelos BC. Effect of autohemotherapy in the treatment of viral infections - a systematic review. *Public Health*. 2021;201:78-88.
- .160 Pittler M, Armstrong N, Cox A, Collier P, Hart A, Ernst E. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of autologous blood therapy for atopic dermatitis. *British Journal of Dermatology*. 2003;148(2):307-13.
- .161 Sagai M, Bocci V. Mechanisms of Action Involved in Ozone Therapy: Is healing induced via a mild oxidative stress? *Med Gas Res*. 2011;1:29.

- .162 You HS, Cho HH, Kim WJ, Mun JH, Song M, Kim HS, et al. Autologous Whole Blood Injection for the Treatment of Antihistamine-Resistant Chronic Spontaneous Urticaria. *Ann Dermatol*. 2015;27(6):784-6.
- .163 Kwon B, Yang SJ, Cho SM, Kim ME, Nahm DH. Intramuscular administration of autologous total immunoglobulin G induces immunomodulatory effects on T cells in healthy human subjects: An open-labeled prospective single-arm trial. *Medicine (Baltimore)*. 2022;101(22):e29486.
- .164 You H-S, Cho H-H, Kim W-J, Mun J-H, Song M, Kim H-S, et al. Autologous whole blood injection for the treatment of antihistamine-resistant chronic spontaneous urticaria. *Annals of dermatology*. 2015;27(6):784.
- .165 Victor JR, Nahm DH. Mechanism underlying polyvalent IgG-induced regulatory T cell activation and its clinical application: Anti-idiotypic regulatory T cell theory for immune tolerance. *Front Immunol*. 2023;14:1242860.
- .166 Cho SM, Kim ME, Kwon B, Nahm DH. Immunomodulatory effects induced by intramuscular administration of autologous total immunoglobulin G in patients with atopic dermatitis. *Int Immunopharmacol*. 2017;52:1-6.
- .167 Olwin JH, Ratajczak HV, House RV. Successful treatment of herpetic infections by autohemotherapy. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*. 1997;3(2):155-8.
- .168 Nahm DH, Ye YM, Shin YS, Park HS, Kim ME, Kwon B, et al. Efficacy, Safety, and Immunomodulatory Effect of the Intramuscular Administration of Autologous Total Immunoglobulin G for Atopic Dermatitis: A Randomized Clinical Trial. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2020;12(6):949-63.
- .169 Ackermann PW. Chapter 4 - Tendinopathy I: Understanding Epidemiology, Pathology, Healing, and Treatment. In: Gomes ME, Reis RL, Rodrigues MT, editors. *Tendon Regeneration*. Boston: Academic Press; 2015. p. 113-47.
- .170 Yong C, Yongpu L, Sufen B, Yao T, Fujuan Q, Changhong X. [What happened in the acupoint area of mouse after blood injection?]. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*. 2020;40(9):1225-9.
- .171 Zhao B, Chen Y, Liao SM, Zheng JY, Yan SH, Zhang DS. Successfully treated recalcitrant atopic eczema with acupoint autohemotherapy: A case report and hypothesized mechanism of the therapy. *J Integr Med*. 2022;20(2):182-6.
- .172 Cattel F, Giordano S, Bertiond C, Lupia T, Corcione S, Scaldaferrri M, et al. Ozone therapy in COVID-19: A narrative review. *Virus research*. 2021;291:198207.
- .173 Boczkowska-Radziwon B, Olbromski PJ, Rogowska A, Bujno M, Myśliwiec M, Żebrowska A, et al. Ozonation of Whole Blood Results in an Increased Release of Microparticles from Blood Cells. *Biomolecules*. 2022;12.(2)
- .174 Boretti A, Banik B, Castelletto S. Use of Ultraviolet Blood Irradiation Against Viral Infections. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2021;60(2):259-70.
- .175 Rowen R. Ozone therapy in conjunction with oral antibiotics as a successful primary and sole treatment for chronic septic prosthetic joint: Review and case report. *Medical Gas Research*. 2018;8.
- .176 Dojode CM. A randomised control trial to evaluate the efficacy of autologous blood injection versus local corticosteroid injection for treatment of lateral epicondylitis. *Bone Joint Res*. 2012;1(8):192-7.
- .177 Munteanu S. Chapter 6 - Achilles Tendon. In: Rome K, McNair P, editors. *Management of Chronic Conditions in the Foot and Lower Leg: Churchill Livingstone*; 2015. p. 145-79.
- .178 Besirli CG, Johnson MW. Chapter 73 - Uveal Effusion Syndrome and Hypotony Maculopathy. In: Ryan SJ, Sadda SR, Hinton DR, Schachat AP, Sadda SR, Wilkinson CP, et al., editors. *Retina (Fifth Edition)*. London: W.B. Saunders; 2013. p. 1306-17.
- .179 Thygesen J. 88 - Late Hypotony. In: Shaarawy TM, Sherwood MB, Hitchings RA, Crowston JG, editors. *Glaucoma (Second Edition)*: W.B. Saunders; 2015. p. 863-81.
- .180 Wang X, Li J, Lu W, Gao F, Zhang S, Li J. Therapeutic roles of platelet-rich plasma to restore female reproductive and endocrine dysfunction. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024;15:1374382.

- .181 Zadehmodarres S, Salehpour S, Saharkhiz N, Nazari L. Treatment of thin endometrium with autologous platelet-rich plasma: a pilot study. *JBRA Assist Reprod.* 2017;21(1):54-6.
- .182 Wang Q, Li M, Hu X, Luo Q, Hao P. Autologous blood or autologous serum acupoint injection therapy for psoriasis vulgaris: A protocol for a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2020;99(23):e20555.
- .183 Kutlu Ö, Ozdemir Cetinkaya P. Autologous blood injection for treatment of steroid atrophy: A case report. *J Cosmet Dermatol.* 2021;20(10):3253-6.
- .184 Coser R, da Silveira H, Medeiros P, Ritto FG. Autologous blood injection for the treatment of recurrent mandibular dislocation. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2015;44(8):1034-7.
- .185 Machon V, Abramowicz S, Paska J, Dolwick MF. Autologous blood injection for the treatment of chronic recurrent temporomandibular joint dislocation. *J Oral Maxillofac Surg.* 2009;67(1):114-9.
- .186 Civinini R, Macera A, Nistri L, Redl B, Innocenti M. The use of autologous blood-derived growth factors in bone regeneration. *Clin Cases Miner Bone Metab.* 2011;8(1):25-31.
- .187 Christopher M, Brewin CJ, Ramesh B, Arafath MM, Auspas J, Tiruvalavan SR. Autologous Whole Blood Injection For COVID-19 Can Reduce Cytokine Storm and Severity of Illness. *International Journal of Medical Research and Review.* 2021;9(3)
- .188 Nahm DH, Kim ME, Kwon B, Kim JS, Park B. Intramuscular Injection of Autologous Serum in Adolescent and Adult Patients with Atopic Dermatitis: A Preliminary Randomized Clinical Trial. *Yonsei Med J.* 2023;64(7):423-32.
- .189 Leeman M, Choi J, Hansson S, Storm MU, Nilsson L. Proteins and antibodies in serum, plasma, and whole blood-size characterization using asymmetrical flow field-flow fractionation (AF4). *Anal Bioanal Chem.* 2018;410(20):4867-73.
- .190 Soliman E, Ranjan S, Xu T, Gee C, Harker A, Barrera A, et al. A narrative review of the success of intramuscular gluteal injections and its impact in psychiatry. *Biodes Manuf.* 2018;1(3):161-70.
- .191 Sepah Y, Samad L, Altaf A, Halim MS, Rajagopalan N, Javed Khan A. Aspiration in injections: should we continue or abandon the practice? *F1000Res.* 2014;3:157.
- .192 Salari M, Estaji Z, Akrami R, Rad M. Comparison of skin traction, pressure, and rapid muscle release with conventional method on intramuscular injection pain: A randomized clinical trial. *J Educ Health Promot.* 2018;7:172.
- .193 Tawil S, Irani C, Kfoury R, Salameh P, Baiardini I, Weller K, et al. The Arabic Urticaria Activity Score and Chronic Urticaria Quality of Life Questionnaire: validation and correlations. *Int J Dermatol.* 2020;59(8):893-901.
- .194 Kulthanan K, Chularojanamontri L, Rujitharanawong C, Weerasubpong P, Weller K, Maurer M. Angioedema Activity Score (AAS): A Valid and Reliable Tool to Use in Asian Patients. *Biomed Res Int.* 2019;2019:9157895.
- .195 Weller K, Magerl M, Peveling-Oberhag A, Martus P, Staubach P, Maurer M. The Angioedema Quality of Life Questionnaire (AE-QoL) - Assessment of Sensitivity to Change and Minimal Clinically Important Difference. *Allergy.* 2016;71.
- .196 Justiz Vaillant AA, Vashisht R, Zito PM. Immediate Hypersensitivity Reactions. *StatPearls.* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing
- Copyright © 2024, StatPearls Publishing LLC.; 2024.
- .197 Kitsioulis NA, Xepapadaki P, Roussaki-Schulze AV, Papadopoulos N, Zafiriou E. Effectiveness of Autologous Whole-Blood Injections in Patients with Refractory Chronic Spontaneous Urticaria. *Int Arch Allergy Immunol.* 2017;172(3):161-6.



ملاحق البحث

Appendices

الملحق 1

Syrian Arab Republic
Damascus University
Faculty of Medicine



الجمهورية العربية السورية
جامعة دمشق
كلية الطب البشري

الموافقة المستنيرة على المشاركة بالبحث الذي عنوانه

فعالية حقن الدّم الذاتى في ضبط شدّة الشرى المزمن العفوي سريريًا ومخبريًا عند البالغين - دراسة سريرية.

أنت مدعو للمشاركة في دراسة علمية بحثية لدراسة فعالية حقن الدّم الذاتى في ضبط شدّة الشرى المزمن العفوي سريريًا ومخبريًا

- قبل أن تقرر المشاركة من المهم أن تفهم السبب من إجراء هذا البحث وماذا سيتضمن
- يرجى قراءة المعلومات التالية بعناية ومناقشتها إذا رغبت بذلك
- يرجى سؤالى إذا كان هناك شيء غير واضح أو إذا كنت تريد معلومات إضافية
- خذ وقتك من أجل اتخاذ قرار بالمشاركة في هذه الدراسة أم لا.

سيتم إجراء اختبار المصل الجلدي الذاتى وهو يتضمّن سحب 2سم3 من الدم الوريدي من الوريد المرفقي وبعد تثقيفها سيتم حقن كمية 0.05 سم3 من المصل الناتج عن التثقيل داخل الأدمة ومقارنته مع ناتج حقن كمية مماثلة من المحلول الملحي وتوثيق النتيجة.

ثمّ سيتم تقسيم المرضى بين مجموعتين، مجموعة أولى ستخضع للعلاج بحقن الدم الذاتى الكامل حيث، سيتم سحب كمية من الدم الوريدي للمريض من الوريد المرفقي تتناسب مع الوزن وحقنها ضمن العضلة الإليوية مرة

فعالية حقن الدم الذاتي في ضبط شدة الشرى المزمن العفوي سريريًا ومخبريًا عند البالغين - دراسة سريرية - آسيا صوان

أسبوعياً على مدى 10 اسابيع متتالية بهدف علاج الشرى المزمن العفوي، ومجموعة أخرى ستعال مادة بنفس الكمية وطريقة الحقن.

كما سيتم أخذ معلومات وإجراء تحاليل واستجواب في بدء العلاج ثم المتابعة بالمراقبة والاستبيان أثناء العلاج أسبوعياً وبعد نهاية العلاج بشهر وب 6 أشهر مع إعادة التحاليل في نهاية فترة العلاج والمتابعة.

إن موافقتك على الاشتراك في بحثنا هذا يعني تزويدنا بالمعلومات المتعلقة بمرضك، علماً بأن هذه المعلومات ضرورية لمتابعة حالتكم الصحية، و أودّ أن أؤكد أن هذه المعلومات ستبقى سرية ولا يمكن لأحد الاطلاع عليها، كما سيتم ترميز المشاركين (إعطاؤهم أرقام دون ذكر أسماء .)

كذلك أتعهد بعدم إجراء أي استقصاء غير ضروري لحالة المريض وعدم اعطاء أي دواء تجريبي أو أي تدخل دوائي أو استقصائي من شأنه أن يؤذي المريض بقصد أو بغير قصد.

كما أود أن أشير إلى أن المشارك لن يحصل على أية تعويضات أو أي مقابل مادي، كما أن رفض المشاركة ليس له أية تبعات و سينال حقه من العناية الطبية اللازمة وعليه فإن المشاركة ليست إلزامية ولك الحرية الكاملة في اختيار المشاركة من عدمها.

ولك حق الانسحاب متى شئت، فمن يرغب المشاركة فليسجل اسمه مع التوقيع أسفل هذه الاستمارة.

الموافقة على المشاركة

لقد اطلعت وأدركت محتوى الموافقة المستنيرة وأوافق طوعاً على أن أكون مشاركاً في هذا البحث بالإجراء المذكور وأدرك أنني أملك فرصة الانسحاب عن أي أمر مع ضرورة الإجابة كما وأملك الحق في الانسحاب في أي وقت أشاء ودون أن يعرضني ذلك لأي ضرر وعليه أوقع.

الرقم المتسلسل للمشارك :

توقيع المشارك أو ذويه :

توقيع الباحث:

التاريخ : / / .

الملحق 2

استمارة المريض المشارك في البحث العلمي

- اسم المريض العمر: المهنة: الوزن: تاريخ بدء الحالة:
- نتيجة التحاليل:
- بدء: WBC N./L. EOS. HB RBC PLT MPV. ESR CRP
- أسبوع 10: WBC N./L. EOS. HB RBC PLT MPV. ESR CRP
- أسبوع 24 تالي: WBC N./L. EOS. HB RBC PLT MPV. ESR CRP
- الأعراض المرافقة: هل توجد وذمة وعائية:
- العلاقة مع الإجهاد والعطلات والتوقيت اليومي:
- العلاقة مع الأطعمة والأدوية:
- العلاجات السابقة: مدة العلاج: منذ:
- الاستقصاءات المجراة سابقاً للتشخيص: القصة العائلية:
- نتيجة اختبار حقن المضل الذاتى للجلد (ASST): مجموعة المريض:

تقييم فعالية الشرى المزمن وفق (urticaria activity score (UAS7):

العلامة	الانتبارات	العلامة	درجة شدة الحكة					
0	لا يوجد	0	لا يوجد					
1	خفيفة أقل من 20 كل 24 ساعة	1	خفيفة (موجودة لكن غير مزعجة)					
2	متوسطة 20 إلى 50 كل 24 ساعة	2	متوسطة (مسببة للمشاكل لكنها لا تتداخل مع النشاط اليومي أو النوم)					
3	شديدة أكثر من 50 من انتبار أو مساحات متمادية من الانتبارات	3	شديدة (تتداخل مع النشاط اليومي أو النوم)					
البداية	اليوم 1	اليوم 2	اليوم 3	اليوم 4	اليوم 5	اليوم 6	اليوم 7	المجموع
الانتبار								
الحكة								
المجموع	اليوم 1	اليوم 2	اليوم 3	اليوم 4	اليوم 5	اليوم 6	اليوم 7	المجموع
جلسة 10								
الانتبار								
الحكة								
المجموع	اليوم 1	اليوم 2	اليوم 3	اليوم 4	اليوم 5	اليوم 6	اليوم 7	المجموع
شهر تالي								
الانتبار								
الحكة								
المجموع	اليوم 1	اليوم 2	اليوم 3	اليوم 4	اليوم 5	اليوم 6	اليوم 7	المجموع
6 أشهر تالية								
الانتبار								
الحكة								
المجموع								

الحاجة لتناول مضادات الهيستامين بمعدل (حبة \ أسبوع)

أسبوع 1	أسبوع 2	أسبوع 3	أسبوع 4	أسبوع 5	أسبوع 6	أسبوع 7	أسبوع 8	أسبوع 9	شهر تالي	6 أشهر تالية

تأثيرات جانبية للحقن:

اختبار نوعية الحياة لمرضى الشرى المزمن The Chronic Urticaria Quality Of Life Questionnaire

- 1 أبدأ ← 5 كثيراً جداً.

التأثير على نشاطات الحياة					التورم		الشرى			التوقيت
عادات الطعام	العلاقات الاجتماعية	وقت الفراغ	النوم	النشاط الفيزيائي	العمل	الشفقتين	العينين	الانتبارات	الحكة	
										البدء
										جلسة 10
										شهر تالي
										6 أشهر تالية
المظهر					الحدود					التوقيت
مشاكل في اختيار نوع الملابس	مشاكل في استخدام المزوقات	الرجح من التواجد في أماكن عامة	الرجح من أعراض الشرى	المعاناة من تأثيرات الأدوية	تحدد النشاط الرياضي	تأثر خيارات الطعام	المزاج السيء	الشعور بالتوتر	صعوبة التركيز	
										البدء
										جلسة 10
										شهر تالي
										6 أشهر تالية

اختبار ضبط الشرى (UCT) Urticaria Control Test :

- في الجلسة 10 للحقن بحيث تأخذ الاحتمالات قيمة من (0-1-2-3-4) المجموع:

- كم مرة عانيت من أعراض الشرى (حكة - انتبار - تورم) خلال الأسابيع الـ 4 السابقة:

○ كثيراً جداً ○ كثير ○ بشكل متوسط ○ قليلاً ○ أبداً

- كيف تأثرت جودة الحياة بالشرى خلال الأسابيع الـ 4 السابقة:

○ كثيراً جداً ○ كثير ○ بشكل متوسط ○ قليلاً ○ أبداً

- كم مرة كان علاج الشرى غير كافي خلال الأسابيع الـ 4 السابقة:

○ معظم الأوقات ○ غالباً ○ بشكل متوسط ○ نادراً ○ أبداً

- في النهاية، كيف كان ضبط الشرى خلال الأسابيع الـ 4 السابقة:

○ أبداً ○ قليلاً ○ بشكل متوسط ○ جيد ○ جيد جداً

فعالية حقن الدّم الذاتى في ضبط شدّة الشرى المزمن العفوي سريريّاً ومخبرياً عند البالغين - دراسة سريرية - آسيا صوان

الملحق 3

✚ صور لحالات اختبار المصل الذاتى الجلدي:

اختبار إيجابي (ASST +)



فعالية حقن الدم الذاتي في ضبط شدة الشرى المزمن العفوي سريريًا ومخبريًا عند البالغين - دراسة سريرية - آسيا صوان

✚ صور لحالات المصل الذاتي الجلدي:

اختبار إيجابي (ASST +)



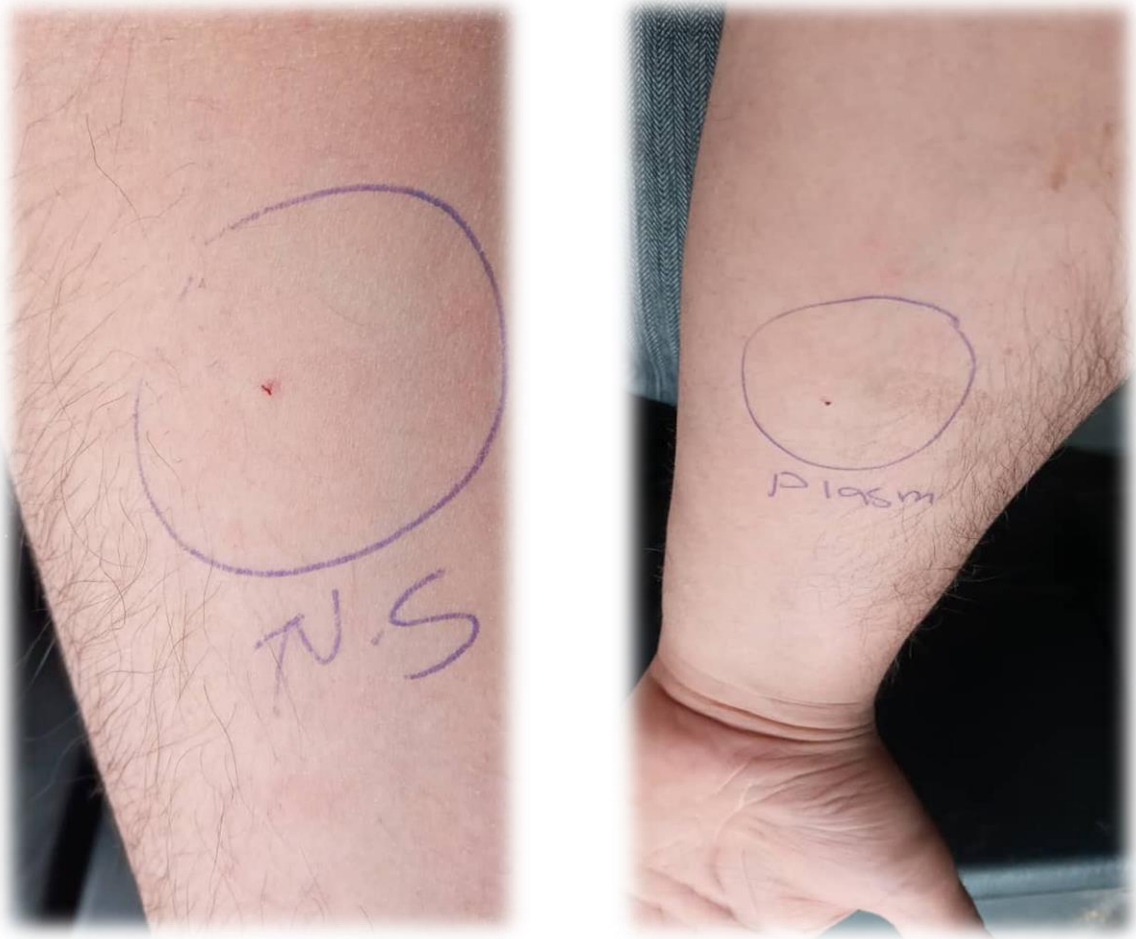
اختبار إيجابي (ASST +)



فعالية حقن الدم الذاتي في ضبط شدة الشرى المزمن العفوي سريريًا ومخبريًا عند البالغين - دراسة سريرية - آسيا صوان

✚ صور لحالات اختبار المصل الذاتي الجلدي:

اختبار سلبي (- ASST)



فعالية حقن الدم الذاتي في ضبط شدة الشرى المزمن العفوي سريريًا ومخبريًا عند البالغين - دراسة سريرية - آسيا صوان

✚ صور لحالات اختبار المصل الذاتي الجلدي:

اختبار سلبي (- ASST)



اختبار سلبي (- ASST)



فعالية حقن الدم الذاتي في ضبط شدة الشرى المزمن العفوي سريريًا ومخبريًا عند البالغين - دراسة سريرية - آسيا صوان

✚ بعض صور المرضى الذين خضعوا لحقن الدم الذاتي، وتم شفاؤهم

✚ (الصور قبل بدء العلاج):

الحالة الأولى:



الحالة الثانية:



الحالة الثالثة:



الحالة الرابعة:



فعالية حقن الدم الذاتي في ضبط شدة الشرى المزمن العفوي سريريًا ومخبريًا عند البالغين - دراسة سريرية - آسيا صوان

الحالة الخامسة: 🇸🇦



الحالة السادسة:



الحالة السابعة:



Abstract

Background: Chronic spontaneous urticaria is a chronic skin condition that includes the appearance of wheals accompanied by a sensation of itching and burning with or without the presence of angioedema. It is a disease that has a proven impact on the patient's life in its social and professional dimensions, and carries a clear economic burden on the individual and society, and the approved treatments sometimes remain disable to achieve the aspirations of the patient and the doctor in controlling the severity of the condition. Intramuscular treatment with autologous whole blood injection has been proposed as an effective, safe, promising, available and affordable option to control the disease and achieve recovery or clinical remission.

Aim of study: to study the effectiveness of autologous whole blood injection in controlling the severity of spontaneous chronic urticaria in adults clinically, to study its effect on quality of life, and to study the value of the mean platelet volume variable in predicting the effectiveness of treatment.

Methods: A clinical study was conducted on 52 patients with chronic spontaneous urticaria, between the ages of 18 and 69, at the Dermatology and Sexually Transmitted Diseases Hospital during the years 2022-2023 where an autologous serum skin test was performed and the sample was divided based on its results into two groups, the first of which underwent intramuscular injection of autologous whole blood in an amount equivalent to 0.1 ml/1 kg. once weekly for 10 treatment sessions, and a second control group received placebo treatment with saline serum injections in the same quantity and method, then follow-up after 24 weeks, using internationally recommended chronic spontaneous urticaria study tools.

Results: After analyzing the results of the sample members, the ASST was positive at 47%, and the UAS7 in the AWBI group decreased between the beginning and the end of treatment from 37 to 13, with a p-value = 0.000, with the CU-Q2ol quality of life improving from 63.5 to 25.5. In the placebo group, UAS7 changed from 33.5 to 34.5 with p-value = 0.234, and CU-Q2ol changed from 63.04 to 61.71. As for angioedema, the AAS7 in the AWBI group decreased from 45 at the beginning to 0 at the end of treatment, with the AE QoL improving from 43 to 0, while the AAS7 in the placebo group changed from 41.5 to 40.3 at the end of treatment, with a change in AE QoL from 49.8 to 48.1. The mean platelet volume value did not change between the beginning and the end of treatment, and did not show a relationship with the severity and duration of the disease or with the ASST result.

Conclusion: Injection of autologous whole blood is an effective and safe procedure in controlling the severity of chronic spontaneous urticaria and improving the quality of life, and in resolving angioedema and completely improving the accompanying quality of life. This effectiveness has no relation to the severity or duration of suffering from urticaria or to the result of the skin autologous serum test. There was no relationship between the mean platelet volume and the severity of the disease or the effectiveness of treatment.

Key words: chronic spontaneous urticaria -chronic autoimmune urticaria -autologous blood injection-autologous serum skin test-mean platelet volume

Ministry of Higher Education and Scientific Research

Damascus University

Faculty of Medicine

Department of Dermatology and Venereology



**The Efficacy of Autologous Blood Injection in Controlling The
Severity of Chronic Spontaneous Urticaria Clinically And
Laboratory in Adults – A Clinical Study**

**A dissertation submitted in partial fulfillment of the requirements for the
degree of (Ph.D.) in Dermatology and Venereology**

by

Asia Safouh Sawwan.

Supervisor

Prof: Manal Salah Aldin Mouhamad

2024