الجمهورية العربية السورية

وزارة التعليم العالي

جامعة دمشق

كلية الطب البشري

قسم الأمراض الجلدية والزهرية

فعالية الدابسون الفموي في علاج الشري المزمن المعند على مضادات الهيستامين

Efficacy of oral Dapson in treatment of antihistamine refractory chronic urticaria

بحث عملي أُعِدَ لنيل شهادة الدراسات العليا في الأمراض الجلدية و الزهرية

إشراف:

أ.م.د: نضال حمادي

برئاسة:

أ.م.د: أيهم بدران

إعداد طالبة الدراسات العليا:

رند أحمد العثمان

كلمة شكر

أتقدم بخالص الشكر لجميع الأساتذة و المشرفين و أخص بالشكر الأستاذ الدكتور نضال حمادي لتفضله بالإشراف على البحث.

و الشكر العميق للأساتذة أعضاء لجنة الحكم لتفضلهم بمراجعة و مناقشة البحث بكل أمانة و محبة , كما أشكر زملائي الأعزاء و كل من كان له دور في مساعدتي على إتمام هذا البحث.

المحتويات

القسم النظري

1_ التعريف.....6

2_الوبائيات.....6

3_الآلية المرضية و المسببات.....7

4_تصنيف الشرى حسب الآلية الإمراضية.....12

5_ تصنيف الشرى حسب مدة الأعراض.....17

6_التظاهرات السريرية.....18

7_اسباب الشرى الحاد.....18

8_الشرى المزمن.....21

9_التصنيف حسب وجود عامل محرض.....22

10_الموجودات النسيجية.....34

11_التشخيص التفريقي.....35

12_تصنيف الشدة.....35

13_المضاعفات.....35

14_مدة و سير المرض....36

15_التشخيص.....36

16_العلاج.....39

17_لمحة عن الدابسون.....52

القسم العملي

1_خلفيات الدراسة.....58

2_المواد و الطرائق.....64

3_النتائج.....69

4_المناقشة.....94

5_المقارنة مع الدراسات العالمية.....96

6_الخلاصة.....101

7_التوصيات.....102

8_المصادر و المراجع.....103

الدراسة النظرية

1_ التعريف: [1]

الشرى مصطلح يصف الانتبارات الناكسة، مع وجود وذمة عرقية أو بدونها.

مصطلح الشرى يشمل الشرى الحاد والمزمن .

الانتبارات حاكّة، وردية اللون أو شاحبة متوذمة بالأدمة السطحية، تمتلك توهجاً حمامياً محيطاً بها.

قد تتراوح الآفات بالقطر من عدة ميليمترات إلى عدة سنتيمترات، و بالعدد من بضع آفات إلى العديد منها.

العلامة المميَّزة بالشرى أن الانتبارات تظهر وتختفي بسرعة خلال 24 ساعة.

الوذمة العرقية:هي تورم يظهر أعمق في الأدمة والنسيج تحت الجلد أو تحت المخاطيات، قد تؤثّر أيضاً في البلعوم و بشكل نادر بالأمعاء، و ذلك في الوذمة العرقية الوراثية .

المناطق المُصابة تميل لأن تكون بلون الجلد أو وردية اللون، مؤلمة أكثر منها حاكّة، مساحتها أكبر وحدودها أقل وضوحاً من الانتبارات، وغالباً تستمر 2 - 3 أيام.

2_ الوبائيات: [2] [1]

2_1_الانتشار:

معدل انتشار الشرى 22 - 8 %، و نسبة انتشار الشرى المزمن 2- 3 %.

2_2_ العمر:

الشرى المزمن منتشر بجميع أنحاء العالم، وقد يظهر بأي عمر، الذروة العمرية تعتمد على العامل المسبب.

غالباً من الصعب إثبات العامل المسبب، وربطه بالشرى.

2_3_ الجنس:

غالباً أشيع عند النساء بنسبة 2:1 بالشرى التلقائي المزمن لكن يختلف هذا التوزع في أنماط الشرى الفيزيائي المختلفة، على سبيل المثال كتوبية الجلد وشرى البرد أكثر شيوعاً عند النساء، أما شرى الضغط المتأخر فهو أكثر شيوعاً عند الرجال.

3_ الآلية المرضية و المسببات :

3_ 1_ دور الخلايا البدينة :

A _ توزع الخلايا البدينة وتنوعها :

الخلية البدينة عامل مؤثر أساسي في الشرى، وهي منتشرة انتشاراً واسعاً بكل الجسم لكن تختلف بأنماطها واستجابتها للمحرضات، وهذا يفسر عدم مشاهدة الأعراض الجهازية المشاهدة في التأق عند تفعيل الخلايا البدينة في الجلد عند مرضى الشرى.

غالبية الخلايا البدينة الموجودة بالجلد وتحت مخاطية الأمعاء تحتوي على تريباز Trypase، وكيماز Chymase، بينما الخلايا البدينة الموجودة في جدران الأسناخ الرئوية ومخاطية الأمعاء ومخاطية الأنف تحتوي على تريبتاز فقط.

تُبدي أنواع الخلايا البدينة المختلفة الموجودة بالجلد والمخاطيات والأسناخ الرئوية ألفة عالية لل IgE، وتحمل مستقبلات عالية الألفة له، ولذلك هي قادرة على التدخل بالارتكاسات المناعية المعتمدة على IgE [3].

هناك أدلة متناقصة عن عدد الخلايا البدينة بالجلد في مرضى الشرى المزمن، لكن هناك إجماع على أنها أكثر قابلية لإزالة التحبب كاستجابة لمحرضات معينة، مثل حقن الكودئين داخل الأدمة [4]، ومن ثم يحدث إزالة تحبب الخلايا البدينة وتحرير وسائطها بشكل أكبر [5].

تحتوي حبيبات الخلايا البدينة وسائط عديدة، من أهمها الهيستامين، بالإضافة لِطَيفٍ واسع من السيتوكينات تتضمن العامل المنخر الورمي Tumor Necrosis Factor TNF، والانترلوكينات Interleukins منها IL13, IL8,IL6,IL5 ,IL3 و العامل المحرض لانتساخ البالعات والمحببات Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) .

يزداد التصنيع والإفراز بتحريض مستقبلات ال IgE على سطح الخلايا البدينة، يتم اصطناع البروستاغلاندينات Prostaglandins، واللوكوترينات leukotrienes ابتداءً من حمض الأراشيدوئيك arachidonic acid

المشتق من فوسفولبيدات الغشاء الخلوي، PGE2 له خواص مثبطة لإزالة تحبب الخلايا البدينة وبالتالي له أثر وقائي في الشرى [6].

B_ إزالة تحبب الخلايا البدينة:

الارتباط المتصالب بين اثنين أو أكثر من مستقبلات IgE المتجاورة (FcεRI) High Affinity IgE receptor على سطح الخلية البدينة سيحرض ارتباط حبيباتها مع غشاء الخلية وبالتالي تحرير محتويات هذه الحبيبات وهو ما يعرف بإزالة التحبب.

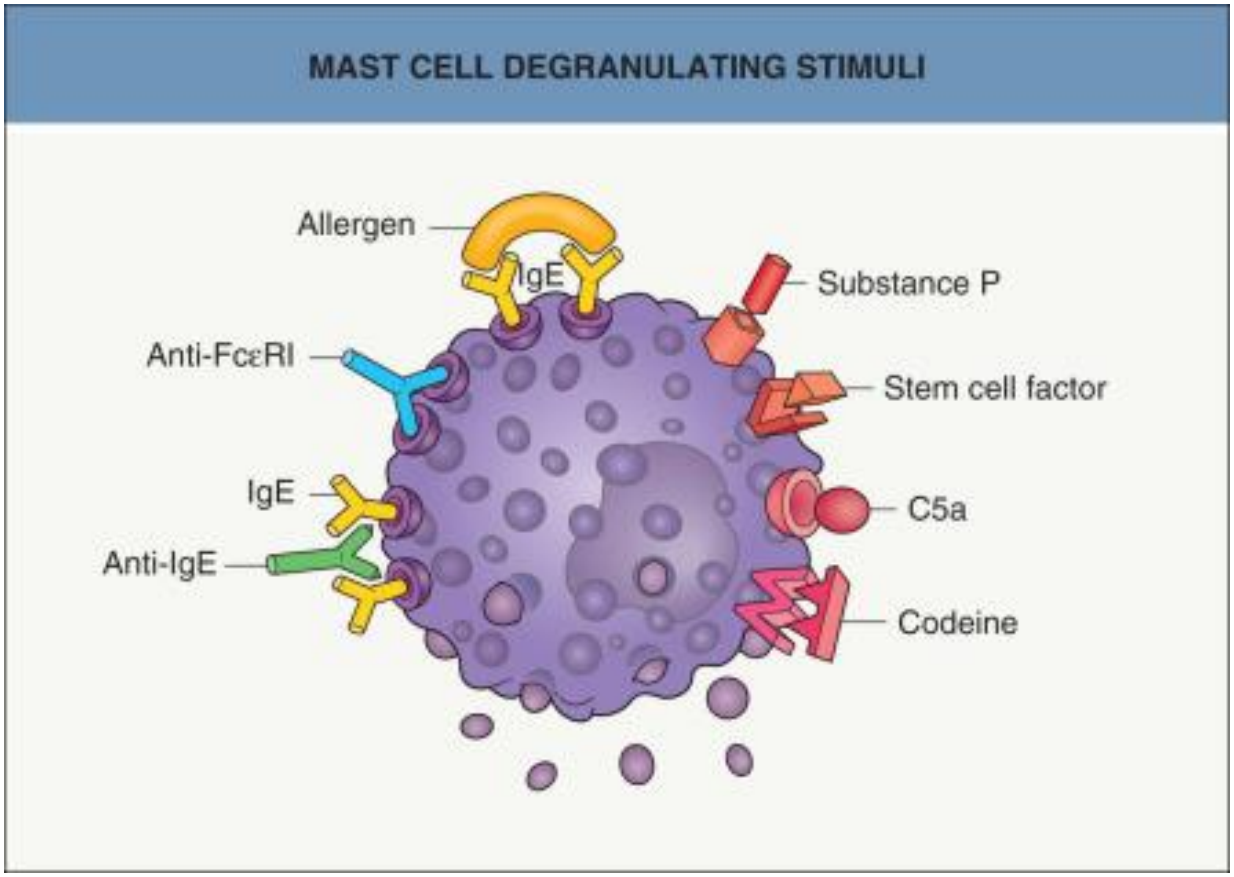
تتضمن ارتكاسات فرط الحساسية العاجلة ارتباط المؤرج مع مستقبلات IgE ولاسيما تلك الموجودة على سطح الخلايا البدينة.

يوجد العديد من المحرضات المناعية المعروفة تؤدي إلى إزالة التحبب وتعمل عبر مستقبلات ال IgE، ومنها الأضداد المضادة لل IgE (anti-IgE)، والأضداد المضادة لمسقبلات ال IgE (anti-FcεRI)، كما هو موضح بالشكل الترسيمي رقم 1 .

لا تمتلك جميع الأضداد المناعية فعالية، أي ليست جميعها قادرة على تحرير الهيستامين من الخلايا البدينة أو الأسسات [7].

بسبب العثور على anti-IgE و anti-FcεRI عند مرضى مصابين بأمراض أخرى مثل الذئبة الحمامية الجهازية، كما عُثر عليها عند أشخاص أصحاء، لذلك فإن دور هذه الأضداد في الآلية الإمراضية للشرى مازال موضع جدل [8].

المحرضات غير المناعية مثل الأفيونات، c5a، والمادة P قادرتان أيضاً على إزالة تحبب الخلايا البدينة عبر الارتباط مع مستقبلات خاصة بها عبر FcεRI [7].



الشكل الترسيمي رقم (1) يظهر محرضات إزالة تحبب الخلايا البدينة.

3_ 2_دور الهيستامين:

يرتبط الهيستامين Histamine والوسائط المحرضة على الالتهاب المتحررة من إزالة تحبب الخلايا البدينة مع مستقبلات موجودة على الوريدات بعد الشعرية بالجلد، وتؤدي إلى توسع وعائي، وزيادة النفوذية الوعائية لبروتينات البلازما بما فيها الألبومين والغلوبولينات المناعية.

يزيد الهيستامين , IL-8, TNF من التعبير عن جزيئات الإلتصاق على الخلايا البطانية ومن ثم تحرض هجرة الخلايا الالتهابية (الحمضات ، الأسسات ، التائية المساعدة Th0) من الدوران إلى مواقع الانتبارات [9].

3_ 3_ دور الأضداد:

تم العثور على أضداد ال IgG(لها القدرة على تحرير الهيستامين والوسائط الالتهابية من الخلايا البدينة) في مصل 30- 50 % من مرضى الشرى التلقائي المزمن، كما يحمل 10% من مرضى الشرى المزمن في مصلهم أضداداً و ظيفية موجهة ضد القطعة Fc من ال IgE [10].

يحرض ارتباط الأضداد مع الخلايا البدينة تفعيل المتممة عبر توليد الذيفان التأقي C5a، الذي يحرض بدوره عملية إزالة التحبب ويضخمها [11].

حدوث استجابة لمرضى الشرى عند المعالجة بفصادة البلازما والسيكلوسبورين قد يدلُّ على وجود ارتباط بين شدة الشرى ومستوى الأضداد بالمصل [12][13].

3_4_ دور الكريات البيض:

أصبحت أهمية الكريات البيض في الآلية الإمراضية أكثر وضوحاً من السابق.

حيث تكون الأسسات في مرضى الشرى المزمن أقل استجابةً في الزجاج للأضداد المضادة لل IgE (anti-IgE) [14].

يمكن تقسيم المرضى إلى مستجيبين وغير مستجيبين بالاعتماد على تحرير الهيستامين من الأسسات استجابةً ل (anti-IgE)، يميل النمط الوظيفي لأن يبقى ثابتاً خلال سير المرض الفعال، لكن لاحقاً خلال تراجع المرض تصبح الأسسات أكثر استجابةً ل (anti-IgE) [15].

الأسسات تكون موجودة في الانتبارات الشروية، وهذا قد يُسهم في المحافظة على استمرارية الاستجابة الالتهابية بطرح الهيستامين والوسائط الالتهابية الأخرى، وهذه الآلية مشابهة للمرحلة المتأخرة لفرط الحساسية العاجل [16].

يكون عدد الحمضات واللمفاويات والعدلات طبيعياً في الدم المحيطي، لكن هذه الخلايا تظهر غالباً في الخزعة المأخوذة من الانتبارات العفوية.

قد تُسهم الحمضات في استمرارية الانتبارات عبر توليد اللوكوترين LTE4, LTD4,LTC4 ، وعبر تحرير بروتينات حبيباتها السامة، بما فيها Major Basic Protein (MBP) التي يمكن أن تحرر الهيستامين من الأسسات.

أما وظيفة العدلات واللمفاويات في الشرى فلم يتم تفسيرها بعد [7].

3_5_ دور الأعصاب:

تحرر المادة P (Substance P) والببتيدات العصبية الأخرى الهيستامين من الخلايا البدينة في الزجاج وقد تحرض انتبارات وتوهج عند حقنها ضمن الأدمة في جلد الإنسان.

يحرض Vasoactive intestinal polypeptide (VIP) ارتكاساً انتبارياً في مرضى الشرى المزمن أشد من أي ببتيد عصبي آخر، لكن علاقته بالشرى لا تزال غير مؤكدة [7].

4_ تصنيف الشرى حسب الآلية الإمراضية :

4_1_الشرى المعتمد على الخلايا البدينة:

A_تعريفه:

هو الشرى الذي يحدث فيه ارتباطٌ متصالبٌ للقطع Fab من ال IgE الموجودة على سطح الخلايا البدينة مع مؤرجات موجودة في الدوران أو الجلد كما هو موضح بالشكل الترسيمي رقم (1).

وهو مسؤول بشكل مؤكد عن بعض حالات الشرى الحاد والنوبي لكن ليس السبب في حالات الشرى المزمن المستمر عند البالغين.

B_أمثلة على هذا النمط:

1- شرى التماس الناجم عن التماس مع اللاتكس latex، والشرى الحاد الناجم عن الأغذية :

(المكسرات، والسمك، والفاكهة).

معظم حالات الشرى الحاد لا يمكن ربطها مع مؤرج معين.

2- كتوبية الجلد شرى البرد، وشرى الشمس حيث هناك دور ل IgE بالآلية المرضية فيها، ويعتقد أن المحرضات الفيزيائية في هؤلاء المرضى تحرض تشكُّل مستضد جديد، يرتبط مع أضداد ال IgE الموجودة على سطح الخلايا البدينة [7].

3- الشرى الكولينرجي: يتطور استجابةً لمحرضات ودية مرتبطة بتعصيب الغدد العرقية، تحرير الأستيل كولين من النهايات العصبية يؤدي إلى تفعيل الخلايا البدينة، وإزالة تحببها لكن لاتزال الآلية غير معروفة [17].

4 ـ الشرى التلقائي: الحدثية البدئية له غير معروفة لكن قد تتضمن وجود عوامل موضعية مثل الحرارة أو الضغط مما يسمح بخروج الأضداد خارج الأوعية، أو خروج المستضدات التي ترتبط بال IgE، وهذا سيؤدي بالنهاية إلى تفعيل مستقبلات ال IgE وإزالة تحبب الخلايا البدينة، ومن ثم حدوث استجابة شروية، إن 70% من مرضى الشرى المزمن لا يمكن تحري الأضداد الوظيفية في مصلهم مما يقترح وجود آليات أخرى غير معتمدة على الأضداد تُسهم في حدوث الاستجابة الشروية [18].

لوحظ زيادة في مستويات البروترومبين prothrombin وD-dimer (وهو مقياس لانحلال الفبرين) عند مرضى الشرى التلقائي المزمن، مستوى كل من البروترومبين prothrombin وD-dimer لها علاقة بشدة المرض لكن لاتزال الآلية غير مفهومة [19].

هناك عوامل أخرى عند مرضى الشرى التلقائي المزمن تساهم في تفعيل الخلايا البدينة، وهي المستقبلات غير المعتمدة على ال IgE على سطح الخلايا البدينة و وجود IgG [20].

ثمةَ فرضية شائعة حول دور المضافات الغذائية، والسالسيلات الطبيعية، ومضادات الالتهاب غير الستيروئيدية في حدوث الشرى عبر تحويل سبيل استقلاب حمض الأراشيدونيك من إنتاج البروستاغلاندين إلى إنتاج اللوكوترين، من غير المعروف كيف يُسهم هذا التحول في حدوث الشرى لكن من المعروف أن حقن اللوكوترينات LTE4, LTD4, LTC4 تسبب انتبارات عبر تأثيرها المباشر في الأوعية الدموية الصغيرة [7].

أظهرت بعض الدراسات على الفئران تأثيراً مثبطاً ل PGE2 على إزالة تحبب الخلايا البدينة [21].

قد يفاقم الأسبرين الشرى في 30% من مرضى الشرى المزمن، لكن الحساسية للأسبرين بوصفها مسبباً للشرى أقل شيوعاً من المؤرجات [22].

أظهرت بعض الدراسات أن الابتعاد عن المؤرجات الغذائية أعطت نتائج مشجعة [23].

ويشكل فهم (الشرى مجهول السبب) تحدياً سريرياً للطبيب، حيث من المهم اعتبار الشرى مشكلة متعددة العوامل، وأن البحث عن العوامل المفاقمة لا يقل أهمية عن البحث عن الأسباب [7].

الجدول رقم (1) يوضح الآليات المرضية لتشكل الانتبارات والوذمة الوعائية في الشرى المعتمد على الخلايا البدينة علماً أنه من الصعب تحديد الآلية المرضية الدقيقة في كل حالة شرى والعديد من الحالات تبقى مجهولة السبب [7].

الآلية المرضية لتشكل الانتبارات و الوذمة العرقية:
1- مجهول السبب.
2 مناعي: a) أضداد موجهة ضد FCER1 أو IgE. b) معتمد على ال IgE. c) معتمد على المعقدات المناعية. d) معتمد على المتممة و الكينين Kinin (عوز مثبط C1 أستيراز).
3 غير مناعي: a) عوامل تحرر محتويات الخلية البدينة بشكل مباشر مثل الأفيونات. b) محرضات فعالة وعائياً مثل لدغ الحشرات. c) أسبرين و مضادات الالتهاب غيرالستيروئيدية، مؤرجات كاذبة غذائية. d) مثبطات الإنزيم القالب للأنجيوتنسين Angiotensin converting enzyme inhibitor.

4_2_الشرى غير المعتمد على الخلايا البدينة :

A_تعريفه:

هو الشرى الذي يحدث بآلية لا تتضمن الخلايا البدينة، حيث يوجد عدد من العوامل المعروفة التي قد تسبب انتبارات ووذمة عرقية بمعزل عن دور الخلايا البدينة، وهذا النمط من الشرى بحاجة لاهتمام خاص، لأن سيره و تدبيره مختلف عن باقي أنماط الشرى [7].

B_أمثلة على هذا النمط:

- بعض أنماط شرى التماس اللامناعي مثل الشرى الناجم عن التماس مع حمض البنزويك (benzoic acid)حيث تؤدي البروستاغلاندينات دوراً مهماً فيها، و هذه الأنماط يمكن تثبيطها بمضادات الالتهاب غير الستيروئيدية NSAIDs [24].

- المتلازمة الدورية المترافقة مع الكريوبيرين cryopyrin-associated periodic syndromes : يطور المرضى غالباً آفات شروية مع أعراض جهازية كالحمى، وهي تساعد في تمييزه عن الشرى التلقائي المزمن. يتحسن المرضى على نحو ملحوظ بالعلاج ب anakinra وهو معاكس لمستقبل IL-1 [25]، كما يفيد العلاج ب canakinumab وهو ضد وحيد النسيلة مضاد ل IL-1β- [26] .

4_3_عوز مثبط C1 أستيراز: [27]

قد يكون عوزه وراثياً أو مكتسباً.

A_ عوز مثبط C1 أستيراز الوراثي:

هناك ثلاثة أنواع من الوذمة الوعائية الوراثية، النمطان الأول والثاني يكونان بسبب طفرة في أليل واحد في المورثة المسؤولة عن اصطناع مثبط C1 أستيراز.

النمط الأول يحدث فيه انخفاض في مستوى مثبط C1 أستيراز، وهو النمط الأكثر شيوعاً (85%)، أما النمط الثاني :يكون فيه مستوى مثبط C1 أستيراز في المصل طبيعياً لكن ثمة خلل في عمله (15%) .

نقص مثبط C1 أستيراز يؤدي إلى نقص في تثبيط العامل هاغمان (Hageman factor)، ومن ثم زيادة إنتاج البراداكينين بتنشيط الكالكرين kallikrein الموجود على جزيئة الكينونجين kininogen .

تنشيط العامل C1 من عوامل المتممة بوساطة الأنزيمات الحالة للفبرين (البلاسيمن والعامل FXIIa) يؤدي ذلك إلى نقصان مستوى العامل C4 المصلي وهو مظهر ثابت عند مرضى الوذمة الوعائية في الحالات الحادة والحالات غير المعالجة.

النمط الثالث من الوذمة الوعائية: يكون فيها مستوى مثبط C1 أستيراز طبيعياً، قد يكون ذلك بسبب طفرة في المورثة المسؤولة عن تصنيع العامل هاغمان من عوامل المتممة مؤدياً إلى زيادة إنتاج البراداكينين.

B_عوز مثبط C1 أستيراز المكتسب:

a) Type 1: يحدث عند المرضى الذين يعانون من اضطرابات لمفاوية تكاثرية أو أمراض النسيج الضام المناعية، حيث يحصل تفعيل سبيل المتممة مما يؤدي إلى نقصان في مستوى مثبط C1 أستيراز و C1q و C4.

b) Type 2: يحدث في هذا النمط تشكيل أضداد لمثبط C1 أستيراز.

مثبط الأنزيم القالب للأنجيوتنسين (ACE inhibitor) قد يؤدي إلى حدوث وذمة وعائية تتركز في الوجه و حول الفم وقد تكون مهددة للحياة، وذلك بسبب زيادة إنتاج البراداكينين ونقصٍ في استقلابه.

5_ تصنيف الشرى حسب مدة الأعراض:

1- الشرى الحاد تستمر فيه الأعراض أقل من 6 أسابيع.

2- الشرى المزمن تستمر فيه الأعراض أكثر من 6 أسابيع.

3- الشرى المتقطع أو النوبي (يمكن أن يندرج أيضاً ضمن تعريف الشرى المزمن).

هذا التصنيف يفيد في وصف سلوك المرض السريري وإمكانية تحديد الآلية الإمراضية، وكذلك في مقاربة المرض من حيث الاستقصاءات والعلاجات المطلوبة [28].

تبدأ كل حالات الشرى حادةً، بعضها سيتحول إلى الإزمان بعد 6 أسابيع، مصطلح الشرى المزمن يطلق فقط على حالات الشرى المستمر الذي يظهر على الأقل مرتين بالأسبوع دون علاج.

يُطلق على حالات الشرى التي تظهر بتواترأقل من ذلك، وتستمر لفترة طويلة بأنها ناكسة أو نوبية، وارتباط هذا النمط مع العوامل البيئية أكبر من الأنماط الأخرى [29] [30] .

6_ التظاهرات السريرية:

يظهر الشرى بلطخات حمامية تتطور إلى انتبارات مكونة من مناطق وذمية مرتفعة وردية اللون أو شاحبة مع توهج محيطي، قد تظهر الانتبارات في أي مكان من الجسم بما فيها الفروة، والراحتين والأخمصين.

تكون الآفات حاكة بشدة، بأحجام مختلفة، تتراوح من بضع ميلليمترات إلى عدة سينتيمترات وبأشكال مختلفة.

تدوم الانتبارات بأغلب الحالات لساعات عدة ثم تختفي وتظهر انتبارات أخرى في مناطق جديدة من سطح الجسم [31].

7_ أسباب الشرى الحاد:

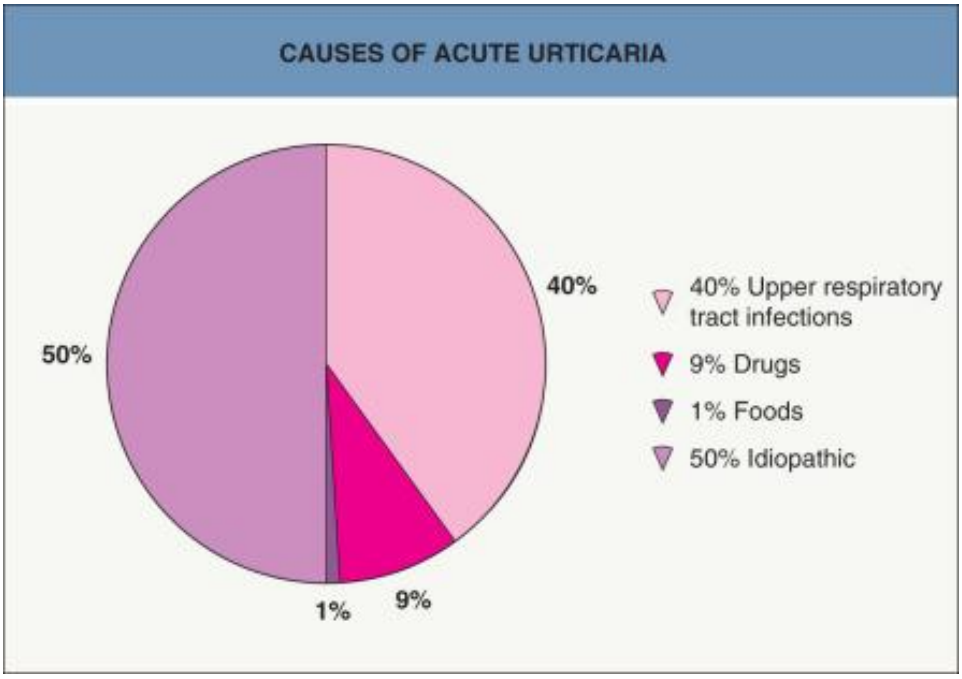
أسباب الشرى الحاد الموجودة في الشكل التوضيحي (2) و هي تتضمن [29] :

1) 50 % مجهولة السبب.

2) 40% إنتان تنفسي علوي.

3) 9% أدوية.

4) 1% أطعمة.



الشكل الترسيمي رقم (2): أسباب الشرى الحاد.

7_1_ دور الغذاء:

A_ مرتبط بال IgE:

من السهل الكشف عن الشرى الحاد المسبب بأضداد IgE موجهة ضد مستضدات بروتينية موجودة في الطعام حيث يعاني المريض من أعراض فموية أثناء تناول الطعام ويتعرض لارتكاسات أشد مع تكرار التعرض له، وقد يترافق مع وذمة وعائية وأعراض جهازية [32] [33] .

يصعب تحديد المستضد المسبب خاصة بحال تناول طعامٍ ملوثٍ أثناء تحضيره [34]، أو بحال تعرض الطعام للعث عند تخزينه [35].

بسبب التصالب بين مستضدات اللاتكس والطعام، أو في حال كان المريض شديد الحساسية فقد تحدث أعراض بعد تناول طعام قام الطهاةُ بتحضيره وهم يرتدون قفازات اللاتكس [36].

B_ غير مرتبط بال IgE :

تسبب السالسيلات الطبيعية الموجودة بالطعام أو المضافات الغذائية (بما فيها الملونات، والمواد الحافظة ومضادات الأكسدة) شرى خاصةً عند المرضى الذين يعانون من أرج للأسبرين أو ال NSAIDS [37].

قد تحرر بعض الأطعمة مثل (البيض، والمحار، والفريز) الهيستامين من الخلايا البدينة [31].

7_2_دور الأدوية :

بعض الأدوية قد تسبب حدوث وذمة وعائية دون انتبارات أكثر هذه الأدوية شيوعاً هي NSAIDs [38]

ومثبطات الخميرة القالبة للأنجيوتنسين ACE inhibitors [39]، والوذمة الوعائية المسببة بمثبطات الخميرة القالبة للأنجيوتنسين قد تظهر بعد سنة من تناول الدواء، وفي حال حدوثها يجب إيقاف الدواء واستبداله بأدوية أخرى.

يُعدُّ إعطاء مثبطات الخميرة القالبة للأنجيوتنسين ACE inhibitors مضاد استطباب عند الأشخاص الذين يعانون من الوذمة العرقية العائلية، أوعوز مثبط C1 أستيراز [39].

قد تسبب بعض مواد التباين الشعاعي ارتكاساً شروياً [31].

7_3_دور الإنتانات:

قد يحدث الشرى بسبب طيف واسع من الإنتانات الفيروسية أو الطفيلية مثل فيروس أبيشتابن بار المسبب لداء وحيدات النوى الخمجي [40]، والتهاب الكبد B [41]، والملتوية البوابية [42].

دور الطفيليات معروف في الشرى وقد نجده في جميع الحالات تقريباً يترافق مع ارتفاع الحمضات مخبرياً [31].

8_ الشرى المزمن:

بالتعريف هو استمرار ظهور الانتبارات والحكة لمدة تتجاوز6 أسابيع مع وجود وذمة وعائية أو من دونها نادراً ما تكون المؤرجات السبب في حدوث الشرى المزمن .

الشرى التلقائي المزمن قد يكون مرتبطاً بوجود أمراض مناعية ذاتية، مثل أمراض الدرق المناعية[43] ، والبهاق، والسكري المعتمد على الأنسولين، والتهاب المفاصل الرثياني، وفقر الدم الوبيل [44].

بعض حالات الشرى المزمن المرتبطة بوجود أضداد ذاتية محررة للهيستامين لها ارتباط وثيق بأنماط معينة من مستقبلات HLA: HLA DRB1*04 (DR4) , وارتباط مع DQB1*0302 [45].

قد يكون الإنتان بالملتوية البوابية له دور محرض للشرى المزمن، حيث أظهرت مجموعة من الدراسات تحسن الشرى المزمن عند علاج الإنتان بالملتوية البوابية [46].

يمكن أن يكون لدى المريض أكثر من نوع من الشرى المحرض، كما يمكن أن يترافق الشرى المحرض مع الشرى التلقائي المزمن.

بالنظر إلى أن غالبية حالات الشرى المزمن لا يمكن كشف عامل محرض نوعي لها فإن مصطلحات الشرى المزمن chronic urticaria، والشرى التلقائي المزمن Chronic spontaneous urticaria، والشرى المزمن مجهول السبب chronic idiopathic urticarial تستخدم في الأدب الطبي على سبيل الترادف [47].

9_ التصنيف بالاعتماد على وجود عامل محرض:

غالباً ما تكون أسباب الشرى مجهولة عند مراجعة المريض الأولى للطبيب، لذلك فإن التصنيف العملي يعتمد على الموجودات السريرية أكثر من اعتماده على المسببات.

يمكن أن تُعد أغلب حالات الشرى التلقائي Spontaneous urticaria على أنها تتبع سلوكاً معتاداً (انتبارات تظهر وتختفي، وقد تترافق مع وذمة وعائية) بصرف النظر عن المسببات والمدة، إلا بحال وجود محرض فيزيائي، أو دليل على التهاب أوعية، أو تماس مع عامل خارجي.

يُدعى (الشرى مجهول السبب) عند عدم إمكانية تحديد سببه بالشرى العفوي، أيضاً يجب فصل حالة الوذمة الوعائية غير المترافقة مع انتبارات عن الأنماط الأخرى من الشرى، لأن بعض هؤلاء المرضى سيكون لديهم وذمة وعائية عائلية أوعوز مثبط C1 esterase مكتسب، أو ارتكاس دوائي (NSAIDS , ACEi) وهؤلاء يتم تدبيرهم على نحوٍ مختلف.

يُقسّم الشرى حسب وجود عامل محرض إلى :

1 - شرى تلقائي / عفوي Spontaneous .

2 - شرى محرض Inducible .

9_1_الشرى العفوي Spontaneous urticaria:

قد تحدث هذه الحالة في أي عمر، ويكون الشرى الحاد شائعاً عند الأطفال الصغار المصابين بالتهاب جلد تأتبي بينما تكون ذروة حدوث الشرى المزمن في العقد الرابع، يظهر عدد من الانتبارات الحاكة ذات الأحجام المختلفة في أي مكان من الجسم، وتختفي خلال 2- 24 ساعة دون أن تترك كدمات، بينما قد تدوم الوذمة الوعائية الشديدة لمدة 72 ساعة.

قد تظهر الانتبارات في أي وقت، لكنها غالباً تظهر مساءً، أو تكون موجودة عندما يستيقظ المريض.

الانزعاج يكون على أشده في المساء، وقد يُعيق النوم مما يزيد من قلق المريض.

يحدث تراجع واضح في نوعية حياة المريض، ويتضمن ذلك نظرة المريض لذاته، وتفاعله مع المجتمع، وقد تذكر النساء تفاقم الحالات قبل الطمث.

تظهر الأعراض العامة من (تعب، وتعرق، وآلام مفصلية، وآلام عضلية، وعسر هضم) مع الهجمات الحادة لكن وجود التهاب المفاصل والحمى يجب أن يلفتا انتباه الطبيب لوجود تفسير آخر وهو التهاب الأوعية الشروي أومتلازمة Schnitzler، أومتلازمة Muckle–Wells [7].

الإنتانات الطفيلية مثل الأسطوانات المعوية هي سبب غير شائع للشرى في البلدان المتقدمة، لكنها قد تكون مشكلة كبيرة في الأماكن المتوطنة [48].

أظهرت دراسة في Taiwan أن بعض حالات الشرى المزمن قد تكون مترافقة مع الخباثات الدموية ولاسيما لمفوما لاهودجكن، وكذلك ترافقه مع حالات خباثة أخرى [49] [50].

و يقسم الشرى العفوي إلى حاد و مزمن :

9_1_1_الشرى العفوي الحاد :

1. أرجي : يمكن أن يُعد أي دواء، أو طعام، أو مواد غريبة من نقل الدم أو بطريق الاستنشاق أو التماس مع مؤرج محتملاً.

من المؤرجات المختلفة:

- الإنتانات : فيروسية، وجرثومية، وطفيلية.
- الأطعمة : حليب البقر، والبيض، والمكسرات.

- اللدغ : مثل لدغ النحل.
- منتجات الدم.
- اللقاحات.
- التماس مع مواد غريبة مثل اللاتكس.
- الأدوية : مثل الصادات الحاوية على بيتا لاكتام.

الشرى الناجم عن الأدوية غالباً يظهر خلال ساعات من إعطاء الدواء عند مريض متحسس عليه سابقاً، ويجب الانتباه إلى أن الارتكاس الدوائي الشروي يختلف عن الشرى الحاد المحرض بدواء معين.

من الصعب معرفة ما إذا كان الشرى الحاد الذي يأتي بعد الإنتان المعالج بالصادات هو بسبب الإنتان أو الدواء، وقد يتطلب استقصاءات لاحقة لتحديد الحساسية على الصادات أو استبعادها [51] .

يعتقد أن الارتكاسات الشروية الحادة للأطعمة شائعة لكن تمر بشكل عابر دون مراجعة العيادات [52].

قد لا تكون الارتكاسات الشروية للطعام بحد ذاته بل لمكوناته مثل: البهارات، والحبوب، وبشكل نادر قد تظهر الارتكاسات الأرجية للطعام فقط عند ممارسة التمارين الرياضية بعده، حيث لا يسبب أي طعام أو التمارين شرى بشكل مفرد [53].

2. لا أرجي:

تحرير الهيستامين من الخلايا البدينة يتم بآلية غير مناعية، وقد يظهر بعد التعرض الأول، ومن الأمثلة عليه تناول المورفين، والكودئين، والصادات مثل البوليمكسين والفانكومايسين، وقد تسبب مواد التباين الشعاعي تأقاً لا أرجياً [51].

هناك دور للارتكاسات الأرجية الكاذبة، وهي غير محصورة بمادة معينة، وقد تظهر عند الفرد نفسه لعدة مواد مختلفة، وترتبط شدة الارتكاس عادة بجرعة التعرض، و قد تسببها الأدوية مثل الأسبرين و ال NSAIDS وذلك عن طريق تثبيط سبيل COX 1 لإستقلاب حمض الأراشيدونيك [54].

الشرى المسبب بالكحول نادر، وآليته غير معروفة، لكن يعتقد أنه لا أرجي [55]، كما تفاقم المنتجات الكحولية الشرى عادة، حيث يتم معالجة النبيذ الأبيض بالكبريت، الذي يُعد من الأسباب النادرة للشرى والتأق [56] [57].

أيضاً يحتوي النبيذ الأحمر على أمينات فعّالة وعائياً، ومنها الهيستامين مما يفاقم حالات الشرى.

لكن حدوث أعراض جلدية بسبب محتوى النبيذ من الهيستامين نادر [58].

قد تحوي بعض الأطعمة أيضاً على أمينات فعّالة وعائياً ومن هذه الأطعمة (الأجبان، والسمك، واللحوم المعالجة، والطماطم، والأناناس، والأفوكادو) أو مواد محررة للهيستامين مثل الفريز.

9_1_2_الشرى العفوي المزمن :

1. مجهول السبب: كانت تُعد أغلب حالات الشرى المزمن مجهولة السبب قبل اكتشاف دور المناعة الذاتية في بعض المرضى.

تقترح التجارب السريرية أن الشرى المزمن هو مرض متعدد العوامل، وأنه يوجد دور هام في الآلية المرضية لنشاط المريض اليومي وتعرضه للمحرضات الخارجية.

2. أرجي: نادراً ما تكون الأرجية المتواسطة بال IgE مسؤولة عن حالات الشرى العفوي المزمن، إلا عند الأطفال بأعمار مبكرة عندما يسبب طعام مؤرج مجهول انتبارات متكررة على مدى أسابيع عدة، حتى يتم التعرف عليه وسحبه [51].

3. مناعي: يعتمد مفهوم الشرى المناعي على أدلة قوية [59]، لكن ليس هناك اختبارات سهلة يمكن إجراؤها بالعيادات للكشف عنه، لذلك يجب إجراء المزيد من الأبحاث لإيجاد وسائل لتحديد المرضى الذين لديهم أضداد فعّالة وبالتالي هم أكثر قابلية للاستجابة للأدوية المثبطة للمناعة [51].

4. أرجي كاذب : قد تؤدي المضافات الغذائية، والسالسيلات الطبيعية، والأمينات، والشاي الأخضر، والكحول شرى عفوي مزمن موجود سابقاً عند 30% من المرضى، لكن نادراً ما تكون المسبب الرئيسي للشرى المزمن [60] [61].

5. دور الإنتانات : يختلف دور الإنتانات الجرثومية مثل الإنتانات السنية، وإنتانات الجيوب، والسبيل البولي التناسلي بين الدراسات المختلفة [51].

قد تظهر الانتبارات الخطية نتيجة هجرة الديدان، مثل: الأسطوانات، والملقوات، كما ترافق وجود أضداد السهمية الكلبية مع وجود الشرى المزمن، غير أن العلاقة بينهما غير مثبتة [62].

9_2_الشرى المحرض (الفيزيائي):

هو الشرى الذي يظهر نتيجة التعرض لعوامل خارجية مختلفة موضحة بالجدول رقم (2) .

من الأمثلة عنه : الشرى الكولينرجي الذي يُحرض بعوامل تؤدي إلى التعرق (ارتفاع حرارة الجسم) أكثر من كونه محرضاً بعوامل فيزيائية خارجية، لذلك يصنف وحده غالباً على نحوٍ منفصل عن باقي أنماط الشرى المحرض.

يُصنف الشرى الفيزيائي على أساس العامل المحرض لظهور الانتبارات والوذمة الوعائية أو التأق [63].

يُعدُّ الشرى المحرض هو الأشد تأثيراً على نوعية الحياة من كل أنماط الشرى، ولا سيما شرى الضغط المتأخر والشرى الكولينرجي [64] .

تظهر الانتبارات عند مرضى الشرى الفيزيائي خلال دقائق من التعرض لمحرض، وغالباً تتراجع خلال ساعة مثل النمط العاجل من كتوبية الجلد، وشرى البرد، بعض أنماط الشرى الفيزيائي مثل شرى الضغط المتأخر و كتوبية الجلد المتأخرة فإنها تتطور بعد ساعات عدة من التعرض لمحرض وتستمر لمدة 24 ساعة أو أكثر.

تتوضع الانتبارات غالباً بمكان التحريض، لكن في بعض الحالات يجب أن يقوم المحرض الفيزيائي بتأثير جهازي (رفع حرارة الجسم أو خفضها) لإحداث شرى ارتكاسي، حيث أن رفع حرارة الجسم تؤدي إلى إحداث شرى كولينرجي، كما قد يحرض انخفاض حرارة الجسم شرى ارتكاسياً للبرد، وهنا يظهر عدد من الانتبارات الصغيرة المنتشرة في أنحاء الجسم.

تُشاهد الوذمة الوعائية في جميع أنماط الشرى الفيزيائي ما عدا كتوبية الجلد العرضية، وتظهر الوذمة الوعائية الاهتزازية على شكل تورمات تحت الجلد دون انتبارات.

و قد نشاهد عدداً من أشكال الشرى الفيزيائي مترافقة عند المريض نفسه، ومن المترافقات الشائعة:

- كتوبية الجلد العرضية مع الشرى الكولينرجي.
- شرى البرد مع الشرى الكولينرجي.
- شرى الضغط المتأخر مع كتوبية الجلد المتأخرة.
- شرى الضغط المتأخر مع الشرى الكولينرجي.

تصنيف الشرى المحرض:
1- شرى محرض بسبب ميكانيكي: ❖ كتوبية الجلد: - مباشرة (بسيطة أو عرضية). - متأخرة. ❖ شرى الضغط المتأخر. ❖ الوذمة الوعائية الاهتزازية: - وراثية. - مكتسبة.
2- شرى محرض بتغيرات درجة الحرارة: a. حرارة(شرى تماس حراري). b. برودة (شرى تماس بالبرد): - بدئي. - ثانوي.
3- شرى محرض بالتعرق والتوتر: a. شرى كولينرجي. b. شرى أدريناجي. c. شرى محرض بالتمارين: - شرى تماس بالحرارة. - شرى تماس بالبرودة. - تأق محرض بالتمارين. - تأق محرض بالتمارين والغذاء.
4- شرى التماس.

الجدول رقم (2) يوضح تصنيف الشرى المحرض[7].

أنماط الشرى الفيزيائي:

A .كتوبية الجلد Dermographism:

◆ كتوبية الجلد العاجلة Immediate dermographism: تقسم إلى بسيطة وعرضية.

_ كتوبية الجلد البسيطة Simple immediate dermographism: تحدث بنسبة 5 % استجابةً لحدوث رض فيزيائي على الجلد.

_ كتوبية الجلد العرضية Symptomatic immediate dermographism: [65]

أكثر أنماط الشرى الفيزيائي شيوعاً، تظهرعلى شكل انتبارات في مكان حدوث المحرض الفيزيائي الناجم عن احتكاك أو خدش، تحدث غالباً عند اليافعين وتظهر على شكل حكة قبل ظهور الانتبارات وتكون أعراضها أسوء مساءً وخاصةً في منطقة الأرداف.

تزول الأعراض عادةً خلال ساعة، وتتحسن الأعراض عموماً خلال سنوات معدودة.

كتوبية الجلد العرضية قد تتلو الإصابة بالجرب أو الحساسية على البنسلين.

ليس هناك ارتباط بين الكتوبية و التهاب الجلد التأتبي أو الحساسية على الأطعمة، أو أي من الأمراض الجهازية أو المناعية.

هناك أنماط أخرى نادرة من كتوبية الجلد، مثل:كتوبية الجلد الآجلة (تظهر عادةً بعد 30 دقيقة من التعرض لمحفز فيزيائي)، وكتوبية الجلد الحمراء، والكتوبية الكولينرجية، وكتوبية الجلد الموضعة، وعلامة داريه

(كتوبية جلد موضعة ناجمة عن حك الآفات الجلدية وتظهر في أدواء البدينات).

B .شرى الضغط المتأخر Delayed pressure urticaria:[66]

تكمن أهمية شرى الضغط المتأخر من أنه يؤثر تأثيراً كبيراً في حياة المرضى وكونه صعب العلاج، يظهر على شكل حمامى وتورم عميق حاك ومؤلم في الجلد في مكان التعرض للضغط، وذلك بعد مدة زمنية تتراوح من 30 دقيقة - 12 ساعة، تستمر الأعراض لعدة أيام، وهذا ما يميزه عن الشرى العفوي.

إن أكثر أماكن ظهوره هي: منطقة الخصر بعد ارتداء ملابس ضيقة، والقدمين بعد ارتداء حذاء ضيق

والمناطق التناسلية وذلك بعد الجماع، واليدان.

قد يترافق مع أعراض عامة، وألم وتورم في المفاصل عند تعرض المفصل للضغط وقد يؤدي ذلك إلى تشخيص الحالة على نحوٍ خاطئ على أنها التهاب مفاصل.

C.الوذمة الوعائية الاهتزازية Vibratory angioedema :

نمط نادر من الشرى الذي يحرض فيه الاهتزاز تورم وحمامى موضعة بعد بضع دقائق من التعرض للاهتزاز، وتستمر لمدة 30 دقيقة، تتحرض بالركض، والفرك القوي بالمنشفة، واستعمال آلات تولد الاهتزاز مثل آلة جز العشب والدراجات النارية [67].

قد تكون الوذمة الوعائية الاهتزازية عائلية أو مكتسبة، النمط المكتسب [68] عادةً تكون أعراضها خفيفة وقد تترافق مع أنماط أخرى من الشرى الفيزيائي، مثل شرى الضغط المتأخر أو كتوبية الجلد العرضية.

النمط العائلي يورث بوراثة جسدية سائدة، وتكون أعراضه أشد : حمامى معممة، وصداع [67] .

D.الشرى المحرض بتغيرات درجات الحرارة Temperature-dependent urticaria:

1.شرى الحرارة Heat exposure: نمط نادر من الشرى المحرض [69]، يظهر على شكل حكة وانتبارات بعد التعرض لحرارة 38_44 درجة مئوية، وتستمر الأعراض لمدة ساعة [70].

علاجه يكون بمضادات الهيستامين أو بالتعرض المتكرر للحرارة لزيادة التحمل [71].

2. شرى البرد Cold contact urticaria:[72]

مجموعة من العوامل تؤدي إلى حدوث انتبارات وذلك عند التدفئة بعد التعرض للبرد وله أنماط عدة:

◆ شرى البرد النمط البدئي : وهو أكثرها شيوعاً حيث يشكل 95 % من الحالات، قد يتلو لدغ الحشرات أو إنتان تنفسي علوي، إلا أنه يبقى في معظم الحالات مجهول السبب.

يحدث في أي عمر لكنه يشيع عند اليافعين.

يظهر على شكل حكة، وألم، وانتبارات بعد بضع دقائق من تدفئة المنطقة المعرضة للبرد، قد تحدث أعراض عامة مثل: ألم في الرأس، وغياب الوعي، وذلك في حال تعرض منطقة واسعة للبرد لذلك يجب تجنب الاستحمام بماء بارد لتجنب خطر حدوث التأق.

◆ شرى البرد النمط الثانوي: يظهر على شكل انتبارات بشكل مشابه لشرى البرد البدئي، قد يترافق مع وجود البروتينات القرية أو الغلوبولينات القرية داخل الدم، وقد يترافق مع التهاب الكبد B, C والأدواء اللمفاوية التكاثرية.

◆ شرى البرد الارتكاسي : يؤدي تبريد الجسم بالكامل إلى حدوث انتبارات معممة، قد يعاني المرضى من ردِّ فعل مهدد للحياة، وذلك عند الغوص في ماء بارد، اختبار مكعب الثلج يكون سلبياً لكن تعريض المريض لدرجة حرارة 4 درجة مئوية يؤدي إلى حدوث الأعراض، يجب توخي الحذر بسبب احتمال حدوث تأق.

◆ شرى البرد العائلي: هو اضطراب نادر، وراثي جسدي سائد، يُعرف أيضاً باسم متلازمة البرد العائلية المحرضة ذاتياً familial cold autoinflammatory syndrome (FCAS) المرضى الذين يعانون من FCAS1 لديهم طفرات في NLRP3 الذي يشفر البروتين cryopyrin ، ويطورون انتبارات شروية محرضة بالبرد.

FCAS2 و FCAS3 هي نتيجة طفرات في NLRP12 و PLCG2 على التوالي، هذا الأخير يقوم بتشفير phospholipase.

E.الشرى الناجم عن التوتر والتعرق Urticaria due to sweating or stress:

◆الشرى الكولينرجي Cholinergic urticaria:

يظهر الشرى الكولينرجي على شكل انتبارات حاكة عابرة بحجم 2 _ 3 مل محاطة بهالة حمامية، تختفي الانتبارات عادةً بعد عدة دقائق إلى ساعتين، أكثر ما تظهر في القسم العلوي من الجذع، تظهر خلال 15 دقيقة من التعرض لمحرض يسبب التعرق، كالجهد الفيزيائي، أو الحمامات الساخنة، أو التوتر العاطفي، وشرب الكحول، والانتقال المفاجئ من جو بارد إلى جو دافئ.

قد تترافق بعض الحالات مع أعراض جهازية مثل التعب، والغياب عن الوعي، وضيق التنفس [73].

يحدث بشكل أشيع عند البالغين وتزداد الحالة سوءاً في فصل الشتاء [74]، هناك حالات عائلية من الشرى الكولينرجي [75]، وقد يكون مترافقاً مع التهاب الجلد التأتبي.

يُشخص باختبار التحريض، حيث تظهر انتبارات حاكة على أرضية حمامية عند تعريض المريض لحرارة مرتفعة مثل الاستحمام بدرجة حرارة C°42 لمدة 15 دقيقة [76].

أنماط أخرى من الشرى المحرض :

◆ **الشرى الشمسي Solar urticaria:** يظهر على شكل انتبارات تظهر بعد عدة دقائق من التعرض للضوء المرئي، تزول عادة خلال ساعتين [77] [78] وهذا ما يميزه عن الاندفاع الضيائي عديد الأشكال، الذي تظهر فيه الآفات خلال عدة ساعات وتستمر لعدة أيام .

آلية حدوث الشرى الشمسي متواسطة بال IgE وقد يحدث بشكل ثانوي للبورفيريا [79].

◆ **شرى الماء Aquagenic urticaria:** تظهر انتبارات متعددة عند التعرض للماء مهما كانت درجة حرارته[80]، يختلف عن الحكة المسببة بالماء، حيث أن الماء يسبب حدوث حكة دون انتبارات [81].

◆ **شرى التماس Contact urticaria:** [82]

يظهر على شكل انتبارات شروية على الجلد أو المخاطيات في مكان التعرض، قد تترافق مع حس حرقة ووخز دخول العامل المسبب عن طريق الجلد أو المخاطيات قد يؤدي لحدوث شرى حاد أو صدمة تأقية.

وله نمطان أرجي، ولا أرجي وذلك اعتماداً على وجود تفاعل أرجي معتمد على ال IgE أو غير معتمد علىIgE .

_شرى التماس الأرجي : أكثر ما يُشاهد عند الأطفال المصابين بالتهاب الجلد التأتبي حيث يتطور لديهم أرج لمكونات بيئية مثل العشب، والطعام، والحيوانات.

_ شرى التماس اللاأرجي : يحدث بتواسط من البروستاغلاندينات PGD2 ، والتعرض للمؤرج يؤثر مباشرةً في الأوعية الدموية، مثل القطرات العينية الحاوية على حمض sorbic acid و benzoic acid، الطعام أو مساحيق التجميل.

10_ الموجودات النسيجية :

تختلف التبدلات النسيجية تبعاً لعمر الآفة والسبب المحرض لها، ولكنها عموماً غير نوعية حيث تظهر على شكل وذمة بالأدمة العلوية و وجود رشاحة حول وعائية من اللمفاويات، والحمضات، والأسسات،والعدلات[83].

آفات الشرى المزمن قد تُظهر تبدلات حاجزية مع رشاحة لمفاويات، وقلة العدلات، وقد تظهر تبدلات مشابهة لالتهاب الأوعية الكاسر للبيض[84].

مصطلح neutrophilic urticarial يستخدم عندما تكون الرشاحة تتألف بشكل أساسي من العدلات، وهذا النمط لا يختلف سريرياً عن مظاهر الشرى المختلفة [85].

تُجرى الخزعة بحال استمرار الانتبارات لأكثر من 24 ساعة لنفي التهاب الأوعية الشروي أو شرى الضغط المتأخر[86].

11_ التشخيص التفريقي:

يتضمن التشخيص التفريقي الحالات الجلدية التي تتظاهر بمركب شروي ومنها : لدغ الحشرات، والمرحلة قبل الفقاعية من الفقاعاني الفقاعي، والتهاب الجلد التماسي الحاد في الأجفان، والاندفاعات الدوائية الشروية والشرى الصباغي والحمامى عديدة الأشكال.

نادراً ما يشكل الشرى مشكلة بالتشخيص حيث إن الانتبارات مميزة بطبيعتها العابرة والبشرة السليمة المحددة لها، لكن يجب الانتباه إلى المتلازمات التي تظهر فيها الانتبارات الشروية مع تظاهرات أخرى أهمها :

متلازمة Muckle–Wells : تتظاهر بانتبارات ناكسة، حرارة، صمم حسي عصبي، التهاب مفاصل [87].

متلازمة Schnitzler : تتظاهر بانتبارات مؤلمة غير حاكة، اعتلال غاما غلوبولين وحيد النسيلة IgM مع مظاهر أخرى مثل آلام عضلية ومفصلية، وضخامة كبد وطحال، وضخامة عقد لمفية، وارتفاع سرعة التثفل[88].

12_ تصنيف الشدة:

يمكن قياس شدة الشرى التلقائي وفق مقياس نشاط الشرى urticarial activity score، وهو مؤلف من 42 نقطة، حيث يقيم الحكة والانتبارات على مدى عدة أسابيع [89].

وُضِع مقياس لنوعية الحياة عند مرضى الشرى المزمن.

13_المضاعفات :

لا يوجد مضاعفات طويلة الأمد للشرى المزمن، لكنه قد يستمر لعقود.

المشكلة الأساسية هي حدوث وذمة وعائية في البلعوم، لكن لحسن الحظ لم يُبَلغ عن حدوث حالات اختناق في حالات الشرى التلقائي المزمن [51].

14_ مدة و سير المرض :

قد تدوم الهجمات الحادة لعدة ساعات أو أيام، ويمكن أن تكون شديدة جداً، وليس هناك أي طريقة للتنبؤ بالهجمات البدئية.

عندما لا يتم تشخيص الحالات المزمنة فقد تستمر لعدة أسابيع أو أشهر أو حتى لسنوات، كما قد تكون على شكل هجمات متقطعة تستمر لعقود، والهجمات تكون أشد عند البدء، ثم تخف تدريجياً مع الوقت.

قد تظهر آفات جديدة يومياً، أو على فترات زمنية غير منتظمة، ويمكن أن يحدث تفاقم دوري مسبب بإنتان أو باستخدام الأدوية المضادة للالتهاب اللاستيروئيدية، معظم المرضى الذين يعانون من انتبارات فقط يحصل لديهم تحسن خلال 6 أشهر، لكن 50% منهم يكون لديهم وذمة وعائية دون انتبارات، وقد تستمر لأكثر من 10 سنوات [90].

توصلت الدراسات حول الشرى المزمن عند الأطفال إلى أن مدة المرض لديهم قد تكون أطول، حيث إن30 % من المرضى احتاجوا للعلاج بعد 5 سنوات من بدء المرض [91].

15_ التشخيص :

القصة المرضية المفصلة أساسية في كل مريض ويجب أن تشمل مدة المرض، وتواتر الهجمات، ومدة بقاء الآفات، والأمراض المرافقة، والعلاجات السابقة، القصة الشخصية والعائلية، النشاطات المهنية والترفيهية.

إن معرفة القصة المرضية المفصّلة، مع تعداد دم كامل، وسرعة التثفل تحقق جودة عالية بالتشخيص [92].

يجب إجراء فحص سريري كامل بحثاً عن وجود انتبارات، تكدم، تزرق شبكي، أو أي علامات جهازية لكن غالباً تغيب الأعراض الجهازية بالشرى.

الاستقصاءات يجب أن تكون موجهة وفق الدلائل المشاهدة بالفحص السريري وقد تتضمن فحص دم كامل خزعة جلدية (تؤخذ من المرضى الذين تستمر آفاتهم أكثر من 24 ساعة).

تجرى اختبارات التحمل للشرى الفيزيائي، والمضافات الغذائية، والأدوية، كما تجرى بشكل غير شائع اختبارات جلدية للأرجية وقياس الأضداد المناعية المحررة للهيستامين [93].

- تشخيص الشرى الحاد:

يمكن تأكيد تشخيص الشرى الحاد الناتج عن ارتكاسات متواسطة بال IgE باختبار الوخز الجلدي Skin prick test وقياس أضداد ال IgE النوعية، ويجب تفسير نتائج كلا الفحصين وفق السياق السريري.

- تشخيص الشرى المزمن :

لا يوجد فحص روتيني مطلوب لدى أغلب مرضى الشرى المزمن الذين لديهم أعراض معتدلة ومضبوطة بالعلاج بمضادات الهيستامين.

تُجري فحوص للمرضى الذين لديهم مرض شديد مثل تعداد دم كامل مع الصيغة على سبيل المثال قد يدل ارتفاع الحمضات على وجود طفيليات في الأمعاء، ويدل ارتفاع سرعة التثفل على وجود التهاب أوعية شروي، حيث تكون سرعة التثفل عادةً طبيعية في الشرى التلقائي المزمن.

يجب أن يؤخذ بعين الاعتبار إجراء اختبار لأضداد الدرق المناعية مع وظائف الدرق بحال وجود دلائل سريرية على إصابة في الغدة الدرقية، يمكن أن تُجرى تحاليل للتحري عن الطفيليات في الأمعاء في حال كان الفحص السريري موجهاً.

مع أن الشرى المناعي الذاتي في ازدياد (يطلق على المرضى الذين لديهم أضداد مناعية ذاتية وظيفية في المصل)، إلا أن هناك خلاف حول اعتباره تشخيصاً مؤكداً بسبب نقص وجود التحاليل السريعة وذات المصداقية المؤكدة له.

- اختبار حقن الجلد بالمصل الذاتي autologous serum skin test [ASST]: يمكن إثبات وجود ارتكاس مناعي على شكل انتبارات وتوهج موضع استجابةً لحقن المصل الذاتي ضمن الأدمة، ويوفر ذلك دليلاً على وجود أضداد مناعية ذاتية وظيفية لكنه غير نوعي [94].

ينفي الاختبار السلبي وجود الأضداد المناعية الذاتية وبذلك يعطينا دلائل مهمة [95].

- المقايسة المناعية Immunoassays:

لا يدل قياس أضداد anti-FcεRI، وأضداد anti-IgE بالضرورة على كمية الهيستامين المتحررة من الخلايا البدينة والأسسات، حيث تم تحديد أضداد وظيفية وغير وظيفية بوساطة Western blot و ELISA [7].

- لتشخيص الشرى الفيزيائي وُضعت مجموعة من المعايير العالمية: [63]

كتوبية الجلد العرضية يمكن تشخيصها من خلال رض جلد الظهر بالحافة المدورة للملعقة الخشبية.

شرى الضغط المتأخر يُشخّص بوضع قضيب معدني قطره 1.5 سم و وزنه 2.5 كغ على الفخذ أو الظهر لمدة 20 دقيقة مما يؤدي إلى ظهور انتبار بعد 30 دقيقة أو 8 ساعات (غالباً 6 ساعات).

اختبار التحريض Provocation tests يستخدم لتشخيص الشرى الكولينرجي وذلك بالقيام بتمارين مؤدية للتعرق ضمن بيئة ذات حرارة مرتفعة، أو غمر الجسم بحمّام ساخن بدرجة حرارة 42°C لمدة 10 دقائق.

شرى البرد يُشخّص بتطبيق مكعب ثلج لمدة 5 دقائق، يؤدي ذلك إلى حدوث انتبارات مكان التطبيق .

شرى الشمس يُشخّص من خلال Phototesting ، حيث يطور المريض انتبارات بعد عدة دقائق من التعرض للضوء الطبيعي أو الصنعي.

شرى الماء يُشخّص بتطور انتبارات بعد الاستحمام بماء درجة حرارته طبيعية.

في حال استمرار الآفات لأكثر من 24 ساعة يجب إجراء خزعة لنفي التهاب الأوعية الشروي ونفي مظاهر التهاب الأوعية الكاسر للبيض، يجب أن تؤخذ الخزعة من آفة حديثة (12 _24) ساعة.

16_ العلاج:

يجب أن يتم إرشاد المرضى إلى المسببات الشائعة، والعلاجات، وإنذار المرض، والابتعاد عن العوامل المفاقمة بما فيها مضادات الالتهاب اللاستيروئيدية، قد تكون هذه الإجراءات كافية عند بعضهم، لكن يحتاج أغلب المرضى لتداخل إضافي بما فيها استخدام الأدوية الجهازية.

هذه العلاجات يمكن تقسيمها إلى علاجات الخط الأول، والثاني، والثالث.

الخط الأول : مضادات الهيستامين الجيل الأول والثاني.

الخط الثاني: يتضمن الستيروئيدات الجهازية، الأدرينالين، Doxepin، Montelukast، Sulfasalazine الكولشيسين، الدابسون.

الخط الثالث: يتضمن فصادة البلازما، IVIg، السيكلوسبورين، السيكلوفوسفاميد، تاكروليموس، ميكوفينولات الموفيتيل.

16_1_ الخط الأول :

مضادات الهيستامين H1 :

هي حجر الأساس في علاج مرضى الشرى لكن لا تحدث استجابة عند جميع المرضى، فقط 40 % من المرضى سيحدث لديهم شفاء تام بالجرعة المسموحة.

تُقلل مضادات الهيستامين الحكة والانتبارات على أنها قد لا تسبب شفاءً كاملاً.

يجب أن تؤخذ مضادات الهيستامين بجرعة يومية ويعتمد التواتر على عمرها النصفي، أي يجب ألا تؤخذ فقط عندما يشعر المريض بالأعراض وإنما بانتظام يومياً.

كقاعدة عامة مضادات الهيستامين آمنة ولديها القليل من التأثيرات الجانبية وتقسم إلى جيلين :الجيل الأول (تقليدي) والجيل الثاني (غير مركن أو مركن بحده الأدنى) بالإضافة لمشتقاتها و معاكسات H2.

هناك توصيات مهمة ضد استعمال مضادات الهيستامين H1 المركنة كعلاج وحيد في مرضى الشرى المزمن [93].

- **مضادات الهيستامين الجيل الأول :**

هذا الجيل مركن وله تأثيرات جانبية مضادة للكولين لكن يمكن تناوله ليلاً ومشاركته مع مضاد هيستامين غير مركن نهاراً خاصة إذا كان المريض يعاني من مشكلات بالنوم بسبب الشرى.

Cyproheptadine له تأثير مضاد للسيروتونين ويتداخل بعمل الوطاء [96].

قد تؤثر أدوية هذا الجيل في أداء المهام في اليوم التالي، مثل قيادة المركبات، والعمل بالآلات أو يقلل القدرة على التركيز في العمل أو المدرسة [97].

- **مضادات الهيستامين الجيل الثاني :**

هذا الجيل تحمّله جيد من قبل المريض، وأغلب مرضى الشرى يحتاجون إلى جرعة فموية واحدة فقط يومياً. يمكن زيادة الجرعة لحد أربع أضعاف في حالات الشرى المعند على العلاج [93].

Fexofinadine :هو المستقلب الفعال من terfenadine ويستخدم بجرعة 180 ملغ يومياً لعلاج الشرى، لا يبدو أنه يملك إمكانية إحداث لانظميات بطيئة مثل terfenadine.

Desloratidine (مستقلب فعال لل loratadine) و ال levocetirizine (مستقلب فعال ل cetirizine) وغالباً لا تبدي أفضلية على المركبات الأساسية المشتقة منها بالجرعات المتماثلة.

التداخلات الدوائية غير شائعة، لكن تُعد مشاركة mizolastine مع erythromycin و ketoconazole مضاد استطباب خوفاً من حدوث لانظميات قلبية، كما يوصى بالحذر عند إعطاء مثبطات أو ركائز السيتوكروم P450 الكبدي بما فيها cimetidine و cyclosporine التي من الممكن أن تستعمل في حالات الشرى ضمن ظروف خاصة.

- **إضافة مضادات الهيستامين H2 مع مضادات الهيستامين H1 التقليدية:**

قد يكون ذلك مفيداً عند بعض مرضى الشرى المزمن، لكن الدليل ضعيف على فائدة المشاركة بين مضادات الهيستامين H2 و H1، ولا توصي المراجع كلها بهذه المشاركة، ليس لمضادات الهيستامين H2 أي تأثير في الحكة المحرضة بالهيستامين، ولا يمكن استخدامها كعلاج وحيد، Ranitidine مفضل على ال cimetidine لأنه لا يتداخل مع الاستقلاب الكبدي لأدوية أخرى ولا يرتبط مع مستقبلات الأندروجين [7].

- **مضادات الهيستامين في الحمل:**

لا يمكن اعتبار أي مضاد هيستامينH1 آمن خلال الحمل، لكن التوصيات الحديثة تقترح Loratadin وcetirizine (تصنيفها الحملي B)، وهي أدوية مفضلة بالحمل ولا سيما بالثلث الثاني والثالث من الحمل [98].

كما يمكن استعمال chlorpheniramine بسبب تاريخ استعماله الطويل لكن يجب الابتعاد عنه عند اقتراب المخاض، وخلال الإرضاع بسبب تأثيره المركن على الطفل [99].

- **آلية تأثير مضادات الهيستامين:**

هي شادات عكسية لمستقبلات الهيستامين H1 حيث ترتبط معها وتثبتها وتنقلها إلى حالة غير فعالة [100].

تسبب مضادات الهيستامين تنظيماً أدنى للحدثية الالتهابية إما مباشرةً عن طريق حصر مستقبلات الهيستامين أو بشكل غير مباشر عن طريق العامل النووي Nuclear factor kappa الذي ينقص تقديم المستضد والتعبير عن السيتوكينات قبل الالتهابية وجزيئات الالتصاق والجذب الكيماوي إضافة لتأثيرها على قنوات الكالسيوم الشاردية [101].

- **التصنيف:** [102]

موضح بالجدول رقم (3)

تقسم مضادات الهيستامين إلى زمر حسب تركيبها الكيميائي، لكن التصنيف الأكثر استخداماً هو التصنيف الوظيفي، حيث تُقسم إلى مركبات الجيل الأول (مضادات الهيستامين القديمة) ومركبات الجيل الثاني (مضادات الهيستامين الحديثة).

الجيل الأول	الجيل الثاني
محبة للدسم lipophillic	كارهة للدسم lipophobic
أكثر عبوراً للحاجز الدموي الدماغي	أقل عبوراً للحاجز الدموي الدماغي
أكثر تركيناً	أقل تركيناً
تداخلاتها الدوائية كثيرة	تداخلاتها الدوائية قليلة
أقل انتقائية لمستقبلات الهيستامين	أكثر انتقائية
نحتاج لإعطائها عدة مرات يومياً	يمكن إعطاؤها مرة واحدة يومياً
تأثيرات جانبية أكثر	تأثيرات جانبية أقل

الجدول رقم (3): التصنيف و المقارنة بين مضادات الهيستامين الجيل الأول و الثاني[7].

- الخصائص الديناميكية والحرائك الدوائية:

بعد تناول مضادات الهيستامين H1 تبلغ ذروة التركيز البلازمي خلال 1_2 ساعة، وتتراوح أعمارها النصفية من 6 ل 27 ساعة [96].

مركبات الجيل الأول استقلابها كبدي، تُطرح عن طريق الكلية، وبعض مركبات الجيل الثاني لا يُستقلب حيث يُطرح دون تغيير في البول (Levocetrizine, Cetirizine) [103] أو البراز (fexofenadine) [104] .

تتحدد كفاءة مضادات الهيستامين من خلال ألفتها لمستقبلات الهيستامين، ويملك Desloratadine الألفة الأكبر يليه Levocetrizine و Fexofinadine لكن نظراً إلى أن الأُلفة للمستقبلات تتأثر بالعديد من العوامل

الفيزيولوجية والمرضية مثل درجة الحموضة والحرارة و وجود حالة التهابية [105] ، فإن التقييم الأفضل للكفاءة أصبح يتم من خلال حساب قيمة RO أي إشغال المستقبلات Receptor Occupancy [106].

أظهرت بعض التجارب السريرية تفوق Levocetrizine على Desloratadine على نحو مهم في علاج الشرى المزمن مجهول السبب [107] [108].

Levocetrizine رغم عمره النصفي القصير إلا أنه يملك فترة تأثير طويلة، حيث تستمر تأثيراته 24 ساعة تقريباً، نتيجة ارتباطه القوي وطويل الأمد مع مستقبلات الهيستامين [109].

تُمتص معظم مضادات الهيستامين سريعاً بعد الإعطاء الفموي باستثناء Fexofinadine الذي يتأثر بالبروتينات الناقلة [110].

◆التأثيرات الجانبية:

A.السميّة القلبية:

لا تسبب مركبات الجيل الثاني (loratadine, fexofenadine, mizolastine, ebastine, azelastine, cetirizine, desloratadine, levocetirizin) تأثيرات قلبية مهمة [111] [112] ما عدا Terfinadine Astemazole فهي تسبب لانظميات بطينية ومتلازمة انقلاب الذروة [113] .

بعض مركبات الجيل الأول لم تعد تستخدم أيضاً بسبب تأثيراتها القلبية السامة منها promethazine [114] brompheniramine [115].

Diphenhydramine له تأثيرات قلبية تتمثل بتطاول QT [116].

B.التركين:

الجيل الثاني أقل تركيناً من الجيل الأول لكن احتمال التركين يبقى موجوداً ولاسيما في الجرعات العالية[117]

Fexofinadine ليس له تأثير مركن حتى بجرعات أعلى 360 مغ [118]، أما Cetrizine فهو يعبر الحاجز الدموي الدماغي، وقد يؤدي إلى تأثير مركن [119].

Levocitrizine بالجرعات المعيارية أقل تركيناً من Cetrizine [120].

◆التداخلات الدوائية لمضادات الهيستامين:

يجب تجنب تناول مضادات الاكتئاب مع مضادات الهيستامين بسبب احتمال زيادة التأثير المركن.

تناول مضادات الحموضة تنقص من امتصاص fexofenadine.

تناول مضادات الهيستامين مع الأدوية المثبطة لأنزيم CYP3A4 يؤدي إلى زيادة التراكيز المصلية لبعض مضادات الهيستامين التي تستقلب عن طريق الكبد مما يؤدي إلى زيادة تأثيراتها الجانبية.

16_2_ الخط الثاني للعلاج:

يمكن أن يؤخذ بعين الاعتبار عندما لا يستجيب الشرى بشكل جيد على مضادات الهيستامين.

يجب أن يتم اختبار العلاج اعتماداً على الموجودات السريرية الموجهة، التقييم السريري الكامل، وخبرة الطبيب.

عادةً لا يحتاج الأطفال لعلاجات الخط الثاني ما عدا استخدام ال prednisolone أحياناً للنوبات الشديدة من الشرى المزمن.

يجب استعمال أدوية الخط الثاني بحذر عند الحوامل وفقط بعد الموازنة بين الفوائد والأضرار.

تتضمن علاجات الخط الثاني :

16_2_1_ العلاج الدوائي:

● Prednisolone و Prednisone :

فعال في كل مظاهر الشرى المزمن تقريباً، لكن غالباً نحتاج لاستخدامه بجرعات عالية نسبياً 30 - 50 ملغ يومياً، لتحقيق استجابة بدئية وسيطرة على المرض الشديد، ويجب أخذه بعين الاعتبار بشكل أساسي بالتدبير قصير الأمد لنوبات الشرى الشديدة والوذمة الوعائية الخطيرة التي تصيب الحنجرة حيث يُعد دواءً منقذاً، غالباً تكون الجرعة الوحيدة أو الجرعة اليومية لعدة أيام كافية لإعادة السيطرة الكاملة على المرض مع جرعة كاملة من مضادات الهيستامين.

يجب تجنب العلاج المنتظم والمستمر بالستيروئيدات الجهازية بسبب استمرار الشرى المزمن لمدة طويلة نسبياً والعلاج المنتظم بالستيروئيدات الجهازية لا يغير من هذه المدة وبسبب التأثيرات الجانبية منها :

(ارتفاع الضغط، زيادة الوزن، عدم تحمل السكر، تخلخل العظام) أيضاً النكس بعد إيقاف العلاج يُعد من المشكلات الشائعة [121].

● الأدرينالين:

يُعطى بشكل حقن تحت الجلد أو في العضل، وهو الخيار المفضل بالصدمة التأقية أو الارتكاسات التأقية الشديدة سواءً كان بسبب أرجية، أو أرجية كاذبة، أو شرى فيزيائي، قد يكون الأدرينالين (Epinephrine) ضرورياً بالوذمة الوعائية بالحنجرة في الشرى الحاد الشديد والوذمة الوعائية مجهولة السبب، لكن نادراً ما نحتاجه في حالة الشرى المزمن، وهو غير فعال بالوذمة العرقية العائلية HAE .

من تأثيراته الجانبية : الصداع، وتسرع القلب، والقلق.

يجب استخدامه بحذر عند مرضى ارتفاع التوتر الشرياني، وأمراض القلب الإقفارية، والأمراض الوعائية الدماغية، والداء السكري، كما يجب تجنب مشاركته مع مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة وحاصرات بيتا [122].

- Doxepin:

هو مضاد اكتئاب ثلاثي الحلقة له خصائص قوية جداً كمضاد هيستامين يُعطى مساءً بجرعة 10 _30 ملغ يومياً، له خصائص مركنة ومضادة للكولين وللأندروجين، وقد يكون مفيداً جداً ولاسيما عند استعماله مساءً عند البالغين المصابين بالشرى المزمن [123].

من تأثيراته الجانبية : جفاف الفم، دوار، وإمساك، وتسرع القلب وتطاول الموجة QT [124]، وهبوط ضغط انتصابي [125].

يجب عدم إعطائه للمرضعات بسبب تأثيره المركن [126].

- Montelukast:

قد تفيد معاكسات مستقبلات اللوكوترين في حالات الشرى المزمن المحرض بالأسبرين ASPIRINE، وذلك نظراً لدور اللوكوترين بالآلية الإمراضية [127].

- Sulfasalazine:

قد يفيد Sulfasalazine عندما تسيطر أعراض شرى الضغط المتأخر.

يجب تجنب هذا الدواء عند المرضى المتحسسين للأسبرين ومرضى عوز (G6PD) [128].

يجب مراقبة تعداد الدم الكامل وخمائر الكبد شهرياً لمدة 3 أشهر ثم بانتظام خلال العلاج، وقد يسبب الدواء متلازمة ستيفن جونسون، والمتلازمة الكلائية، وقلة عدد النطاف [128].

● الستيروئيدات البانية : مثل Danazol قد تكون مفيدة بحالات الشرى الكولينرجي الشديدة، لكن استخدامه محدود بسبب تأثيراته الجانبية : التذكير والسمية الكبدية [129].

● الكولشيسين Colchicine :

يمكن استعماله في الشرى عندما تسيطر العدلات على الخزعة النسيجية، وكذلك في التهاب الأوعية الشروي. من تأثيراته الجانبية : الغثيان، والإقياء، والألم البطني، واعتلال أعصاب محيطية، واعتلال عضلات، تثبيط نقي العظام (بشكل نادر و فقط عند المعالجة الطويلة) [130].

● الدابسون:

يمكن استخدامه خاصةً عند مرضى شرى الضغط المتأخر [131] ، وأظهرت الدراسات فعاليته في علاج الشرى التلقائي المزمن والشرى المزمن المعند على مضادات الهيستامين بجرعة يومية 50 _ 100 ملغ [132] [133].

فعالية الدابسون في علاج الشرى المزمن تعود إلى خواصه المضادة للالتهاب والمعدلة للمناعة، يعمل الدابسون على تثبيط البروستاغلاندينات واللوكوترينات مما يؤثر في جزيئات التصاق العدلات [134] وإطلاق محتوى ليزوزوم العدلات مثل الميلوبيروكسيداز myeloperoxidase [135].

16_2_2_العلاج الغير دوائي:

استبعاد المضافات الغذائية والسالسيلات الطبيعية من النظام الغذائي قد يكون مفيداً عند المرضى المتعاونين أظهرت إحدى الدراسات استجابة أقل من 20% من المرضى للحمية الفقيرة بالمؤرجات الكاذبة، والاستجابة قد تعود بشكل جزئي في الشرى المزمن للشفاء العفوي وليس للحمية [136].

يجب أخذ الحمية بعين الاعتبار في مرضى الشرى التلقائي المزمن عندما تفشل مضادات الهيستامين، وعندما تكون علاجات الخط الثاني غير مناسبة.

العلاج الضوئي Narrow-band phototherapy قد يكون فعالاً عند بعض المرضى [137] ولاسيما في حال كتوبية الجلد العرضية [138].

تحريض التحمل عن طريق تكرار التعرض التدريجي للعامل الفيزيائي المحرض قد يكون مفيداً في بعض أنماط الشرى، مثل شرى البرد [139].

16_3_الخط الثالث في العلاج:

بعض مرضى الشرى الشديد لا يستجيبون لمضادات الهيستامين مما يقترح وجود آلية مناعية لديهم، وهذا ما فتح الخيار أمام استعمال العلاج المناعي في حالات الشرى المزمن المناعي منها :

- فصادة البلازما Plasmapheresis:

استعملت بنجاح عند بعض مرضى الشرى المناعي المزمن، لكن لا يُوصى بها كعلاج وحيد، نظراً لتكاليفها المرتفعة، الإمراضية العالية، والنكس الباكر [12].

◆ تسريب وريدي ل IVIg:

تُعطى بجرعة 2 غ / كغ لمدة 5 أيام، وهو مفيد بأغلب حالات الشرى المناعي الذاتي، وصلت مدة الشفاء عند بعض المرضى إلى 3 سنوات، لكن مشكلته تكمن بالتكاليف العالية، واحتمال الإمراضية المرتفع [140].

◆ السيكلوسبورين Cyclosporine:

يُعطى بجرعة 3 _4 ملغ / كغ / يومياً، حيث أدى استخدامه إلى تحسين الأعراض عند حوالي ثلثي المرضى الذين يعانون من شرى مزمن شديد [141] [142].

من أدوية الخط الثالث tacrolimus [143] ، و mycophenolate mofetil [144] ، والميتوتريكسات [145] والسيكلوفوسفاميد [146] ، قد تكون مفيدة عند مرضى الشرى المزمن المعتمدين على الستيروئيدات مع أو من دون وجود دليل على وجود أضداد وظيفية.

◆Omalizumab:

هو ضد وحيد النسيلة إنساني anti-IgE، أظهر فعالية في علاج الشرى التلقائي المزمن [147] [148] .

يُعطى بجرعة 300 ملغ /شهرياً عن طريق الحقن تحت الجلد.

مفيد في حالات الشرى المزمن غير المستجيب على مضادات الهيستامين [149]، والاستجابة لا علاقة لها بمستوى IgE بالمصل أو بالوزن على عكس الربو.

بعد 6 أشهر من العلاج عادةً يتم إيقافه مع البقاء على جرعة صيانة بمضادات الهيستامين، لكن هناك احتمال حدوث نكس مما يتطلب زمن علاج أطول.

17_ لمحة عن الدابسون :

هو أحد مركبات السلفون، تركيبته الكيميائية (4_4 diaminodiphenylsulphone)، متوفر على شكل tablet بعيار 50 و100 ملغ أو على شكل جل 5% لعلاج بعض حالات العد الشائع.

◆ الخصائص الدوائية: [150] [151]

مركب ذواب بالدسم غير ذواب بالماء، يصل إلى ذروة التركيز البلازمي بعد تناوله ب 2_ 6 ساعات، 70% منه يكون مرتبطاً مع البروتين الناقل بالبلازما.

استقلابه كبدي بأحد طريقين، إما بإضافة جذر الأستيل acetylation، أو إضافة جذر الهيدروكسيل hydroxylation.

إضافة جذر الأستيل يؤدي لتشكيل مركب غير سام وهو الدابسون أحادي الأستيل monoacetyl dapsone والدابسون ثنائي الأستيل diacetyl dapsone، أما إضافة جذر الهيدروكسيل يؤدي لتشكيل مركب سام وهو الدابسون هيدروكسل أمين dapsone hydroxylamine، يتم طرحه عن طريق البول وجزء بسيط عن طريق الصفراء، عمره النصفي 1 _2 يوم.

◆ الخصائص الديناميكية وآلية التأثير:

يؤثر الدابسون في سبيل اصطناع حمض الفوليك وبالتالي على تصنيع الحمض النووي DNA، يؤثر بشكل انتقائي على جدار خلية البكتيريا من خلال تثبيط اصطناع dihydrofolate [151] ، وهذا ما يفسر الخصائص المضادة للجراثيم antibiotic activity، لكن خصائصه المضادة للالتهاب غير مفهومة جيداً، يملك الدابسون تأثيراً مثبطاً للعدلات ومثبطاً للجذب الكيميائي وذلك بتأثيره على اصطناع الانترلوكين IL-8 وعمله [152] ويعمل على تثبيط ليزوزوم العدلات وتثبيط التصاقها [153].

◆ الحرائك الدوائية: [150]

استقلابه كبدي يتم بطريقين: الأولى عن طريق إضافة جذر الأستيل acetylation وذلك بأنزيم N-acetyl transferase، قد يختلف مستوى الأنزيم بين الأفراد لكن ذلك لا يؤثر على فعالية الدابسون أو تأثيراته الجانبية لذلك لا داعي لقياس مستوى أنزيم N-acetyl transferase قبل البدء بالعلاج .

الثانية تكون بإضافة جذر الهيدروكسيل لينتج Dapsone hydroxylamine بأنزيمات السيتوكروم P450 الاختلاف في مستوى هذه الأنزيمات بين الأفراد يؤثر على فعالية الدابسون وسميته، Dapsone hydroxylamine له تأثير مؤكسد قوي مما قد يسبب انحلال دم وتشكل الميتاهيموغلوبين بالدم عند الأشخاص الذين يعانون من نقص في أنزيم غلوكوز 6 فوسفات ديهيدروجيناز (G6PD).

أنزيم G6PD له دور في سبيل استقلاب pentose phosphate مؤدياً لاصطناع nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADPH)، الدور الأساسي ل NADPH هو إنقاص مستوى الغلوتاثيون داخل الخلوي الذي بدوره يمنع تجمع الجذور الحرة داخل الخلية وبالتالي حماية بروتينات الخلية، إن سبيل pentose phosphate هو الطريق الوحيد لإنقاص الغلوتاثيون داخل الخلوي.

عند وجود نقصان في G6PD تتجمع الجذور الحرة بما فيها Dapsone hydroxylamine ، مؤدية إلى حدوث أذية خلوية، لذلك من الضروري قياس مستوى G6PD قبل البدء بالدابسون.

◆ التأثيرات الجانبية :

1_انحلال الدم وتشكل الميتاهيموغلوبين:

حدوثها له علاقة بجرعة الدابسون، تشكل الميتاهيموغلوبين يظهر على شكل تعب، وصداع، وزرقة بالجلد والمخاطيات.

نقصان حمل الكريات الحمر للأوكسجين سواءً بسبب الميتاهيموغلوبين أو بسبب انحلال الدم يؤدي إلى تفاقم المرض القلبي أو الرئوي في حال وجوده.

تشكل الميتاهيموغلوبين بشكل متوسط أو خفيف يُعالج بالسيميتدين 400 ملغ / 3 مرات باليوم، السيميتدين يؤدي إلى ثتبيط تشكل dapsone hydroxylamine من خلال تثبيط أنزيم السيتوكروم P450 [143] ، كل من الفيتامين E و الفيتامين C أظهرت فعالية في التقليل من خطر تشكل الميتاهيموغلوبين [150].

Lipoic acid مع السيميتدين يساعد على التقليل من آثار الدابسون [155].

2_ ندرة المحببات :

تأثير نادر ومُهدد للحياة، يتظاهر على شكل حرارة والتهاب حنجرة، أكثر ما يحدث عند المرضى الأكبر من 60 سنة، يكثر حدوثه عند المرضى المعالجين بالدابسون من التهاب الجلد الحلئي أكثر من المصابين بالجذام [156].

يحدث بعد 3 أسابيع ل 3 أشهر من البدء بالدابسون، بعد 7 _14 يوماً من إيقاف الدابسون يعود مستوى العدلات إلى الطبيعي، نسبة الوفيات تبلغ 14 _33 % [150].

3_ اعتلال أعصاب محيطية:

حدوثه نادر، غالباً يحصل بعد عدة سنوات من العلاج، يصيب الأعصاب الحركية أكثر من الحسية [150]، يبدأ تدريجياً وقد يستمر 1 _ 3 سنوات بعد إيقاف الدابسون [157] [158].

يتظاهر بشكل ضعف باليدين والقدمين، وهبوط قدم، وفقدان الإحساس على شكل قفازات وجوارب واضطراب بالمشية، وضمور في عضلات اليدين [157].

4_تأثيرات عينية : [159]

تحدث التأثيرات العينية بشكل نادر، تظهر على شكل اعتلال العصب البصري، واحتشاء البقعة.

إن وجود ارتفاع بالضغط الشرياني، والسكري، وارتفاع كوليسترول الدم، واعتلال التخثر تسهم في حدوث المشكلات العينية عند العلاج بالدابسون.

5_ متلازمة فرط الحساسية على الدابسون :

يظهر عادةً بعد 3 _ 5 أسابيع من البدء بالدابسون، يتظاهر بوجود عرضين على الأقل من الأعراض الأربعة التالية: (حرارة، واعتلال عقد لمفاوية، وطفح جلدي، واعتلال وظائف الكبد) بشكل مشابه لمتلازمة DRESS [160] ، احتمال حدوثها 1.4 % ونسبة الوفيات 9.9 % [161] .

من الأعراض الأخرى : غيثان، وإقياء، وإصابة الأعضاء الداخلية مثل الكلية أو الرئتين أو البنكرياس.

وجود HLA-B*13:01 مرتبط بحدوث متلازمة فرط الحساسية عند مرضى الجذام المعالجين بالدابسون [162].

- من التأثيرات الأخرى: اضطرابات هضمية، صداع، ونعاس، وطفح جلدي، وانخفاض ألبومين الدم[150].

- مضادات الاستطباب :

وجود فرط حساسية على الدابسون، نقص في مستوى G6PD، وجود مرض قلبي أو رئوي متقدم [150].

- في الحمل و الإرضاع :

تصنيفه الحملي C، يعبر المشيمة ويفرز بحليب الثدي، قد يسبب انحلال دم أو تشكل الميتاهيموغلوبين للجنين داخل الرحم أو للرضيع في حال وجود عوز G6PD [150][163].

- التداخلات الدوائية:

يزداد التركيز المصلي للدابسون واحتمال سميته عند استعماله مع trimethoprim, Probenecid .

عند استعماله مع أحد مركبات السلفون الأخرى أو مع هيدروكسي كلوروكين قد يزيد من احتمال حدوث انحلال الدم.

ينقص مستوى الدابسون عند استعماله مع الريفامبين و paraaminobenzoic acid.

الدراسة العملية

أولاً_ خلفيات الدراسة:

◆ مبررات البحث:

يُعد الشرى المزمن من الشكايات الجلدية غير النادرة، وتبرز أهميته من خلال تأثيره في نوعية حياة المرضى نظراً لتداخله مع النوم والنشاطات اليومية، ممّا يجعله مرضاً ذا عبء اجتماعي واقتصادي.

50% من مرضى الشرى المزمن لا يستجيبون بشكل كامل على العلاج بمضادات الهيستامين.

الدابسون هو أحد مركبات السلفون أظهر فعالية في السيطرة على أعراض الشرى المزمن المعند على مضادات الهيستامين، وشرى الضغط المتأخر.

هدف البحث:

تقييم فعالية الدابسون الفموي في علاج الشرى المزمن المعند على مضادات الهيستامين.

ثانياً: المواد و الطرائق:

مكان الدراسة:

مشفى الأمراض الجلدية و الزهرية_ كلية الطب_ جامعة دمشق.

مدة الدراسة:

تمت هذه الدراسة على مدى عام 2018_2019.

تكاليف الدراسة:

يترتب على المريض تكاليف العلاج وتحليل G6PD.

تصميم الدراسة:

دراسة تجريبية مستقبلية عشوائية غير معماة وغير مضبوطة بشاهد.

عينة الدراسة:

لتحقيق أهداف الدراسة تم اختيار عينة عشوائية من المرضى المراجعين لمشفى الأمراض الجلدية والزهرية - جامعة دمشق بشكوى الشرى المزمن المعند على مضادات الهيستامين، وتم تحديد حجم العينة بحسب قانون مورغان الآتي:

$$n = \frac{Z^2 * p(1-p)}{(SE)^2}$$

حيث:

Z : القيمة الجدولية المستخرجة من جداول التوزيع الطبيعي بمستوى ثقة معين، وفي الدراسة الحالة تم تقدير مستوى الثقة 95% وهو مستوى ثقة ملائم لمثل هذه الدراسات الطبية.

P: نسبة انتشار المرض لدى المرضى المراجعين، ومن خلال الدراسات المرجعية تبين أن نسبة انتشار مرض الشرى المزمن لدى المجتمع المدروس هي 3%.

SE : أكبر خطأ يُسمح به عند تقدير نسبة حدوث الظاهرة و قُدِّرت قيمته في الدراسة الحالية 5% نظراً إلى أن مستوى الثقة في الدراسة الحالية 95%.

$$\left.\begin{array}{l} P = 0.02 \\ 1-P = 0.98 \end{array}\right\} \Rightarrow P.(1-P) = 0.0196$$

$$SE = 0.05 \quad \Rightarrow (SE)^2 = 0.0025$$

$$1-\alpha = 0.95 \Rightarrow Z = 1.96 \Rightarrow Z^2 = 3.8416$$

$$n = \frac{Z^2 * p(1-p)}{(SE)^2} = \frac{(1.96)^2 * 0.0196}{0.0025} = 30.12 = 30$$

الاعتبارات الأخلاقية:

يتم الحصول على موافقة المريض قبل العلاج (الموافقة المستنيرة) مع التأكيد على سرية البيانات.

الموافقة المستنيرة:

موافقة للمشاركة في البحث العلمي:

اسم الباحث: رند أحمد العثمان _مشفى الأمراض الجلدية والزهرية في جامعة دمشق.

اسم المشرف على البحث: أ.م.د.نضال حمادي.

الشرى المزمن: هو حدوث نوبات من الحكة والانتبارات لمدة أكثر من 6 أسابيع متتالية.

الخط الأول في العلاج: هي مضادات الهيستامين H1، ويُستطب رفع الجرعة حتى 4 أضعاف في حال عدم الاستجابة للجرعات البدئية عند استعمال الجيل الثاني من مضادات الهيستامين، الخط الثاني للعلاج يشمل الستيروئيدات الجهازية، لكن بسبب تأثيراتها الجانبية تستطب فقط في الحالات الحادة، ولمدة قصيرة فقط.

الدابسون من أدوية الخط الثاني للعلاج أظهر فعالية في علاج الشرى المزمن المعند على مضادات الهيستامين.

- التأثيرات الجانبية المحتملة للدابسون:

فقر دم انحلالي، وتشكل الميتاهيموغلوبين في الدم، وندرة المحببات، وفرط الحساسية على الدابسون، واعتلال أعصاب محيطية، واضطرابات هضمية، وتأثيرات عينية، وصداع، ونعاس، وطفح جلدي وانخفاض ألبومين الدم.

تهدف هذه الدراسة إلى إثبات فعالية الدابسون في علاج الشرى المزمن المعند على مضادات الهيستامين بجرعة 100 ملغ يومياً لمدة 6 أسابيع، وسيتم جمع المعلومات المتعلقة بالدراسة وإجراء الاختبارات الإحصائية المناسبة.

- المشاركة في البحث طوعية لا إكراه فيها.

- لن تتأثر الرعاية الصحية في حال الاعتذار عن المشاركة بالبحث أو في حال الانسحاب.

- سيتم إجراء فحص سريري مع جمع المعلومات المتعلقة باستمارة البحث و إجراء التحاليل اللازمة.

- تبقى هويتك و معلوماتك الشخصية سرية.

- عند الموافقة سنبدأ بالعلاج الجهازي و هو على نفقتك الشخصية و خلال العلاج سيتم إجراء تحليل دم في الأسبوع الأول ثم كل أسبوعين حتى نهاية الدراسة.

- لديك الحق الكامل بسحب موافقتك أو بالتوقف عن المشاركة بالبحث في أي وقت كان ولأي سبب.

للتواصل مع الطبيبة رند العثمان: موبايل 0956601687.

- موافقة الباحث:

لقد قدمت شرحاً مفصلاً للمريض المشارك .....في دراستنا حول طبيعة الدراسة، أساليبها ،النتائج السلبية. وقدمت إجابات واضحة عن جميع الأسئلة المطروحة.

اسم الباحث:..... التوقيع:.....

التاريخ:...../...../....م.

- موافقة المشترك على المشاركة بالبحث:

قرأت كافة المعلومات الواردة أعلاه وشُرِحت لي بلغة مفهومة وقد أُتيح لي أن أسأل جميع الأسئلة المتعلقة بموضوع البحث والعلاج، وتلقيت إجابات شافية، وعليه أتطوع بكامل إرادتي للمشاركة في هذا البحث الذي تجريه الطبيبة رند أحمد العثمان في مشفى الأمراض الجلدية والزهرية بجامعة دمشق وأوافق على إعطاء المعلومات المطلوبة لأغراض البحث.

اسم المشترك:..... التوقيع:..... التاريخ:...../...../.....م.

- **معايير القبول:**

- ❑ وجود انتبارات شروية وحكّة لمدة أكثر من 6 أسابيع متتالية غير مستجيبة لمضادات الهيستامين.
- ❑ مرضى كلا الجنسين وبأعمار أكبر من 18 سنة.
- ❑ موافقة المريض بعد الاطلاع على الموافقة المستنيرة.

- **معايير الاستبعاد:**

- ❑ الحمل والإرضاع.
- ❑ حساسية على الدابسون أو أحد مركبات السلفا.
- ❑ قصور كلية.
- ❑ وجود مرض قلبي أو رئوي.
- ❑ تثبيط نقوي.
- ❑ أمراض دم انحلالية.
- ❑ تناول أدوية تتداخل مع الدابسون : التداخلات الدوائية مع الدابسون قليلة، ينقص التركيز المصلي للدابسون عند تناوله مع الأدوية الآتية : (ريفامسين _ كاربامازبين _ فينتوئين _ غريزوفولفين مثبطات مضخة البروتون _ مضادات الهيستامين) ويزداد تركيزه المصلي عند تناوله مع أحد الأدوية التالية (ميتوتريكسات _ السلفوناميدات _ بروبينيسيد _ هيدروكسي كلوروكين _ تريميثوبريم).

◆ أداة الدراسة:

يهدف البحث إلى تقييم فعالية الدابسون في معالجة الشرى المزمن المعند على العلاج بمضادات الهيستامين باستخدام الدابسون بعيار 100 ملغ يومياً لمدة 6 أسابيع مع إعطاء فيتامين C 1غ يومياً للتقليل من احتمال حدوث انحلال دم أو تشكل الميتاهيموغلوبين، وذلك بإجراء دراسة تجريبية مستقبلية عشوائية غير معماة وغير مضبوطة بشاهد، وذلك باستخدام استبيان خاص لمرضى الشرى المزمن في مشفى الأمراض الجلدية والزهرية -جامعة دمشق، الذي يهدف إلى متابعة المرضى وتقييمهم خلال مرحلة العلاج التي امتدت لستة أسابيع، وهي:

القسم الأول: ويحوي معلومات ديموغرافية عن المرضى المراجعين لمشفى الأمراض الجلدية والزهرية بشكوى الشرى المزمن غير المستجيبين لمضادات الهيستامين، وهي: الجنس (ذكر – أنثى)، والعمر بالسنوات، والإقامة والمهنة، والسوابق المرضية والدوائية للمرضى.

القسم الثاني: ويحوي معلومات عن التقييم قبل بدء العلاج وفي الأسبوع الأول والثالث والأسبوع السادس، وهذا التقييم يعتمد على معايير، حيث يقوم المريض بتسجيل مساحة الانتبارات الشروية التي ظهرت، وتقييم شدة الحكة وحساب المشعر المركب.

◆ طريقة الدراسة:

في الزيارة الأولى:

تم إطلاع المريض على الدراسة، وجرى التأكد من توفر شروط الدراسة عند المريض وغياب شروط الاستبعاد، وتوقيعه على الموافقة المستنيرة، وأخذ قصة سريرية مفصّلة، وفحص سريري للمريض.

في الزيارة الأولى طُلبت تحاليل عامة: تعداد دم، ووظائف الكلية، والكبد، ومستوى G6PD، في حال كانت التحاليل طبيعية نبدأ العلاج بالدابسون بجرعة 100 ملغ يومياً لمدة 6 أسابيع مع Vit C 1g يومياً، وذلك للتقليل من احتمال حدوث انحلال دم وتشكل الميتاهيموغلوبين.

تمت مراقبة المرضى خلال الأسبوع (1) و (3) و (6) ، مع مراقبة لتعداد الدم والصيغة في الأسبوع الأول ثم كل أسبوعين.

مُلِئت استمارة خاصة لكل مريض تتضمن المعلومات الشخصية، والقصة المرضية، والفحص السريري، ويتم تقييم الاستجابة على العلاج من خلال المشعرات الآتية:

مشعر شدة الحكة:

0 :لا يوجد حكة.

1 : حكة خفيفة.

2 :حكة متوسطة.

3 : حكة شديدة.

مشعر مساحة الانتبارات:

سيتم حساب النسبة المئوية من الجسد المتأثر بالشرى، والتي يظهر فيها انتبارات وفق نظام التسعات المستخدم في تقييم الحروق حيث:

0 : لا يوجد انتبارات.

1 : الانتبارات تغطي أقل من 10% من مساحة سطح الجسم.

2 : الانتبارات تغطي من 10_50 % من مساحة سطح الجسم.

3 : الانتبارات تغطي أكثر من 50% من مساحة سطح الجسم.

المشعر المركب:

وهو مجموع مشعر الحكة و الانتبارات، ويأخذ قيمة من 0_6 .

كما تتضمن الاستمارة التأثيرات الجانبية للدابسون:

- انحلال الدم وتشكُّل الميتاهيموغلوبين.
- ندرة محبّبات.
- اعتلال أعصاب محيطة.
- فرط الحساسية على الدابسون.
- اضطرابات هضمية.
- اضطرابات عينية.
- صداع، نعاس، وطفح جلدي، وانخفاض مستوى الألبومين بالدم.

◆ متابعة المرضى:

تمت متابعة المرضى في الأسبوع الأول والثالث والسادس حيث تم تقييم:

- ❑ مشعر الحكة.
- ❑ مشعر مساحة الانتبارات.
- ❑ المشعر المركب.
- ❑ الآثار الجانبية للدابسون.

- ❑ مراقبة تعداد الدم الكلي و الصيغة.

◆ تقييم الاستجابة على العلاج:

الهدف من العلاج هو زوال الحكة والانتبارات مع تقييم التأثيرات الجانبية المحتملة للدابسون.

الأساليب الإحصائية المستخدمة:

عولجت البيانات باستخدام البرنامج الإحصائي (SPSS V25) ، وجرى التحليل الإحصائي باستخدام الأساليب الإحصائية الآتية:

• الجداول التكرارية :(Frequency Tables) وهي جداول تبين التكرار والنسب المئوية لكل فئة من فئات المتغير المدروس (كالجنس – العمر).

• المخططات البيانية :(Charts) وهي مخططات القرص (Pie Charts) ،ومخططات الأعمدة (Bar charts لتوضيح المقارنات والخطوط البيانية (Line Charts) لتوضيح تقييم علاج الشرى المزمن المعند على مضادات الهيستامين خلال جلسات المراجعة.

• المتوسط الحسابي (Mean) والانحراف المعياري (Standard Deviation) ،وتم حسابها للمتغيرات الكمية (الرقمية) كالعمر.

• اختبار كاي مربع :(Chi – Square) لدراسة دلالة الفروق بين متغيرين من النوع الاسمي، ويعتمد هذا الاختبار على قيمة P-Value، مثال: مقارنة تكرارات الجنس (ذكر – أنثى).

• اختبار ويلكوكسن :(Wilcoxon Test) لدراسة دلالة الفروق بين متغيرين من النوع الاسمي، ويعتمد هذا الاختبار على قيمة P-Value.

• قيمة P-value:

O إذا كانت قيمة P-valueأصغر من (0.05) هذا يدل على وجود فروق ذات دلالة إحصائية.

O إذا كانت قيمة P-valueأكبر من (0.05) هذا يدل على عدم وجود فروق ذات دلالة إحصائية.

ثالثاً: النتائج:

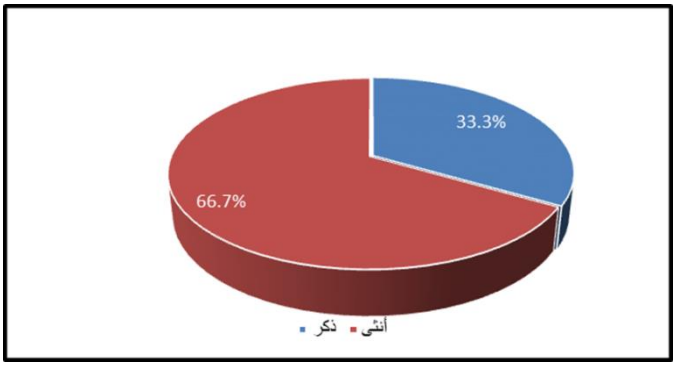
1_ الإحصاء الوصفي:

1_ 1_وصف العينة حسب الجنس:

الجنس	Frequency	Percent
ذكر	10	%33.3
أنثى	20	%66.7
المجموع	30	%100.0

الجدول رقم (1) العدد والنسبة المئوية لأفراد العينة حسب الجنس.

توزعت عينة الدراسة على كلا الجنسين، حيث بلغت نسبة المرضى الذكور (33.3%) ونسبة المرضى الإناث (66.7%).



الشكل رقم (1) النسبة المئوية لأفراد العينة حسب الجنس.

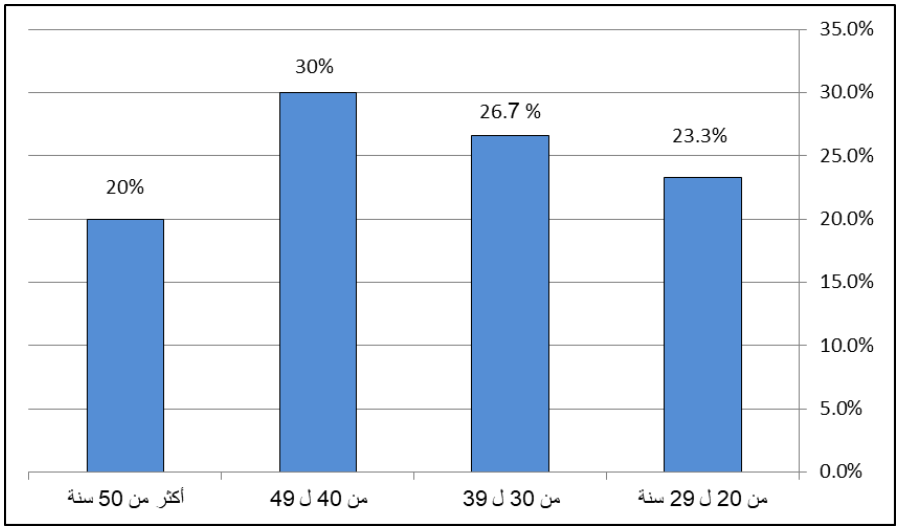
1 _2_ وصف العينة حسب الفئات العمرية:

تراوحت أعمار المرضى في عينة الدراسة بين 20 و65 سنة، بمتوسط (37.97) سنة وانحراف معياري (12.124) سنة.

الفئات العمرية	Frequency	Percent
من 20 إلى 29 سنة	7	%23.3
من 30 إلى 39 سنة	8	%26.6
من 40 إلى 49 سنة	9	%30
من 50 سنة وأكبر	6	%20
المجموع	30	%100

الجدول رقم (2) العدد والنسبة المئوية لأفراد العينة حسب الفئات العمرية.

توزعت عينة الدراسة حسب الفئات العمرية إلى (23.3%) من أفراد العينة المرضى من الفئة العمرية من 20 إلى 29 سنة، و(26.6%) من أفراد العينة المرضى من الفئة العمرية من 30 إلى 39 سنة، و(30%) من أفراد العينة المرضى هم من الفئة العمرية من 40 إلى 49 سنة، و(20%) من أفراد العينة المرضى من الفئة العمرية من 50 سنة وأكبر، كما تمت مقارنة توزع العينة حسب الفئات العمرية باستخدام اختبار كاي مربع Chi-Square) فتبين أن قيمة المعنوية (P-value =0.519)أكبر من الدلالة الإحصائية (α= 0.05)، أي لا يوجد فرق ذو دلالة إحصائية بين تكرار أفراد العينة حسب الفئات العمرية، أي إن العينة متجانسة من حيث العمر.



الشكل رقم (2) النسبة المئوية لأفراد العينة حسب الفئات العمرية.

2_ النتائج الإحصائية:

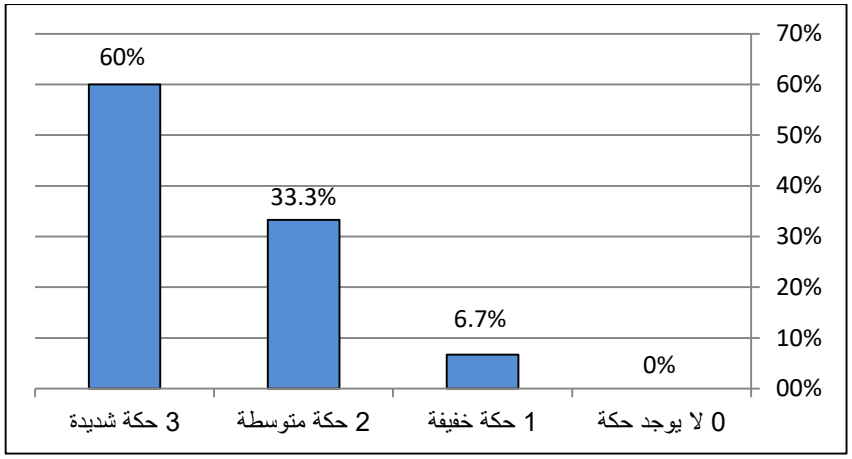
2_1_ قبل بدء العلاج:

- مشعر شدة الحكة:

الحكة قبل بدء العلاج	Frequency	Percent
0 لا يوجد حكة	0	%0
1 حكة خفيفة	2	%6.7
2 حكة متوسطة	10	%33.3
3 حكة شديدة	18	%%60
Total	30	%100

الجدول رقم (3) التكرار والنسبة المئوية للمرضى على مشعر الحكة قبل البدء بالعلاج.

قبل البدء بالعلاج بلغت نسبة المرضى الذين لديهم حكة خفيفة (6.7%) ، و (33.3%) كان لديهم حكة متوسطة (60%) لديهم حكة شديدة.



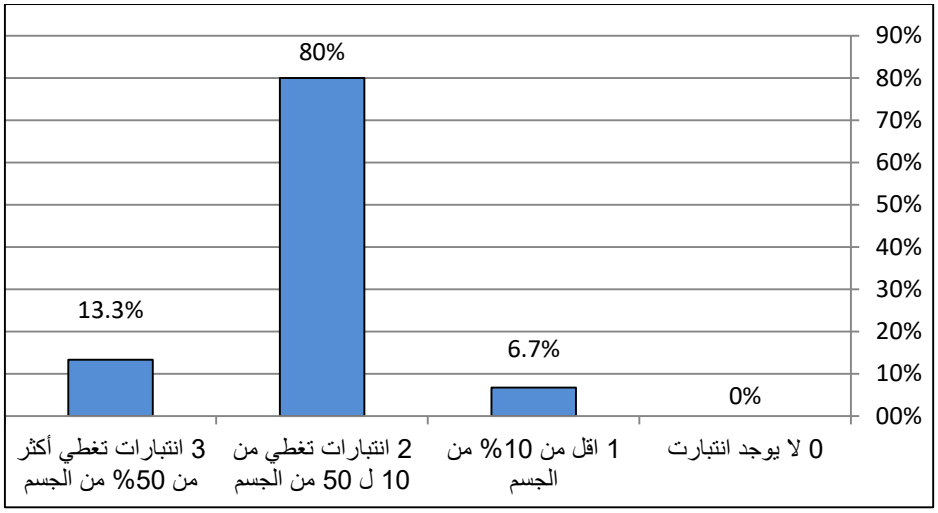
الشكل رقم (3) النسبة المئوية للمرضى على مشعر الحكة قبل البدء بالعلاج.

- مشعر مساحة الانتبارات:

مساحة الانتبارات قبل بدء العلاج	Frequency	Percent
1 (أقل من 10% من مساحة سطح الجسم)	2	%6.7
2(بين 10% ل 50% من مساحة سطح الجسم)	24	%80
3(أكثر من 50% من مساحة سطح الجسم)	4	%13.3
Total	30	%100.0

الجدول رقم (4) التكرار و النسبة المئوية للمرضى على مشعر مساحة الانتبارات قبل بدء العلاج.

قبل البدء بالعلاج : (6.7%) من المرضى لديهم انتبارات أقل من 10% من مساحة سطح الجسم، و(80%) الانتبارات لديهم تغطي من 10 ل 50% من مساحة سطح الجسم، و (13.3%) لديهم انتبارات تغطي أكثر من 50% من مساحة سطح الجسم.



الشكل رقم (4) النسبة المئوية للمرضى على مشعر درجة مساحة الانتبارات قبل البدء بالعلاج.

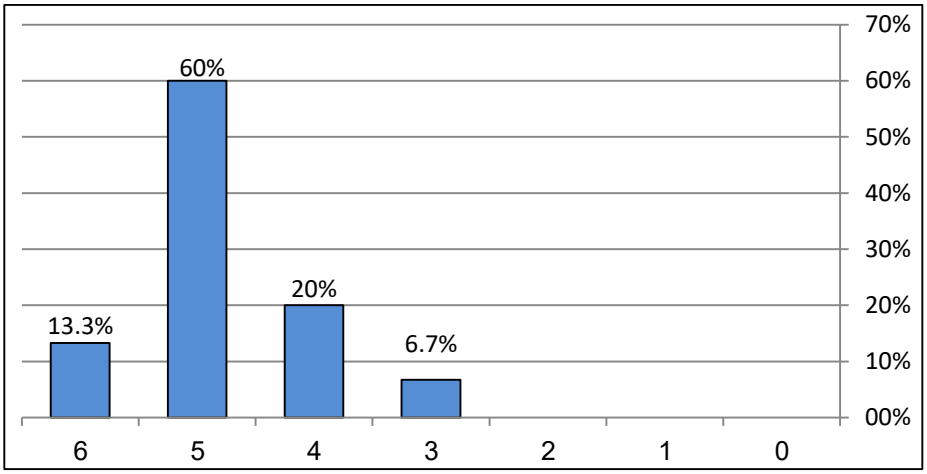
- المشعر المركب:

المشعر المركب قبل بدء العلاج	Frequency	Percent
0	0	%0
1	0	%0
2	0	%0
3	2	%6.7
4	6	%20.0
5	18	%60.0
6	4	%13.3
Total	30	%100.0

الجدول رقم (5) التكرار والنسبة المئوية للمرضى على المشعر المركب قبل البدء بالعلاج.

من الجدول السابق نجد أن قيمة المشعر المركب قبل البدء بالمعالجة تراوحت بين 3 إلى 6.

حيث(6.7%) قيمة المشعر المركب لديهم 3، و (20%) قيمة المشعر المركب لديهم 4، و (60%) قيمة المشعر المركب لديهم 5، و (13.3%) حققوا القيمة 6.



الشكل رقم (5) النسبة المئوية للمرضى على المشعر المركب قبل البدء بالعلاج.

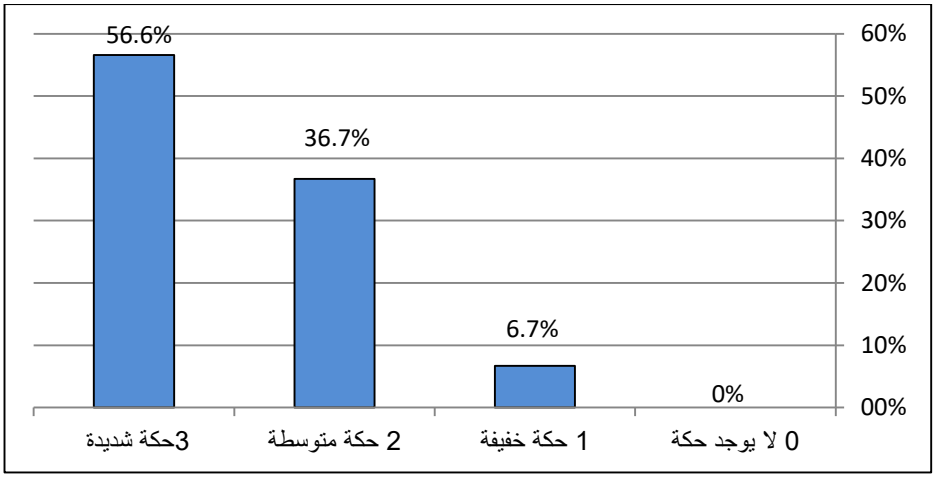
2_2_الأسبوع الأول:

- مشعر شدة الحكة:

الحكة بعد الأسبوع الأول	Frequency	Percent
0 لا يوجد حكة	0	%0
1 حكة خفيفة	2	% 6.7
2 حكة متوسطة	11	% 36.7
3 حكة شديدة	17	%56.6
Total	30	%100

الجدول رقم (6) التكرار والنسبة المئوية للمرضى على مشعر الحكة بعد الأسبوع الأول.

بعد الأسبوع الأول من العلاج بلغت نسبة المرضى الذين لديهم حكة خفيفة (6.7%) بالمقابل كان (36.7%) من المرضى لديهم حكة متوسطة، و(56.6%) لديهم حكة شديدة بعد الأسبوع الأول من العلاج.



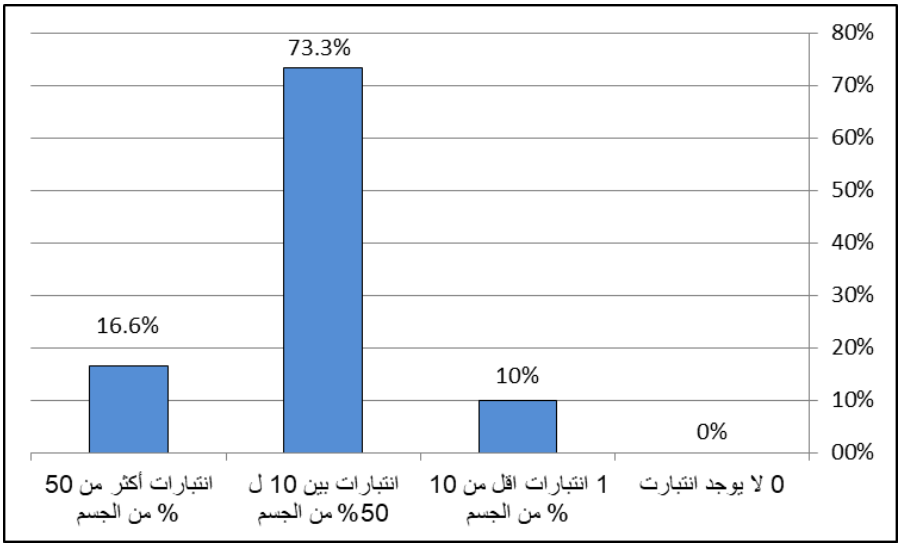
الشكل رقم (6) النسبة المئوية للمرضى على مشعر الحكة بعد الأسبوع الأول.

مشعر مساحة الانتبارات:

مشعر مساحة الانتبارات بعد الأسبوع الأول	Frequency	Percent
0 لايوجد انتبارات	0	%0
1 (أقل من 10% من مساحة سطح الجسم)	3	%10
2 (بين 10% ل 50% من مساحة سطح الجسم)	22	%73.3
3 (أكثر من 50% من مساحة سطح الجسم)	5	% 16.7
Total	30	%100

الجدول رقم (7) التكرار والنسبة المئوية للمرضى على مشعر الانتبارات بعد الأسبوع الأول.

بعد الأسبوع الأول من العلاج بلغت نسبة المرضى الذين لديهم انتبارات أقل من 10 % من مساحة الجسم (10%)، والذين لديهم انتبارات تغطي من 10 ل 50% من مساحة سطح الجسم (73.3%)، و(16.7%) من المرضى لديهم انتبارات تغطي أكثر من 50% من مساحة سطح الجسم.



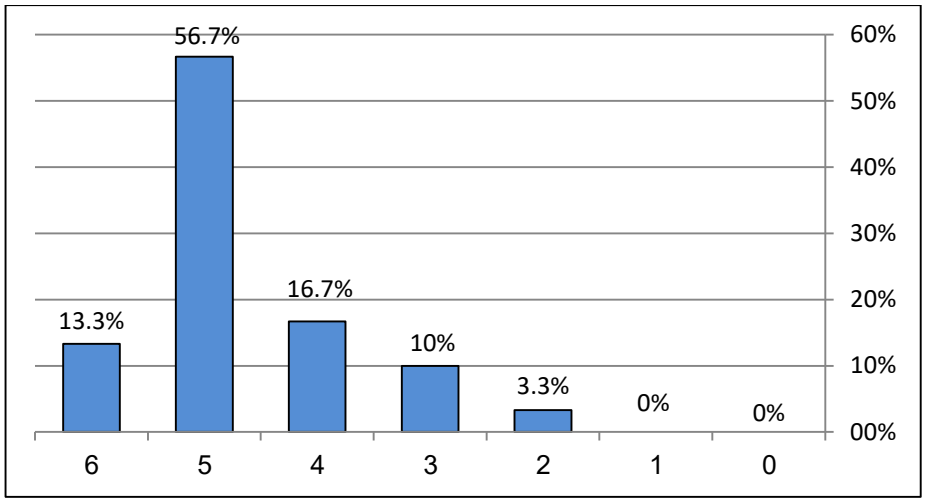
الشكل رقم (7) النسبة المئوية للمرضى على مشعر الانتبارات بعد الأسبوع الأول.

- المشعر المركب:

المشعر المركب بعد الأسبوع الأول	Frequency	Percent
0	0	%0
1	0	%0
2	1	%3.3
3	3	%10
4	5	%16.7
5	17	% 56.7
6	4	%13.3
Total	30	%100

الجدول رقم (8) التكرار والنسبة المئوية للمرضى على المشعر المركب بعد الأسبوع الأول.

من الجدول السابق نجد أن قيمة المشعر المركب بعد الأسبوع الأول من العلاج تراوحت بين 2 إلى 6.



الشكل رقم (8) النسبة المئوية للمرضى على المشعر المركب بعد الأسبوع الأول.

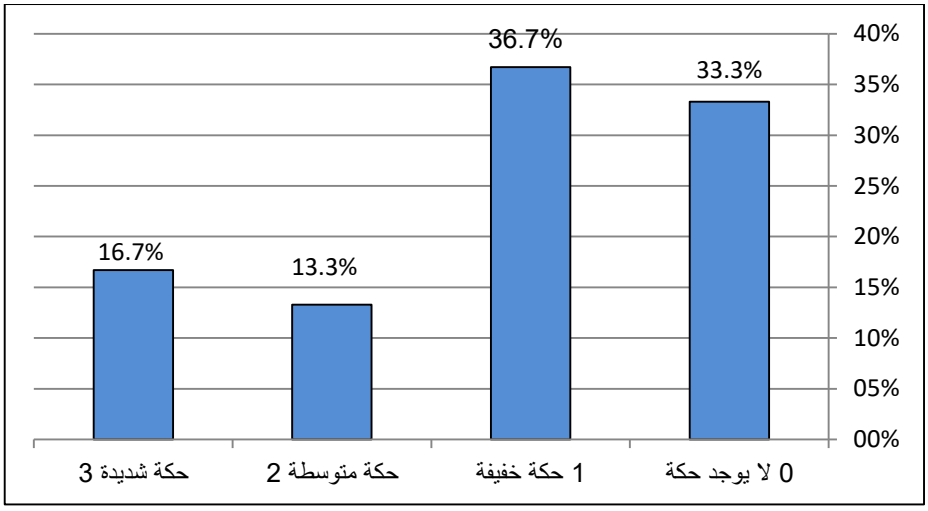
2_3_الأسبوع الثالث:

مشعر شدة الحكة:

الحكة بعد الأسبوع الثالث	Frequency	Percent
0 لا يوجد حكة	10	%33.3
1 حكة خفيفة	11	% 36.7
2 حكة متوسطة	4	%13.3
3 حكة شديدة	5	% 16.7
Total	30	%100

الجدول رقم (9) التكرار والنسبة المئوية للمرضى على مشعر الحكة بعد الأسبوع الثالث.

بعد الأسبوع الثالث من العلاج بلغت نسبة المرضى الذين غابت عندهم الحكة (33.3%)، أما الذين لديهم حكة خفيفة بلغت نسبتهم (36.7%)، و(13.3%) من المرضى لديهم حكة متوسطة، و (16.7%) لديهم حكة شديدة بعد الأسبوع الثالث من العلاج.



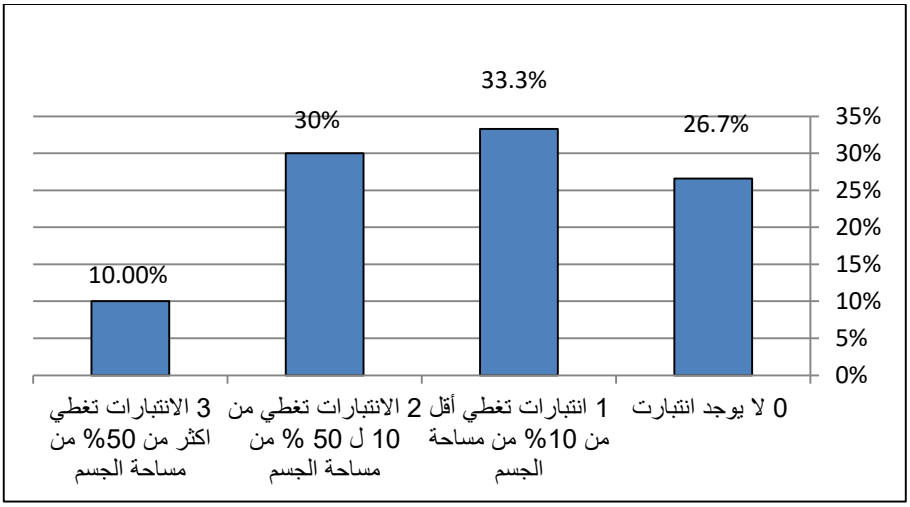
الشكل رقم (9) النسبة المئوية للمرضى على مشعر الحكة بعد الأسبوع الثالث.

◆ مشعر مساحة الانتبارات:

مشعر مساحة الانتبارات بعد الأسبوع الثالث	Frequency	Percent
0 لايوجد انتبارات	8	%26.7
1 (أقل من 10% من مساحة سطح الجسم)	10	%33.3
2 (بين 10% ل 50% من مساحة سطح الجسم)	9	%30
3 (أكثر من 50% من مساحة سطح الجسم)	3	%10
Total	30	%100

الجدول رقم (10) التكرار والنسبة المئوية للمرضى على مشعر الانتبارات بعد الأسبوع الثالث.

بعد الأسبوع الثالث من العلاج بلغت نسبة المرضى الذين لديهم انتبارات غائبة (26.7%)، والذين لديهم انتبارات أقل من 10 % من مساحة الجسم بلغت نسبتهم (33.3%)، و(30%) لديهم انتبارات بين 10 ل 50 % من مساحة الجسم، و نسبة المرضى الذين لديهم انتبارات تغطي أكثر من 50% من مساحة الجسم (10%).



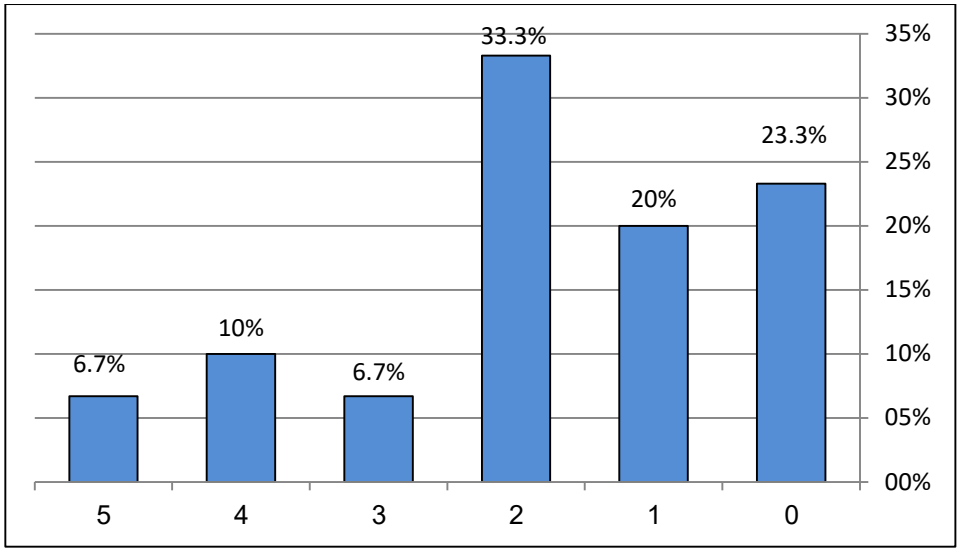
الشكل رقم (10) النسبة المئوية للمرضى على مشعر الانتبارات بعد الأسبوع الثالث.

- المشعر المركب:

المشعر المركب بعد الأسبوع الثالث من العلاج	Frequency	Percent
0	7	%23.3
1	6	%20
2	10	%33.3
3	2	%6.7
4	3	%10
5	2	%6.7
6	0	%0
Total	30	%100

الجدول رقم (11) التكرار والنسبة المئوية للمرضى على المشعر المركب بعد الأسبوع الثالث.

من الجدول السابق نجد أن قيمة المشعر المركب بعد الأسبوع الثالث بالمعالجة تراوحت بين 0 إلى 5.



الشكل رقم (11) النسبة المئوية للمرضى على المشعر المركب بعد الأسبوع الثالث.

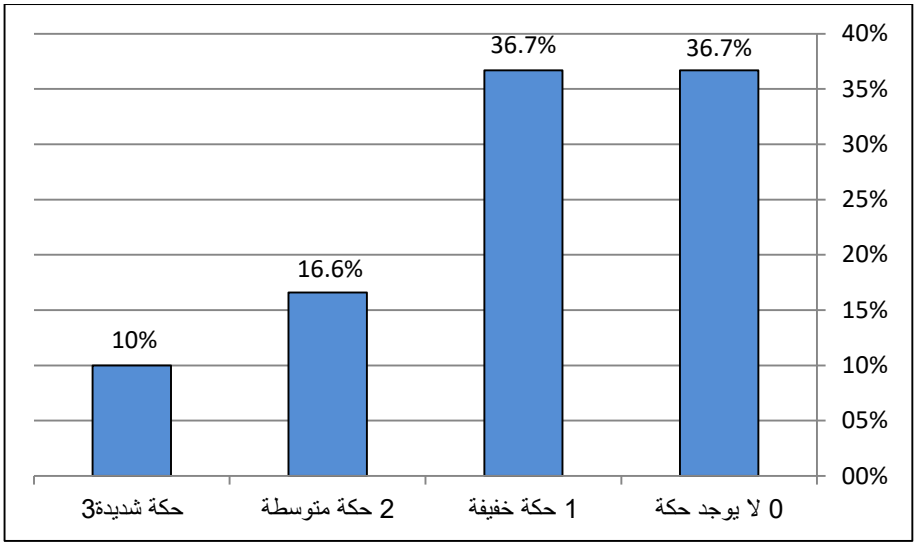
2_4_الأسبوع السادس:

- مشعر الحكة:

الحكة بعد الأسبوع السادس	Frequency	Percent
0 لا يوجد حكة	11	% 36.7
1 حكة خفيفة	11	% 36.7
2 حكة متوسطة	5	% 16.6
3 حكة شديدة	3	%10
Total	30	%100

الجدول رقم (12) التكرار والنسبة المئوية للمرضى على مشعر الحكة بعد الأسبوع السادس.

بعد الأسبوع السادس من العلاج بلغت نسبة المرضى الذين غابت عندهم الحكة (36.7 %)، أما الذين لديهم حكة خفيفة بلغت نسبتهم (36.7%)، والمرضى الذين لديهم حكة متوسطة بلغت (16.6 %)، أما الذين يعانون من حكة شديدة كانت نسبتهم (10%) بعد الأسبوع السادس من العلاج.



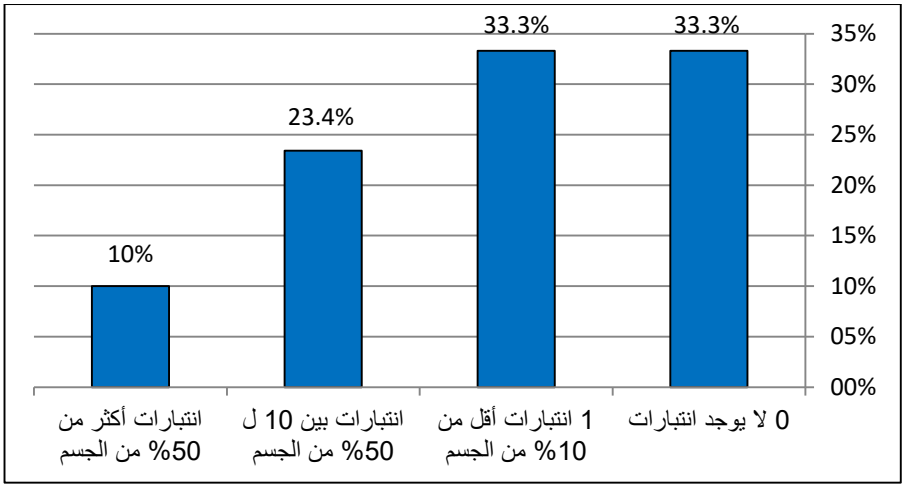
الشكل رقم (12) النسبة المئوية للمرضى على مشعر الحكة بعد الأسبوع السادس.

- مشعر مساحة الانتبارات:

مشعر مساحة الانتبارات بعد الأسبوع السادس	Frequency	Percent
0 لايوجد انتبارات	10	%33.3
1 (أقل من 10% من مساحة سطح الجسم)	10	%33.3
2 (بين 10% ل 50% من مساحة سطح الجسم)	7	% 23.4
3 (أكثر من 50% من مساحة سطح الجسم)	3	%10
Total	30	%100

الجدول رقم (13) التكرار والنسبة المئوية للمرضى على مشعر الانتبارات بعد الأسبوع السادس.

بعد الأسبوع السادس من العلاج بلغت نسبة المرضى الذين لديهم انتبارات غائبة (33.3%)، والذين لديهم انتبارات أقل من 10 % من مساحة الجسم (33.3%) ، ونسبة المرضى الذين لديهم انتبارات تغطي من 10 ل 50% من مساحة الجسم(23.4%)، أما الذين يعانون من انتبارات تغطي أكثر من 50% من مساحة الجسم بلغت نسبتهم(10%) بعد الأسبوع السادس من العلاج.



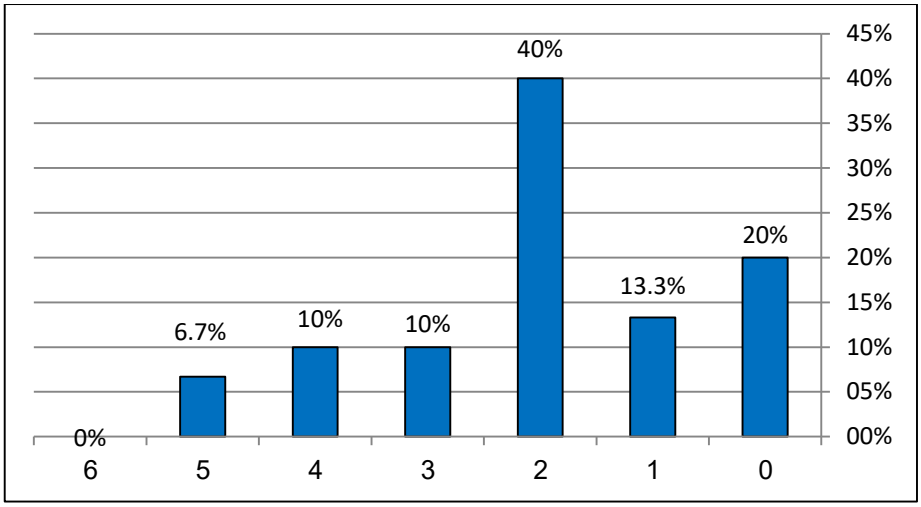
الشكل رقم (13) النسبة المئوية للمرضى على مشعر الانتبارات بعد الأسبوع السادس.

- المشعر المركب:

المشعر المركب بعد الأسبوع السادس	Frequency	Percent
0	6	%20
1	4	%13.3
2	12	%40
3	3	%10
4	3	%10
5	2	%6.7
6	0	%0
Total	30	%100

الجدول رقم (14) التكرار والنسبة المئوية للمرضى على المشعر المركب بعد الأسبوع السادس.

من الجدول السابق نجد أن قيمة المشعر المركب بعد الأسبوع السادس بالمعالجة تراوحت بين 0 إلى5.



الشكل رقم (14) النسبة المئوية للمرضى على المشعر المركب بعد الأسبوع السادس.

مقارنة النتائج خلال مراحل الدراسة:

تم إجراء اختبار (Friedman Test)الإحصائي والذي يقارن متغيرات رتبية ضمن مجموعة واحدة عبر مراحل زمنية متعددة لكلٍ من مشعر الحكة، ومشعر الانتبارات، والمشعر المركب وفق الآتي:

A. مقارنة مشعر الحكة:

الحكة	Mean Rank	Chi-Square	df	P-Value
قبل بدء العلاج	3.53	86.268	6	0.001
الأسبوع الأول	3.47			
الأسبوع الثالث	1.67			
الأسبوع السادس	1.33			

الجدول رقم (15) نتائج اختبار Friedmanلمقارنة تبدلات مشعر الحكة عبر المراحل الزمنية للدراسة.

من الجدول السابق نجد أن قيمة المعنوية الإحصائية (P-Value = 0.001) أصغر من مستوى الدلالة الإحصائية (α= 0.05)، وبالتالي يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين قيم مشعر الحكة عبر المراحل الزمنية، أي انخفضت قيم المشعر بشكل دال إحصائياً حيث P<0.05 .

لمعرفة الفروق أين تكمن الدلالة الإحصائية للتبدلات في مشعر الحكة تم إجراء اختبار Wilcoxonلمقارنة الثنائيات الزمنية، بينت نتائج الاختبار الآتي:

الحكة		Mean Rank	Z	P-Value
قبل البدء بالعلاج	الأسبوع الأول	1.50	- 1.414	0.705
	الأسبوع الثالث	15.50	- 4.939	0.001
	الأسبوع السادس	15.50	- 4.995	0.001
الأسبوع الأول	الأسبوع الثالث	15.50	- 4.768	0.001
	الأسبوع السادس	15.50	- 4.945	0.001
الأسبوع الثالث	الأسبوع السادس	1.50	- 1.414	0.157

الجدول رقم (16) نتائج اختبار Wilcoxonلمقارنة تبدلات مشعر الحكة عبر المراحل الزمنية للدراسة.

1. قبل البدء بالعلاج:

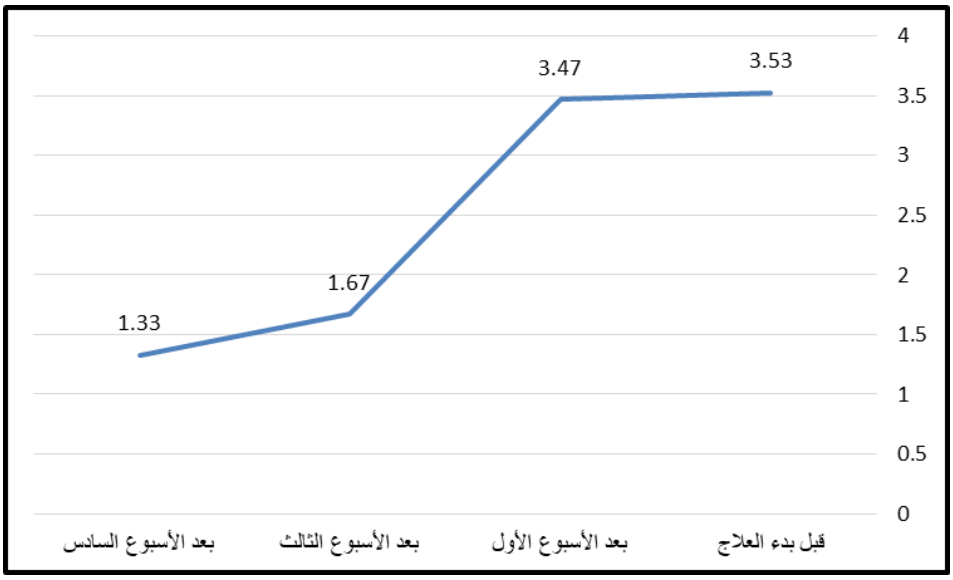
لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين مشعر الحكة عند بدء العلاج وبعد أسبوع من العلاج، بينما يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين مشعر الحكة في بداية العلاج وبعد الأسبوع الثالث والسادس.

2. بعد الأسبوع الأول من العلاج:

بينت الدراسة أنه يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين مشعر الحكة بعد الأسبوع الأول من العلاج وبعد الأسبوع الثالث والسادس.

4. بعد الأسبوع الثالث من العلاج:

بينت الدراسة أنه لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين مشعر الحكة بعد الأسبوع الثالث وبعد السادس من العلاج.



الشكل رقم (15) تبدلات مشعر شدة الحكة عبر المراحل الزمنية.

B. مقارنة مشعر الانتبارات:

الانتبارات	Mean Rank	Chi-Square	Df	P-Value
قبل بدء العلاج	3.48	86.024	3	0.001
الأسبوع الأول	3.52			
الأسبوع الثالث	1.58			
الأسبوع السادس	1.42			

الجدول رقم (17) نتائج اختبار Friedman لمقارنة تبدلات مشعر الانتبارات عبر المراحل الزمنية للدراسة.

من الجدول السابق نجد أن قيمة المعنوية الإحصائية (P-Value = 0.001) أصغر من مستوى الدلالة الإحصائية (α= 0.05)، وبالتالي يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين قيم مشعر الانتبارات عبر الفترات الزمنية، أي انخفضت قيم مشعر الانتبارات بشكل دال إحصائياً حيث P<0.05.

ولمعرفة الفروق أين تكمن الدلالة الإحصائية للتبدلات في مشعر الانتبارات تم إجراء اختبار Wilcoxon لمقارنة الثنائيات الزمنية، بينت نتائج الاختبار الآتي:

الانتبارات		Mean Rank	Z	P-Value
قبل بدء العلاج	الأسبوع الأول	4.00	- 0.378	0.352
	الأسبوع الثالث	15.50	- 5.035	0.001
	الأسبوع السادس	15.50	- 5.064	0.001
الأسبوع الأول	الأسبوع الثالث	15.50	- 5.069	0.001
	الأسبوع السادس	15.50	- 5.069	0.001
الأسبوع الثالث	الأسبوع السادس	3.00	- 0.236	0.406

الجدول رقم (18) نتائج اختبار Wilcoxon لمقارنة تبدلات مشعر الانتبارات عبر المراحل الزمنية للدراسة.

من الجدول رقم (18) نجد:

1. قبل البدء بالعلاج:

لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين مشعر الانتبارات في بداية العلاج وبعد الأسبوع الأول، بينما يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين مشعر الانتبارات في بداية العلاج والأسبوع الثالث والأسبوع السادس.

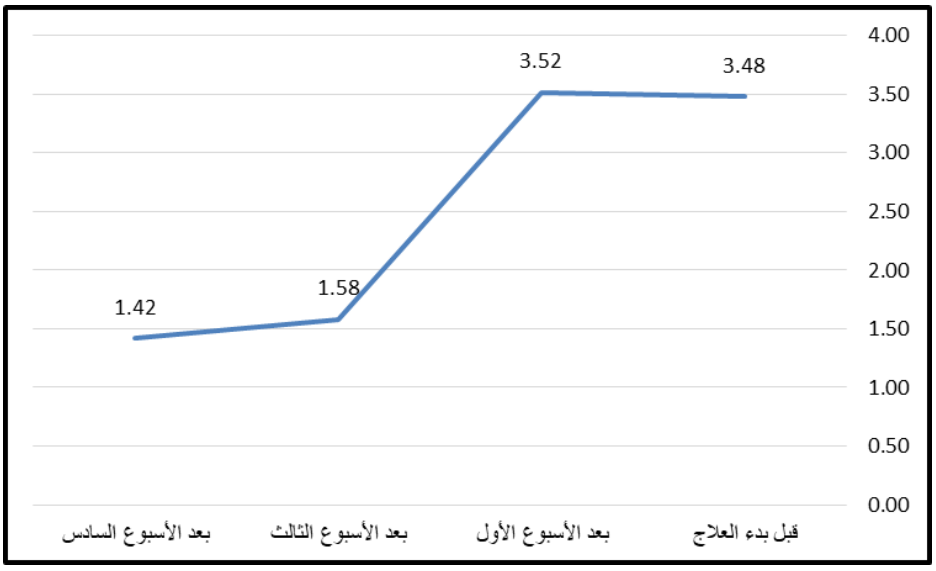
2. بعد الأسبوع الأول من العلاج:

بينت الدراسة أنه يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين مشعر الانتبارات بعد الأسبوع الأول من العلاج وبعد الأسبوع الثالث والسادس.

4. بعد الأسبوع الثالث من العلاج:

أظهرت الدراسة أنه لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين مشعر الانتبارات بعد الأسبوع الثالث والأسبوع السادس، بينما يوجد فروق ذات دلالة إحصائية في مشعر الانتبارات بعد الأسبوع الثالث من العلاج، وقبل البدء العلاج وبعد الأسبوع الأول.

وهذا ما يبينه الشكل التالي:



الشكل رقم (16) تبدلات مشعر الانتبارات عبر المراحل الزمنية للدراسة.

C . مقارنة المشعر المركب:

المشعر المركب	Mean Rank	Chi-Square	Df	P-Value
قبل بدء العلاج	3.50	84.696	3	0.001
الأسبوع الأول	3.50			
الأسبوع الثالث	1.75			
الأسبوع السادس	1.25			

الجدول رقم (19) نتائج اختبار Friedmanلمقارنة تبدلات المشعر المركب عبر الفترات الزمنية للدراسة.

من الجدول السابق نجد أن القيمة المعنوية الإحصائية (P-Value = 0.001) أصغر من مستوى الدلالة الإحصائية (α= 0.05)، وبالتالي يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين قيم المشعر المركب عبر المراحل الزمنية، أي انخفضت قيم المشعر المركب بشكل دال إحصائياً حيث P<0.05 .

ولمعرفة الفروق أين تكمن الدلالة الإحصائية للتبدلات في المشعر المركب تم إجراء اختبار Wilcoxonلمقارنة الثنائيات الزمنية، بينت نتائج الاختبار الآتي:

المشعر المركب		Mean Rank	Z	P-Value
قبل بدء العلاج	الأسبوع الأول	5.00	- 0.302	0.381
	الأسبوع الثالث	15.50	- 4.972	0.001
	الأسبوع السادس	15.50	- 4.904	0.001
الأسبوع الأول	الأسبوع الثالث	15.50	- 4.968	0.001
	الأسبوع السادس	15.50	- 4.877	0.001
الأسبوع الثالث	الأسبوع السادس	2.50	- 1.890	0.059

الجدول رقم (20) نتائج اختبار Wilcoxonلمقارنة تبدلات المشعر المركب عبر المراحل الزمنية للدراسة.

من الجدول رقم (20)نجد:

1. قبل البدء بالعلاج:

لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين المشعر المركب في بداية العلاج وبعد الأسبوع الأول، بينما يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين المشعر المركب في بداية العلاج والأسبوع الثالث والأسبوع السادس.

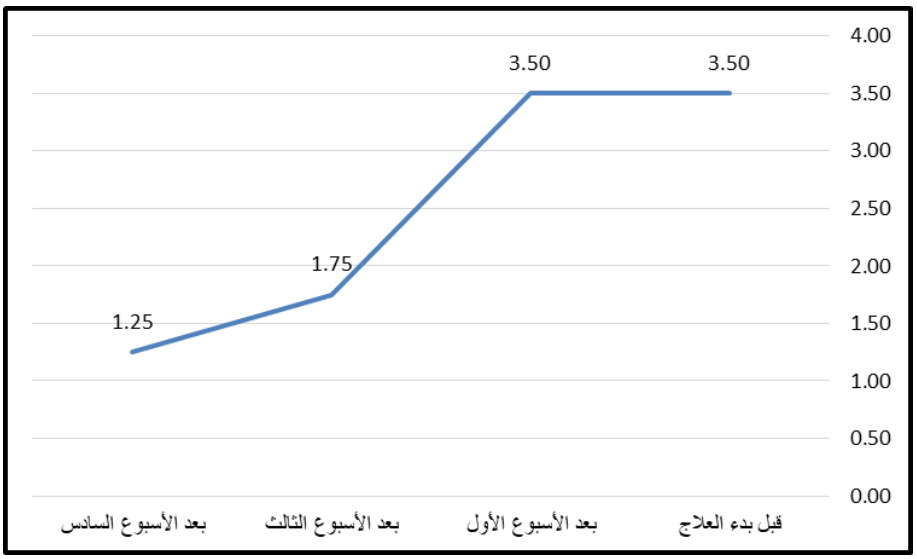
2. بعد الأسبوع الأول من العلاج:

بينت الدراسة أنه يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين المشعر المركب بعد الأسبوع الأول من العلاج وبعد الأسبوع الثالث والسادس.

4. بعد الأسبوع الثالث من العلاج:

بينت الدراسة أنه لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين المشعر المركب بعد الأسبوع الثالث من العلاج وبعد الأسبوع السادس.

وهذا ما يبينه الشكل الآتي:



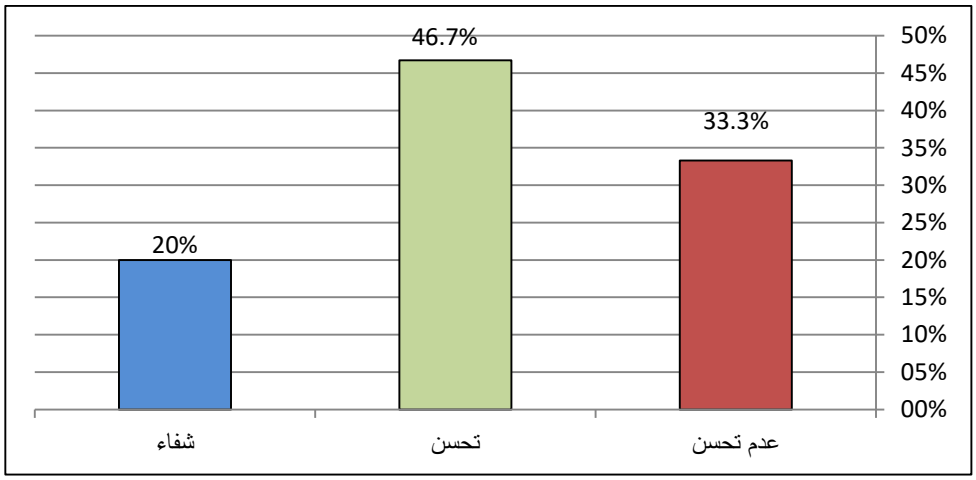
الشكل رقم (17) تبدلات المشعر المركب عبر الفترات المراحل للدراسة.

الاستجابة:

الاستجابة	Frequency	Percent
عدم تحسن	10	%33.3
تحسن	14	%46.7
شفاء	6	%20
Total	30	%100

الجدول رقم (21) التكرار و النسبة المئوية لاستجابة المرضى في نهاية العلاج.

(20%) من المرضى تم شفائهم من المرض، و(46.7%) من المرضى حصل لديهم تحسن و(33.3%) لم يستجيبوا على للعلاج.



الشكل رقم (18) النسبة المئوية لاستجابة المرضى في نهاية العلاج.

العلاقة بين الاستجابة للعلاج والمتغيرات الأخرى:

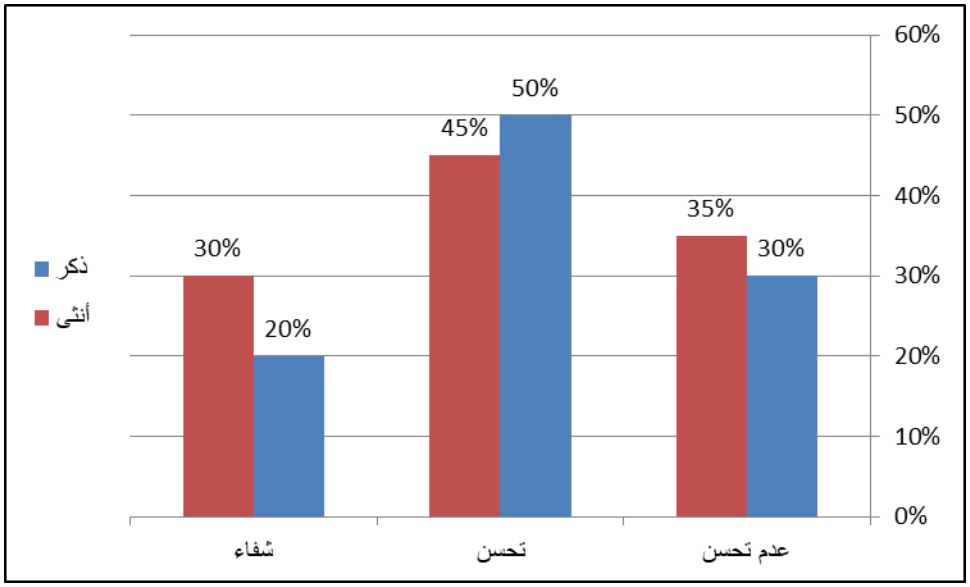
تمت دراسة العلاقة بين الاستجابة للعلاج وكلاً من متغير الجنس ومتغير العمر، باستخدام اختبار كاي مربع (Chi-Square)، كما يلي:

A .العلاقة بين الاستجابة للعلاج والجنس:

من الجدول السابق نجد أنه لا توجد علاقة ذات دلالة إحصائية بين الجنس والاستجابة للدواء حيث بلغت قيمة P- value = 0.829 أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية.

		الحكة			Total	Chi Square	df	P-Value
		عدم تحسن	تحسن	الشفاء				
الجنس	ذكر	3	5	2	10	0.375	1	0.829
	Frequency							
	Percent	%300	%50	%20	%100			
	أنثى	7	9	4	20			
	Frequency							
	Percent	%35	%45	%30	%100			
Total	Frequency	10	14	6	30			
	Percent	%33.3	%46.6	%20	%100			

الجدول رقم (22) التوزع التكراري والنسبي لمتغير الجنس والاستجابة للعلاج ونتائج العلاقة بين الاستجابة للعلاج والجنس.



الشكل رقم (22) النسبة المئوية للاستجابة للعلاج والجنس.

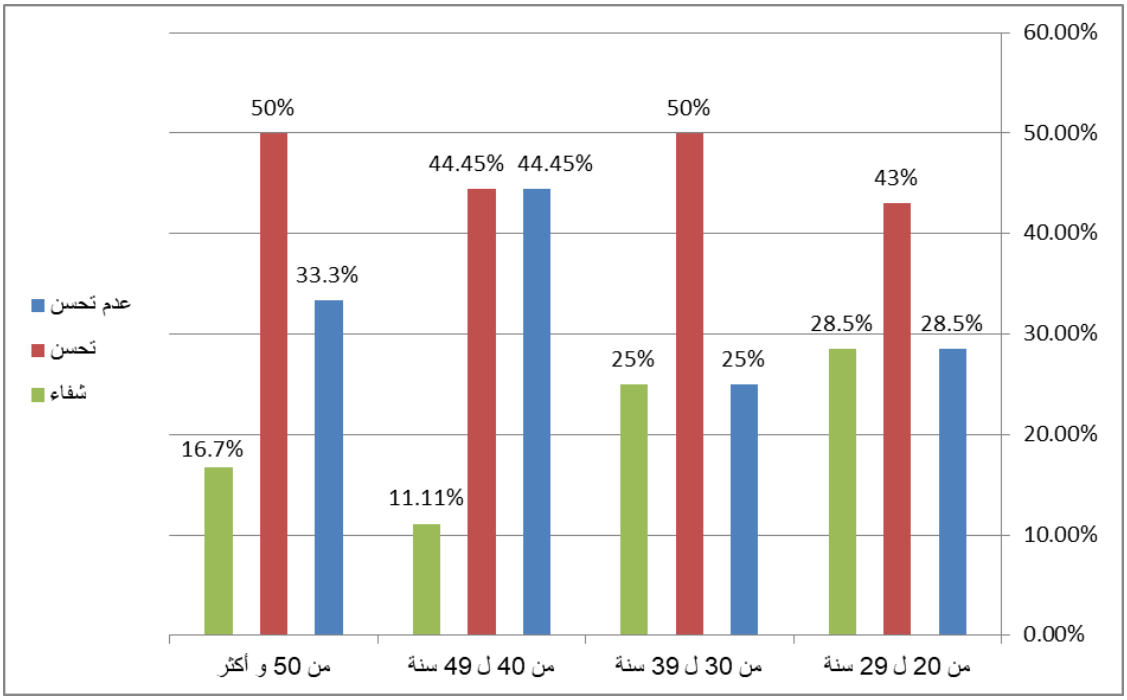
B .العلاقة بين الاستجابة و العمر:

		الحكة			Total	Chi-Square	df	P-Value
		عدم تحسن	تحسن	شفاء				
فئات العمر	من 20 إلى 29 سنة	2	3	2	7	2.397	6	0.880
	Frequency							
	Percent	%28.5	%49	%28.5	%100.0			
	من 30 إلى 39 سنة	2	4	2	8			
	Frequency							
	Percent	%25	%50	%25	%100.0			
	من 40 إلى 49 سنة	4	4	1	9			
	Frequency							
	Percent	%44.45	%44.45	%11.1	%100.0			
	من 50 سنة وأكبر	2	3	1	6			
	Frequency							
	Percent	%33.3	%50	%16.7	%100.0			
Total	Frequency	10	14	8	6			
	Percent	%33.3	%46.7	%20	%100			

الجدول رقم (23) التوزع التكراري والنسبي لمتغير العمر والاستجابة للعلاج ونتائج العلاقة بين الاستجابة للعلاج والعمر.

من الجدول السابق نجد أنه لا توجد علاقة ذات دلالة إحصائية بين العمر والاستجابة للشفاء حيث بلغت قيمة

(P-value = 0.832) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية.



الشكل رقم (23) النسبة المئوية للاستجابة والفئات العمرية.

التأثيرات الجانبية:

تمت دراسة التأثيرات الجانبية في كل مراحل الدراسة حيث عانى مريض واحد فقط من بعض الاضطرابات الهضمية، لكن هذا لم يستدعِ إيقاف العلاج.

رابعاً: مناقشة النتائج

بالعودة إلى عينة الدراسة التي تتألف من 30 مريضاً، وبدراسة الفعالية العلاجية أثبت الدابسون فعالية ملحوظة من خلال وجود فروق ذات دلالة إحصائية عند مقارنة كل من مشعر الحكة، ومشعر مساحة الانتبارات والمشعر المركب خلال النقاط الزمنية المدروسة.

بالنسبة لدراسة التحسن في مشعر الحكة خلال زمن العلاج نلحظ من الجدول رقم (3) ، والجدول رقم (6) أنه في الأسبوع الأول من العلاج وقبل بدء العلاج لا يوجد تحسن في مشعر الحكة ولا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية، قد يُعزَى ذلك إلى الوقت اللازم لبدء تأثير الدابسون.

نلحظ في الأسبوع (3) و (6) وجود تحسن في مشعر الحكة عند مقارنتها مع ما قبل بدء العلاج والأسبوع (1) حيث يوجد فروق ذات دلالة إحصائية.

نلحظ عند مقارنة مشعر الحكة بين الأسبوع (3) و (6) عدم وجود فروق ذات دلالة إحصائية.

إن تقييم الحكة في دراستنا تم بشكل شخصي وليس موضوعياً، حيث إن تفسير الشعور بالحكة يتنوع كثيراً بين الأفراد، كما يتأثر بعوامل عدة مثل الحرارة، والتعرق، والشدة النفسية، وهذه من المحدوديات التي تواجه جميع الأبحاث المتعلقة بالأمراض الجلدية الأرجية مما يقلل من مصداقية تقييم الحكة ويقود إلى الخلط والارتياب في تقييم الفروقات في النقاط الزمنية للمجموعة العلاجية.

- عند دراسة التحسن في مشعر مساحة الانتبارات بين النقاط الزمنية المدروسة نلحظ من الجدول رقم (4) والجدول رقم (6) ، في الأسبوع الأول لم يُلحظ تحسن في مشعر مساحة الانتبارات عند مقارنته مع ما قبل بدء العلاج، حيث لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية.

- عند مقارنة التحسن في مشعر مساحة الانتبارات بين الأسبوع (3) و (6) وبين الأسبوع (1) أو قبل العلاج لوحظ وجود تحسن في مشعر الحكة ووجود فروق ذات دلالة إحصائية، لكن عند المقارنة بين الأسبوع(3) و (6) لم يوجد فروق ذات دلالة إحصائية.

- عند مقارنة المشعر المركب بين النقاط الزمنية المدروسة لم يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين الأسبوع (1) وقبل بدء العلاج، مع وجود فروق ذات إحصائية عند مقارنة الأسبوع (1) مع الأسبوع (3) و (6)، وعند مقارنة التحسن بين الأسبوع (3) والأسبوع (6) لم نجد تغييراً في المشعر المركب و لم يوجد فروق ذات دلالة إحصائية.

لابدَّ من الذكر هنا إلى أن تعقيد إمراضية الشرى المزمن هو فسيفساء متداخلة من الاستعداد الوراثي والعوامل المناعية، والإنتانية، والنفسية، وغيرها وميلها للهجوع العفوي خلال سيره الطبيعي.

بالنسبة للتأثيرات الجانبية غير المرغوبة عانى مريض واحد فقط من اضطرابات هضمية لم تستدعِ إيقاف العلاج لكن حتماً فإن احتمال حدوث التأثيرات الجانبية الأخرى قد لا تعكس ما نراه في الدراسات الأخرى أو في الممارسة العملية، وذلك لصغر حجم عينة الدراسة، وكذلك بسبب المدة الزمنية القصيرة للدراسة، حيث هناك بعض التأثيرات الجانبية للدابسون التي قد تظهر نتيجة الاستخدام المطول، مثل اعتلال الأعصاب المحيطية بالإضافة إلى الدور الوقائي لفيتامين C في دراستنا، حيث أُعطي بجرعة 1 غ يومياً للوقاية من تشكل الميتاهيموغلوبين داخل الدم.

خامساً_المقارنة مع الدراسات العالمية :

دراسة Mat Morgan و زملائه 2004 في أمريكا: [131]

هي دراسة عشوائية ثنائية التعمية مضبوطة بشاهد تمت فيها المقارنة بين فعالية الدابسون 100 ملغ يومياً و placeboفي علاج الشرى المزمن مجهول السبب المعند على العلاج بمضادات الهيستامين، تمت الدراسة بين عامي 2002 و 2004 في الولايات المتحدة الأمريكية جامعة تكساس .

شملت الدراسة 22 مريضاً، مدة الدراسة 14 أسبوعاً، عند البدء تم تقييم المرضى بالأسبوع الأول قبل البدء بأي من الدوائين، بعدها تم توزيع المرضى عشوائياً إلى إحدى مجموعتين وهي Dapson _ Placebo، أو Placebo_Dapson.

بعد التوزيع العشوائي لإحدى المجموعتين تم البدء بالدابسون 100 ملغ يومياً، أو Placebo لمدة 6 أسابيع، تمَّ خلالها تقييم المرضى في الأسبوع (0) عند بدء العلاج والأسبوع (3) والأسبوع (6).

بعد مرور 6 أسابيع على البدء يتم إيقاف كل من العلاجين (الدابسون و ال Placebo) في كلا المجموعتين لمدة أسبوعين.

بعد أسبوعين من الإيقاف تمت متابعة العلاج بال Placeboعند المرضى الذين تلقوا دابسون خلال الأسابيع السابقة، (Dapson _ Placebo) والبدء بالدابسون عند المرضى الذين تلقوا Placeboخلال الأسابيع السابقة (Placebo_Dapson) وذلك لمدة 6 أسابيع أخرى.

في الدراسة تم قبول المرضى من كلا الجنسين بأعمار تراوحت بين 18 ل 80 سنة مشخص لديهم شرى مزمن (حكة وانتبارات لأكثر من 4 أيام بالأسبوع على الرغم من العلاج بمضادات الهيستامين) ، تم استبعاد

المرضى الذين يعانون من (فقر دم، اضطرابات كبدية أو كلوية، مرضى عوز G6PD، والحوامل، والعلاج السابق بالدابسون).

تم التقييم اعتماداً على مشعر الحكة الأسبوعي (weekly itch score (WIS، ومشعر الانتبارات الأسبوعي weekly hive score (WHS) و (visual analog scale (VAS وتقييم نوعية الحياة عند المرضى Skindex-29 dermatologic quality of lifeو تقييم تأثير الشرى على الحياة اليومية بمشعر Survey SF-12.

	دراسة Mat Morgan	دارستنا
عدد المرضى	22مريض	30 مريض
الجنس	77% إناث 23% ذكور	66.7% إناث 33.3% ذكور
متوسط العمر	40 سنة	37.97 سنة
تصميم الدراسة	دراسة ثنائية التعمية , مقارنة بين فعالية الدابسون و ال placebo في علاج الشرى المزمن المعند على مضادات الهيستامين.	دراسة مستقبلية عشوائية غير معماة لتقييم فعالية الدابسون في علاج الشرى المزمن المعند على مضادات الهيستامين
مدة العلاج	مرحلة أولى استمرت ل 6 أسابيع , ثم أسبوعين إيقاف للعلاج , ثم المرحلة الثانية 6 أسابيع	6 أسابيع
تقييم الاستجابة	WIS , WHS ,VAS , QOL , Survey SF-12.	شدة الحكة , مساحة الانتبارات , المشعر المركب .
المتابعة	قبل البدء بالعلاج , الأسبوع (0), (3),(6) لكل من مرحلتي الدراسة.	قبل البدء بالعلاج (0) , الأسبوع (1) , (3) , (6).
الاستجابة	◆41%كان لديهم تحسن لأكثر من 50% من الانتبارات و الحكة. ◆ شفاء 13.6%.	◆تحسن عند 46.7% من المرضى . ◆شفاء عند 20% من المرضى.

الجدول رقم (24) مقارنة بين دراستنا و دراسة Mat Morgan و زملائه.

دراسة Sydney و زملائه 2018 في نيويورك : [132]

- دراسة مستقبلية غير معماة غير مضبوطة بشاهد، أُجريت لتقييم فعالية الدابسون في علاج الشرى المناعي المزمن، والشرى المزمن مجهول السبب أُجريت في الولايات المتحدة الأمريكية في نيويورك بين عامي 2005 و 2017، شملت الرسالة 79 مريضاً منهم 45 مريضاً لديهم شرى مزمن مجهول السبب و 34 لديهم شرى مزمن مناعي، توزعت العينة 65% إناث و 35 % منهم ذكور أعمارهم بين 20 إلى 70 سنة.

- متوسط مدة العلاج كانت 8 أشهر، تمت مراقبة المرضى دموياً في مراحل الدراسة، ومراقبة تعداد الشبكيات عند كل زيادة في جرعة الدابسون أو كل 3 شهور.

- تم تعريفُ التحسن على أنه تحسن في الحكة و الانتبارات، وعدد النوب، والأعراض الجهازية.

- الهدآة التامة :هي غياب الانتبارات و الحكة بعد مرور شهرين أو أكثر على حدوث الشفاء.

- هجوع المرض: هو وجود استجابة تامة، وعدم حدوث نوبات عند آخر تقييم.

- أظهرت الدراسة فعالية الدابسون في علاج الشرى المزمن حيث حدث تحسن عند 62 مريض أي 78% من المرضى (36 لديهم شرى مزمن مجهول السبب و 26 شرى مزمن مناعي).

- الاستجابة التامة كانت عند 29 مريض منهم.

- تم دراسة النكس عند المرضى، وذلك عند تخفيض جرعة الدابسون، أوعند إيقافه بشكل كامل، وذلك عند المرضى الذين حصل لديهم هدآة تامة للمرض.

- تم البدء بالدابسون بجرعة 25 _50 ملغ يومياً، وتمت زيادة الجرعة خلال 2 ل 4 أسابيع التالية مع الاستمرار بجرعة مضادات الهيستامين.

- التحسن يكون من خلال تحسن الحكة و الانتبارات وقلة عدد النوب وغياب الأعراض الجهازية.
- عند محاولة إيقاف الدابسون أو إنقاص الجرعة عند المرضى الذين حدثت لديهم هدآة تامة للشرى (27) 10 مرضى فقط بقي لديهم هجوع كامل للمرض رغم إيقاف الدابسون أو إنقاص جرعته.

	دراسة Sydney و زملائه	دراستنا
عدد المرضى	79	30
التوزع الجنسي للعينة	65% إناث 35% ذكور	66.7% إناث 33.3%ذكور
متوسط العمر في العينة	49 سنة	37.9 سنة
المدى العمري للعينة الكلية	18_89 سنة	21_65 سنة
مدة العلاج	وسطياً 8 أشهر	6 أسابيع
تقييم الاستجابة	الحكة , الانتبارات , عدد النوب, الأعراض الجهازية	شدة الحكة , مساحة الانتبارات, المشعر المركب.
الاستجابة	◆تحسن عند 78% (مجموع المرضى الذين حصل لديهم شفاء تام أو تحسن جزئي) ◆الشفاء 36.7 %	◆تحسن عند 46.7% من المرضى ◆الشفاء 20%.
التأثيرات الجانبية	ارتفاع الشبكيات 5% انخفاض الهيموغلوبين 3.7%. تشكل ميتاهيموغلوبين في الدم 1 % متلازمة فرط الحساسية على الدابسون 1%.	عانى مريض واحد فقط من اضطرابات هضمية .

الجدول رقم (25) مقارنة بين دراستنا و دراسة Sydney و زملائه.

- في دراستنا كانت نسبة المرضى الذين تحسنت لديهم الأعراض (46.7%)، والشفاء حصل عند (20%)، و (33.3%) لم يستجيبوا على العلاج، أما في الدراسة العالمية بلغت نسبة المرضى الذين تحسنت لديهم الأعراض (78%)، ونسبة الشفاء (36.7%).

- قد يكون سبب الاختلاف في نسبة التحسن، والشفاء ناجمة عن فترة العلاج الطويلة بالدابسون التي بلغت 8 شهور وسيطاً في الدراسة العالمية، بينما بلغت 6 أسابيع في دراستنا.

- في الدراسة العالمية ظهر العديد من التأثيرات الجانبية بينما في دراستنا عانى مريض واحد فقط من اضطرابات هضمية يعود سبب الاختلاف أيضاً إلى طول مدة المعالجة بالدراسة العالمية.

سادساً_ الخلاصة:

- يعتبر الدابسون دواءً فعالاً في علاج الشرى المزمن وخاصة الشرى المزمن المعند على مضادات الهيستامين.
- شملت دراستنا 30 مريض شرى مزمن معند على مضادات الهيستامين بنسبة 66.7% إناث و 33.3% ذكور، تراوحت أعمارهم بين 21_ 65 سنة وكان العمر الوسطي للمرضى 37.9% وأظهرت فعالية الدابسون في علاج الشرى المزمن المعند على مضادات الهيستامين والتي تجلت بحدوث فروق هامة إحصائياً في كل من مشعر الحكة والانتبارات والمشعر المركب ذلك حتى نهاية الدراسة في الأسبوع6 حيث حصل التحسن عند46.7 % من المرضى والشفاء عند20 % من المرضى.
- كان الدابسون جيد التحمل حيث لم يعاني أحد من تأثيرات جانبية خطيرة استدعت إيقاف العلاج.

سابعاً_التوصيات:

1. اعتبار الدابسون خطاً علاجياً ثانياً فعال في علاج الشرى المزمن المعند على مضادات الهيستامين.
2. التأكيد على ضرورة إجراء تحليل G6PD قبل البدء بالعلاج بالدابسون.
3. ضرورة المراقبة الدموية عند إعطاء الدابسون ، وخاصة مستوى الهيموغلوبين، ومستوى الشبكيات في الدم.
4. اعتماد طرق موضوعية لتقييم الحكة مثل رصد حركات الرسغ wrist actigraphy.
5. إجراء دراسات تشمل عينة أكبر من المرضى، ولمدة علاجية أطول لتقييم فعالية، وأمان الدابسون في إحداث هجوع للمرض على المدى الطويل للعلاج.
6. دراسة مشاركة الدابسون مع العلاجات الأخرى في الشرى المزمن.
7. إجراء دراسات لتقييم فعالية الدابسون في علاج الشرى المزمن مضبوطة بشاهد.

المصادر و المراجع

1. Maurer M, Weller K, Bindslev-Jensen C, et al. Unmet clinical needs in chronic spontaneous urticaria. A GA2LEN task force report. Allergy 2011;66: 317–30.
2. Henz BM. Physical urticaria. In: Henz BM, Zuberbier T, Grabbe J, Monroe E, editors. Urticaria. Clinical, diagnostic and therapeutic aspects. Berlin: Springer; 1998. p. 55–89.
3. Hawrylowicz CM, MacGlashan DW, Saiko H, et al. Effector cells of allergy. In: Holgate ST, Church MK, Lichtenstein LM, editors. Allergy. 3rd ed. London: Mosby; 2006. p. 351–73.
4. Cohen RW, Rosentreich DL. Discrimination between urticaria-prone and other allergic patients by intradermal skin testing with codeine. J Allergy Clin Immunol 1986;77:802–7.
5. Jacques P, Lavoie A, Bedard PM, et al. Chronic idiopathic urticaria: profiles of skin mast cell histamine release during active disease and remission. J Allergy Clinic Immunol 1986;89:1139–43.
6. Saini SS. Chronic spontaneous urticaria. Etiology and pathogenesis. Immunol Allergy Clin North Am 2014;34:33–52.
7. Clive E.H. Grattan and Sarbjit S. Saini. Urticaria and Angioedema Without Wheals. In Middleton's Allergy Essentials: First Edition.2017; 249–263 .
8. Cho CB, Shutes SA, Altrich MK, et al. Autoantibodies in chronic idiopathic urticaria and nonurticarial systemic autoimmune disorders. Ann Allergy Asthma Immunol2013;110:29–33.
9. Ying S, Kikuchi Y, Meng Q, Kay B. Th1/Th2 cytokines and inflammatory cells in skin biopsies from patients with chronic idiopathic urticaria: comparison with the allergen-induced late-phase cutaneous reaction. J Allergy Clinic Immunol 2002;109:694–700.
10. Grattan CEH. Autoimmune urticaria. Immunol Allergy Clin North Am 2004;24:163–81.

11. Ferrer M, Nakazawa K, Kaplan AP. Complement dependence of histamine release in chronic urticaria. J Allergy Clin Immunol 1999;104:169–72.
12. Grattan CEH, Francis DM, Slater NGP, et al. Plasmapheresis for severe, unremitting, chronic urticaria. Lancet 1992;339:1078–80.
13. Grattan CEH, O'Donnell BF, Francis DM, et al. Randomised double-blind study of cyclosporin in chronic "idiopathic" urticaria. Br J Dermatol 2000 ;143:365 –72.
14. Sabroe RA, Francis DM, Barr RM, et al. Anti-FcεRI autoantibodies and basophil histamine releasability in chronic idiopathic urticaria. J Allergy Clin Immunol 1998;102:65 –8.
15. Eckman JA, Hamilton RG, Gober LM, et al. Basophil phenotypes in chronic idiopathic urticaria in relation to disease activity and autoantibodies. J Invest Dermatol 2008;128:1956–63.
16. Ito Y, Satch T, Takayama K, et al. Basophil recruitment and activation in inflammatory skin diseases. Allergy 2011;66:1107–13.
17. Takahagi S, Tanaka T, Ishii H, et al. Sweat antigen induces histamine release from basophils of patients with cholinergic urticaria associated with atopic diathesis. Br J Dermatol 2009;160: 426–8.
18. Sabroe RA, Seed PT, Francis DM, et al. Chronic idiopathic urticaria: comparison of the clinical features of patients with and without anti-FcεRI or anti-IgE autoantibodies. J Am Acad Dermatol 1999;40: 443–50.
19. Asero R, Tedeschi A, Coppola R, et al. Activation of the tissue factor pathway of blood coagulation in patients with chronic urticaria. J Allergy Clin Immunol 2007;119:705–10.
20. Bossi F, Frossi B, Radillo O, et al. Mast cells are critically involved in serum-mediated vascular leakage in chronic urticaria beyond high-affinity IgE receptor stimulation. Allergy 2011;66:1538–45.

21. Chan CL, Jones RL, Lau HYA. Characterisation of prostanoid receptors mediating inhibition of histamine release from anti-IgE-activated rat peritoneal mast cells. Br J Pharmacol 2000;129:589–97.
22. Doeglas HMG. Reactions to aspirin and food additives in patients with chronic urticaria, including the physical urticarias. Br J Dermatol 1975;93:135–43.
23. Bunselmeyer B, Laubach HJ, Schiller M, et al. Incremental build-up food challenge – a new diagnostic approach to evaluate pseudoallergic reactions in chronic urticaria: a pilot study: stepwise food challenge in chronic urticaria. Clin Exp Allergy 2009;39:116–26.
24. Wakelin S. Contact urticaria. Clin Exp Dermatol 2001;26:132–6.
25. Leslie KS, Lachmann HJ, Bruning E, et al. Phenotype, genotype, and sustained response to anakinra in 22 patients with autoinflammatory disease associated with CIAS-1/NALP3 mutations. Arch Dermatol 2006;142:1591–7.
26. Lachmann HJ, Kone-Paut I, Kuemmerle-Deschner JB, et al. Use of canakinumab in the cryopyrin-associated periodic syndrome. N Engl J Med 2009;360:2416–25.
27. Cicardi M, Aberer W, Banerji A, et al. HAWK under the patronage of EAACI (European Academy of Allergy and Clinical Immunology). Classification, diagnosis, and approach to treatment for angioedema: consensus report from the Hereditary Angioedema International Working Group. Allergy 2014;69:602–16.
28. Grattan CE, Humphreys F. British Association of Dermatologists Therapy Guide lines and Audit Subcommittee. Guidelines for evaluation and management of urticaria in adults and children. Br J Dermatol 2007 Dec;157(6):1116–23.
29. Zuberbier T, Iffländer J, Semmler C, Henz BM. Acute urticaria: clinical aspects and therapeutic responsiveness. Acta Derm Venereol 1996;76:295–7.

30. Sabroe R. Acute urticaria. Immunol Allergy Clin North Am 2014;34:11–21.
31. Deacock SJ .An approach to the patient with urticaria . Clin Exp Immunol 2008 ; 153 151 _161 .
32. Hourihane JO B .Recent advances in peanut allergy .Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2002 ;2 :227 _31.
33. James JM . The natural history of peanut allergy in young children and its association with serum peanut specific IgE . Pediatrics . 2002;110:433 .
34. Rockwell WJ . Reactions to molds in food . In Chiaramonte LT , Schneider AT , Lifshitz F , editors . Food allergy : a practical approach to diagnosis and management .New York : Marcel Dekker ; 1988 .pp. 70_153.
35. Erben AM , Rodrigeus JL , McCullough J ,Ownby D R. Anaphylaxis after ingestion of beignets contaminated with Dermatophagoides farinae , J Allergy Clin Immunol.1993;95:139_40 .
36. Schwartz HJ .Latex: a potential hidden food allergen in fast food restaurants .J Allergy Clin Immunol .1995 ;95 :139 _40.
37. Rajan JP, Simon RA ,Bosso JV .Prevalence of sensitivity to food and drug additives in patients with chronic idiopathic urticarial. J Allergy Clin Immunol Pract .2014 ;2 :168 _71.
38. Stevenson DD, Simon RA. Sensitivity to aspirin and nonsteroidal antiinflammatory drugs. J Allergy Clin Immunol. 1984;74:617–622. doi: 10.1016/0091-6749(84)90115-5 .
39. Sabroe RA, Kobza-Black A. Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors and angio-oedema. Br J Dermatol 1997;136:153–8.
40. Cowdrey SC, Reynolds JS. Acute urticaria in infectious mononucleosis. Ann Allergy 1969;27:182–7.
41. Kohen GG,Thorne EG .Urticaria and viral hepatitis.Arch Dermatol .1972 ;106:422.

42. Bretag AH, Archer RS, Atkinson HM, Woods WH. Circadian urticaria: another Campylobacter association .Lancet 1984;i:954.
43. Leznoff A, Sussman GL. Syndrome of idiopathic chronic urticaria and angioedema with thyroid autoimmunity: a study of 90 patients. J Allergy Clin Immunol 1989;84:66–71.
44. Confino-Cohen R, Chodick G, Shalev V, et al. Chronic urticaria and autoimmunity : associations found in a large population study. J Allergy Clin Immunol2012;129:1308–13.
45. O'Donnell BF, Neill CM, Francis DM, et al. Human leucocyte antigen class II associations in chronic idiopathic urticaria. Br J Dermatol 1999;140:853–8.
46. Federman DG, Kirsner RS, Moriarty JP, Concato J. The effect of antibiotic therapy for patients infected with Helicobacter pylori who have chronic urticaria. J Am Acad Dermatol 2003;49:861–4.
47. Sarbjit Saini .Chronic urticarial: Clinical manifestation, diagnosis pathogenesis, and natural history .UpToDate Last. updated :2018.
48. Daschner A, Alonzso-Gómez A, Caballero T, et al. Gastric anisakiasis: an underestimated cause of acute urticaria and angio-oedema? Br J Dermatol 1998;139:822–8.
49. Lindelöf B, Sigurgeirsson B, Wahlgren CF, Eklund G. Chronic urticaria and cancer: an epidemiological study of 1155 patients. Br J Dermatol 1990;123:453–6.
50. Chen Y-J, Chun-Ying W, Shen J-L, et al. Cancer risk in patients with chronic urticaria. A population-based cohort study. Arch Dermatol 2012;148:103–8.
51. Clive E.H. Grattan and Alexander M .Marsland .Urticaria Rook's Textbook of Dermatology 9 th Ed. 2016 :1301_ 10.
52. Aoki T, Kojima M, Horiko T. Acute urticaria: history and natural course of 50 cases. J Dermatol 1994;21:73–7.
53. Kidd JM, Cohen SH, Sosman AJ, et al. Food-dependent exercise induced anaphylaxis. J Allergy Clin Immunol 1983;71:407–11.

54. Grattan C. Aspirin-sensitive urticaria. Clin Exp Dermatol 2003;28:123–7.
55. Sticherling M, Brasch J, Bruning H, Christophers E. Urticarial and anaphylactoid reactions following alcohol intake. Br J Dermatol 1995;132:464–7.
56. Clayton DE, Busse W. Anaphylaxis to wine. Clin Allergy 1980;10:341–3.
57. Twarog FJ, Leung DYM. Anaphylaxis to a component of isoetharine (sodium bisulphite). JAMA 1982;248:2030–1.
58. Kanny G, Gerbaux V, Olszewski A, et al. No correlation between wine intolerance and histamine content of wine. J Allergy Clin Immunol 2001;107:375–8.
59. Konstantinou GN, Asero R, Ferrer M, et al. EAACI taskforce position paper: evidence for autoimmune urticaria and proposal for defining diagnostic criteria. Allergy 2013;68(1):27–36.
60. Bunselmeyer B, Laubach HJ, Schiller M, Stanke M, Luger TA, Brehler R. Incremental build-up food challenge – a new diagnostic approach to evaluate pseudoallergic reactions in chronic urticaria: a pilot study: stepwise food challenge in chronic urticaria. Clin Exp Allergy 2009;39(1):116–26.
61. 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.
62. Wolfrom E, Chene G, Boisseau H, et al. Chronic urticaria and Toxocara canis. Lancet 1995;345:196.
63. Magerl M, Borzova E, Giménez-Arnau A, et al. The definition and diagnostic testing of physical and cholinergic urticarias – EAACI/GA2LEN/EDF/UNEV consensus panel recommendations. Allergy 2009;64:1715–21.

64. Poon E, Seed PT, Greaves MW, Kobza-Black A. The extent and nature of disability in different urticarial conditions. Br J Dermatol 1999;140:667–71.
65. Breathnach SM, Allen R, Milford-Ward A, Greaves MW. Symptomatic dermographism: natural history, clinical features, laboratory investigations and response to therapy. Clin Exp Dermatol 1983;9:463–7.
66. Kobza-Black A. Delayed pressure urticaria. J Invest Dermatol 2001;6:148–9.
67. Lawlor F, Kobza Black A, Breathnach AS, Greaves MW. Vibratory angioedema: lesion induction, clinical features, laboratory and ultrastructural findings, and response to therapy. Br J Dermatol 1989;120:93–9.
68. Ting S, Reimann BEF, Nat R, et al. Nonfamilial, vibration-induced angioedema J Allergy Clin Immunol 1983;71:546–51.
69. Delorme P. Localized heat urticaria. J Allergy 1969;43:284–91.
70. Greaves MW, Sneddon IB, Smith AK, Stanworth DR. Heat urticaria. Br J Derma tol 1974;90:289–92.
71. Leigh IM, Ramsay CA. Localized heat urticaria treated by inducing tolerance to heat. Br J Dermatol 1975;92:191–4.
72. Wanderer AA. Cold urticaria syndromes: historical background diagnostic classification, clinical and laboratory characteristics pathogenesis and management. J Allergy Clin Immunol 1990;85:965–81.
73. Kaplan AP, Natbony SF, Taiwil AP, et al. Exercise-induced anaphylaxis as a manifestation of cholinergic urticaria. J Allergy Clin Immunol 1981;88:319–24.
74. Udassin R, Harari Z, Shoenfeld Y, Keren G. Cholinergic urticaria:a seasonal disease. Arch Intern Med 1981;141:1029–30.
75. Onn A, Levo Y, Kivity S. Familial cholinergic urticaria. J Allergy Clin Immunol 1996;98:847–9.

76. Soter NA, Wasserman SI, Austen KF, McFadden ER. Release of mast cell mediators and alterations in lung function in patients with cholinergic urticaria. NEngl J Med 1980;302:604–8.
77. Leenutaphong V, Holzle E, Plewig G. Pathogenesis and classification of solar urticaria: a new concept. J Am Acad Dermatol 1989;210:237–40.
78. Uetso N, Miyauchi-Hashimoto H, Okamoto H, Horio T. The clinical and photobiological characteristics of solar urticaria in 40 patients. Br J Dermato2000;142:32–8.
79. Beattie, P. E., Dawe, R. S., Ibbotson, S. H., & Ferguson, J. (2003, September). Characteristics and prognosis of idiopathic solar urticaria: A cohort of 87 cases. Archives of Dermatology, 139(9), 1149-1154.
80. Shelley WB, Rawnsley HM. Aquagenic urticaria. JAMA 1964;189:895–8.
81. Steinman H, Greaves MW. Aquagenic pruritus. J Am Acad Dermatol 1985;13:91– 6.
82. Wakelin S. Contact urticaria. Clin Exp Dermatol6–26:132;2001 .
83. Toppe E, Haas N, Henz BM. Neutrophilic urticaria: clinical features, histological changes and possible mechanisms. Br J Dermatol 1998;138:248–53.
84. Russell Jones R, Bhogal B, Dash A, Schifferli J. Urticaria and vasculitis: a continuum of histological and immunopathological changes. Br J Dermatol 1983;108:695–703.
85. Peters MS, Winkelmann RK. Neutrophilic urticaria. Br J Dermatol 1985;113:25–30.
86. Krestan DA , simon H U, Yousefi S, et al Extensive accumulation of eosinophil extracellular traps in bullous delayed pressure urticarial: a pathophysiological link The British journal of dermatology .2012 ;166: 1151_ 1152.

87. Kuemmerle - Deschner , JB Koitschov A, Ummenhofer K,et al. Hearing losss in Muckle Wells syndrome .Arthritis and rheumatism. 2013; 65 :824 _831.
88. De Koning HD. Schnitzler's syndrome. Lessons from 281 cases. Clin Transl Allergy 2014;4:41.
89. Tomasz Hawro MD , Tatevik Ohanyan MD , Nicole Schoepke MD , Martin Metz MD , Adriane Peveling-Oberhag MD ,Petra Staubach MD, Marcus Maurer MD , Karsten Weller MD.The Urticaria Activity Score—Validity, Reliability, and Responsiveness July–August 2018, Pages 1185-1190.
90. Champion RH, Roberts SOB, Carpenter RG, Roger JH. Urticaria and angio-oedema: a review of 554 cases. Br J Dermatol 1969;81:588–97.
91. Chansakulporn S, Pongpreuksa S, Sangacharoenkit P, et al. The natural history of chronic urticaria in childhood: a prospective study. J Am Acad Dermatol 2014Oct;71(4):663–8.
92. Kozel MMA, Mekkes JR, Bossuyt PMM, Bos JD. The effectiveness of a history-based diagnostic approach in chronic urticaria and angioedema. Arch Dermatol1998;134:1575–80.
93. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, et al. The EAACI/GA2LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. Allergy 2014;69:868–87.
94. Adaikalampillai Ganapathy Vikramkumar, Sheela Kuruvila, and Satyaki Ganguly. Autologous serum skin test as an indicator of chronic autoimmune urticaria in a tertiary care hospital in South India.2014 Dec; 5(Suppl 2): S87–S91.
95. Konstantinou GN, Asero R, Maurer M, et al. EAACI/GA(2) LEN task force consensus report: the autologous serum skin test in urticaria. Allergy 2009;64:1256–68.

96. Greaves MW.Antihistamines In: Comprehensive Dermatological Drug Therapy, 3rd edn. London: Elsevier, 2013:343–52.
97. Boyle J. Eriksson M. Stanley N. Fujita T. Kumagi Y. Allergy medication in Japanese volunteers: treatment effect of single doses on nocturnal sleep architecture and next day residual effects. Curr Med Res Opin. 2006;4(7):1343–1351.
98. Powell RJ, Du Toit GL, Siddique N, et al. British Society for Allergy and Clinical Immunology (BSACI). BSACI guidelines for the management of chronic urticaria and angio-oedema. Clin Exp Allergy 2007 May;37(5):631–50.

99. Grattan CE, Humphreys F. British Association of Dermatologists Therapy Guide lines and Audit Subcommittee. Guidelines for evaluation and management of urticaria in adults and children. Br J Dermatol 2007 Dec;157(6):1116–23.
100. Akids CA, Simon FER. Histamine receptor are hot in immunopharmacology. Eur J Pharmacol 2006; 533: 69-76.
101. Leurs R, Church MK, Taglialatela M. H1-antihistamines: inverse agonism, anti-inflammatory actions and cardiac effects. Clin Exp Allergy 2002;32:489-498.
102. Holgate ST, Canonica GW, Simon FER, et al .Consensus Group on New-Generation Antihistamine (CONGA) present status and recommendation .Clin Exp Allergy ,2003; 33 :1305-1324.
103. Molimard M. Diquet B. Benedetti MS. Comparison of pharmacokinetics and metabolism of desloratadine, fexofenadine, levocetirizine and mizolastine in humans. Fundam Clin Pharmacol. 411–399:(4)4;2004.
104. Devillier P. Roche N. Faisy C. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of desloratadine, fexofenadine and levocetirizine: a comparative review. Clin Pharmacokinet. 2008;4(4):217–230.

105. Gillard M, Chatelain P. Changes in PH differently affect the binding properties of histamine H1 receptor antagonists Eur J Pharmacol .2006; 530 :205- 214.
106. Gillard M. Benedetti MS. Chatelain P. Baltes E. Histamine H1 receptor occupancy and pharmacodynamics of second generation H1-antihistamines. Inflamm Res. 2005;4(9):367–369.
107. Potter PC, kapp A, Maurer M, et al. Comparison of the efficacy of levocetirizine 5 mg and desloratadine 5 mg in chronic idiopathic urticaria patients. Allergy. 2009;64:596-604.
108. Staevska M, Popov TA, Kralimarkova T, et al. The effectiveness of levocetirizine and desloratadine up to 4 times conventional doses in difficult-to-treat urticaria. J Allergy Clin Immunol. 2010;125:676-682.
109. Gillard M, Van Der Perren C, Moguilevsky N, et al. Binding characteristics of cetirizine and levocetirizine of human H1 histamine receptor contribution of Lys (191) and Thr (194) .Mol Pharmacol. 2002;61: 391-399.
110. Russell T. Stoltz M. Weir S. Pharmacokinetics pharmacodynamics, and tolerance of single-and multiple-dose fexofenadine hydrochloride in healthy male volunteers. Clin Pharmacol Ther.621–612:(6)4;1998 .
111. Ten Eick AP. Blumer JL. Reed MD. Safety of antihistamines in children. Drug Saf. 2001;4(2):119–147 .
112. Hulhoven R. Rosillon D. Letiexhe M. Meeus MA. Daoust A. Stockis A. Levocetirizine does not prolong the QT/QTc interval in healthy subjects: results from a thorough QT study. Eur J Clin Pharmacol. 2007;4(11):1011–1017.
113. Woosley RL. Cardiac actions of antihistamines. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 1996;4:233–252.

114. Jo SH. Hong HK. Chong SH. Lee HS. Choe H. H(1) antihistamine drug promethazine directly blocks hERG K(+) channel. Pharmacol Res. 2009;4(5):429–437.
115. Park SJ. Kim KS. Kim EJ. Blockade of HERG K+ channel by an antihistamine drug brompheniramine requires the channel binding within the S6 residue Y652 and F656. J Appl Toxicol.–104:(2)4;2008 111.
116. Zareba W. Moss AJ. Rosero SZ. Hajj-Ali R. Konecki J. Andrews M. Electrocardiographic findings in patients with diphenhydramine overdose. Am J Cardiol. 1997;4(9):1168–1173.
117. Chen C, Hanson E, Watson JW, et al. P-Glycoprotein limits brain penetration of nonsedating but not sedating H1-antagonists. Drug Metab Dispos. 2003;31:312-318.
118. Hindmarch I. Shamsi Z. Kimber S. An evaluation of the effects of high-dose fexofenadine on the central nervous system: a double-blind, placebo-controlled study in healthy volunteers. Clin ExpAllergy. 2002;4(1):133–139.
119. Tashiro M. Kato M. Miyake M. Watanuki S. Funaki Y. et al. Dose dependency of brain histamine H1receptor occupancy following oral administration of cetirizine hydrochloride measured using PET with [(11)C] doxepin. Hum Psychopharmacol. 2009;4(7):540–548.
120. De Vos C. Mitchev K. Pinelli ME. Derde MP. Boev R. Non-interventional study comparingtreatment satisfaction in patients treated with antihistamines. Clin Drug Investig. 2008;4(4):221–230.
121. Godse, Kiran. The role of prednisolone in management of acute urticaria.Clin Transl Allergy .2015;5:08
122. Lieberman P, Nicklas RA, Randolph C, Oppenheimer J, Bernstein D, Bernstein J, Ellis A, Golden DB, Greenberger P, Kemp S, Khan D, Ledford D, Lieberman J, Metcalfe D, Nowak-Wegrzyn A, Sicherer S, Wallace D, Blessing-Moore J, Lang D, Portnoy JM, Schuller D, Spector S, Tilles SA .Ann Allergy Asthma Immunol. 2015;115(5):341.

123. Esen Özkaya, Goncagül Babuna Kobaner, Zeynep Yılmaz, Armağan Kutlay, Doxepin in difficult-to-treat chronic urticaria.June 2019.
124. Baker B, Dorian P, Sandor P, Shapiro C, Schell C, Mitchell J, Irvine MJ. Electrocardiographic effects of fluoxetine and doxepin in patients with major depressive disorder. J Clin Psychopharmacol. 1997 Feb;17(1):15- 21.
125. Roose SP, Dalack GW, Glassman AH, Woodring S, Walsh BT, Giardina EG. Is doxepin a safer tricyclic for the heart? J Clin Psychiatry. 1991 Aug;52(8):338-41.
126. Lanza di Scalea T, Wisner KL. Antidepressant medication use during breastfeeding. Clin Obstet Gynecol. 2009 Sep;52(3):483-97.
127. Pacor ML, Di Lorenzo G, Corrocher R. Efficacy of leukotriene receptor antagonist in chronic urticaria. A double-blind, placebo-controlled comparison of treatment with montelukast and cetirizine in patients with chronic urticaria with intolerance to food additive and/or acetylsalicylic acid. Clin Exp Allergy 2001;31:1607–14.
128. Engler RJM, Squire E, Benson P. Chronic sulphasalazine therapy in the treatment of delayed pressure urticaria and angioedema. Ann Allergy Asthma Immu nol 1995;74:155–159.
129. Wong E, Eftekhari N, Greaves MW, Milford Ward A. Beneficial effects of Danazol on symptoms and laboratory changes in cholinergic urticaria. Br J Dermatol1987;116:553–6.
130. Davis LS , LeBlanc KG , Knable AL , Owen CE . Miscellaneous systemic drugs: colchicine . In: Comprehensive Dermatological Drug Therapy , 3rd edn. London Elsevier , 2013 : 429 – 30 .
131. Grundmann SA, Kiefer S, Luger TA, Brehler R. Delayed pressure urticaria – dapsone heading for first-line therapy? J Dtsch Dermatol Ges 2011 Nov;9(11):908–12.
132. Morgan M, Cooke A, Rogers L, Adams -Huet B ,Khan DA TI Double-blind placebo-controlled trial of dapsone in antihistamine

refractory chronic idiopathic urticaria. J Allergy Clin Immunol Pract. 2014 Sep-Oct;2(5):601-6.

133. Sydney E. Liang, BS,1 Rachel Hoffmann, MD,2 Erik Peterson BA,1 and Nicholas A. Soter, MD. Use of Dapsone in the Treatment of Chronic Idiopathic and Autoimmune Urticaria. JAMA Dermatol.2019 Jan; 155(1) .

134. Debol SM, Herron MJ, Nelson RD Anti-inflammatory action of dapsone: inhibition of neutrophil adherence is associated with inhibition of chemo attractant-induced signal transduction. J Leukoc Biol. 1997 ;62(6):827-36.

135. Bozeman PM, Learn DB, Thomas EL Inhibition of the human leukocyte enzymes myeloperoxidase and eosinophil peroxidase by dapsone. Biochem Pharmacol. 1992; 44(3):553-63.

136. Zuberbier T, Chantraine-Hess S, Hartmann K, Czarnetzki BM. Pseudoallergen-free diet in the treatment of chronic urticaria. A prospective study. Acta Derm Venereol .1995;75:484–7.

137. Berroeta L, Clark C, Ibbetson SH, et al. Narrow-band (TL01) ultraviolet B phototherapy for chronic urticaria. Clin Exp Dermatol 2004;29:91–9.

138. Borzova E, Rutherford A, Konstantinou GN, Leslie KS, Grattan CE. Narrowband ultraviolet B phototherapy is beneficial in antihistamine-resistant symptomatic dermographism: a pilot study. J Am Acad Dermatol 2008 Nov;59(5):752–7.

139. Henquet CJM, Martens BPM, van Vloten WA. Cold urticaria: a clinico-therapeutic study in 30 patients; with special emphasis on cold desensitisation. Eur J Dermatol 1992;2:75–7.

140. O'Donnell BF, Barr RM, Kobza Black A, et al. Intravenous immunoglobulin in autoimmune chronic urticaria. Br J Dermatol 1998;138:101–6.

141. Kanokvalai Kulthanan MD, Pichanee Chaweekulrat MD, Chulaluk Komoltri DrPH, Saowalak Hunnangkul PhD, Papapit

Tuchinda MD, Leena Chularojanamontri MD, Marcus Maurer MD . Cyclosporine for Chronic Spontaneous Urticaria: A Meta-Analysis and Systematic Review. March–April 2018, Pages 586-599

142. H. SERHAT INALOZ, Savas OZTURK, Cenk AKCALI, Necmettin KIRTAK, Mehmet TARAKCIOGL. Low-dose and short-term cyclosporine treatment in patients with chronic idiopathic urticaria: A clinical and immunological evaluation. May 2008,Pages 276-282.

143. Kessel A, Bamberger E, Toubi E. Tacrolimus in the treatment of severe chonic idiopathic urticaria: an open-label prospective study. J Am Acad Dermatol8–52:145;2005 .

144. Shahar E, Bergman R, Gutman-Yassky E, Pollack S. Treatment of severe chonic idiopathic urticaria with oral mycophenolate mofetil in patients not responding to antihistamines and/or corticosteroids. Int J Dermatol 2006;45:1224–7.

145. Perez A, Woods A, Grattan CE. Methotrexate: a useful steroid-sparing agent in recalcitrant chronic urticaria. Br J Dermatol 2010 Jan;162(1):191–4.

146. Bernstein JA, Garramone SM, Lower EG. Successful treatment of autoimmune chronic idiopathic urticaria with intravenous cyclophosphamide. Ann Allergy Asthma Immunol 2002;89:212–14.

147. Maurer M, Rosen K, Hsieh H-J, et al. Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticaria. N Engl J Med 2013;368:924–35.

148. Kaplan A, Ledford D, Ashby M, et al. Omalizumab in patients with symptomatic chronic idiopathic/ spontaneous urticaria despite standard combination therapy. J Allergy Clin Immunol 2013;132:101–9.

149. Saini S, Rosen KE, Hseih H-J, et al. A randomized placebo-controlled, dose-ranging study of single-dose omalizumab in patients

with H1-antihistamine refractory chronic idiopathic urticaria. J Allergy Clin Immunol 2011;128:567–73.

150. Edhegard K, Hall RP. Dapsone. In: Comprehensive Dermatological Drug Therapy 3rd edn. London: Elsevier, 2013:228–40.

151. Zhu YI, Stiller MJ. Dapsone and sulfones in dermatology: overview and update. J Am Acad Dermatol 2001;45(3):420–34.

152. Pfeiffer C, Wozel G. Dapsone and sulfones in dermatology: overview and update. J Am Acad Dermatol 2003;48(2):308–9.

153. Wolf R, Matz H, Orion E, et al. Dapsone. Dermatol Online J 2002;8(1):2.

154. Coleman MD, Rhodes LE, Scott AK, et al. The use of cimetidine to reduce dapsone-dependent methaemoglobinaemia in dermatitis herpetiformis patients. Br J Clin Pharmacol 1992;34(3):244–9.

155. Coleman MD. Improvement of patient tolerance to dapsone: current and future developments. Dermatol Online J 2007;13(4):18.

156. Coleman MD. Dapsone-mediated agranulocytosis: risks, possible mechanisms and prevention. Toxicology 2001;162(1):53–60.

157. McCarty M. How clinically relevant is dapsone-related peripheral neuropathy? An overview of available data with emphasis on clinical recognition. J Clin Aesthet Dermatol 2010;3(3):19–21.

158. Rhodes LE, Coleman MD, Lewis-Jones MS. Dapsone-induced motor peripheral neuropathy in pemphigus foliaceus. Clin Exp Dermatol 1995;20(2):155–6.

159. Chalioulias K, Mayer E, Darvay A, Antcliff R. Anterior ischaemic optic neuropa thy associated with Dapsone. Eye (Lond) 2006;20(8):943–5.

160. Kosseifi SG, Guha B, Nassour DN, Chi DS, Krishnaswamy G. The Dapson hypersensitivity syndrome revisited: a potentially fatal multisystem disorder with prominent hepatopulmonary manifestations. J Occup Med Toxicol 2006;9–6:1 .

161. Lorenz M, Wozel G, Schmitt J. Hypersensitivity reactions to dapsone: a systematic review. Acta Derm Venereol 2012;92(2):194–9.
162. Zhang FR1, Liu H, Irwanto A, et al. HLA-B*13:01 and the dapsone hypersensitivity syndrome. N Engl J Med 2013;369(17):1620–8.
163. British National Formulary (BNF) www.bnf.org (last accessed May (2015) .