الجمهورية العربية السورية
وزارة التعليم العالي
جامعة دمشق
كلية الطب للبشري
قسم الأمراض الجلدية والزهرية

دراسة مقارنة بين فعالية مشاركة البريدنيزولون والليفوسيترزين مقابل الليفوسيترزين وحده في علاج الشرى الحاد

Comparative study between the efficacy of Prednisolone in combination with Levocetrizine versus Levocetrizine alone in the treatment of acute urticaria.

بحث علمي أعد لنيل شهادة الدراسات العليا

إعداد طالبة الدّراسات العليا

ريان سليمان السقا

إشراف:

م.د. نعمات الصغير

رئاسة:

أ.م.د.منال محمد

العام الدراسي ٢٠١٨-٢٠١٩

كلمة شكر

أتوجه بجزيل الشكر والامتنان لمشرفتي الكريمة الأستاذة الدكتورة نعمات الصغير على ما بذلته من جهد واهتمام كبيرين لإتمام هذا البحث وكذلك أعضاء لجنة الحكم الأستاذة الدكتورة سوزان قطيني والأستاذ الدكتور عمر ليلا على توجيهاتهم القيمة ورقي تعاملهم والشكر موصول لرئيسة القسم الأستاذة الدكتورة منال محمد وجميع الأساتذة الأكارم أعضاء الهيئة التدريسية عرفانا" لهم بالجميل وتقديرا" لمحبتهم وعطائهم ...

الإهداء

إلى من كانوا لي القدوة والسند وغمروني بمحبتهم وتشجيعهم على طول الدرب

أمي ...أبي ...أخوتي ...أصدقائي

المحتويات:

القسم النظري :

1. التعريف 8
2. الوبائيات 8
3. الآلية المرضية والسببيات 9
4. تصنيف الشرى حسب الآلية الإمراضية 15
5. تصنيف الشرى حسب مدة الأعراض 20
6. التظاهرات السريرية 20
7. أسباب الشرى الحاد 21
8. التصنيف 24
9. الموجودات النسيجية 34
10. التشخيص التفريقي 35
11. تصنيف الشدة 36

12. المضاعفات 36

13. مدة وسير المرض.....37

14. التشخيص 38

15. العلاج 40

16. لمحة عن مضادات الهيستامين 51

17. لمحة عن ليفوسيتريزين 56

18. لمحة عن الستيروئيدات القشرية السكرية 60

القسم العملي :

1- خلفيات الدراسة 79

2- المواد والطرائق.....80

3- النتائج 93

4- المناقشة 132

5- المقارنة مع الدراسات العالمية.....136

6- الخلاصة 141

7- التوصيات 142

8- الملخص 144

9- المراجع.....146

أولا"– القسم النظري

1-التعريف: [1]

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

مصطلح الشرى يشمل الشرى الحاد و المزمن .

الانتبارات حاكة ، وردية اللون أو شاحبة ،متوذمة بالأدمة السطحية ، تمتلك توهج حمامي محيط بها .

قد تتراوح الآفات بالقطر من عدة ميليمترات إلى عدة سنتيمترات ، وبالعدد من بضع آفات إلى الكثير منها .

العلامة المميزة بالشرى أن الانتبارات تظهر وتختفي بسرعة خلال ٢٤ ساعة .

الوذمة العرقية هي تورم يظهر أعمق في الأدمة والنسيج تحت الجلد أو تحت المخاطيات ،قد تؤثر أيضا" في البلعوم وبشكل نادر بالأمعاء وذلك في الوذمة العرقية الوراثية .

المناطق المصابة تميل لأن تكون بلون الجلد أو وردية اللون ،مؤلمة أكثر منها حاكة، مساحتها أكبر وحدودها أقل وضوحا" من الانتبارات وغالبا" تستمر 2 - 3 أيام.

2-الوبائيات [2]:

2-1-الانتشار:

معدل انتشار الشرى 22-8 % .

2-2-العمر:

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

غالبا" من الصعب إثبات العامل المسبب وربطه بالشرى .

2-3- الجنس:

غالبا" أشيع عند النساء بنسبة 2:1 بالشرى التلقائي المزمن لكن يختلف هذا التوزع بأشكال الشرى الفيزيائي المختلفة ،على سبيل المثال كتوبية الجلد وشرى البرد أشيع عند النساء، أما شرى الضغط المتأخر أشيع عند الرجال .

3- الأليـة المرضية والسببيات :

3-1- دور الخلايا البدينة :

A – توزع الخلايا البدينة وتنوعها :

الخلية البدينة عامل مؤثر أساسي في الشرى ،وهي منتشرة بشكل واسع بكل الجسم لكن تختلف بأنماطها واستجابتها للمحرضات وهذا يفسر لما لانشاهد الأعراض الجهازية المشاهدة في التأق عند تفعيل الخلايا البدينة في مرضى الشرى.

غالبية الخلايا البدينة الموجودة بالجلد ومخاطية الأمعاء تحتوي على تريبتاز tryptase وكيماز chymase، بينما الخلايا البدينة في جدران الأسناخ الرئوية و مخاطية الأنف تحتوي فقط على تريبتاز .

تبدي أنواع الخلايا البدينة المختلفة الموجودة بالجلد والمخاطيات و الأسناخ الرئوية ألفة عالية لل IgE وتحمل مستقبلات عالية الألفة له ، ولذلك فهي قادرة على التدخل بالارتكاسات المناعية المعتمدة على ال IgE.[3]o

توجد أدلة متناقضة حول عدد الخلايا البدينة في الجلد في مرضى الشرى المزمن ،لكن يوجد إجماع على أن إزالة تحبب الخلايا البدينة تحدث كاستجابة لمحرضات معينة مثل حقن الكودائين Codeine في الأدمة [4] ،وبالتالي يحدث إزالة تحبب الخلايا البدينة وتحرير وسائطها بشكل أكبر عند مرضى الشرى [5] .

تحتوي حبيبات الخلايا البدينة وسائط عديدة من أهمها الهيستامين ،بالإضافة لطيف واسع من السيتوكينات تتضمن عامل النخر الورمي Tumor necrosis factor (TNF) ،الانترلوكينات Interleukins منها IL3-IL5-IL6-IL8-IL13 و العامل المحرض لانتساخ البالعات والمحببات Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) .

يزداد التصنيع والإفراز عبر تحريض مستقبلات ال IgE على سطح الخلايا البدينة. يتم اصطناع البروستاغلاندينات (Prostaglandins (PGs واللوكوترينات Leukotrienes ابتداءا" من حمض

الأراشيدونيك Arachidonic acid المشتق من فوسفولبيدات الغشاء الخلوي ،PGE2 يمتلك خواص مثبطة لإزالة تحبب الخلايا البدينة وبالتالي له دور وقائي في الشرى [6].

B- إزالة تحبب الخلايا البدينة :

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

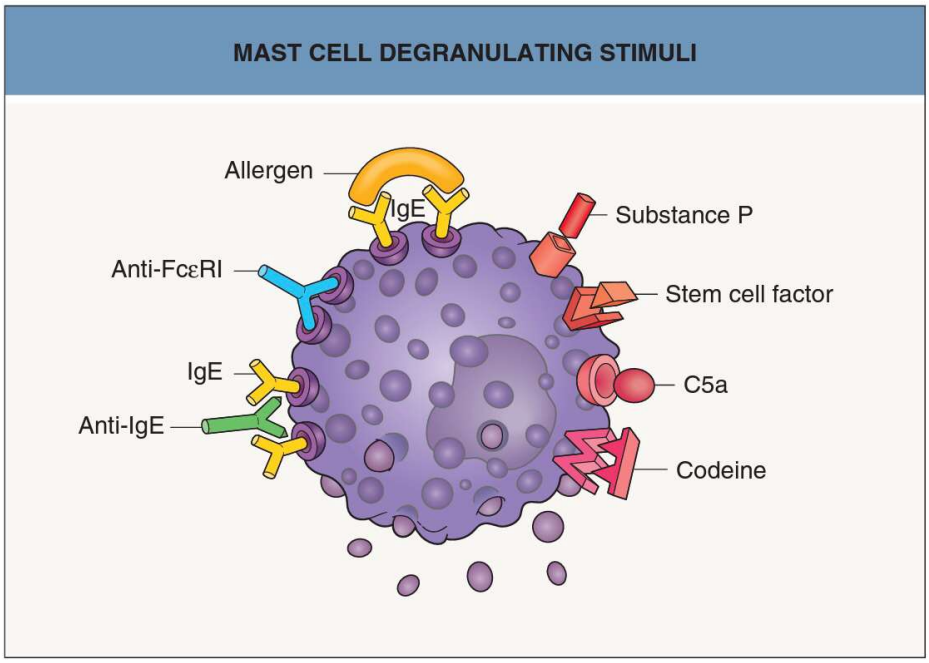
تتضمن ارتكاسات فرط الحساسية العاجلة ارتباط المؤرج مع مستقبلات خاصة موجودة على ال IgE.

يوجد العديد من المحرضات المناعية المعروفة تؤدي لإزالة التحبب وتعمل عبر مستقبلات ال IgE ومنها الأضداد المضادة لل IgE (anti IgE) والأضداد المضادة لمستقبلات ال IgE(anti FCERI) كما هو موضح بالشكل الترسيمي رقم (1) .

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

بسبب العثور على anti IgE و anti FCERI عند مرضى مصابين بأمراض أخرى مثل الذئبة الحمامية الجهازية ، كما عثر عليها عند أشخاص أصحاء لذلك فإن دور هذه الأضداد في الألية المرضية للشرى مازال موضع جدل [8] .

المحرضات غير المناعية مثل الأفيونات ، c5a، المادة P قادرة أيضا" على إزالة تحبب الخلايا البدينة عبر الارتباط مع مستقبلات خاصة بها مستقلة عن FCERI [7].



الشكل الترسيمي رقم (1) يظهر محرضات إزالة تحبب الخلايا البدينة [7].

3-2- دور الهيستامين:

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

يزيد الهيستامين ، TNF و IL8 التعبير عن جزيئات الالتصاق على الخلايا البطانية وبالتالي تحرض هجرة الخلايا الالتهابية (الحمضات، العدلات،الأسسات، التائيات المساعدة T-helper 0) من الدوران إلى مواقع الانتبارات[9].

3-3- دور الأضداد :

تم العثور على أضداد ال IgG في مصل 50-30 % من مرضى الشرى التلقائي المزمن ، كما يحمل 10 % من مرضى الشرى المزمن في مصلهم أضداد وظيفية موجهة ضد القطعة FC من ال IgE [10].

يحرض ارتباط الأضداد مع الخلايا البدينة تفعيل المتممة عبر توليد الذيفان التأقي c5a والذي يحرض ويضخم بدوره عملية إزالة التحبب [11] .

3-4- دور الكريات البيض :

أصبحت أهمية الكريات البيض في الآلية الإمراضية أكثر وضوحا" من السابق.

حيث تكون الأسسات في مرضى الشرى المزمن أقل إستجابة في الزجاج للأضداد المضادة ل IgE (anti-IgE) ،يمكن تقسيم المرضى إلى مستجيبين وغير مستجيبين بالإعتماد على تحرر الهيستامين من الأسسات بالإستجابة إلى anti-IgE [12].

يميل النمط الوظيفي لأن يبقى ثابتاً خلال سير المرض الفعال لكن لاحقا" خلال تراجع المرض تصبح الأسسات أكثر استجابة ل anti-IgE . [13]

يكون عدد الحمضات ،العدلات و اللمفاويات طبيعي في الدم المحيطي لكن هذه الخلايا تظهر غالبا" في الخزعة النسيجية المأخوذة من الانتبارات العفوية.

قد تساهم الحمضات في استمرارية الانتبارات عبر توليد اللوكوترين C4 ، D4 ، E4 وعبر تحرير بروتينات حبيباتها السامة بما فيها major basic protein (MBP) والتي 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 Flare عند حقنها ضمن الأدمة في جلد الإنسان.

يحرض (VIP) vasoactive intestinal polypeptide ارتكاس انتباري في مرضى الشرى المزمن أشد من أي ببتيد عصبي أخر لكن علاقته بالشرى لاتزال غير مؤكدة [7].

4- تصنيف الشرى حسب الآلية الإمراضية :

4-1- الشرى المعتمد على الخلايا البدينة :

A-تعريفه:

هو الشرى الذي يحدث فيه إرتباط متصالب للقطع Fab من ال IgE الموجودةعلى سطح الخلايا البدينة مع مؤرجات موجودة في الدوران أو الجلد كما هو موضح في الشكل الترسيمي رقم (1). وهو مسؤول بشكل مؤكد عن بعض حالات الشرى الحاد والنوبي لكنه ليس السبب في حالات الشرى المزمن المستمر عند البالغين .

B-أمثلة عن هذا النمط:

1-شرى التماس الناجم عن التماس مع اللاتكس Latex ، والشرى الحاد الناتج عن الأغذية ومنها (المكسرات ، السمك ، الفاكهة) .

2–كتوبية الجلد ،شرى البرد ،شرى الشمس حيث يوجد دور ل IgE بالآلية المرضية فيها و يعتقد أن المحرضات الفيزيائية في هؤلاء المرضى تحرض تشكل مستضد جديد يرتبط مع أضداد ال IgE الموجودة على سطح الخلايا البدينة [7] .

3– الشرى الكولينرجي : يتطور بالإستجابة لمحرضات كولينرجية ودية مرتبطة بتعصيب الغدد العرقية ، لكن لازالت الآلية التي يؤثر فيها الأستيل كولين Acetylcholine عند إفرازه من النهايات العصبية على الخلايا البدينة ويؤدي لإزالة تحببها وتحريرها للهيستامين غير معروفة [14].

4– الشرى التلقائي : الحدثية البادئة له غير معروفة لكن قد تتضمن تسرب البلازما بسبب عوامل موضعية مثل الحرارة أو الضغط مما يسمح بخروج الأضداد خارج الأوعية أو خروج المستضدات التي ترتبط بال IgE ، وهذا سيؤدي بالنهاية لتفعيل مستقبلات ال IgE و إزالة تحبب الخلايا البدينة وبالتالي حدوث إستجابة شروية [15].

لوحظ زيادة مستويات البروترومبين Prothrombin و D–dimer (وهو مقياس لانحلال الفيبرين fibrin) عند مرضى الشرى التلقائي المزمن [16] ، لكن مساهمة هذه العوامل بالآلية الإمراضية لازال غير واضح بعد [17].

يوجد فرضية شائعة حول دور المضافات الغذائية والسالسيلات الطبيعية ومضادات الالتهاب غير الستيروئيدية في حدوث الشرى عبر تحويل سبيل إستقلاب حمض الأراشيدونيك من إنتاج البروستاغلاندين إلى إنتاج اللوكوتريين، من غير المعروف بعد كيف يساهم هذا التحول في حدوث الشرى لكن من المعروف أن حقن اللوكوترينات C4 ,D4,E4 تسبب انتبارات عبر تأثيرها المباشر على الأوعية الدموية الصغيرة [7].

أظهرت بعض الدراسات على الفئران تأثيرا" مثبطا" ل PGE2 على إزالة تحبب الخلايا البدينة [18].

بشكل عام قد يفاقم الأسبرين الشرى في 30% من مرضى الشرى المزمن [19] ، لكن الحساسية للأسبرين كمسبب للشرى أقل شيوعا" من المؤرجات الغذائية [7].

أظهرت بعض الدراسات أن الإبتعاد عن المؤرجات الغذائية أعطت نتائج مشجعة [20].

ويشكل فهم الشرى مجهول السبب تحديا" سريريا" للطبيب ، حيث من المهم اعتبار الشرى مشكلة متعددة العوامل ،وإن البحث عن العوامل المفاقمة لايقل أهمية عن البحث عن الأسباب [7].

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

الآليات المرضية لتشكل الانتبارات و الوذمة العرقية :
1-مجهول السبب
2- مناعي: a) أضداد موجهة ضد FCERIأو IgE b) معتمد على ال IgE (أرجي) c) معتمد على المعقدات مناعية d) معتمد على المتممة والكينين kinin (عوز مثبط c1 esterase)
3- غير مناعي : a. عوامل تحرر محتويات الخلية البدينة بشكل مباشر(مثل الأفيونات) b. محرضات فعالة وعائيا" (مثل لدغ الحشرات) c. أسبرين ،مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية Non steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDS)، مؤرجات كاذبة غذائية d. مثبطات الأنزيم القالب للأنجوتنسين Angiotensin converting enzyme inhibitor (ACEI)

4-2- الشرى غير المعتمد على الخلايا البدينة :

A-تعريفه :

هو الشرى الذي يحدث بآلية لا تتضمن الخلايا البدينة ، حيث يوجد العديد 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 عن هذا النمط :

1- بعض أنماط شرى التماس اللامناعي مثل الشرى الناجم عن التماس مع حمض البنزويك benzoic acid حيث تلعب البروستاغلاندينات دورا" هاما" فيها، وهذه الأنماط يمكن تثبيطها بواسطة مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية [21].

2- المتلازمات الدورية المترافقة مع الكريوبيرين Cryopyrin associated periodic syndromes (CAPS) : يطور المرضى غالبا" أفات شروية مع أعراض جهازية كالحمى وهي التي تساعد في تميزه عن الشرى التلقائي المزمن ، يتحسن المرضى بشكل ملحوظ بالعلاج ب Anakinra وهو معاكس لمستقبل IL 1 [22] ، كما يفيد العلاج ب Canakinumab وهو ضد وحيد النسيلة مضاد ل IL-1B [23] .

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 أيضا" ضمن تعريف الشرى المزمن)

هذا التصنيف يفيد في وصف سلوك المرض السريري و إمكانية تحديد الآلية الإمراضية وكذلك في مقاربة المرض من حيث الاستقصاءات والعلاجات المطلوبة [24].

تبدأ كل حالات الشرى كحالات حادة بعضها سيتحول للإزمان بعد 6 أسابيع ، مصطلح الشرى المزمن يطلق فقط على حالات الشرى المستمر الذي يظهر على الأقل مرتين في الأسبوع دون علاج .

يطلق على حالات الشرى التي تظهر بتواتر أقل من ذلك وتستمر لفترة طويلة بأنها ناكسة أو نوبية ، وارتباط هذا النمط مع العوامل البيئية أكبر من الأنماط الأخرى [26],[25].

6 – التظاهرات السريرية:

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

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

تدوم الانتبارات عابرة بأغلب الحالات لعدة ساعات ثم تختفي وتظهر انتبارات أخرى في مناطق جديدة من سطح الجسم [27].

7 – أسباب الشرى الحاد :

أسباب الشرى الحاد موجودة بالشكل التوضيحي رقم (2) .وهي تتضمن :

1) 50% مجهولة السبب
2) 40% انتان تنفسي علوي
3) 9% أدوية
4) 1% أطعمة [25].

من الملاحظ في الشرى الحاد الترافق العالي مع الإنتانات الفيروسية ،بالإضافة لقلة الترافق مع الأرجية الغذائية كمسبب [7] .

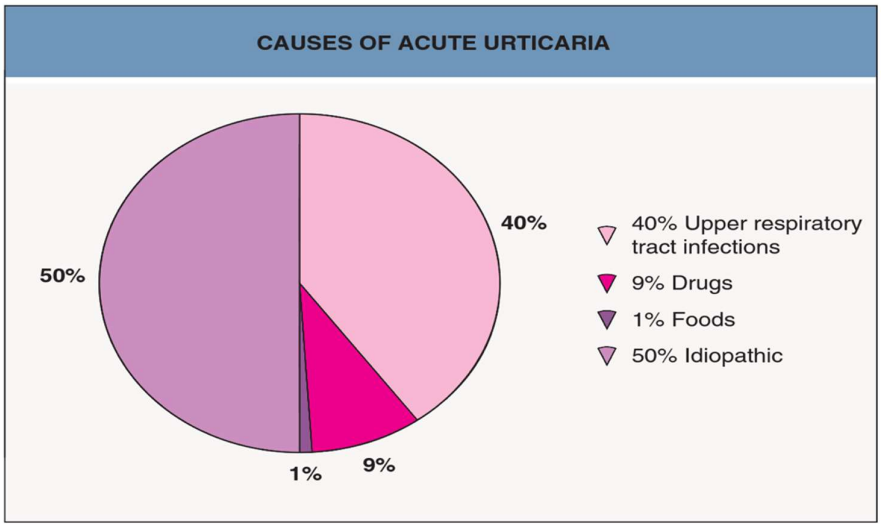


Fig. 18.7 Causes of acute urticaria. *Data from Zuberbier T, Iffländer J, Semmler C, Henz BM. Acute urticaria: clinical aspects and therapeutic responsiveness. Acta Derm Venereol. 1996;76:295–7.*

الشكل التوضيحي رقم (2) أسباب الشرى الحاد [25].

7-1- دور الغذاء :

A-مرتبط بال IgE:

من السهل كشف الشرى الحاد المسبب بأضداد خاصة من ال IgE موجهة ضد مستضدات بروتينية موجودة في الطعام ، حيث يعاني المريض من أعراض فموية أثناء تناول الطعام ، ويتعرض لارتكاسات أشد مع استمرار التعرض له وقد يترافق مع وذمة عرقية وأعراض جهازية [29],[28].

يصعب تحديد المستضد المسبب خاصة بحال تناول طعام ملوث أثناء تحضيره [30] ، أو بحال تعرض الطعام للعث عند تخزينه [31].

بسبب التصالب بين مستضدات اللاتكس والطعام أو بحال كان المريض شديد الحساسية فقد يطور أعراض بعد تناول طعام قام العمال بتحضيره وهم يرتدون قفازات من اللاتكس [32].

B-غير مرتبط بال IgE:

تسبب السالسيلات الطبيعية الموجودة بالطعام أو المضافات الغذائية (بما فيها الملونات ،المواد الحافظة ومضادات الأكسدة) شرى خاصة في المرضى الذين يعانون من أرجية شديدة للأسبرين أو ال NSAIDs [33].

قد تحرر بعض الأطعمة مثل(البيض ، المحار و الفريز) الهيستامين من الخلايا البدينة مباشرة [27].

7-2- دور الأدوية:

تسبب العديد من الأدوية شرى ومنها مثبطات سبيل cyclooxygenase (cox) مثل الأسبرين [34] و ال NSAIDS [35] .

قد تحرض الأفيونات بما فيها الكودئين تحرر الهيستامين بشكل مباشر من الخلايا البدينة [36] وهذه الارتكاسات غير متواسطة بال IgE [37].

تسبب بعض الأدوية مثل ACEI والستاتينات وذمة عرقية بشكل أشيع من الشرى ، أيضا" قد تسبب مواد التباين الشعاعي ارتكاساً شروياً [27].

7-3- دور الانتانات :

طيف واسع من الانتانات بما فيها التهابات الكبد [38]، الانتان بداء وحيدات النوى الخمجي [39] الملوية البوابية [40]،الانتانات السنية ، انتانات الجيوب وانتانات السبيل البولي التناسلي جميعها قد تكون مسؤولة عن الشرى ،لكن بشكل عام معدل حدوثها عند الأطفال أكبر من البالغين .

قد يكون الشرى شديد وقد يترافق مع وذمة عرقية لكن غالبا يشفى خلال أسابيع قليلة .

دور الطفيليات معروف في الشرى ونجد في جميع الحالات تقريبا ترافقه مع ارتفاع الحمضات مخبريا"[27].

8-التصنيف [7] :

غالبا" ما تكون أسباب الشرى مجهولة عند مراجعة المريض الأولى للطبيب، لذلك فإن أكثر تصنيف عملي يعتمد على الموجودات السريرية أكثر من اعتماده على المسببات .

ويمكن أن تعتبر أغلب حالات الشرى التلقائي spontaneous urticaria على أنها تتبع سلوكاً معتاداً (انتبارات تظهر وتختفي وقد تترافق مع وذمة عرقية) بغض النظر عن المسببات والمدة ، إلا بحال وجود محرض فيزيائي ، أو دليل على التهاب أوعية أو تماس مع عامل خارجي .

يدعى الشرى بمجهول السبب عند عدم إمكانية تحديد سبب للشرى العفوي لكن استخدام هذا التصنيف بشكل مباشر لكل حالات الشرى المزمن غير مقبول لأن نسبة هامة من المرضى سيكون لديهم سببية مناعية، أيضا" يجب فصل حالتا الوذمة العرقية غير المترافقة مع انتبارات عن الأنماط الأخرى من الشرى لأن بعض هؤلاء المرضى سيكون السبب لديهم وذمة عرقية عائلية أو عوز مثبط c1 esterase مكتسب ، أو ارتكاس دوائي (ACEI,NSAIDS) وهؤلاء يتم تدبيرهم بشكل مختلف .

يتم تقسيم الشرى إلى :

1- الشرى التلقائي /العفوي

2- الشرى المحرض

8-1-الشرى العفوي :

قد تحدث هذه الحالة في أي عمر ، و يكون الشرى الحاد شائعا" في الأطفال الصغار المصابين بالتهاب جلد تأتبي ، بينما تكون ذروة حدوث الشرى المزمن في العقد الرابع ، تظهر العديد من الانتبارات الحاكة

مختلفة الأحجام في أي مكان من الجسم وتختفي خلال 2 – 24 ساعة دون أن تترك كدمات ، بينما الوذمة العرقية قد تدوم لمدة 72 ساعة عندما تكون حادة .

قد تظهر الانتبارات في أي وقت لكنها غالبا" تظهر مساءا" أو تكون موجودة عندما يستيقظ المريض .

الانزعاج يكون على أشده في المساء وقد يعيق النوم مما يزيد بالتالي من قلق المريض .

يحدث تراجع واضح في نوعية حياة المريض ويتضمن ذلك نظرة المريض لذاته،علاقاته الجنسية ،تفاعله مع المجتمع، وقد تذكر النساء تفاقم الحالة قبل الطمث .

تظهر الأعراض العامة (تعب، تعرق، عرواءات ،آلام مفصلية، آلام عضلية و عسر هضم) مع الهجمات الحادة ،لكن وجود التهاب المفاصل والحمى يجب أن يلفت انتباه الطبيب لوجود تفسير آخر وهو التهاب الأوعية الشروي أو متلازمة Schnitzler أو متلازمة Muckle–wells [7].

المرافقات: يترافق الشرى التلقائي المزمن مع أمراض الدرق المناعية الذاتية [41] ، وأمراض مناعية أخرى بما فيها البهاق ، السكري المعتمد على الأنسولين ، التهاب المفاصل الرثياني و فقر الدم الوبيل . [42]

يوجد ترافق محتمل بين وجود الملوية البوابية في المعدة والشرى المزمن ،حيث لوحظ ارتفاع تواتر شفاء مرضى الشرى عند معالجة الملوية البوابية [43] .

الإنتانات الطفيلية مثل الأسطوانيات المعوية هي سبب غير شائع للشرى في البلدان النامية لكنها قد تكون مشكلة كبيرة في الأماكن المتوطنة [44] .

يوجد ترافق محتمل بين الإنتانات السنية والمبيضات المعدية المعوية من جهة والشرى المزمن من جهة أخرى [7] .

يوجد زيادة في خطر حدوث الخباثات الدموية ولاسيما لمفوما لاهودجكن عند مرضى الشرى [45]،[46] .

ويقسم الشرى العفوي إلى حاد ومزمن :

A-الشرى العفوي الحاد :

1-أرجي : يمكن أن يعتبر أي دواء ، طعام ، مواد غريبة من نقل الدم أو بطريق الاستنشاق أو التماس مؤرج محتمل .

من المؤرجات المحتملة :

- الإنتانات : فيروسية- جرثومية -طفيلية
- الأطعمة : حليب البقر ، البيض ، المكسرات ،الحبوب
- اللدغ : مثل لدغ النحل
- منتجات الدم
- اللقاحات
- التماس مع مواد غريبة مثل اللاتكس

الشرى الحاد الناجم عن التماس مع الأدوية شائع وغالبا" يظهر خلال ساعات من إدخال الدواء عند مريض متحسس سابقا" ، ويجب الانتباه أن الارتكاس الدوائي الشروي يختلف عن الشرى الحاد المسبب بدواء معين .

من الصعب معرفة فيما إذا كان الشرى الحاد الذي يأتي بعد الإنتان المعالج بالصادات هو بسبب الانتان أو الدواء ، وقد يتطلب استقصاءات لاحقة لتحديد أو استبعاد الحساسية للصادات [47].

ويعتقد أن الارتكاسات الشروية الحادة للأطعمة شائعة لكن تمر بشكل عابر دون مراجعة العيادات [48].

قد لا تكون الارتكاسات الشروية للطعام بحد ذاته وإنما لمكوناته مثل البهارات ، الحبوب ، وبشكل نادر قد تظهر الارتكاسات الأرجية للطعام فقط عندما تتم ممارسة التمارين الرياضية بعده ، حيث لا يسبب أي من الطعام أو التمارين شرى بشكل منفرد [49].

2-لا أرجي :

تحرير الهيستامين من الخلايا البدينة يتم بألية غير مناعية وقد يظهر بعد التعرض الأول ومن الأمثلة عليه تناول المورفين ، الكودئين و الصادات مثل البوليميكسين والفانكومايسين . وقد تسبب مواد التباين الشعاعي تأقاً لا أرجياً [47].

يوجد دور للارتكاسات الأرجية الكاذبة وهي غير محصورة بمادة معينة وقد تظهر عند نفس الفرد لعدة مواد مختلفة ، وترتبط شدة الارتكاس عادة بجرعة التعرض ، وقد تسببها الأدوية مثل الأسبرين وال NSAIDS وذلك عن طريق تثبيط سبيل cox 1 لاستقلاب الأراشيدونيك أسيد [50].

الشرى المسبب بالكحول نادر وآليته غير معروفة لكن يعتقد أنه من النمط الأرجي ، كما تفاقم المنتجات الكحولية الشرى عادة ، حيث يتم معالجة النبيذ الأبيض بالكبريت والذي يعتبر من الأسباب النادرة للشرى والتأق [52],[53].

أيضا" يحتوي النبيذ الأحمر على أمينات فعالة وعائيا" ومنها الهيستامين مما يفاقم حالات الشرى [54].

قد تحتوي الأطعمة أيضا" على أمينات فعالة وعائيا" (بما فيها الهيستامين) ومن هذه الأطعمة (الأجبان ، السمك ، اللحوم المعالجة ، الطماطم ، الأناناس ، الأفوكادو) أو مواد محررة للهيستامين مثل الفريز [55].

B-الشرى العفوي المزمن :

1- مجهول السبب : كان يعتبر أغلب مرضى الشرى المزمن مجهول السبب قبل اكتشاف دور المناعة الذاتية عند بعض المرضى .

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

2- أرجي :نادرا" ما تكون الأرجية المتواسطة بال IgE مسؤولة عن حالات الشرى العفوي المزمن ، إلا عند الأطفال بأعمار باكرة عندما يسبب طعام مؤرج مجهول انتبارات متكررة على مدى عدة أسابيع حتى يتم التعرف عليه وسحبه [47].

3- مناعي : يعتمد مفهوم الشرى المناعي على أدلة قوية [56]، لكن لا يوجد اختبارات سهلة يمكن إجراؤها بالعيادات للكشف عنه ، لذلك يجب إجراء المزيد من الأبحاث لإيجاد وسائل لتحديد المرضى الذين يمتلكون أضداد فعالة وبالتالي هم أكثر قابلية للاستجابة للأدوية المثبطة للمناعة [47].

4- أرجي كاذب :قد تفاقم المضافات الغذائية ، السالسيلات الطبيعية ، الأمينات ، الشاي الأخضر والكحول شرى عفوي مزمن موجود مسبقا" عند 30% من المرضى ، لكن نادرا" ما تكون هي المسبب الرئيسي في الشرى المزمن [58] ,[57].

5- دور الانتانات : يختلف دور الانتانات الجرثومية مثل الانتانات السنية ، انتانات الجيوب والسبيل البولي التناسلي بين الدراسات المختلفة [47].

سجل وجود حمل أنفي عال من العنقوديات المذهبة عند مرضى الشرى المزمن لكن لايوجد دراسات بعد على تأثير العلاج بالصادات الجهازية على سير الشرى المزمن [59].

يترافق الانتان بالملوية البوابية بالمعدة مع الشرى العفوي المزمن [60].

قد تظهر الانتبارات الخطية نتيجة هجرة الديدان مثل الأسطوانيات والملقوات ، كما ترافق وجود أضداد السهمية الكلبية Toxocara Canis مع وجود الشرى المزمن لكن العلاقة بينهما غير مثبتة [61].

8-2- الشرى المحرض (الشرى الفيزيائي) :

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

من الأمثلة عنه: الشرى الكولينرجي والذي يحرض بعوامل تؤدي للتعرق (ترفع حرارة الجسم الداخلية) أكثر من كونه محرض بعوامل فيزيائية خارجية لذلك غالبا" ما يصنف لوحده بشكل منفصل عن باقي أنماط الشرى المحرض .

ويصنف الشرى الفيزيائي على أساس العامل المحرض لظهور الانتبارات و الوذمة الوعائية أو التأق . [62]

ويعد الشرى المحرض هو الأشد تأثيرا" على نوعية الحياة من كل أنماط الشرى ،و لاسيما شرى الضغط المتأخر والشرى الكولينرجي [63] .

ويمكن أن يكون لدى المريض نفسه أكثر من نوع من الشرى المحرض كما يمكن أن يترافق الشرى المحرض مع الشرى التلقائي المزمن [64].

تظهر الانتبارات في مرضى الشرى الفيزيائي خلال دقائق من التحريض وغالبا" تتراجع خلال ساعتين ، بعض أنماط الشرى الفيزيائي مثل شرى الضغط المتأخر وكتوبية الجلد المتأخرة تتطور بعد عدة ساعات من التحريض وتستمر لمدة ٢٤ ساعة أو أكثر .

تتوضع الانتبارات غالبا" بمكان التحريض ،لكن في بعض الحالات يجب أن يقوم المحرض الفيزيائي بتأثير جهازي (مثل رفع أو خفض حرارة الجسم) لإحداث شرى ارتكاسي ، وهكذا فقد يحرض ارتفاع حرارة الجسم شرى كولينرجي ، كما قد يحرض انخفاض حرارة الجسم شرى ارتكاسي للبرد ، وهنا تظهر العديد من الانتبارات الصغيرة منتشرة على مناطق واسعة من الجسم .

تشاهد الوذمة العرقية في جميع أنماط الشرى الفيزيائي ماعدا كتوبية الجلد العرضية ، وتتظاهر الوذمة العرقية الاهتزازية على شكل تورمات تحت الجلد دون انتبارات.

وقد نشاهد العديد من أشكال الشرى الفيزيائي مترافقة عند نفس المريض ، ومن من الترافقات الشائعة :

1. كتوبية الجلد العرضية مع الشرى الكولينرجي
2. شرى البرد مع الشرى الكولينرجي
3. شرى الضغط المتأخر مع كتوبية الجلد المتأخرة
4. شرى الضغط المتأخر مع الشرى الكولينرجي

يوجد بعض الأنماط النادرة من الشرى الفيزيائي مثل شرى البرد المتأخر العائلي [7] .

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

تصنيف الشرى المحرض :
1–شرى محرض بمسبب ميكانيكي ❖ كتوبية الجلد – مباشرة إما بسيطة أو عرضية - متأخرة ❖ شرى ضغط متأخر ❖ وذمة عرقية اهتزازية – وراثية –مكتسبة
2– شرى محرض بتغيرات درجة الحرارة a) حرارة (شرى تماس حراري) b) برودة (شرى تماس بالبرد) –بدئي –ثانوي (بروتينات قرية)
3– شرى محرض بالتعرق والتوتر A. شرى كولينرجي cholinergic B. شرى أدرينارجيAdrenergic C. شرى محرض بالتمارين – شرى تماس حراري – شرى تماس بالبرد – تأق محرض بالتمارين – تأق محرض بالتمارين والغذاء
4– شرى التماس
5– شرى شمسي
6– شرى ماء

9- الموجودات النسيجية :

تختلف التبدلات النسيجية وفقا" لعمر الانتبارات والسبب المحرض لها ، لكنها بشكل عام لانوعية . نشاهد توسع بالأوعية الدموية واللمفية، وذمة في الأدمة ، رشاحة حول الأوعية مكونة من لمفاويات ،حمضات ،عدلات وأسسات [65].

يقترح البعض أن المرضى الذين تسيطر لديهم رشاحة الحمضات أو العدلات قد لايستجيبون على مضادات الهيستامين وربما يستجيبون للمشاركة مع علاجات أخرى مثل الدابسون والكولشيسين أو مضادات مستقبلات اللوكوترين [66] .

تجرى الخزعة بحال استمرت الانتبارات لأكثر من 24 ساعة لنفي التهاب الأوعية الشروي أو شرى الضغط المتأخر [67] .

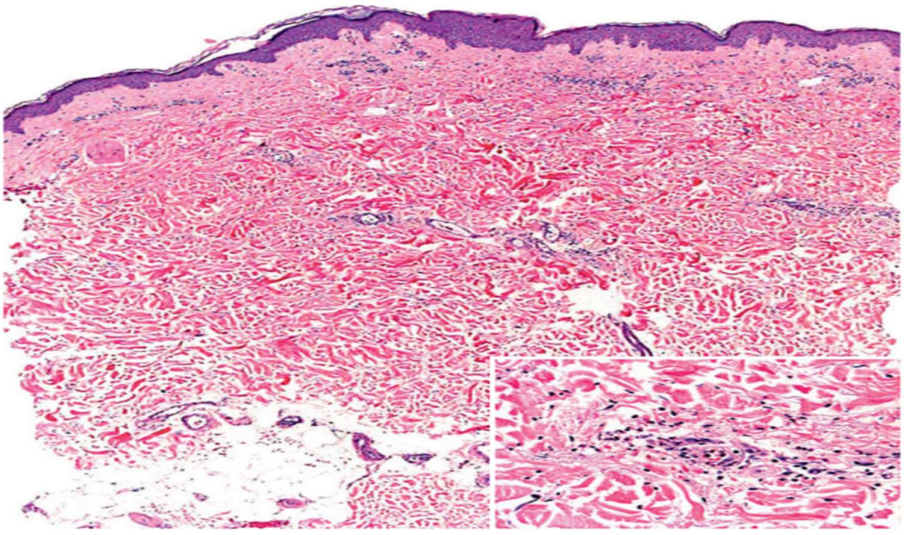


Fig. 18.14 Spontaneous urticaria – histologic findings. A sparse, mainly perivascular inflammatory infiltrate and scant edema within the superficial and mid dermis. Note several neutrophils and a few eosinophils (inset). *Courtesy, Lorenzo Cerroni, MD.*

الشكل التوضيحي (3) : الموجودات النسيجية في الشرى التلقائي [7] .

10- التشخيص التفريقي :

يتضمن التشخيص التفريقي كل الحالات الجلدية التي تتظاهر بمركب شروي ومنها: لدغ الحشرات، المرحلة قبل الفقاعية من الفقاعاني الفقاعي ، التهاب الجلد التماسي الحاد في الأجفان ،الاندفاعات الدوائية الشروية ،الشرى الصباغي و الحمامى عديدة الأشكال [7].

نادرا" ما يشكل الشرى مشكلة بالتشخيص حيث أن الانتبارات مميزة بطبيعتها العابرة وبالبشرة السليمة المحددة لها لكن يجب الانتباه للمتلازمات الالتهابية الذاتية التي تترافق فيها الانتبارات الشروية مع تظاهرات أخرى وأهمها :

متلازمة Muckle –wells : تتظاهر بانتبارات ناكسة، حرارة ، صمم حسي عصبي ، التهاب مفاصل وداء نشواني [68] .

متلازمة shnitzler: تتظاهر بانتبارات مزمنة ، اعتلال غاما غلوبيولين وحيد النسيلة IgM مع تظاهرات أخرى مثل آلام مفصلية وعظمية ، ضخامة كبد وطحال ، ضخامة عقد لمفية و ارتفاع سرعة التثفل [69] .

11-تصنيف الشدة :

يمكن قياس شدة الشرى التلقائي وفق مقياس نشاط الشرى urticarila activity score (UAS7) وهو مؤلف من 42 نقطة حيث يقيم الحكة والانتبارات على مدى عدة أسابيع [70].

أيضا" تم وضع مقياس لنوعية الحياة عند مرضى الشرى المزمن [71].

12-المضاعفات :

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

المشكلة الأساسية هي حدوث وذمة عرقية في البلعوم ، لكن لحسن الحظ لم يتم التبليغ عن حدوث حالات اختناق في الشرى التلقائي المزمن [47].

13- مدة وسير المرض :

قد تدوم الهجمات الحادة لعدة ساعات أو أيام ويمكن أن تكون شديدة جدا" ، ولا يوجد أي طريقة للتنبؤ بمدة الهجمات 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 ، و الهجمات أشد عند البدء ثم تخف شدتها تدريجيا" مع الوقت .

قد تظهر أفات جديدة يوميا" أو على فترات زمنية غير منتظمة ، ويمكن أن يحدث تفاقم دوري مسبب بانتان أو باستخدام الأدوية المضادة للالتهاب اللاستيروئيدية Non steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) [47].

يحدث تحسن عفوي غالبا" حتى بحال غياب التشخيص أو العلاج المناسب [72]،أظهرت إحدى الدراسات السير الطويل والمزمن لشرى البرد [73].

تقترح الدراسات حول الشرى المزمن عند الأطفال أن مدة المرض لديهم قد تكون أطول حيث 30% من المرضى احتاجوا للعلاج حتى بعد 5 سنوات من بدء المرض [74]

14-التشخيص :

القصة المرضية المفصلة أساسية في كل مريض شرى ويجب أن تشمل مدة المرض ، تواتر الهجمات ، مدة بقاء الآفات المفردة ، الأمراض المرافقة ، العلاجات السابقة ، الارتكاسات المعروفة ، القصة الشخصية و العائلية ، النشاطات المهنية والترفيهية وتقييم تأثير المرض على نوعية حياة المريض .

وقد وجد أن أخذ قصة المريض المفصلة مع تعداد دم كامل و سرعة التثفل تحقق جودة عالية بالتشخيص [75] .

يجب إجراء فحص سريري كامل بحثا" عن وجود انتبارات ، تكدم ،تزرق شبكي ، أو أي علامات جهازية ، لكن غالبا" تغيب الأعراض الجهازية في الشرى .

تصوير المريض لآفاته يساعد الطبيب لأنه في أغلب الحالات عندما يراجع المريض الطبيب تكون الآفات غير موجودة .

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

تجرى اختبارات التحمل للشرى الفيزيائي ، المضافات الغذائية ، الأدوية ، كما تجرى بشكل غير شائع اختبارات جلدية للأرجية وقياس الأضداد المناعية الذاتية المحررة للهيستامين [76] .

لايحتاج المرضى الذين يستجيبون على مضادات الهيستامين لاستقصاءات إضافيةغالبا" .[7]

14-1- تشخيص الشرى الحاد :

يمكن تأكيد تشخيص الشرى الحاد الناتج عن ارتكاسات متواسطة بال IgE بواسطة اختبار الوخز الجلدي Skin prick test وقياس أضداد ال IgE النوعية ، ويجب تفسير نتائج كلا الفحصين وفق السياق السريري [7] .

9-2- تشخيص الشرى المزمن:

لا يوجد فحص روتيني مطلوب في أغلب المرضى ذوي المرض الخفيف المستجيبين على مضادات الهيستامين .

نجري فحوص للمرضى غير المستجيبين على مضادات الهيستامين مع مرض شديد وتتضمن تعداد دم كامل مع التفاصيل على سبيل المثال يمكن أن يدل ارتفاع الحمضات على وجود طفيليات في الأمعاء و يدل ارتفاع سرعة التثفل على وجود التهاب أوعية شروى .

يجب أن يؤخذ بعين الإعتبار إجراء اختبار لأضداد الدرق المناعية مع وظائف الدرق بحال وجود دلائل سريرية على إصابة في الغدة الدرقية ، يمكن أن يجرى تحاليل للتحري عن الطفيليات في الأمعاء بحال كان الفحص السريري موجها" لذلك .

على الرغم من أن مصطلح الشرى المناعي الذاتي في ازدياد ويطلق على المرضى الذين لديهم أضداد مناعية ذاتية وظيفية في المصل ، لكن لازال هنالك خلاف حول اعتباره تشخيص مؤكد بسبب نقص وجود التحاليل السريعة و ذات المصداقية المؤكدة له.

اختبار حقن الجلد بالمصل الذاتي (Autologous serum skin test (ASST: يمكن إثبات وجود ارتكاس مناعي على شكل انتبارات ووهيج موضع استجابة لحقن المصل الذاتي ضمن الأدمة و يوفر ذلك دليل على وجود أضداد مناعية ذاتية وظيفية[77] ،

وينفي الإختبار السلبي وجود الأضداد المناعية الذاتية وبذلك يعطينا دلائل هامة [78] .

المقايسة المناعية : لا يدل قياس أضداد anti-FCERI و أضداد anti-IgE بالضرورة على كمية الهيستامين المتحررة من الخلايا البدينة والأسسة ،حيث تم تحديد أضداد وظيفية وغير وظيفية بواسطة ELISA و Western blot [7] .

15- العلاج :

يجب أن يتم إرشاد المرضى حول المسببات الشائعة ، العلاجات ، إنذار المرض والابتعاد عن العوامل المفاقمة بما فيها مضادات الالتهاب اللاستيروئيدية (NSAIDs) ، قد تكون هذه الإجراءات كافية عند البعض ، لكن يحتاج أغلب المرضى لتداخل إضافي بما فيها استخدام الأدوية الجهازية .

وهذه العلاجات يمكن تقسيمها لخط أول ،ثاني ، ثالث

15-1- الخط الأول :

-مضادات الهيستامين H1 :

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

تنقص مضادات الهيستامين الحكة والانتبارات على الرغم من أنها قد لا تسبب شفاء كامل .

يجب أن تؤخذ مضادات الهيستامين بجرعة يومية و يعتمد التواتر على عمرها النصفي ،أي يجب ألا تؤخذ فقط عندما يشعر المريض بالأعراض وإنما بشكل منتظم يوميا".

كقاعدة عامة مضادات الهيستامين آمنة ولديها القليل جدا" من التأثيرات الجانبية الهامة وتقسم لجيل أول (تقليدي) وجيل ثاني (غير مركن أو تأثيره المركن بالحد الأدنى) بالإضافة لمشتقاتهما ومعاكسات H2 .

يوجد توصيات هامة ضد استعمال مضادات الهيستامين H1 المركنة كعلاج وحيد في مرضى الشرى المزمن [7] .

- مضادات الهيستامين الجيل الأول:

هذا الجيل مركن وله تأثيرات مضادة للكولين ،لكن يمكن تناوله ليلا" و مشاركته مع مضاد هيستامين غير مركن نهارا" خاصة إذا كان المريض يعاني مشاكل بالنوم بسبب الشرى .

قد يؤثر هذا الجيل على أداء المهام في اليوم التالي مثل قيادة المركبات والعمل بالآلات أو يقلل القدرة على التركيز في العمل أو المدرسة [7].

- مضادات الهيستامين الجيل الثاني :

هذا الجيل تحمله جيد من قبل المريض وأغلب مرضى الشرى المزمن يحتاجون جرعة فموية واحدة فقط يوميا" ، يوجد اختلافات صغيرة بين مضادات الهيستامين الجيل الثاني عندما يتم أخذها بالجرعات المرخصة لها و يوجد إجماع على زيادة الجرعة لحد أربعة أضعاف في حالات الشرى المعند على العلاج [64]، حيث يوجد خصائص أخرى مضادة للأرجية و الالتهاب يمكن الاستفادة منها بهذه الجرعات العالية لكن لا يوجد دليل مباشر يؤكد هذا التأثير .

Fexofenadine : هو المستقلب الفعال من Terfenadine لكن لا يبدو أنه يملك إمكانية إحداث لانظميات بطينية مثل terfenadine

Desloratadine مستقلب فعال من Loratadine و Levocitrizine مستقلب فعال من citrizine وغالبا" لاتبدي أفضلية على المركبات الأساسية المشتقة منها بالجرعات المتماثلة.

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

- إضافة مضادات H2 لمضادات الهيستامين H1 التقليدية :

قد يكون مفيد في بعض مرضى الشرى المزمن ،لكن الدليل ضعيف على فائدة المشاركة بين مضادات الهيستامين H1 وH2 ولاتوصي جميع المراجع بهذه المشاركة . ليس لمضادات الهيستامين H2 أي تأثير على الحكة المحرضة بالهيستامين ولايجب استخدامها كعلاج وحيد . Ranitidine مفضل على cimetidine لأنه على عكسه لايتداخل مع الاستقلاب الكبدي لأدوية أخرى ولا يرتبط مع مستقبلات الأندروجين[7]

- مضادات الهيستامين في الحمل :

لايمكن اعتبار أي مضاد هيستامين آمن خلال الحمل [79] ، لكن التوصيات الحديثة تقترح Loratadine و cetirizine حيث تصنيفها الحملي B كأدوية مفضلة خاصة في الثلث الثاني والثالث من الحمل[80] .

كما يمكن وصف Chlorpheniramine بسبب تاريخ استعماله الطويل لكن يجب الابتعاد عنه قرب المخاض وخلال الإرضاع بسبب تأثيره المركن على الطفل [81].

15-2- الخط الثاني في العلاج :

يمكن أن يؤخذ بعين الاعتبار عندما لايستجيب الشرى بشكل جيد على مضادات الهيستامين ، لكن الأدلة غير كافية على فائدته ،يجب أن يوصف كعلاج إضافي لمضادات الهيستامين أكثر من كونه علاجاً بديلاً .

يجب أن يتم اختيار العلاج بناءا على الموجودات السريرية الموجهة ،التقييم السريري الكامل وخبرة الطبيب.

من غير الشائع أن يحتاج الأطفال لعلاجات الخط الثاني ماعدا استخدام ال prednisolone أحيانا" للنوبات الشديدة من الشرى المزمن .

ويجب أن تستعمل أدوية الخط الثاني بحذر عند الحوامل وفقط بعد الموازنة بين الفوائد والأضرار[7]..

ويتضمن الخط الثاني :

15-2-1-العلاج الدوائي:

- Prednisolon أو prednisone :

فعال تقريبا" في كل مظاهر الشرى المزمن ، لكن غالبا" نحن بحاجة لاستخدامه بجرعات عالية نسبيا" 30-50 ملغ في اليوم لتحقق استجابة بدئية وسيطرة على المرض الحاد . ويجب أخذه بعين الاعتبار بشكل أساسي بالتدبير قصير الأمد لنوبات الشرى الشديدة والوذمة العرقية الخطيرة التي تصيب الحنجرة

حيث يعتبر دواء" منقذا" . غالبا" تكون الجرعة الوحيدة أو الجرعة اليومية لعدة أيام كافية لإعادة السيطرة على المرض مع جرعة كاملة من مضادات الهيستامين .

يجب تجنب العلاج المنتظم المستمر بالستيروئيدات القشرية الفموية بسبب استمرار الشرى المزمن لمدة طويلة نسبيا" وهو لا يغير من هذه المدة و بسبب التأثيرات الجانبية (ومنها ارتفاع الضغط ، زيادة الوزن ، عدم تحمل السكر و تخلخل العظام) أيضا"النكس بعد إيقاف العلاج من المشاكل الشائعة .[82]

❖ الأدرينالين :

حقن تحت الجلد أو في العضل هو الخيار المفضل بالصدمة التأقية أو الارتكاسات التأقية الشديدة سواء كان بسبب أرجية أو أرجية كاذبة أو شرى فيزيائي . قد يكون الأدرينالين Epinephrine أيضا ضروري بالوذمة العرقية بالحنجرة في الشرى

الحاد الشديد والوذمة العرقية مجهولة السبب، لكن نادرا" ما نحتاجه بالشرى المزمن وهو غير فعال بالوذمة العرقية العائلية .

التأثيرات الجانبية: الصداع ، تسرع القلب و القلق .

يجب استخدامه بحذر عند مرضى ارتفاع التوتر الشرياني ، أمراض القلب الإقفارية، الأمراض الوعائية الدماغية والداء السكري ، كما يجب أن نتجنب مشاركته مع مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة وحاصرات B [7].

❖ Doxepin :

مضاد اكتئاب ثلاثي الحلقة له خصائص قوية جدا" كمضاد هيستامين H1و H2 ، له خصائص مركنة ومضادة للكولين ، وقد يكون مفيد جدا" خاصة عند استعماله مساءا" عند البالغين المصابين بالشرى المزمن [64].

❖ Montelukast:

قد تفيد معاكسات مستقبلات اللوكوترين في حالات الشرى المزمن المحرض بالأسبرين Aspirin ،وذلك نظرا" لدور اللوكوترين بالآلية المرضية [83].

يوجد تقارير حول فائدته في الشرى المزمن المعند المترافق مع شرى الضغط المتأخر ، لكن نتائج التجارب السريرية غير مشجعة .

تأثيراته الجانبية غير شائعة لكن يمكن أن يسبب شرى ، وذمة عرقية ، تأق عند إعطائه لاستطبابات أخرى [84].

❖ Sulfasalazine :

قد يفيد في الشرى المزمن عندما تسيطر أعراض شرى الضغط المتأخر حيث يزيد تحمله ، أما بالحالات الأخرى من الشرى المزمن غالبا" ما يحتاج المريض ستيروئيدات قشرية .

يجب تجنب هذا الدواء عند المرضى الحساسين للأسبرين ومرضى عوز Glucose 6-phosphate dehydrogenase (G6PD) .

ويجب مراقبة تعداد الدم الكامل وخمائر الكبد شهريا" لمدة 3 أشهر ثم بشكل منتظم خلال العلاج ، قد يسبب الدواء متلازمة ستيفن جونسون Stevens –Johnson ، المتلازمة الكلائية و انخفاض عدد النطاف [85].

❖ الدابسون :

يمكن أخذه بعين الاعتبار عند مرضى شرى الضغط المتأخر المحرض بال NSAIDS [86] .

❖ الكولشيسين:

قد يكون مفيداً في الشرى المزمن عندما تسيطر رشاحة العدلات في الخزعة النسيجية ، ويستعمل أيضا" في التهاب الأوعية الشروي .

التأثيرات الجانبية : غثيان ، إقياء ، آلام بطنية ، التهاب أعصاب محيطية ، اعتلال عضلي ، حاصة ، تثبيط نقي بشكل نادر بالعلاج المطول . المرضى الذين يعانون من أمراض كلوية أو كبدية ويتلقون الكولشيسين يجب أن يتجنبوا

P-glycoprotein أو مثبطات السيتوكروم CYP3A4 [87].

❖ الستيروئيدات البانية:

مثل Danazol قد تكون مفيدة بحالات الشرى الكولينرجي الشديدة ، لكن تأثيراتها الجانبية :التذكير والسمية الكبدية الناتجة عن الاستعمال المطول تحد من استخدامها[88].

يوجد أدوية متنوعة وصفت للوذمة العرقية بما فيها tranexamic acid [89]، الهيبارين [90]، الوارفارين [91] . لكن لا توجد أدلة كافية حول فائدتها وأفضليتها بأنماط معينة من الشرى عن الأدوية الأخرى [7].

15-2-2-العلاج غير الدوائي :

استبعاد الإضافات الغذائية و السالسيلات الطبيعية من النظام الغذائي قد يكون مفيدا" في المرضى المتعاونين [76]، أظهرت إحدى الدراسات استجابة أقل من 20% من المرضى للحمية الفقيرة بالمؤرجات الكاذبة ، و الاستجابة قد تعود بشكل جزئي في الشرى المزمن للشفاء العفوي وليس للحمية [92] .

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

يوجد إجماع أن الأطعمة المؤرجة ليست سبب أساسي في الشرى المزمن ويجب ألا تجرى استقصاءات عن الارتكاسات مفرطة الحساسية المرتبطة بها دون وجود دليل قوي بالسوابق المرضية للمريض [7].

تحريض التحمل عن طريق تكرار التعرض التدريجي للعامل الفيزيائي المحرض قد يكون مفيد في بعض أنماط الشرى مثل شرى البرد [93].

استعمل العلاج الضوئي والكيميائي الضوئي PUVA في الشرى المزمن لكن النتائج غير حاسمة ،وقد يكون NB–UVB فعال أيضا" في الشرى المزمن [94].

يوجد أدلة محدودة على فائدة NB–UVB, PUVA في كتوبية الجلد العرضية بنفس الجرعات المستخدمة في علاج الصداف [95].

15–3–الخط الثالث في العلاج :

حقيقة أن بعض مرضى الشرى الحاد الشديد الذين لا يستجيبون لمضادات الهيستامين لديهم آلية مناعية فتح الخيار أمام استعمال العلاج المناعي في حالات الشرى المناعي المزمن [7].

- الفصادة البلازمية :

استعملت بنجاح عند بعض مرضى الشرى المناعي المزمن ،لكن لا يوصى بها كعلاج وحيد نظرا" لتكاليفها المرتفعة ،الإمراضية العالية والنكس الباكر [96] .

- حقن IVIG:

الجرعة 2 غ/كغ لمدة 5 أيام ، مفيد بأغلب حالات الشرى المناعي الذاتي ، وصلت مدة الشفاء عند بعض المرضى 3 سنوات ، لكن من مشاكله التكلفة العالية واحتمال الإمراضية [97].

- Cyclosporine :

4 – 3 مغ /كغ /اليوم يؤدي لشفاء أو تحسن حوالي ثلثي مرضى الشرى المناعي المزمن ،هذه الاستجابة تم تأكيدها بدراسة ثنائية التعمية على السيكلوسبورين بجرعة 4 مغ/كغ لمدة 8–4 أسابيع ولا يوجد تأثيرات جانبية خطيرة .

لكن حافظ فقط 25% من المرضى المستجيبين على الاستجابة التامة لمدة 5–4 أشهر بعد إيقاف العلاج ، وكانت التأثيرات الجانبية المعدية المعوية هي الأشيع [98] .

من الممكن وضع مرضى الشرى الناكسين على علاج طويل الأمد بالسيكلوسبورين لكن طريقة العلاج المناسبة لم يتم تحديدها بعد .[99],[100].

المثبطات المناعية الأخرى بما فيها الميتوتركسات Methotrexate (MTX) [101]، Mycophenolate Mofetil [102]، Cyclophosphamide [103] قد تفيد عند بعض مرضى الشرى المزمن المعتمدين على الستيروئيدات القشرية مع أو بدون وجود دليل على وجود أضداد وظيفية .

- Omalizumab :

ضد وحيد النسيلة إنساني anti –IgE فعال في حالات الشرى مجهول السبب المزمن [105],[104] .

الجرعة الفعالة 300 مغ/الشهر تحت الجلد .

يعطى بحالات الشرى التلقائي المزمن المعند على مضادات الهيستامين H1 [106] .

الاستجابة في الشرى المزمن على عكس الربو لاعلاقة لها بمستوى IgE المصلي ووزن الجسم ، أظهرت بعض الدراسات معدل شفاء عالي عند استخدامه بمرضى الشرى المحرض [107] .

بعد 6 أشهر من العلاج غالبا" يتم إيقاف الدواء لكن مع الاستمرار بعلاج صيانة بمضادات الهيستامين H1، قد يحدث نكس وعندها يتطلب مدة علاج أطول [108] .

16- لمحة عن مضادات الهيستامين :

16-1 -آلية التأثير :

هي شادات عكسية لمستقبلات الهيستامين H1 حيث ترتبط معها وتثبتها وتنقلها إلى حالة غير فعالة[109] .

تسبّب مضادات الهيستامين تنظيماً أدنى للحدثيّة الالتهابية التحسّسية إمّا بشكل مباشر عن طريق حصر مستقبلات الهيستامين أو بشكل غير مباشر عن طريق العامل النووي nuclear factor-kappa الذي يُنقص تقديم المستضد والتعبير عن السيتوكينات قبل الالتهابية وجزيئات الالتصاق والجذب الكيماوي chemotaxis.إضافةً لذلك تنقص مضادات الهيستامين، من خلال تأثيرها على قنوات الكالسيوم الشاردية، تحرّر الوسائط الالتهابية لكنّ هذا التأثير يُشاهَد فقط مع التراكيز العالية من مضادات الهيستامين [110].

16-2- التصنيف :[111]

موضح بالجدول رقم (3)

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

الجدول رقم (3) : تصنيف و مقارنة بين مضادات الهيستامين الجيل الأول والثاني

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

16-3- الحرائك الدوائية والتأثيرات الدوائية الديناميكية :

مركبات الجيل الأول : المعلومات حول حرائكها الدوائية قليلة ومتوافرة فقط لعدد قليل منها [112] .

مركبات الجيل الثاني : الحرائك الدوائية لها مدروسة بشكل جيد عند البالغين الأصحاء والأطفال والرضع والمسنين ومرضى الاضطرابات الكبدية والكلوية .

بعد تناول الدواء تبلغ ذروة التركيز البلازمي خلال 2-1 ساعة ، وتتراوح أعمارها النصفية من 6 إلى 27 ساعة .

بعض هذه الأدوية تخضع لاستقلاب هام في الجسم والبعض الآخر لايستقلب حيث يطرح معظمه دون تغيير في البول أو البراز ، كذلك تداخلاتها الدوائية قليلة [113].

تتحد كفاءة مضادات الهيستامين من خلال ألفتها لمستقبلات الهيستامين ويمتلك Desloratadine الألفة الأكبر يليه Levocetrizine و Fexofenadine لكن نظرا" لكون الألفة للمستقبلات قد تتأثر بالعديد من العوامل الفيزيولوجية والمرضية مثل درجة الحموضة و الحرارة ووجود حالة التهابية[114] فإن التقييم الأفضل للكفاءة أصبح يتم من خلال حساب قيمة RO أي إشغال المستقبلات receptor occupancy [115] .

أظهرت بعض التجارب السريرية تفوق Levocetrizine على Desloratadine بشكل هام في علاج الشرى المزمن مجهول السبب [116],[117].

تمتص معظم مضادات الهيستامين سريعا" بعد الإعطاء الفموي باستثناء Fexofenadine الذي يتأثر بالبروتينات الناقلة [118].

Levocetrizine رغم عمره النصفي القصير يملك فترة تأثير طويلة حيث تستمر تأثيراته حوالي 24 ساعة نتيجة ارتباطه القوي وطويل الأمد مع مستقبلات الهيستامين [119] .

لايحدث مقاومة لمركبات الجيل الثاني من مضادات الهيستامين حيث تحافظ على فعاليتها طول فترة العلاج [120] .

16-4- التأثيرات الجانبية :

السمية القلبية :

لا تسبب مركبات الجيل الثاني تأثرات قلبية هامة [121],[122] ، ماعدا Terfinadine , Astemazole تسبب لانظميات بطينية ومتلازمة انقلاب الذروة [123].

التركين :

الجيل الثاني أقل تركينا" من الجيل الأول لكن احتمال التركين يبقى موجودا" خاصة في الجرعات العالية [124] ، Fexofinadine ليس له تأثير مركن حتى بجرعات أعلى من 360 مغ [125] ،أما Cetrizine فهو يعبر الحاجز الدموي الدماغي بدرجة ما وقد يؤدي إلى تأثير مركن [126] . Levocitrizine بالجرعات المعيارية أقل تركين من Cetrizine [127] .

تأثيرات أخرى : وهي تأثيرات نادرة

اندفاع دوائي ثابت ، حساسية ضيائية ، شرى ،حمى ، التهاب بلعوم ، ارتفاع خمائر الكبد ، انزعاج هضمي و انعدام المحببات [128].

في الحمل :

يجب تجنب جميع الأدوية في الثلث الأول من الحمل بما فيها مضادات الهيستامين ، بشكل عام يتحسن الشرى المزمن بالحمل لكن عند الضرورة يمكن استخدام مركبات الجيل الأول وخاصة

chlorphenarmine ، عند الحاجة لمركبات الجيل الثاني يفضل Loratadine و cetrizine حيث يصنفان بالفئة الحملية B لكن يستخدمان بعد الثلث الأول من الحمل [129].

في الإرضاع :

يستخدم بحذر عند المرضع حيث تفرز جميع مضادات الهيستامين في حليب الأم ولو بكمية ضئيلة وغالبا" لا تسبب تأثيرات هامة عند الرضيع [130] .

17 - لمحة عن ليفوسيتريزين: [131]

17-1-آليّة التّأثير:

Levocetrizine dehydrochloride هو المُماكِب الفعّال active R- enantiomer ل cetrizine. يثبّط بشكل انتقائي مستقبلات H1 ويمتلك ألفة لها تعادل ضعفين ألفة cetrizine لكنّ الدلالة السريرية لهذا غير معروفة.

17-2-الحرائك الدوائية:

يمتص بسرعة ويبلغ ذروة التركيز البلازمي بعد 0.9 ساعة من تناول القرص الفموي وبعد 0.5 ساعة من إعطاء المحلول الفموي ولا يتأثر امتصاصه بالطعام لذلك يمكن إعطاؤه مع أو بدون الطعام.

يرتبط مع بروتينات البلازما بنسبة تتراوح من 91–92% في الزجاج وتتراوح التراكيز البلازمية العلاجية من 90–5000 نانوغرام /مل. إنّ حجم التوزّع الوسطي ، والذي يعبّر عن توزّعه في ماء الجسم الكلّي ، محدود limited حيثُ يبلغ بعد جرعة فموية وحيدة 0.4 ل/كغ ممّا يُقلّل من سُمّيته.

إنّ استقلابه في الجسم ضئيل حيث يُشكّل فقط 14% من الجرعة لذلك فإنّ الاستعمال المتزامن للأدوية المثبّطة للأنزيمات الكبدية مع levocetrizine يكون ذو تأثير مُهمَل.

يبلغ عمره النّصفي 8–9 ساعات بعد جرعة فموية ووسطي تصفيته الكلية من الجسم 0.63 مل/كغ/ دقيقة. يكون سبيل الإطراح الرئيسي ل levocetrizine ومستقلباته عن طريق البول (85.4%) بينما يشكّل الإطراح البرازي فقط 12.6% من الإطراح الكُلّي. يفرَز من الكلية من خلال الرّشح الكبّي و الإفراز الأنبوبي الفعّال لذلك فإنّ تصفيته الكلويّة ترتبط مع معدّل تصفية الكرياتينين ،ممّا يُظهِر الحاجة لتعديل الجرعة حسب تصفية الكرياتينين عند مرضى الاضطرابات الكلويّة.

يُثبّط الوهيج والانتبارات المُحرّضة بالهيستامين وتستمرّ تأثيراته المُضادة الهيستامين حوالي 24 ساعة.

17–3–مضادات الاستطباب:

1. فرط الحساسية ل levocetrizine أو أيّ من مكوّناته أو cetrizine.

2. داء كلوي بالمراحل النّهائية مع تصفية كرياتينين أقل من 10مل/دقيقة و المرضى الموضوعين على التّحال الدّموي.

3. المرضى الأطفال بعمر 6-11 سنة مع اضطراب في الوظيفة الكلويّة.

نظراً لإمكانيّة حدوث الوسن عند بعض المرضى المعالجين ب levocetrizine يُنصَح المرضى بتجنّب قيادة السيارات أو التعامل مع الآلات الخطيرة بعد تناول الدواء وكذلك تجنّب الكحول والأدوية الأخرى المثبّطة للجهاز العصبي المركزي.

17-4-الحمل والإرضاع :

رغم أنّ الدراسات على الحيوانات لم تُظهر وجود تأثيرات ماسِخة لكن لاتوجد دراسات كافية عند الإنسان لذلك فهو مُصنّف فئة حمليّة B ويجب استخدامه فقط عند الحاجة.

لاتوجد دراسات حول إطراح levocetrizine في حليب المُرضِع حتّى عند الحيوانات لكن من المتوقّع أنّه يُطرَح في الحليب بدرجة ما (بناءً على الدراسات عند الحيوان التي أظهرت أنّ cetrizine يُطرَح في الحليب بنسبة 3%) لذلك يُنصَح بتجنُّبهِ عند المُرضِعات .

17-5-التأثيرات الجانبية:

وسن -جفاف فم -وهن-التهاب بلعوم-صداع .

17-6-التداخلات الدوائية:

أظهرت الدراسات على levocetrizine في الزجاج أنّهُ من غير المُرجَّح أن يُسبّب تداخلات دوائية حيثُ أنّه لايعمل كمُحرّض ولا مُثبّط لجملة السيتوكروم لكن لاتوجد دراسات حول تداخلاته الدوائية في الأحياء.

17-7-الأشكال الصيدلانية :

تتضمّن أقراص قابلة للكسر بعيار 5 مغ و محلول فموي (0.5 مغ/مل).

17-8-الجرعات:

-البالغين والأطفال بعمر 12 سنة فما فوق: 5 مغ يوميّاً.

-الأطفال بين 6-11 سنة: 2.5 مغ يوميّاً

-الأطفال تحت عمر 6 سنوات: غير مُستَطبّ.

17-9-تعديل الجرعة :

في الاضطرابات الكلوية:

يكون تعديل الجرعة عند البالغين والأطفال بعمر 12 سنة اعتماداً على تصفية الكرياتينين .

في الاضطرابات الكبدية:

نظراً لكون levocetrizine يخضع لاستقلاب كبدي ضئيل ويُطرَح في البول بشكل غير مُتبدّل فإنّ تصفيتهُ لا تتأثّر بالاضطرابات الكبدية ولا حاجة لتعديل الجرعة إلّا بوجود اضطراب كلوي مرافق.

18– لمحة عن الستيروئيدات القشرية السكرية (Glucocorticoids (GCs :

18–1– البنية والاستقلاب : [132]

جميع الستيروئيدات بما فيها الستيروئيدات القشرية السكرية لها البنية الأساسية المكونة من 4 حلقات وهي بنية الكولسترول ، مؤلفة من 3 حلقات Hexane و حلقة Pentane .

التعديلات في البنية الأساسية رباعية الحلقة ينتج عنها عوامل جهازية تختلف في القوة والتأثير المعدني القشري و مدة التأثير والاستقلاب .

عند فحص البنية الكيميائية للستيروئيدات القشرية من المهم أن نميز أن العوامل الفعالة مثل hydrocortisone تمتلك مجموعة Hydroxyl في الموقع 11، أما المماثل غير الفعال cortisone يمتلك زمرة ketone في الموقع 11 وبالتالي يجب أن يخضع لتحول في الكبد إلى hydrocortisone ليصبح فعال حيويا" .

ينطبق هذا أيضا" على prednisone الذي يجب أن يضاف له زمرة هيدروكسيل في الموقع 11 في الكبد لينتج مركب فعال هو prednisolone .

بما أن عملية تحويل الأدوية غير الفعالة إلى مماثل فعال يضعف في المرضى الذين يعانون من أمراض كبدية شديدة فمن الأفضل أن نعالج مثل هؤلاء المرضى بالأدوية التي لاتتطلب عملية تحويل للحصول على الفائدة العلاجية مثل prednisolone .

الستيروئيدات القشرية السكرية تختلف بقدرتها المعدنية القشرية وقدرتها السكرية القشرية ، حيث hydrocortisone و cortisone تمتلك تأثيراً معدنياً قشرياً واضحاً ، بينما يكون تأثير prednisolone و prednisone المعدني القشري ضعيفاً ، methylprednisolone لايمتلك أي تأثير معدني قشري وهو مناسب في الحالات التي نحتاج فيها أن نتجنب هذا التأثير .

يتراوح العمر المصلي للستيروئيدات القشرية السكرية من 5-1 ساعات كما هو موضح في الجدول رقم (4) ، لكن العمر المصلي هو دلالة ضعيفة على مدة تأثير الدواء ،حيث تقيم مدة التأثير بشكل أفضل بإعطاء جرعة وحيدة من الدواء ثم قياس المدة التي يثبط فيها إفراز الهرمون الموجه لقشر الكظر adrenocorticotropic hormone (ACTH) من الغدة النخامية .

GCs قصيرة مدة التأثير تستمر فعاليتها 12-8 ساعة ، المتوسطة 36-24 ساعة ، أما الطويلة أكثر من 48 ساعة .

تعد مدة التأثير عاملاً هاماً في اختيار الدواء المناسب لنظام الجرعات المتناوبة ، حيث نفضل الستيروئيدات المتوسطة المدة على الستيروئيدات الطويلة المدة فهي توفر مدة أطول لتعافي المحور الوطائي النخامي الكظري (hypothalamic -pituitary-adrenal axis (HPA axis من التثبيط .

الجدول رقم (4) :الخصائص الدوائية للستيروئيدات القشرية السكرية

	الجرعة المكافئة (مغ)	القوة (نسبية)	التأثير المعدني القشري (نسبية)	مدة التأثير (ساعات)	العمر النصفي في البلازما (دقائق)
قصيرة مدة التأثير					
Cortisone	25	0.8	1.0	8-12	**60**
Hydrocortisone	20	1	0.8	8-12	**90**
متوسطة مدة التأثير					
Prednisone	5	4	0.25	24-36	**60**
Prednisolone	5	4	0.25	24-36	**200**
Methylprednisolone	4	5	0	24-36	**180**
Triamcinolone	4	5	0	24-36	**300**
طويلة مدة التأثير					
Dexamethasone	0.75	25-30	0	36-54	**200**
Betamethasone	0.6	30-35	0	36-54	**200**

18-2-الامتصاص والتوزع :

تمتص GCs في الصائم وتبلغ ذروة مستوياتها البلازمية بعد 90-30 دقيقة من تناولها ، تناولها مع الطعام قد يؤخر امتصاصها لكنه لا ينقص من كميتها.

بمجرد وصول GCs إلى البلازما ترتبط مع البروتين الناقل الأساسي وهو الغلوبولين الرابط للستيروئيد Corticosteroid binding globulin (CBG) يعرف أيضا ب Transcortin، أغلب الكورتيزول داخلي المنشأ يرتبط مع CBG ، أيضا" عند إعطاء ستيروئيدات قشرية سكرية خارجية المنشأ بجرعات صغيرة فهي ترتبط بشكل أساسي بهذه النواقل عالية الألفة ، أما بالجرعات الأعلى فهي ترتبط أيضا" مع الألبومين القليل الألفة لها .

ميل GCs خارجية المنشأ للارتباط بهذه النواقل البروتينية أقل من ميل GCs داخلية المنشأ، وبالتالي فالقسم الحر الفعال من GCs خارجية المنشأ أكبر [133] .

الأمراض التي تؤدي لنقص البروتينات الرابطة في البلازما مثل الأمراض الكبدية والكلوية تزيد القسم الحر من الستيروئيدات الخارجية وبالتالي تزيد من التأثير العلاجي والسمية [134] .

18-3- دور المحور الوطائي النخامي الكظري :

معرفة الوظيفة الطبيعية للمحور ضرورية لفهم آلية عمل الستيروئيدات القشرية ،ينتج الوطاء الهرمون المطلق للحاثة القشرية corticotropin releasing hormone (CRH) والذي يحرر على شكل

نبضات صغيرة إلى دوران الغدة النخامية ،تستجيب النخامى الأمامية ل CRH وتصنع ACTH ثم تفرزه بشكل نبضي إلى الدوران المحيطي.

يحرض ACTH الطبقة الوسطى من قشر الكظر على تصنيع وإفراز الكورتيزول، في الشخص الذي يمتلك دورة نوم طبيعية تكون ذروة إفراز الكورتيزول في ساعات الصباح الباكرة قبل الاستيقاظ .

ينتج الكظر في الظروف الطبيعية 30–20 مغ في اليوم من الكورتيزول عند الشخص البالغ ،وهو ما يعادل 7.5–5 مغ في اليوم من البريدنيزون ،قد يزداد هذا الإنتاج بمقدار 10 أضعاف في ظروف الشدة .

يوجد ثلاث آليات أساسية لضبط إفراز الكورتيزول داخلي المنشأ ، الأولى هي التلقيم الراجع السلبي عبر كورتيزول البلازما الذي يثبط إنتاج CRH من الوطاء و ACTH من النخامى ، الثانية هي الإفراز النبضي ل ACTH والذي يتبع دورة النوم حيث يزداد الإفراز بعد عدة ساعات من بدء النوم ويصل للذروة قبل الاستيقاظ بقليل ، وبذلك تكون ذروة الإفراز عند من يمتلكون دورة نوم طبيعية هي عند الساعة 8–6 صباحا" وتتغير هذه الذروة بتغير دورة النوم[135] .

الآلية الثالثة تتبع التأثير العصبي على محور HPA بالاستجابة للشدة العاطفية أو الفيزيائية ، هذه المحرضات العصبية تتضمن إنتاج الكاتيكولامين Catecholamine من الدماغ ، إنتاج CRH من مواقع أخرى غير الوطاء ،وإنتاج Vasopressin [134] .

18-4- الآلية الجزيئية :

تدخل GCs إلى الخلايا وتمارس تأثيرها من خلال الارتباط بمستقبلات سيتوبلازمية لها وتشكيل معقد بروتيني [133] ، ارتباطها بهذه المستقبلات يؤدي لنقلها لداخل النواة وتحررها من المعقد البروتيني ، تقريبا" 100-10جين في كل خلية يتم تنظيمها بشكل مباشر بالستيروئيدات القشرية [136].

يؤثر هذا الارتباط على عملية الانتساخ وتصنيع البروتينات ،كما يتداخل مع انتساخ عوامل لها دور هام بالاستجابة الالتهابية [133] .

18-5- طرق إعطاء الستيروئيدات القشرية :

- العلاج الفموي :

يستخدم أطباء الجلد الستيروئيدات القشرية السكرية لفترات قصيرة لعلاج الحالات الحادة مثل التهاب الجلد التماسي الأرجي الحاد والحالات الأكزيمائية الحادة الأخرى .

يعتبر العلاج قصير الأمد إذا استمر لمدة أقل من 3 أسابيع ، إذا تطلب العلاج الجلدي مدة أطول (أشهر -سنوات) قد نضيف أدوية أخرى لإنقاص جرعة ومدة العلاج .

GCs الفموية متوسطة مدة الفعالية مثل بريدنيزون prednisone تعطى بجرعة صباحية وحيدة لتقلل من تثبيط المحور HPA .

في بعض الجلادات الحادة الشديدة يمكن أن تقسم الجرعة لمرتين في اليوم لتحقيق سيطرة أفضل على المرض ، لكن يجب أن تحول بأسرع وقت لجرعة وحيدة صباحية ،تقسيم الجرعة يؤدي لزيادة الفعالية والسمية .

الجرعة اليومية من البريدنيزون تعتمد على شدة المرض ، في الحالات متوسطة الشدة الجرعة البدئية الشائعة في البالغ القريب من متوسط الوزن الطبيعي هي 60–40 مغ في اليوم ، وعند الأطفال 1 مغ/ كغ /اليوم .

البريدنيزون هو GCs متوسط المدة وهو غالبا" الخيار العلاجي في الحالات القصيرة والطويلة الأمد ، تكلفته غير مرتفعة ومتوافر بجرعات عديدة [135].

متيل بريدنيزولون Methylprednisolone ممكن أن يستعمل عند الحاجة لتجنب التأثير المعدني القشري .

يناسب البريدنيزون والمتيل بريدنيزولون نظام العلاج المتناوب الذي يسمح للمحور HPA أن يتعافى من التثبيط على الأقل 12 ساعة في اليوم الذي لا يتناول فيه المريض الدواء.

من فوائد العلاج المتناوب أيضا": ينقص من خطر مايلي:

1–تثبيط النمو

2–الاعتلال العضلي

3–ارتفاع التوتر الشرياني

4–الأخماج الإنتهازية

5–التأثيرات العصبية النفسية

6–اضطراب الشوارد (نقص الكالسيوم والبوتاسيوم)

بينما لا ينقص من خطر تخلخل العظام والساد .

التقلب في مستويات الغلكوز قد يجعل من الصعب السيطرة على الداء السكري .

التخفيض التدريجي غير ضروري عند العلاج قصير الأمد ، بينما يكون ضروريا" جدا"في العلاج الذي يستمر أكثر من 3 – 4 أسابيع خاصة في الجرعات الأعلى من 20 مغ في اليوم وذلك لإزالة التثبيط الكظري ومنع النكس .

قد يطور المرضى أعراض متلازمة سحب الستيروئيدات القشرية حتى بغياب وجود قصور صريح في الكظر، وتتظاهر بآلام مفصلية وعضلية ، تغيرات في المزاج ، تعب ، ألم في الرأس ، غثيان و قهم . [137]

ويجب العودة إلى الجرعة السابقة من GCs عندما يحدث ذلك مع تخفيض تدريجي أكثر .

معدل تخفيض البريدنيزون يعتمد على طبيعة المرض (شدته ونشاطه) وعلى تعافي الكظر من التثبيط .

يمكن أن يتم تخفيض جرعة البريدنيزون بمقدار 20 مغ عندما تكون الجرعة أكبر من 60 مغ في اليوم ، ثم يصبح التخفيض بمقدار 15 مغ عندما تصبح الجرعة 60–30 مغ في اليوم ، وبمقدار 5 مغ عندما

تصبح الجرعة بين 30 مغ وحتى الجرعة الفيزيولوجية الطبيعية (7.5–5) مغ في اليوم وعندما نصل لهذه الجرعة يجب أن يكون التخفيض تدريجي أكثر بمقدار (2.5–1) مغ حتى يستعيد الكظر نشاطه .

نظرية أخرى في تخفيض الستيروئيدات القشرية هي الانتقال من النظام اليومي إلى النظام المتناوب عندما نصل لجرعة يومية من البريدنيزون 30–20 مغ في اليوم [132] ، أبسط طريقة لتحقيق ذلك هي عبر مضاعفة الجرعة في يوم الإعطاء وإيقاف الجرعة في اليوم التالي .

أخيرا" يوجد طريقة مماثلة عبر تخفيض 5 مغ من يوم التخفيض وإبقاء الجرعة على ما هي عليه في اليوم التالي حتى نصل ليوم إعطاء ويوم إيقاف [134].

- العلاج العضلي:

يستخدم للسيطرة على الجلادات الحادة ، على الرغم من أن بعض الجلادات الحادة تستجيب بشكل جيد جدا" للعلاج العضلي ، إلا أن بعض الحالات الخطيرة مثل الفقاع الشائع و الذئبة من الأفضل علاجها بطرق أخرى من العلاج بسبب الحاجة للبدء بجرعات يومية عالية والحاجة لضبط أشد لتغيرات الجرعة .

من فوائد العلاج العضلي ضمان إعطاء الجرعة الكاملة للمريض بيد الطبيب وضمان تحرير ثابت للستيروئيد القشري السكري من المستحضر المحقون ، لكن العلاج الفموي فيزيولوجي أكثر ويمتص بشكل

أكثر توقعا" ويسمح بتخفيض تدريجي أدق ويسمح بإعطاء جرعات متناوبة للمريض وذلك لتخفيض تثبيط المحور HPA [138] .

قد يسبب الحقن العضلي خراجات عقيمة وحثل شحمي مكان الحقن وخاصة عند حقن تريامسينولون triamcinolone وعندما لا يحقن المستحضر بعمق كافي ضمن العضل .

قد تفضل الأدوية العضلية مثل بيتاميتازون betamethasone و ديكساميتازون dexamethasone، و التي تمتلك مدة تأثير أقل من أسبوع في الجلادات ذاتية الشفاء .

قد يستمر تأثير بعض الأدوية العضلية الأخرى حوالي 3 أسابيع مثل triamcinolone acetonide و methylprednisolone acetate وهذه يجب ألا تعطى أكثر من 4 – 6 مرات في السنة [134].

- العلاج الوريدي النبضي:

قد يكون ضرورياً في الحالات المهددة للحياة ، الجرعة اليومية الكلية 2 مغ/كغ أو أكثر من متيل بريدنيزولون ،تعطى بشكل بدئي على شكل جرعة مقسمة كل 8–6 ساعات بالحالات الحادة والحرجة . كما يعطى كعلاج نبضي وريدي [139] ،حيث يعطى بجرعة 1–0.5 غ خلال ساعتين لمدة 5–1 أيام ، لكن يوجد خطر لانظميات قلبية و اضطرابات شاردية حادة ، لذلك يفضل مشاركته مع البوتاسيوم لتجنب هذه التأثيرات ، أيضا" التسريب البطيء خلال ساعتين يقي من التأثير القلبي .

غالبا" يتابع المريض بعد العلاج النبضي الوريدي على علاج فموي [134].

- العلاج الموضعي:

يوجد العديد من الأدوية المتوافرة للعلاج الموضعي وتختلف في قوتها وتركيبها وتم تصنيفها وفقا" لمنظمة الصحة العالمية لأربع مجموعات أساسية تبعا" لقوتها وتمتد على سبعة صفوف تتدرج من القوي جدا" في الصف 1 إلى الضعيف جدا" في الصف 7 كما هو موضح بالجدول رقم (5)، والتقسيم على أساس قدرتها على إحداث تقبض وعائي والإستجابة السريرية [140] .

يلعب شكل المستحضر دورا" هاما" في قوة الستيروئيد فالمرهم أقوى من الكريم والمحلول.

يجب تجنب الستيروئيدات القوية جدا" على الوجه والثنيات بسبب خطر حدوث ضمور جلد بكلا الموقعين وخطر حدوث وردية ستيروئيدية والتهاب جلد حول الفم على الوجه .

يكون العلاج الموضعي النبضي بتطبيق المستحضر مرتين في اليوم فقط بالعطل الأسبوعية وقد ينقص من خطر الضمور الجلدي بالستيروئيدات القوية [141] .

الجدول رقم (5) تصنيف الستيروئيدات الموضعية وأمثلة شائعة عنها [134].

تصنيف الستيروئيدات الموضعية:
1- قوي جدا : الصف 1 0.05% Betamethasone dipropionate مرهم ، جيل gel 0.05% Clobetasol propionate مرهم ، كريم ، جيل ،محلول
2- قوي: الصف 2 0.5% Triamcinolone acetonide مرهم 0.1% Mometasone furoate مرهم الصف 3 0.1% Betamethasone valerate مرهم 0.1% Triamcinolone acetonide مرهم أو بتركيز 0.5% كريم
3-متوسط: الصف 4 0.2% Hydrocortisone valerateمرهم 0.1% Mometasone furoate كريم ومحلول الصف 5 0.1% Hydrocortisone butyrate كريم
4-ضعيف: الصف 6 0.01% Fluocinolone acetonide كريم ومحلول 0.025% Triamcinolone acetonide كريم ومحلول الصف 7 0.5-2.5% Hydrocortisone(acetate) كريم ومحلول ومرهم وجيل 0.25% Methylprednisolone acetate كريم

- العلاج بالحقن الموضعي ضمن الآفات :

قد يكون خيارا" فعالا" جدا" في الأمراض الموضعية عندما يكون العلاج الموضعي غير مفيد والعلاج الجهازي من الأفضل تجنبه ، محلول triamcinolone acetonide يمدد للحصول على التركيز اللازم والذي يعتمد على طبيعة المرض وعلى موقع الإصابة ، ثم يتم حقنه بكميات صغيرة ضمن الآفات .

يمكن حقن تراكيز عالية من التريامسينولون في الآفات الأدمية الثخينة مثل الجدرات 40-20 مغ/مل ، أما في الأمراض الأخرى فقد تحدث تأثيرات جانبية مثل ضمور الأدمة والشحم تحت الجلد لذلك يجب استعمال تراكيز ممدة 2 مغ/مل .

تسمح هذه الطريقة للطبيب بتجاوز حاجز الطبقة القرنية للوصول للأدمة مباشرة أو الحدثية الالتهابية حول الأجربة الشعرية(كما في الحبيبوم الحلقي ، العد الكيسي العقيدي و الحاصة البقعية) وحقن تراكيز أعلى من GCs بموقع الآلية الإمراضية وتقلل من خطر ضمور البشرة [134].

18-6-مضادات الاستطباب:

يوجد العديد من مضادات الاستطباب ل GCs الجهازية أو الموضعية [135] ، حيث من مضادات استطباب استعمال الستيروئيدات في العلاج العيني الإصابة بالتهاب قرنية بالحلأ البسيط ، ومن مضادات استطباب العلاج الجهازي إصابة فعالة بالسل والانتانات الفطرية الجهازية .

كما أن سوابق التحسس للمستحضر الوريدي قد يمنع من استعماله مرة أخرى .

مضادات الاستطباب النسبية للعلاج الجهازي : تتضمن قرحة هضمية فعالة ، اكتئاب شديد ، ذهان ، الأمراض المزمنة الشديدة التي تتحرض بالسحب السريع للستيروئيدات القشرية السكرية مثل الصداف ، في مثل هذه الحالات تستخدم GCs الجهازية فقط عندما تتفوق الفوائد على المخاطر [134].

18-7-التأثيرات الجانبية :

العلاج قصير الأمد بالستيروئيدات القشرية هو غالبا" آمن جدا" في الأمراض المحددة لذاتها والجلادات الحادة ، عندما تظهر التأثيرات الجانبية للعلاج قصير الأمد فإن أشيعها :

1) التأثيرات النفسية : تعتمد هذه التأثيرات على الجرعة وقد تظهر بعد فترة قصيرة من بدء العلاج ، أشيع عرض منها هو الهوس حيث يظهر باكرا" خلال العلاج لكن العلاج طويل الأمد يترافق بشكل أكبر مع الاكتئاب ، وقد تساعد الأدوية النفسية والمضادة للاكتئاب في تعديل مزاج المريض على الرغم من عدم وجود دراسات كافية حول ذلك [142].
2) التأثيرات الهضمية : يوجد جدل حول دور GCs في حدوث القرحات الهضمية عند المرضى غير المصابين سابقا" بها ، لكن يوجد زيادة بمقدار 9 أضعاف بمعدل حدوث القرحات الهضمية عند من يتناول ال GCs و ال NSAIDs سويا" [145],[144],[143].

يجب أن تتم وقاية المرضى الذين يمتلكون عوامل خطورة مثل (تناول NSAIDs، سوابق قرحة هضمية ، خباثة داخلية بمرحلة متقدمة أو من بلغت جرعتهم الكلية من ال GCs أكثر من 1000 مغ) ، وتتضمن الوقاية استخدام مضادات الحموضة ، حاصرات مستقبلات H2 (رانيتيدين ، سيميتيدين) ، أو مثبطات مضخة البروتون [146].

3) ارتفاع سكر الدم

4) احتباس السوائل أو الصوديوم

5) زيادة الشهية ، ارتفاع الوزن

6) اندفاع عدي الشكل

7) انقطاع الطمث

8) ضعف عضلي

9) ضعف شفاء الجروح

أما التأثيرات الجانبية للعلاج طويل الأمد عندما تكون الجرعة أعلى من الجرعة الفيزيولوجية الطبيعية أغلبها تكون مرتبطة بالجرعة ، وهي موضحة بالجدول رقم (6) [135].

18-8- دور GCs في الشرى:

تمارس GCs تأثيرها عبر عدة آليات حيث تثبط تصنيع الأضداد ، كما أن لها تأثير قوي مضاد للالتهاب ، وتنقص من تأثير العوامل المحررة للهيستامين .

يتميز الشرى المحرض بالأسبرين بوجود أضداد IgG ضد القطعة ألفا من مستقبلات ال IgE وبوجود أضداد مضادة لل IgE (anti-IgE) ، وتلعب هذه الأضداد دورا" هاما" في تفعيل الأسسات والبدينات وفي تحرير وسائطها [150],[149],[148],[147].

الجدول رقم (6) يوضح التأثيرات الجانبية طويلة الأمد للعلاج بالستيروئيدات القشرية السكرية [135].

التأثيرات الجانبية طويلة الأمد للعلاج بالستيروئيدات القشرية السكرية :
1) عضلية هيكلية : • تخلخل العظام • نخر العظام وخاصة عظم الفخذ • تأخر النمو • ضمور عضلي • اعتلال عضلي
2) عينية : ▪ ساد ▪ زرق ▪ انتانات ▪ نزف ▪ جحوظ

3) معدية معوية :

- غثيان ، إقياء
- قلس معدي مريئي
- قرحة هضمية
- التهاب بنكرياس
- التهاب مري قلسي أو بالمبيضات

4) استقلابية:

- ارتفاع سكر الدم
- ارتفاع شحوم الدم
- بدانة
- انخفاض كالسيوم الدم
- قلاء ناقص البوتاسيوم

5) وعائية قلبية :

- ارتفاع التوتر الشرياني
- وذمة محيطية
- تصلب عصيدي

6)نسائية ، توليدية :

- انقطاع الطمث
- تأثيرات على الأجنة (قصور كظر بشكل نادر ، انشقاق حنك)

7)دموية ، خلوية :

- ارتفاع الكريات البيض
- نقص اللمفاويات
- نقص الحمضات
- تثبيط مناعي مع زيادة خطر الإنتان

8) عصبية :

- تغيرات في المزاج والشخصية
- مشاكل نفسية ، ذهان

- نوبات صرع
- ورم دماغي كاذب
- اعتلال عصبي محيطي

9) جلدية :	10) تأثيرات على المحور HPA :
▪ ضمور ، فزر ، توسع أوعية ▪ هشاشية وعائية ، فرفريات ▪ شعرانية ▪ إنتانات	• تثبيط المحور • متلازمة السحب • أزمة كظرية

ثانيا"–القسم العملي

أولا" خلفيات الدراسة :

مبررات البحث:

يعتبر الشرى الحاد من الشكايات الشائعة التي تؤثر على نوعية حياة المريض نظرا" لتداخله مع النوم والنشاطات اليومية مما يجعله مرض ذو عبء اجتماعي واقتصادي .

مضادات الهيستامين H1 تعتبر الخط الأول في علاج الشرى الحاد ، بينما الستيروئيدات القشرية السكرية تعتبر من علاجات الخط الثاني ، أظهرت الدراسات الحديثة أن الستيروئيدات القشرية السكرية عند إضافتها لمضادات الهيستامين تبدي فعالية وآمان ونتائج أسرع وأفضل في علاج الشرى الحاد مما يستوجب المزيد من الدراسات التجريبة السريرية لإمكانية نقل الستيروئيدات القشرية السكرية من علاجات الخط الثاني إلى علاجات الخط الأول في الشرى الحاد .

هدف البحث :

مقارنة بين فعالية مشاركة البريدنيزولون والليفوستريزين مقابل الليفوستريزين وحده في علاج الشرى الحاد

ثانيا" المواد والطرائق

مكان الدراسة :

قسم الأمراض الجلدية والزهرية– كلية الطب – جامعة دمشق.

مدة الدراسة :

تمتد هذه الدراسة على مدى عام (من بداية شهر كانون الأول عام 2017وحتى بداية شهر كانون الأول عام 2018) .

تكاليف الدراسة :

يترتب على المريض تكاليف العلاج.

تصميم الدّراسة :

دراسة تجريبية سريرية مستقبلية مقارنة عشوائية غير معماة.

Randomized open labeled comparative prospective clinical trial.

حجم العينة :

المرضى المراجعون لمشفى الأمراض الجلدية والزهرية في دمشق والذين يحققون معايير الدّخول إلى الدّراسة خلال فترة الدراسة وقد بلغ عددهم 38 مريض ، 19مريض في كل مجموعة

الاعتبارات الأخلاقية :

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

الموافقة المستنيرة :

موافقة للمشاركة في البحث العلمي

مرضى الشرى الحاد

اسم الباحثة: ريان سليمان السقا: مشفى الأمراض الجلدية والزهرية في جامعة دمشق.

اسم المشرف على البحث: م.د. نعمات الصغير: أخصائية بالأمراض الجلدية والزهرية .

الشرى الحاد مرض شائع مجهول السبب في 60% من الحالات وقد يكون متعدد الأسباب يدوم لمدة أقل من 6 أسابيع الخط الأول في العلاج هي مضادات الهستامين الجيل الثاني ,الخط الثاني شوط قصير من الستيروئيدات الجهازية. تهدف الدراسة إلى المقارنة بين مشاركة البريدنزولون والليفوسيتريزين مقابل الليفوسيتريزين وحده في علاج الشرى الحاد من حيث سرعة السيطرة على الأعراض والتأثيرات الجانبية .مع العلم أن الليفوسيتريزين من مضادات الهستامين الجيل الثاني وقد يؤدي إلى وسن–وهن –صداع – جفاف فم.

والبريدنزولون من الستيروئيدات القشرية متوسطة مدة التأثير, وقد يؤدي إلى تغيرات في المزاج وعصبية– عدم تحمل هضمي–زيادة سكر الدم –عود امتصاص الصوديوم والسوائل–زيادة شهية و زيادة وزن– اندفاعات عدية الشكل–زيادة نسبة الإصابة بالأخماج – ضعف عضلي –تأثيرات على التئام الجروح –اضطرابات طمثية

أود إعلامك أن توقيعك على هذه الموافقة أمر اختياري لست مجبراً عليه.

للحصول على المعلومات اللازمة لاستكمال بحثنا سوف نجري استجواب و فحص سريري كامل وسيتم وضع التشخيص سريرياً ثم البدء بالعلاج الذي سيكون على تكلفة المريض.

نود الحصول على إذن في أخذ المعلومات المرفقة في الاستبيان والذي سيكون محفوظاً لدي أنا شخصياً بحيث لا يطلع عليه أحداً سواي. ثم سنبدأ بالعلاج الجهازي والذي سيكون على تكلفتك الشخصية. لن يطلع أحد من الأشخاص المشاركين في الدراسة على معلوماتك الشخصية وسوف تتم مشاركة المعلومات الإجمالية فقط من دون أسماء.

لديك الحق الكامل بسحب موافقتك أو بالتوقف عن المشاركة في أي وقت ولأي سبب كان. وقرارك بالانسحاب لن يرتب عليه أية أعباء كما لن تخسر من الفوائد المستحقة. ولن يؤثر التوقف عن المشاركة على علاقتك مع المشفى بأي شكل من الأشكال. لن تحصل على فوائد مباشرة جراء مشاركتك بالبحث إلا أن مشاركتك سوف تساعد الباحثين على إدراك فائدة العلاج المطبق وسرعته في السيطرة على الأعراض وتأثيراته الجانبية. يرجى الانتباه إلى أن مشاركتك في هذه الدراسة غير مدفوعة.

لضمان سرية معلوماتك الشخصية ستكون محفوظة في ملف يحمل رقمك التسلسلي دون اسمك في حاسوب محمي بكلمة سر وموضوع في درج مقفل. ولن يتمكن أحد من الوصول إلى البيانات باستثناء الباحث الرئيسي. وسوف يجرى إتلاف كافة البيانات بطريقة مسؤولة فور انتهاء الفترة المطلوبة للاحتفاظ

بها. وسوف يتم الحفاظ على خصوصيتك في كافة البيانات المنشورة والمكتوبة الناتجة عن هذه الدراسة، كما لن يتم استخدام اسمك أو أية معلومات خاصة أخرى في تقاريرنا أو في منشوراتنا.

هل لديك أية أسئلة؟ هل هناك أي شيء لم تفهمه حول الدراسة؟

موافقة الباحث:

لقد قدمت شرحا مفصلا للمشترك.....في دراستنا حول طبيعة الدراسة، أساليبها، ونتائجها السلبية. وقد قمت بالإجابة عن كافة الأسئلة بطريقة واضحة وصحيحة إلى حد علمي.

اسم الباحث:..... التوقيع:.....

التاريخ:..../...../.....م

موافقة المشترك على المشاركة بالبحث:

لقد قرأت استمارة القبول هذه وفهمت مضمونها. وحصلت على الإجابات عن أسئلتي. استناداً إلى ذلك وبملء إرادتي، أقبل بالمشاركة في هذه الدراسة وأعلم أن الباحثة الدكتورة ريان السقا جاهزة للإجابة عن أسئلتي في أي وقت إذ يمكنني الاتصال بها على الرقم :

00963947367437

أو البريد الالكتروني:

Ryans91@hotmail.com

التوقيع على هذه الموافقة وأنا أدرك تماما أنه بإمكاني الانسحاب من الدراسة وقت ما أشاء

ولن يؤثر ذلك على علاقتي بالمشفى، كما أدرك أنني سوف أحصل على نسخة من هذه الموافقة.

اسم المشترك:..... التوقيع:.....

التاريخ:...../...../.....م

طريقة الدراسة :

دراسة تجريبية علاجية على المرضى الذين يحققون المعايير التالية:

A-معايير القبول :

1) مرضى الشرى الحاد

2) العمر 18 أو أكبر

B-معايير الاستبعاد:

1. الوذمة الوعائية
2. التأق
3. الحمى
4. استعمال أي من مضادات الهستامين أو الستيروئيدات القشرية السكرية خلال ال 5 أيام السابقة
5. وجود حساسية معروفة للأدوية المدروسة أو أي من مكوناتها
6. الإصابة بالسكري
7. قصور تنفسي مزمن

8. قصور كلوي أو قلبي

9. قرحة هضمية فعالة

10. الحمل أو الإرضاع

طريقة إجراء الدراسة :

عند مقاربة المريض للمرة الأولى تؤخذ قصة سريرية مفصلة تتضمن تفصيل الشكاية(مدة البدء–العوامل المحرضة–شدة وتواتر الأعراض–العلاجات السابقة....) والسوابق المرضية والدوائية والعائلية والتحسسية ويجرى فحص سريري دقيق .

وبعد مطابقة معايير القبول والاستبعاد تؤخذ الموافقة المستنيرة من المريض بعد التأكد من تفهمه الكافي لمحتواها .

يقسم المرضى عشوائيا إلى مجموعتين متساويتين في كل منها 19 مريض حسب ترتيب القدوم حيث تعطى

الأرقام الفردية ليفوسيتريزين 5مغ مرة يوميا لمدة 5 أيام و بريدنيزولون 40 مغ مرة يوميا لمدة 4 أيام وتعطى الأرقام الزوجية ليفوسيتريزين وحده 5 مغ مرة يوميا لمدة 5 أيام

لن تجرى أي فحوصات مخبرية أو استقصاءات أخرى للمرضى إلا عند وجود شك سريري حيث أن الاستقصاءات في الشرى الحاد محدودة القيمة وغير مبررة.

يملأ كل مريض استمارة خاصة به تتضمن المعلومات الشخصية والقصة المرضية والفحص السريري ويتم تقييم المشعرات التالية:

1-مشعر وسطي شدة الحكة Mean pruritus severity score:

0:الحكة غير موجودة.

1:الحكة موجودة لكن لا تتداخل مع النشاطات اليومية للمريض.

2:الحكة شديدة تعيق النشاطات اليومية للمريض

2-مشعر مساحة الانتبارات:

سيتم حساب النسبة المئوية من الجسد المتأثرة 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 % 50–10 من مساحة سطح الجسم

3 = الانتبارات تغطي أكثر من % 50 من مساحة سطح الجسم

3–المشعر المركب :

وهو مجموع مشعر الحكة والانتبارات وتأخذ قيم من 5–0

3–كما تحوي الاستمارة تحري حدوث الآثار الجانبية للدواء:

الأعراض العامة

الأعراض الهضمية

العضلية

العصبية النفسية

جفاف الفم

طريقة الاعتيان:

تم أخذ العينة بطريقة عشوائية.

حيث تم ترتيب المرضى حسب ترتيب قدومهم بحيث يوضع المرضى ذوي الرّقم الفرديّ ضمن المجموعة الأولى، والمرضى ذوي التّرتيب الزّوجيّ ضمن المجموعة الثّانية .

متابعة المرضى:

تمت متابعه المريض في الأيام :

21-15-5-2

حيث تم :

تقييم مشعر الحكة لدى المرضى

تحري بقاء أي طفح أو وجود نكس

وتقييم الأثار الجانبية

تقييم الاستجابة على العلاج :

الهدف الأساسي هو زوال الحكة في اليوم 5 من العلاج ويكافئ زوال الحكة 0 على مقياس الحكة

الهدف الثاني هو زوال الطفح في اليوم 5 ويكافئ مساحة 0% من الجسم مغطاة بالانتبارات

بالإضافة لتقييم نسبة النكس بعد اليوم 5 و التأثيرات الجانبية

استمارة المريض :

استبيان مرضى الشرى الحاد

تاريخ الفحص:

المعلومات الشخصية:

الرقم		العمر	
الاسم		العنوان	
الجنس		الهاتف	

السوابق المرضيةالدوائية:

العوامل المحرضة:

مدة الاصابه بالشرى:

العلاج المستخدم:

المتابعة:

اليوم	مشعر الحكة	المساحة التي تغطيها الانتبارات	المشعر المركب (0-5)	التأثيرات الجانبية
0	0 1 2	0 1 2 3		
2	0 1 2	0 1 2 3		
5	0 1 2	0 1 2 3		
15	0 1 2	0 1 2 3		
21	0 1 2	0 1 2 3		

-مشعر الحكة :

0:الحكة غير موجودة.

1:الحكة موجودة لكن لا تتداخل مع النشاطات اليومية للمريض.

2:الحكة شديدة تعيق النشاطات اليومية للمريض

-المساحة المغطاة بالانتبارات: النسبة المئوية حسب نظام التسعات

0= لايوجد انتبارات

1=انتبارات تغطي أقل من 10 % من مساحة سطح الجسم

2=الانتبارات تغطي 10-50% من مساحة سطح الجسم

3=الانتبارات تغطي أكثر من 50 % من مساحة سطح الجسم

المشعر المركب : مجموع مشعر الحكة والانتبارات وهو يأخذ قيم من 5-0

طريقة تحليل النتائج:

تم استخدام الجداول العشوائية والتكرارية مع حساب النسب والمتوسطات التي تلخص المعطيات وكذلك تمثيلها على مخططات بيانية للإيضاح .

تم تطبيق طرائق الإحصاء التحليلي (وبمعونة البرنامج الحاسوبي SPSS version 21) وأجرينا الاختبارات الإحصائية الملائمة (فريدمان، مان ويتني، اختبار ويلكوكسن ، كاي مربع) لتحري وجود اختلافات بين مجموعتي الدراسة فيما يتعلق بالتوزع العمري والجنسي وفعالية المعالجة والتأثيرات غير المرغوبة مع اعتماد مستوى الدلالة 0.05 وبالتالي إذا كانت قيمة P أكبر من 0.05 يعتبر الفرق الملاحظ غير هام إحصائيا" أي محض صدفة ، وعلى النقيض من ذلك فإن قيمة P أقل من 0.05 تجعل الفرق الملاحظ هام إحصائيا".

تم اجراء اختبار (ليفين) (Levene Test) الإحصائي لاختبار تجانس مجموعتي الدراسة وصلاحيتهما للمقارنة.

ثالثا" النتائج

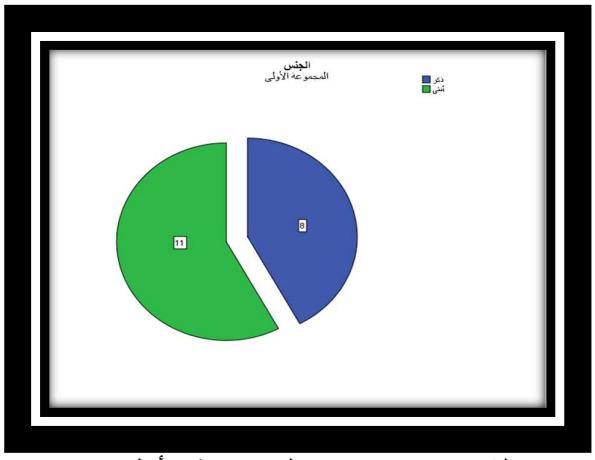
1- الإحصاء الوصفي

1-1- دراسة توزع العينة حسب الجنس

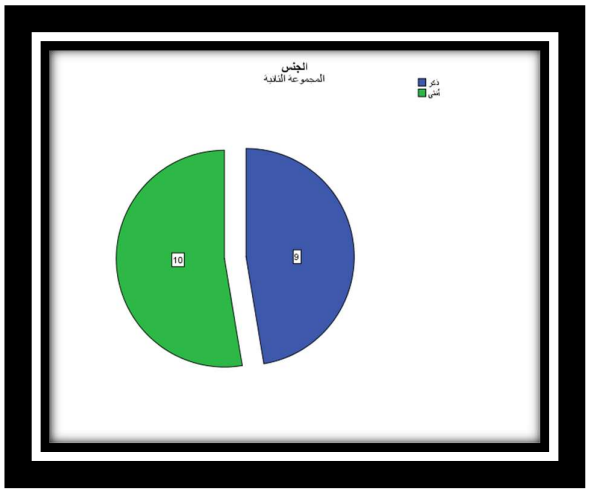
يبين الجدول التالي الأرقام المطلقة والنسب المئوية للذكور والإناث في كلا مجموعتي الدراسة:

الجدول رقم (1) يوضح توزع عينة الدراسة حسب الجنس

	الدواء المستخدم	
الجنس	المجموعة الأولى (ليفوسيتريزين + بريدنيزولون)	المجموعة الثانية (ليفوسيتريزين)
ذكر	8	9
	42%	47%
أنثى	11	10
	58%	53%
total	19	19



المخطط البياني رقم (1) توزع الذكور والإناث في المجموعة الأولى



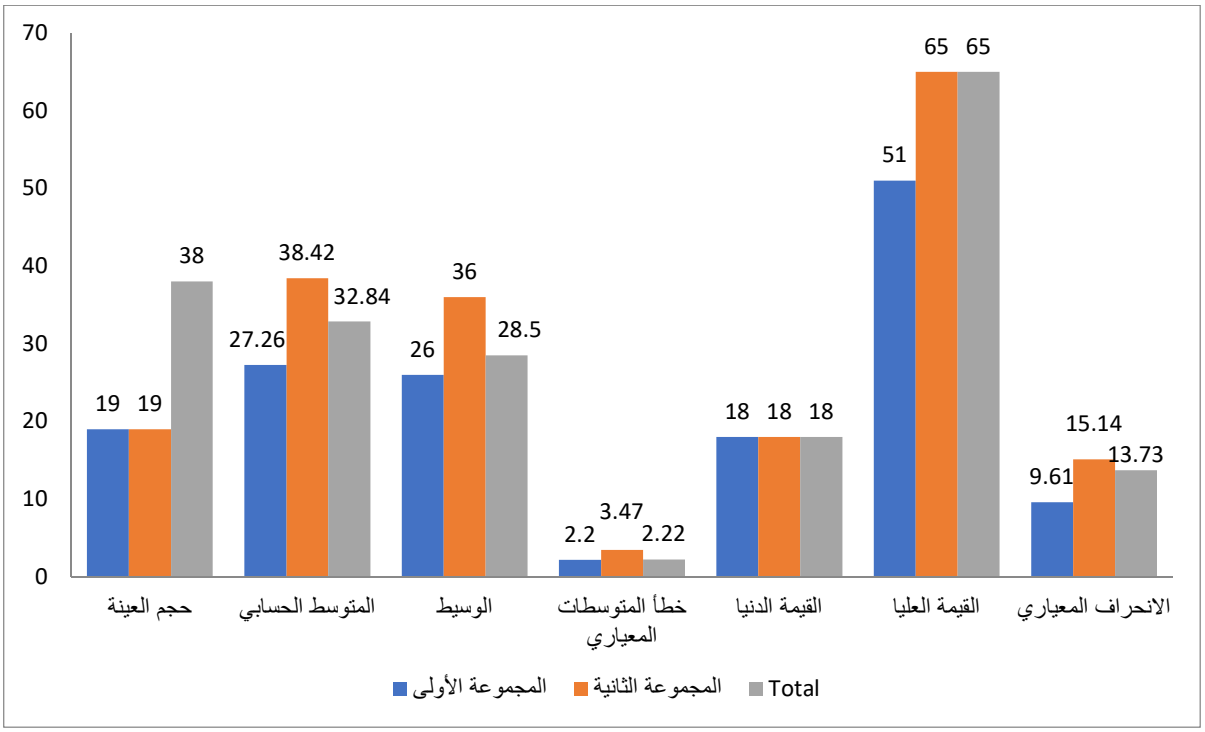
المخطط البياني رقم (2) توزع الذكور والإناث في المجموعة الثانية

2-1- توزع العينة حسب العمر

تراوحت أعمار المرضى في عينة الدراسة بين 18 و 65 سنة، وكان متوسط أعمار المرضى في عينة الدراسة 32.84 (في المجموعة الأولى 27.26 و في المجموعة الثانية 38.42) كما هو مبين في الجدول التالي:

الجدول رقم (2) يوضح توزع العينة حسب العمر في المجموعتين

المجموعة	حجم العينة	المتوسط الحسابي	الوسيط	خطأ المتوسطات المعياري	القيمة الدنيا	القيمة العليا	الانحراف المعياري
المجموعة الأولى	19	27.26	26	2.20	18	51	9.61
المجموعة الثانية	19	38.42	36	3.47	18	65	15.14
Total	38	32.84	28.50	2.22	18	65	13.73



المخطط البياني رقم (3) يوضح توزع العينة حسب العمر في المجموعتين

3-1- توزع العينة حسب سبب الإصابة

يبين الجدول التالي توزع مجموعتي الدراسة حسب سبب الإصابة:

الجدول رقم (3) يبين توزع العينة حسب سبب الإصابة في المجموعتين:

	مجهول السبب	إنتان تنفسي علوي	إنتان سني	لدغ	سبب غذائي	إنتان معوي	أدوية
المجموعة الأولى	5	9	1	1	2	1	0
النسبة المئوية	27%	47%	5%	5%	11%	5%	0%
المجموعة الثانية	3	4	7	1	1	2	1
النسبة المئوية	16%	21%	37%	5%	5%	11%	5%
المجموعتين معا"	8	13	8	2	3	3	1
النسبة المئوية	21%	34.2%	21%	5.2%	7.9%	7.9%	2.6%

4-1- توزع العينة حسب مدة الإصابة:

تبين الجداول التالية توزع مجموعتي الدراسة حسب مدة الإصابة:

الجدول رقم (4) يوضح توزع العينة حسب مدة الإصابة في المجموعة الأولى:

مدة الإصابة (بالأيام) (المجموعة الأولى)		
النسبة المئوية	التعداد	المدة
15.8	3	1
10.5	2	2
21.1	4	3
10.5	2	4
10.5	2	5
5.3	1	7
10.5	2	14
5.3	1	21
5.3	2	30
100.0	19	Total

الجدول رقم (5) يوضح توزع العينة حسب مدة الإصابة في المجموعة الثانية:

مدة الإصابة (بالأيام) (المجموعة الثانية)		
النسبة المئوية	التعداد	المدة
36.8	7	1
5.3	1	2
10.5	2	3
5.3	1	4
15.8	3	5
5.3	1	7
15.8	3	14
5.3	1	30
100.0	19	Total

2- التحليل الإحصائي للبيانات

- **إثبات صلاحية المجموعتين للمقارنة**

تم إجراء اختبار (ليفين) (Levene Test) الإحصائي لاختبار تجانس مجموعتي الدراسة وصلاحيتهما للمقارنة وذلك من حيث العمر و الجنس ومدة الإصابة والسبب . بينت نتائج هذا الاختبار وجود تجانس بين المجموعتين (Equality of Variances) حيث P>0.05، ذلك أن فرضية العدم لذلك الاختبار تفترض أن العينتين متجانستين (الجدول رقم 6) .

الجدول (6): نتائج اختبار (ليفين) (Levene Test) الإحصائي لاختبار تجانس مجموعتي الدراسة وصلاحيتهما للمقارنة

Test of Homogeneity of Variances		
العمر		
الدلالة الإحصائية	قيمة P (P Value)	القيمة الإختباريةLevene Statistic
يوجد تجانس بين المجموعتين	0.21	1.09
الجنس		
الدلالة الإحصائية	قيمة P (P Value)	مجموع المربعات بين المجموعات Sum of Squares
يوجد تجانس بين المجموعتين	0.18	40.88
مدة الإصابة		
الدلالة الإحصائية	قيمة P (P Value)	القيمة الإختباريةLevene Statistic
يوجد تجانس بين المجموعتين	0.13	2.13
السبب		
الدلالة الإحصائية	قيمة P (P Value)	مجموع المربعات بين المجموعات Sum of Squares
يوجد تجانس بين المجموعتين	0.55	34.84

3- <u>النتائج العلاجية</u> :

انسحب من دراستنا مريضين من المجموعة الأولى و ثلاثة مرضى المجموعة الثانية

3-1- نتائج المجموعة الأولى :

A- دراسة تبدلات مشعر الحكة في المجموعة الأولى عبر الفترات الزمنية للدراسة:

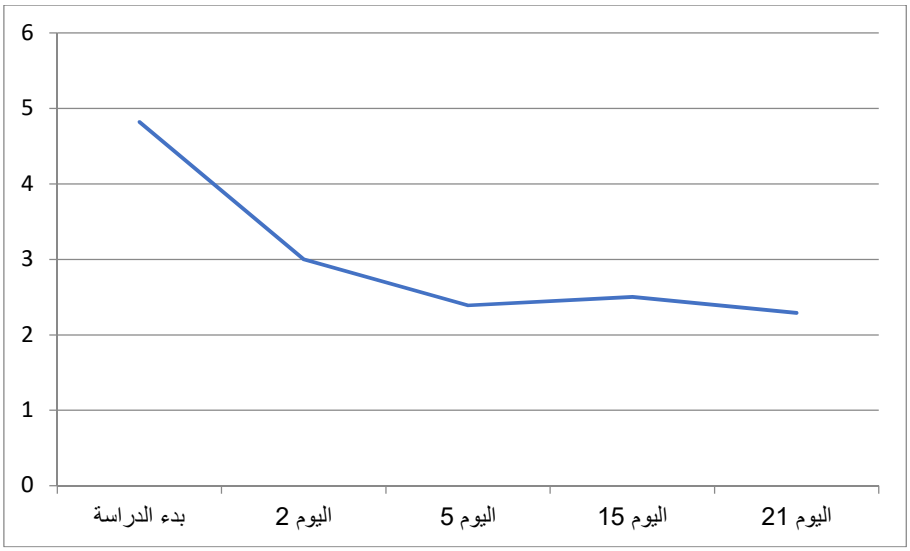
يظهر الجدول رقم (7) توزع المرضى وفقا" لمشعر الحكة و أيام المتابعة في المجموعة الأولى :

درجة مشعر الحكة	0		1		2	
	عدد الأفراد	النسبة المئوية	عدد الأفراد	النسبة المئوية	عدد الأفراد	النسبة المئوية
عند بدء الدراسة	-	-	9	47.4	10	52.6
عند اليوم 2	9	47.4%	7	36.8	1	5.3
عند اليوم 5	14	73.3%	2	10.5	1	5.3
عند اليوم 15	13	68.4%	4	21.1	-	-
عند اليوم 21	15	78.9%	2	10.5	-	-

تم إجراء اختبار Friedman الإحصائي والذي يقارن متغيرات رتبية ضمن مجموعة واحدة عبر فترات متعددة. بينت نتائج هذا الاختبار وجود فوارق ذات دلالة إحصائية بين قيم المشعر عبر الفترات الزمنية، أي انخفضت قيم المشعر بشكل دال إحصائياً حيث $P<0.05$ (الجدول 8).

الجدول (8): نتائج اختبار Friedman الإحصائي لمقارنة تبدلات مشعر الحكة ضمن المجموعة الأولى عبر الفترات الزمنية للدراسة

الفترة الزمنية	بدء الدراسة	اليوم 2	اليوم 5	اليوم 15	اليوم 21
متوسط الرتب	4.82	3.00	2.39	2.50	2.29
قيمة P (P Value)	0.0001				
الدلالة الإحصائية للتبدلات عبر الزمن	دال إحصائياً				



المخطط البياني رقم (4) يوضح تبدلات مشعر الحكة في المجموعة الأولى عبر الفترات الزمنية للدراسة

ولمعرفة أين تكمن الدلالة الإحصائية للتبدلات تم إجراء اختبار Wilcoxon لمقارنة الثنائيات الزمنية. بينت نتائج هذا الاختبار ما يلي:

- وجود دلالة إحصائية بين بدء الدراسة واليوم 2

- وجود دلالة إحصائية بين بدء الدراسة واليوم 5

- وجود دلالة إحصائية بين بدء الدراسة واليوم 15
- وجود دلالة إحصائية بين بدء الدراسة واليوم 21
- وجود دلالة إحصائية بين اليوم 2 واليوم 21

حيث $P<0.05$ (الجدول 9).

الجدول (9): نتائج اختبار Wilcoxon الإحصائي لمقارنة الثنائيات الزمنية لمشعر شدة الحكة ضمن المجموعة الأولى

الثنائية الزمنية الخاضعة للمقارنة	قيمة Z المعيارية للفرق بين الرتب	قيمة P (P Value)	الدلالة الإحصائية
بين بدء الدراسة واليوم 2	3.54-	0.0001	دال إحصائيا"
بين بدء الدراسة واليوم 5	3.85-	0.0001	دال إحصائيا"
بين بدء الدراسة واليوم 15	3.85-	0.0001	دال إحصائيا"
بين بدء الدراسة واليوم 21	3.83-	0.0001	دال إحصائيا"
بين اليوم 2 واليوم 5	1.89-	0.059	غير دال إحصائيا"
بين اليوم 2 واليوم 15	1.50-	0.13	غير دال إحصائيا"
بين اليوم 2 واليوم 21	2.11-	0.03	دال إحصائيا"
بين اليوم 5 واليوم 15	0.0001	1.00	غير دال إحصائيا"
بين اليوم 5 واليوم 21	0.81-	0.41	غير دال إحصائيا"
بين اليوم 15 واليوم 21	1.41-	0.15	غير دال إحصائيا"

B- دراسة تبدلات مشعر مساحة الانتبارات في المجموعة الأولى عبر الفترات الزمنية للدراسة:

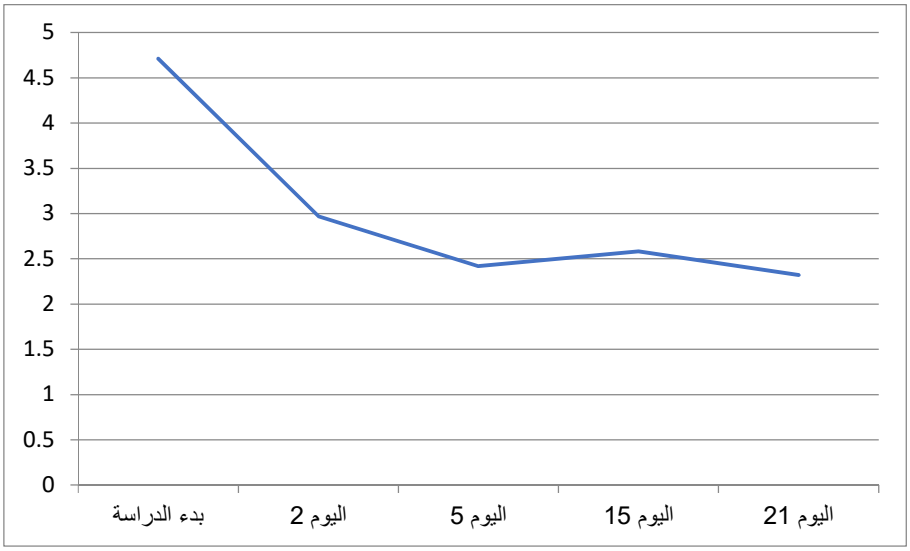
يظهر الجدول رقم (10) توزع المرضى وفق مشعر مساحة الانتبارات وأيام المتابعة في المجموعة الأولى :

درجة مشعر المساحة التي تغطيها الانتبارات	0		1		2		3	
	عدد الأفراد	النسبة المئوية	عدد الأفراد	النسبة المئوية	عدد الأفراد	النسبة المئوية	عدد الأفراد	النسبة المئوية
عند بدء الدراسة	-	-	7	36.8	10	52.6	2	10.5
عند اليوم 2	9	47.4%	7	36.8	1	5.3	-	-
عند اليوم 5	14	73.7%	2	10.5	1	5.3	-	-
عند اليوم 15	13	68.4%	3	15.8	1	5.3	-	-
عند اليوم 21	15	78.9%	2	10.5	-	-	-	-

تم إجراء اختبار Friedman الإحصائي والذي يقارن متغيرات رتبية ضمن مجموعة واحدة عبر فترات متعددة. بينت نتائج هذا الاختبار وجود فوارق ذات دلالة إحصائية بين قيم المشعر عبر الفترات الزمنية، أي انخفضت قيم المشعر بشكل دال إحصائياً حيث $P<0.05$ (الجدول 11).

الجدول (11): نتائج اختبار Friedman الإحصائي لمقارنة تبدلات مشعر مساحة الانتبارات ضمن المجموعة الأولى عبر الفترات الزمنية للدراسة

الفترة الزمنية	بدء الدراسة	اليوم 2	اليوم 5	اليوم 15	اليوم 21
متوسط الرتب	4.71	2.97	2.42	2.58	2.32
قيمة P (P Value)	0.0001				
الدلالة الإحصائية للتبدلات عبر الزمن	دال إحصائياً				



المخطط البياني رقم (5) يوضح تبدلات مشعر مساحة الانتبارات ضمن المجموعة الأولى عبر الفترات الزمنية المختلفة للدراسة

ولمعرفة أين تكمن الدلالة الإحصائية للتبدلات تم إجراء اختبار Wilcoxon لمقارنة الثنائيات الزمنية. بينت نتائج هذا الاختبار ما يلي:

- وجود دلالة إحصائية بين بدء الدراسة واليوم 2
- وجود دلالة إحصائية بين بدء الدراسة واليوم 5
- وجود دلالة إحصائية بين بدء الدراسة واليوم 15
- وجود دلالة إحصائية بين بدء الدراسة واليوم 21
- وجود دلالة إحصائية بين اليوم 2 واليوم 21

حيث $P<0.05$ (الجدول 12).

الجدول (12): نتائج اختبار Wilcoxon الإحصائي لمقارنة الثنائيات الزمنية لمشعر مساحة الانتبارات ضمن المجموعة الأولى

الثنائية الزمنية الخاضعة للمقارنة	قيمة Z المعيارية للفرق بين الرتب	قيمة P (P Value)	الدلالة الإحصائية
بين بدء الدراسة واليوم 2	3.48-	0.0001	دال إحصائيا"
بين بدء الدراسة واليوم 5	3.69-	0.0001	دال إحصائيا"
بين بدء الدراسة واليوم 15	3.58-	0.0001	دال إحصائيا"
بين بدء الدراسة واليوم 21	3.72-	0.0001	دال إحصائيا"
بين اليوم 2 واليوم 5	1.89-	0.059	غير دال إحصائيا"
بين اليوم 2 واليوم 15	1.15-	0.24	غير دال إحصائيا"
بين اليوم 2 واليوم 21	2.11-	0.03	دال إحصائيا"
بين اليوم 5 واليوم 15	0.27-	0.78	غير دال إحصائيا"
بين اليوم 5 واليوم 21	0.81-	0.41	غير دال إحصائيا"
بين اليوم 15 واليوم 21	1.34-	0.18	غير دال إحصائيا"

C- دراسة تبدلات المشعر المركب في المجموعة الأولى عبر الفترات الزمنية للدراسة:

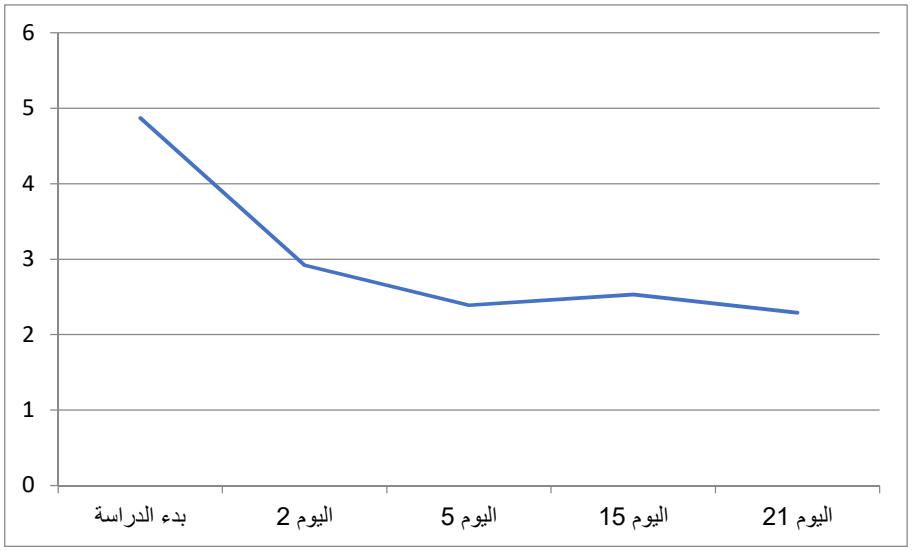
يظهر الجدول رقم (13) توزع المرضى وفق المشعر المركب وأيام المتابعة في المجموعة الأولى :

درجة المشعر المركب	0		1		2		3		4		5	
	النسبة المئوية	عدد الأفراد	النسبة المئوية	عدد الأفراد	النسبة المئوية	عدد الأفراد	النسبة المئوية	عدد الأفراد	النسبة المئوية	عدد الأفراد	النسبة المئوية	عدد الأفراد
عند بدء الدراسة	-	-	-	-	%26.3	5	31.6	6	%31.6	6	%10.5	2
عند اليوم 2	47.4%	9	-	-	%36.8	7	-	-	%5.3	1	-	-
عند اليوم 5	73.7 %	14	-	-	10.5 %	2	-	-	5.3%	1	-	-
عند اليوم 15	68.4 %	13	-	-	%15.8	3	%5.3	1	-	-	-	-
عند اليوم 21	78.9 %	15	-	-	%10.5	2	-	-	-	-	-	-

تم إجراء اختبار Friedman الإحصائي والذي يقارن متغيرات رتبية ضمن مجموعة واحدة عبر فترات متعددة. بينت نتائج هذا الاختبار وجود فوارق ذات دلالة إحصائية بين قيم المشعر عبر الفترات الزمنية، أي انخفضت قيم المشعر بشكل دال إحصائياً حيث P<0.05 (الجدول 14).

الجدول (14): نتائج اختبار Friedman الإحصائي لمقارنة تبدلات المشعر المركب ضمن المجموعة الأولى عبر الفترات الزمنية للدراسة

الفترة الزمنية	بدء الدراسة	اليوم 2	اليوم 5	اليوم 15	اليوم 21
متوسط الرتب	4.87	2.92	2.39	2.53	2.29
قيمة P (P Value)	0.0001				
الدلالة الإحصائية للتبدلات عبر الزمن	دال إحصائياً				



المخطط البياني رقم (6) يوضح تبدلات المشعر المركب ضمن المجموعة الأولى عبر الفترات الزمنية للدراسة

ولمعرفة أين تكمن الدلالة الإحصائية للتبدلات تم إجراء اختبار Wilcoxon لمقارنة الثنائيات الزمنية. بينت نتائج هذا الاختبار ما يلي:

- وجود دلالة إحصائية بين بدء الدراسة واليوم 2
- وجود دلالة إحصائية بين بدء الدراسة واليوم 5
- وجود دلالة إحصائية بين بدء الدراسة واليوم 15
- وجود دلالة إحصائية بين بدء الدراسة واليوم 21
- وجود دلالة إحصائية بين اليوم 2 واليوم 21

حيث $P<0.05$ (الجدول 15).

الجدول (15): نتائج اختبار Wilcoxon الإحصائي لمقارنة الثنائيات الزمنية للمشعر المركب ضمن المجموعة الأولى

الثنائية الزمنية الخاضعة للمقارنة	قيمة Z المعيارية للفرق بين الرتب	قيمة P (P Value)	الدلالة الإحصائية
بين بدء الدراسة واليوم 2	-3.644	0.0001	دال إحصائيا"
بين بدء الدراسة واليوم 5	-3.753	0.0001	دال إحصائيا"
بين بدء الدراسة واليوم 15	-3.747	0.0001	دال إحصائيا"
بين بدء الدراسة واليوم 21	-3.753	0.0001	دال إحصائيا"
بين اليوم 2 واليوم 5	-1.890	0.059	غير دال إحصائيا"
بين اليوم 2 واليوم 15	-1.435	0.151	غير دال إحصائيا"
بين اليوم 2 واليوم 21	-2.111	0.035	دال إحصائيا"
بين اليوم 5 واليوم 15	0.0001	1.000	غير دال إحصائيا"
بين اليوم 5 واليوم 21	-.816	0.414	غير دال إحصائيا"
بين اليوم 15 واليوم 21	-1.342	0.180	غير دال إحصائيا"

2-3- نتائج المجموعة الثانية:

A- دراسة تبدلات مشعر الحكة في المجموعة الثانية عبر الفترات الزمنية للدراسة:

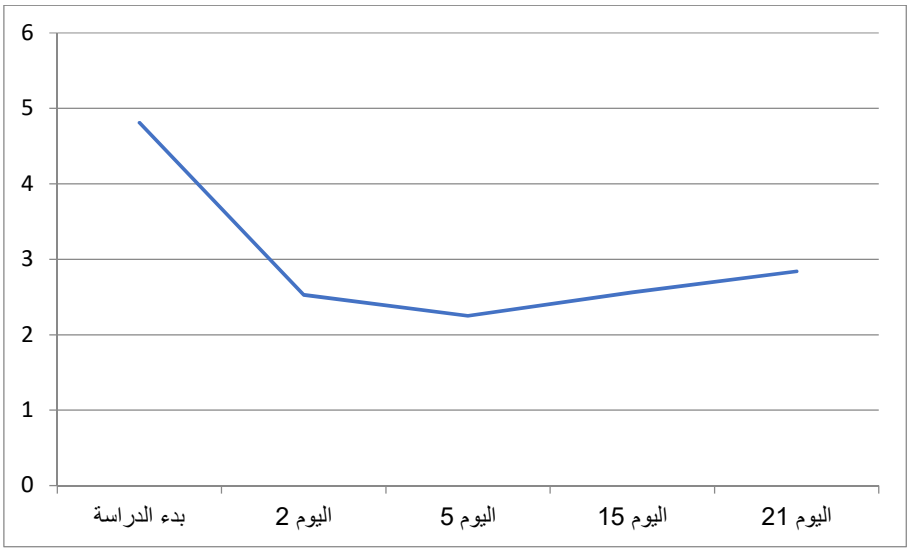
يظهر الجدول رقم (16) توزع المرضى وفق مشعر الحكة وأيام المتابعة في المجموعة الثانية :

درجة مشعر الحكة	0		1		2	
	عدد الأفراد	النسبة المئوية	عدد الأفراد	النسبة المئوية	عدد الأفراد	النسبة المئوية
عند بدء الدراسة	-	-	11	57.9%	8	42.1%
عند اليوم 2	12	63.2%	5	26.3%	-	-
عند اليوم 5	13	68.4%	3	15.8%	-	-
عند اليوم 15	11	57.9%	5	26.3%	-	-
عند اليوم 21	9	47.4%	7	36.8%	-	-

تم إجراء اختبار Friedman الإحصائي والذي يقارن متغيرات رتبية ضمن مجموعة واحدة عبر فترات متعددة. بينت نتائج هذا الاختبار وجود فوارق ذات دلالة إحصائية بين قيم المشعر عبر الفترات الزمنية، أي انخفضت قيم المشعر بشكل دال إحصائياً حيث $P<0.05$ (الجدول 17).

الجدول (17): نتائج اختبار Friedman الإحصائي لمقارنة تبدلات مشعر الحكة ضمن المجموعة الثانية عبر الفترات الزمنية للدراسة

الفترة الزمنية	بدء الدراسة	اليوم 2	اليوم 5	اليوم 15	اليوم 21
متوسط الرتب	4.81	2.53	2.25	2.56	2.84
قيمة P (P Value)	0.0001				
الدلالة الإحصائية للتبدلات عبر الزمن	دال إحصائياً				



المخطط البياني رقم (7) يوضح تبدلات مشعر الحكة ضمن المجموعة الثانية عبر الفترات الزمنية للدراسة

ولمعرفة أين تكمن الدلالة الإحصائية للتبدلات تم إجراء اختبار Wilcoxon لمقارنة الثنائيات الزمنية. بينت نتائج هذا الاختبار ما يلي:

- وجود دلالة إحصائية بين بدء الدراسة واليوم 2
- وجود دلالة إحصائية بين بدء الدراسة واليوم 5
- وجود دلالة إحصائية بين بدء الدراسة واليوم 15
- وجود دلالة إحصائية بين بدء الدراسة واليوم 21

حيث $P<0.05$ (الجدول 18) .

الجدول (18): نتائج اختبار Wilcoxon الإحصائي لمقارنة الثنائيات الزمنية لمشعر شدة الحكة ضمن المجموعة الثانية

الثنائية الزمنية الخاضعة للمقارنة	قيمة Z المعيارية للفرق بين الرتب	قيمة P (P Value)	الدلالة الإحصائية
بين بدء الدراسة واليوم 2	3.94-	0.0001	دال إحصائيا"
بين بدء الدراسة واليوم 5	3.94-	0.0001	دال إحصائيا"
بين بدء الدراسة واليوم 15	3.94-	0.0001	دال إحصائيا"
بين بدء الدراسة واليوم 21	3.94-	0.0001	دال إحصائيا"
بين اليوم 2 واليوم 5	0.0001	1.00	غير دال إحصائيا"
بين اليوم 2 واليوم 15	0.0001	1.00	غير دال إحصائيا"
بين اليوم 2 واليوم 21	0.0001	1.00	غير دال إحصائيا"
بين اليوم 5 واليوم 15	0.0001	1.00	غير دال إحصائيا"
بين اليوم 5 واليوم 21	0.0001	1.00	غير دال إحصائيا"
بين اليوم 15 واليوم 21	0.0001	1.00	غير دال إحصائيا"

B- دراسة تبدلات مشعر مساحة الانتبارات في المجموعة الثانية عبر الفترات الزمنية للدراسة:

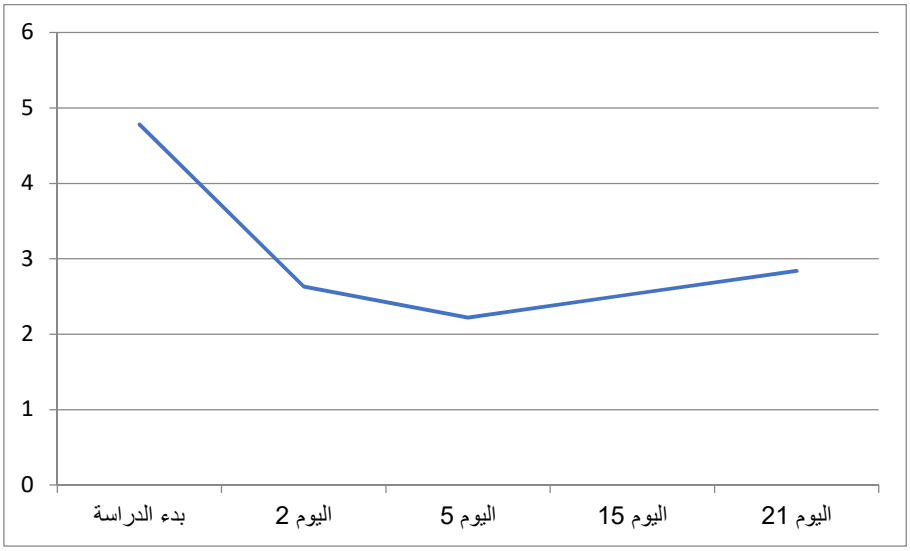
يظهر الجدول رقم (19) توزع المرضى وفق مساحة الانتبارات و أيام المتابعة في المجموعة الثانية :

درجة مشعر المساحة التي تغطيها الانتبارات	0		1		2		3	
	عدد الأفراد	النسبة المئوية	عدد الأفراد	النسبة المئوية	عدد الأفراد	النسبة المئوية	عدد الأفراد	النسبة المئوية
عند بدء الدراسة	-	-	10	52.6%	6	31.6%	3	15.8%
عند اليوم 2	12	63.2%	4	21.1%	1	5.3%	-	-
عند اليوم 5	13	68.4%	3	15.8%	-	-	-	-
عند اليوم 15	11	57.9%	5	26.3%	-	-	-	-
عند اليوم 21	9	47.4%	7	36.8%	-	-	-	-

تم إجراء اختبار Friedman الإحصائي والذي يقارن متغيرات رتبية ضمن مجموعة واحدة عبر فترات متعددة. بينت نتائج هذا الاختبار وجود فوارق ذات دلالة إحصائية بين قيم المشعر عبر الفترات الزمنية، أي انخفضت قيم المشعر بشكل دال إحصائياً حيث $P<0.05$ (الجدول 20).

الجدول (20): نتائج اختبار Friedman الإحصائي لمقارنة تبدلات مشعر مساحة الانتبارات ضمن المجموعة الثانية عبر الفترات الزمنية للدراسة

الفترة الزمنية	بدء الدراسة	اليوم 2	اليوم 5	اليوم 15	اليوم 21
متوسط الرتب	4.78	2.63	2.22	2.53	2.84
قيمة P (P Value)	0.0001				
الدلالة الإحصائية للتبدلات عبر الزمن	دال إحصائياً				



المخطط البياني رقم (8) يوضح تبدلات مشعر مساحة الانتبارات ضمن المجموعة الثانية عبر الفترات الزمنية للدراسة.

ولمعرفة أين تكمن الدلالة الإحصائية للتبدلات تم إجراء اختبار Wilcoxon لمقارنة الثنائيات الزمنية. بينت نتائج هذا الاختبار ما يلي:

- وجود دلالة إحصائية بين بدء الدراسة واليوم 2
- وجود دلالة إحصائية بين بدء الدراسة واليوم 5
- وجود دلالة إحصائية بين بدء الدراسة واليوم 15
- وجود دلالة إحصائية بين بدء الدراسة واليوم 21

حيث $P<0.05$ (الجدول21).

الجدول (21): نتائج اختبار Wilcoxon الإحصائي لمقارنة الثنائيات الزمنية لمشعر مساحة الانتبارات ضمن المجموعة الثانية

الثنائية الزمنية الخاضعة للمقارنة	قيمة Z المعيارية للفرق بين الرتب	قيمة P (P Value)	الدلالة الإحصائية
بين بدء الدراسة واليوم 2	3.93-	0.0001	دال إحصائيا"
بين بدء الدراسة واليوم 5	3.93-	0.0001	دال إحصائيا"
بين بدء الدراسة واليوم 15	3.93-	0.0001	دال إحصائيا"
بين بدء الدراسة واليوم 21	3.93-	0.0001	دال إحصائيا"
بين اليوم 2 واليوم 5	0.0001	1.00	غير دال إحصائيا"
بين اليوم 2 واليوم 15	0.0001	1.00	غير دال إحصائيا"
بين اليوم 2 واليوم 21	0.0001	1.00	غير دال إحصائيا"
بين اليوم 5 واليوم 15	0.0001	1.00	غير دال إحصائيا"
بين اليوم 5 واليوم 21	0.0001	1.00	غير دال إحصائيا"
بين اليوم 15 واليوم 21	0.0001	1.00	غير دال إحصائيا"

C- دراسة تبدلات المشعر المركب في المجموعة الثانية عبر الفترات الزمنية للدراسة:

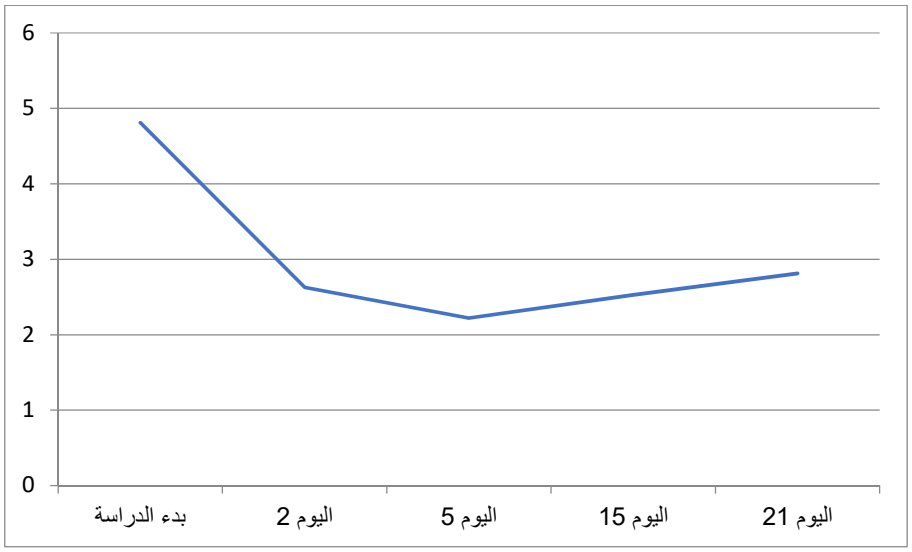
يظهر الجدول رقم (22) توزع المرضى وفق درجة المشعر المركب وأيام المتابعة في المجموعة الثانية :

درجة المشعر المركب	0		1		2		3		4		5	
	عدد الأفراد	النسبة المئوية	عدد الأفراد	النسبة المئوية	عدد الأفراد	النسبة المئوية	عدد الأفراد	النسبة المئوية	عدد الأفراد	النسبة المئوية	عدد الأفراد	النسبة المئوية
عند بدء الدراسة	-	-	-	-	9	47.4	2	10.5%	5	26.3	3	15.8%
عند اليوم 2	12	63.2%	-	-	4	21.1%	1	5.3%	-	-	-	-
عند اليوم 5	13	68.4%	-	-	3	15.8%	-	-	-	-	-	-
عند اليوم 15	11	57.9%	-	-	5	26.3%	-	-	-	-	-	-
عند اليوم 21	9	47.4%	-	-	7	36.8%	-	-	-	-	-	-

تم إجراء اختبار Friedman الإحصائي والذي يقارن متغيرات رتبية ضمن مجموعة واحدة عبر فترات متعددة. بينت نتائج هذا الاختبار وجود فوارق ذات دلالة إحصائية بين قيم المشعر عبر الفترات الزمنية، أي انخفضت قيم المشعر بشكل دال إحصائياً حيث $P<0.05$ (الجدول 23).

الجدول (23): نتائج اختبار Friedman الإحصائي لمقارنة تبدلات المشعر المركب ضمن المجموعة الثانية عبر الفترات الزمنية للدراسة

الفترة الزمنية	بدء الدراسة	اليوم 2	اليوم 5	اليوم 15	اليوم 21
متوسط الرتب	4.81	2.63	2.22	2.53	2.81
قيمة P (P Value)	0.0001				
الدلالة الإحصائية للتبدلات عبر الزمن	دال إحصائياً				



المخطط البياني رقم (9) يوضح تبدلات المشعر المركب ضمن المجموعة الثانية عبر الفترات الزمنية للدراسة

ولمعرفة أين تكمن الدلالة الإحصائية للتبدلات تم إجراء اختبار Wilcoxon لمقارنة الثنائيات الزمنية. بينت نتائج هذا الاختبار ما يلي:

- وجود دلالة إحصائية بين بدء الدراسة واليوم 2
- وجود دلالة إحصائية بين بدء الدراسة واليوم 5
- وجود دلالة إحصائية بين بدء الدراسة واليوم 15
- وجود دلالة إحصائية بين بدء الدراسة واليوم 21

حيث $P<0.05$ (الجدول24).

الجدول (24): نتائج اختبار Wilcoxon الإحصائي لمقارنة الثنائيات الزمنية للمشعر المركب ضمن المجموعة الثانية

الثنائية الزمنية الخاضعة للمقارنة	قيمة Z المعيارية للفرق بين الرتب	قيمة P (P Value)	الدلالة الإحصائية
بين بدء الدراسة واليوم 2	-3.882	0.0001	دال إحصائيا"
بين بدء الدراسة واليوم 5	-3.882	0.0001	دال إحصائيا"
بين بدء الدراسة واليوم 15	-3.882	0.0001	دال إحصائيا"
بين بدء الدراسة واليوم 21	-3.882	0.0001	دال إحصائيا"
بين اليوم 2 واليوم 5	0.0001	1.000	غير دال إحصائيا"
بين اليوم 2 واليوم 15	0.0001	1.000	غير دال إحصائيا"
بين اليوم 2 واليوم 21	0.0001	1.000	غير دال إحصائيا"
بين اليوم 5 واليوم 15	0.0001	1.000	غير دال إحصائيا"
بين اليوم 5 واليوم 21	0.0001	1.000	غير دال إحصائيا"
بين اليوم 15 واليوم 21	0.0001	1.000	غير دال إحصائيا"

4- نتائج المقارنة بين المجموعتين :

4-1- مقارنة مجموعتي الدراسة من حيث مشعر شدة الحكة عند فترات الدراسة جميعها:

يبين الجدول رقم (25) توزع المرضى وفق مشعر الحكة وأيام المتابعة في المجموعتين :

درجة مشعر الحكة	0		1		2	
	عدد الأفراد	النسبة المئوية	عدد الأفراد	النسبة المئوية	عدد الأفراد	النسبة المئوية
عند بدء الدراسة	-	-	20	52.6%	18	74.4%.
عند اليوم 2	21	55.3%	12	31.6%	1	2.6%
عند اليوم 5	27	71.1%	5	13.2%	1	2.6%
عند اليوم 15	24	63.2%	9	23.7%	-	-
عند اليوم 21	24	63.2%	9	23.7%	-	-

تم إجراء اختبار Mann-Whitney U الإحصائي الذي يقارن متغيرات رتبية (Ordinal Variables) بين مجموعتين منفصلتين. بينت نتائج هذا الاختبار وجود فوارق إحصائية ذات دلالة بين المجموعتين عند اليوم 21 لصالح المجموعة الأولى حيث $P<0.05$ (الجدول 26).

الجدول (26): نتائج اختبار Mann-Whitney U الإحصائي لمقارنة مشعر شدة الحكة بين المجموعتين عبر فترات الدراسة

	بدء الدراسة	اليوم 2	اليوم 5	اليوم 15	اليوم 21
متوسط الرتب للمجموعة الأولى	20.50	19.15	17	16.38	14.44
متوسط الرتب للمجموعة الثانية	18.50	15.85	17	17.66	19.72
القيمة الاختبارية لـ Mann-Whitney U	161.500	116.500	136.00	125.500	92.500
قيمة P (P Value)	0.521	0.256	1.000	0.624	0.042
الدلالة الإحصائية	غير دال	غير دال	غير دال	غير دال	دال

2-4- مقارنة مجموعتي الدراسة من حيث مشعر مساحة الانتبارات:

يبين الجدول رقم (27) توزع المرضى وفق مشعر مساحة الانتبارات و أيام المتابعة في المجموعتين :

درجة مشعر المساحة التي تغطيها الانتبارات	0		1		2		3	
	عدد الأفراد	النسبة المئوية	عدد الأفراد	النسبة المئوية	عدد الأفراد	النسبة المئوية	عدد الأفراد	النسبة المئوية
عند بدء الدراسة	-	-	17	44.7%	16	42.1%	5	13.2%
عند اليوم 2	21	55.3%	11	28.2%	2	5.1%	-	-
عند اليوم 5	27	71.1%	5	13.2%	1	2.6%	-	-
عند اليوم 15	24	63.2%	8	21.1%	1	2.6%	-	-
عند اليوم 21	24	63.2%	9	23.7%	-	-	-	-

تم إجراء اختبار Mann-Whitney U الإحصائي الذي يقارن متغيرات رتبية (Ordinal Variables) بين مجموعتين منفصلتين. بينت نتائج هذا الاختبار وجود فوارق إحصائية ذات دلالة بين المجموعتين عند اليوم 21 لصالح المجموعة الأولى حيث P<0.05 (الجدول 28).

الجدول (28): نتائج اختبار Mann-Whitney U الإحصائي لمقارنة مشعر مساحة الانتبارات بين المجموعتين عبر فترات الدراسة

	بدء الدراسة	اليوم 2	اليوم 5	اليوم 15	اليوم 21
متوسط الرتب للمجموعة الأولى	20.42	19.21	17.00	16.53	14.44
متوسط الرتب للمجموعة الثانية	16.35	17.87	17.00	17.50	19.72
القيمة الاختبارية لـ Mann-Whitney U	125.00	149.500	136.00	128.00	92.500
قيمة P (P Value)	0.198	0.664	1.00	0.710	0.042
الدلالة الإحصائية	غير دال	غير دال	غير دال	غير دال	دال

3-4- مقارنة مجموعتي الدراسة من حيث المشعر المركب:

يبين الجدول رقم (29) توزع المرضى وفق المشعر المركب وأيام المتابعة في المجموعتين :

درجة المشعر المركب	0		1		2		3		4		5	
	عدد الأفراد	النسبة المئوية	عدد الأفراد	النسبة المئوية	عدد الأفراد	النسبة المئوية	عدد الأفراد	النسبة المئوية	عدد الأفراد	النسبة المئوية	عدد الأفراد	النسبة المئوية
عند بدء الدراسة	-	-	-	-	14	36.8%	8	21.1%	11	28.9%	5	13.2%
عند اليوم 2	21	55.3%	-	-	11	28.9%	1	2.6%	1	2.6%	-	-
عند اليوم 5	27	71.1%	-	-	5	13.2%	-	-	1	2.6%	-	-
عند اليوم 15	24	63.2%	-	-	8	21.1%	1	2.6%	-	-	-	-
عند اليوم 21	24	63.2%	-	-	9	23.7%	-	-	-	-	-	-

تم إجراء اختبار Mann-Whitney U الإحصائي الذي يقارن متغيرات رتبية (Ordinal Variables) بين مجموعتين منفصلتين. بينت نتائج هذا الاختبار وجود فوارق إحصائية ذات دلالة بين المجموعتين في اليوم 21 فقط لصالح المجموعة الأولى حيث $P<0.05$ (الجدول 30).

الجدول (30): نتائج اختبار Mann-Whitney U الإحصائي لمقارنة المشعر المركب بين المجموعتين عبر فترات الدراسة

	بدء الدراسة	اليوم 2	اليوم 5	اليوم 15	اليوم 21
متوسط الرتب للمجموعة الأولى	20.34	18.94	17.00	16.53	14.44
متوسط الرتب للمجموعة الثانية	16.44	16.06	17.00	17.50	19.72
القيمة الاختبارية لـ Mann-Whitney U	126.500	120.00	136.00	128.00	92.500
قيمة P (P Value)	0.243	0.324	1.00	0.710	0.042
الدلالة الإحصائية	غير دال	غير دال	غير دال	غير دال	دال

4-4- مقارنة مجموعتي الدراسة من ناحية النكس :

يظهر الجدول التالي توزع المرضى من ناحية الاستجابة للعلاج والنكس في المجموعتين .

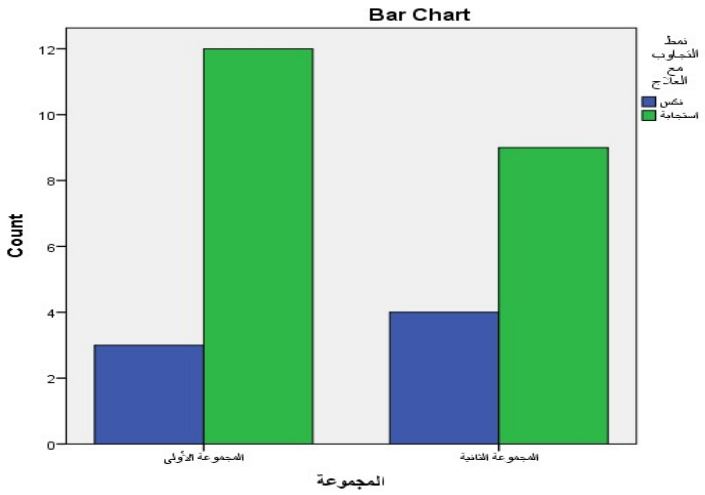
الجدول رقم (31) المقارنة بين مجموعتي الدراسة من ناحية الاستجابة للعلاج والنكس

	استجابة	نكس
عدد المرضى في المجموعة الأولى	14	3
النسبة المئوية في المجموعة الأولى	100%	21.4%
عدد المرضى في المجموعة الثانية	13	4
النسبة المئوية في المجموعة الثانية	100%	30.7%
عدد المرضى في المجموعتين	27	7
النسبة المئوية في المجموعتين	100%	26%

تم إجراء اختبار كاي مربع للمقارنة بين مجموعتي الدراسة من ناحية النكس وكانت قيمة P<0.05 بالتالي دال إحصائيا".

الجدول (32) اختبار كاي مربع لمقارنة النكس والاستجابة بين المجموعتين بين المجموعتين

Chi-Square Tests				
	القيمة الاختبارية ل كاي مربع	درجات الحرية	P Value	الدلالة الإحصائية
Pearson Chi-Square	0.982	3	0.0215	دال



المخطط البياني رقم (10) يظهر الاستجابة والنكس في المجموعتين

5- دراسة العلاقة بين أسباب الإصابة وبين الاستجابة للمعالجة في المجموعتين:

تم إجراء اختبار كاي مربع Chi Square لتبين وجود علاقة بين أسباب الإصابة وبين الاستجابة للمعالجة في المجموعتين كلتيهما، فبينت النتائج عدم وجود علاقة ذات دلالة إحصائية حيث P>0.05.

5-1- العلاقة بين أسباب الإصابة والاستجابة للعلاج في المجموعة الأولى :

تم دراسة العلاقة بين أسباب الإصابة والاستجابة للعلاج في المجموعة الأولى حيث يظهر الجدول التالي توزع المرضى وفق أسباب الإصابة لديهم واستجابتهم للعلاج من ثم تم إجراء اختبار كاي مربع على المجموعة الأولى فأظهر عدم وجود علاقة ذات دلالة إحصائية حيث P > 0.05 .

الجدول رقم (33) يوضح العلاقة بين أسباب الإصابة والاستجابة للعلاج في المجموعة الأولى

السبب * الاستجابة للمعالجةCrosstabulation في المجموعة الأولى							
			الاستجابة للمعالجة				Total
			عدم استجابة	يوجد استجابة	نكس	لم يتابع	
السبب	مجهول السبب	Count	0	2	1	2	5
		% within السبب	0.0%	40.0%	20.0%	40.0%	100.0%
	إنتان تنفسي علوي	Count	2	6	1	0	9
		% within السبب	22.2 %	66.6%	11.1%	0.0%	100.0%
	إنتان سني	Count	0	1	0	0	1
		% within السبب	0.0%	100.0%	0.0%	0.0%	100.0%
	لدغ	Count	0	1	0	0	1
		% within السبب	0.0%	100.0%	0.0%	0.0%	100.0%
	غذائي	Count	0	1	1	0	2
		% within السبب	0.0%	50.0%	50.0%	0.0%	100.0%
		% within السبب	0.0%	100.0%	0.0%	0.0%	100.0%
	إنتان معوي	Count	0	1	0	0	1
		% within السبب	0.0%	100.0%	0.0%	0.0%	100.0%
Total		Count	2	12	3	2	19
		% within السبب	10.5%	63.2%	15.8%	10.5%	100.0%

الجدول رقم (34) اختبار كاي مربع ليبين وجود علاقة بين الأسباب والاستجابة للعلاج في المجموعة الأولى

Chi-Square Tests للمجموعة الأولى				
	القيمة الاختبارية ل كاي مربع	درجات الحرية	P Value	الدلالة الإحصائية
Pearson Chi-Square	11.915	18	0.852	غير دال

2-5- العلاقة بين أسباب الإصابة والاستجابة للعلاج في المجموعة الثانية :

تم دراسة العلاقة بين أسباب الإصابة والاستجابة للعلاج في المجموعة الثانية حيث يظهر الجدول التالي توزع المرضى وفق أسباب الإصابة لديهم واستجابتهم للعلاج من ثم تم إجراء اختبار كاي مربع على المجموعة الثانية فأظهر عدم وجود علاقة ذات دلالة إحصائية حيث $P > 0.05$.

الجدول رقم (35) يوضح العلاقة بين أسباب الإصابة والاستجابة للعلاج في المجموعة الثانية

السبب * الاستجابة للمعالجةCrosstabulation في المجموعة الثانية							
			الاستجابة للمعالجة				Total
			عدم استجابة	يوجد استجابة	نكس	لم يتابع	
السبب	مجهول السبب	Count	0	2	1	0	3
		% within السبب	0.0%	66.7%	33.3%	0.0%	100.0%
	إنتان تنفسي علوي	Count	0	3	1	0	4
		% within السبب	0.0%	75.0%	25.0%	0.0%	100.0%
	إنتان سني	Count	1	3	2	1	7
		% within السبب	14.3%	42.9%	28.6%	14.3%	100.0%
	لدغ	Count	0	0	0	1	1
		% within السبب	0.0%	0.0%	0.0%	100.0%	100.0%
	غذائي	Count	1	0	0	0	1
		% within السبب	100.0%	0.0%	0.0%	0.0%	100.0%
	إنتان معوي	Count	1	0	0	1	2
		% within السبب	50.0%	0.0%	0.0%	50.0%	100.0%
	أدوية	Count	0	1	0	0	1
		% within السبب	0.0%	100.0%	0.0%	0.0%	100.0%
Total		Count	3	9	4	3	19
		% within السبب	15.8%	47.4%	21.1%	15.8%	100.0%

الجدول رقم (36) اختبار كاي مربع ليبين وجود علاقة بين الأسباب والاستجابة للعلاج في المجموعة الثانية

Chi-Square Tests				
	القيمة الاختبارية ل كاي مربع	درجات الحرية	P Value	الدلالة الإحصائية
Pearson Chi-Square	19.685	18	0.35	غير دال

6- دراسة العلاقة بين مدة الإصابة والاستجابة للمعالجة في المجموعتين :

تم إجراء اختبار كاي مربع Chi Square لتبين وجود علاقة بين مدة الإصابة وبين الاستجابة للمعالجة في المجموعتين كلتيهما، فبينت النتائج عدم وجود علاقة ذات دلالة إحصائية حيث P>0.05.

6-1- العلاقة بين مدة الإصابة والاستجابة للعلاج في المجموعة الأولى :

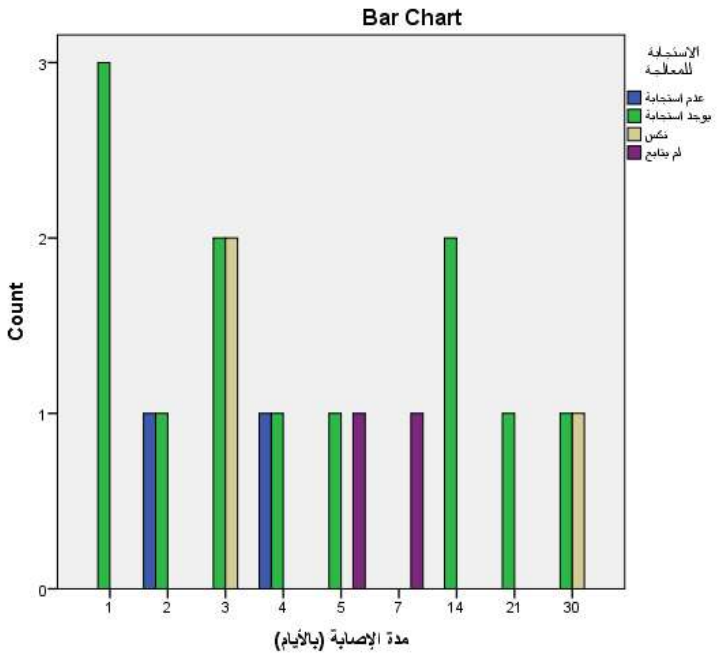
تم دراسة العلاقة بين مدة الإصابة والاستجابة للعلاج في المجموعة الأولى وإجراء اختبار كاي مربع الذي أظهر عدم وجود علاقة ذات دلالة إحصائية حيث P >0.05 أي لم تؤثر مدة الإصابة على الاستجابة للعلاج في المجموعة الأولى .

الجدول رقم (37) يوضح العلاقة بين مدة الإصابة والاستجابة للعلاج في المجموعة الأولى

مدة الإصابة (بالأيام) مع الاستجابة للمعالجة المجموعة الأولى							
			الاستجابة للمعالجة				Total
			عدم استجابة	يوجد استجابة	نكس	لم يتابع	
مدة الإصابة (بالأيام)	1	Count	0	3	0	0	3
		% within مدة الإصابة (بالأيام)	0.0%	100.0%	0.0%	0.0%	100.0%
	2	Count	1	1	0	0	2
		% within مدة الإصابة (بالأيام)	50.0%	50.0%	0.0%	0.0%	100.0%
	3	Count	0	2	2	0	4
		% within مدة الإصابة (بالأيام)	0.0%	50.0%	50.0%	0.0%	100.0%
	4	Count	1	1	0	0	2
		% within مدة الإصابة (بالأيام)	50.0%	50.0%	0.0%	0.0%	100.0%
	5	Count	0	1	0	1	2
		% within مدة الإصابة (بالأيام)	0.0%	50.0%	0.0%	50.0%	100.0%
	7	Count	0	0	0	1	1
		% within مدة الإصابة (بالأيام)	0.0%	0.0%	0.0%	100.0%	100.0%
	14	Count	0	2	0	0	2
		% within مدة الإصابة (بالأيام)	0.0%	100.0%	0.0%	0.0%	100.0%
	21	Count	0	1	0	0	1
		% within مدة الإصابة (بالأيام)	0.0%	100.0%	0.0%	0.0%	100.0%
	30	Count	0	1	1	0	2
		% within مدة الإصابة (بالأيام)	0.0%	50.0%	50.0%	0.0%	100.0%

الجدول رقم (38) يوضح اختبار كاي مربع لدراسة العلاقة بين مدة الإصابة والاستجابة للعلاج في المجموعة الأولى

Chi-Square Tests				
	القيمة الاختبارية ل كاي مربع	درجات الحرية	P Value	الدلالة الإحصائية
Pearson Chi-Square	28.500	24	0.240	غير دال



المخطط رقم (11) يوضح العلاقة بين مدة الإصابة والاستجابة للعلاج في المجموعة الأولى

2-6- العلاقة بين مدة الإصابة والاستجابة للعلاج في المجموعة الثانية :

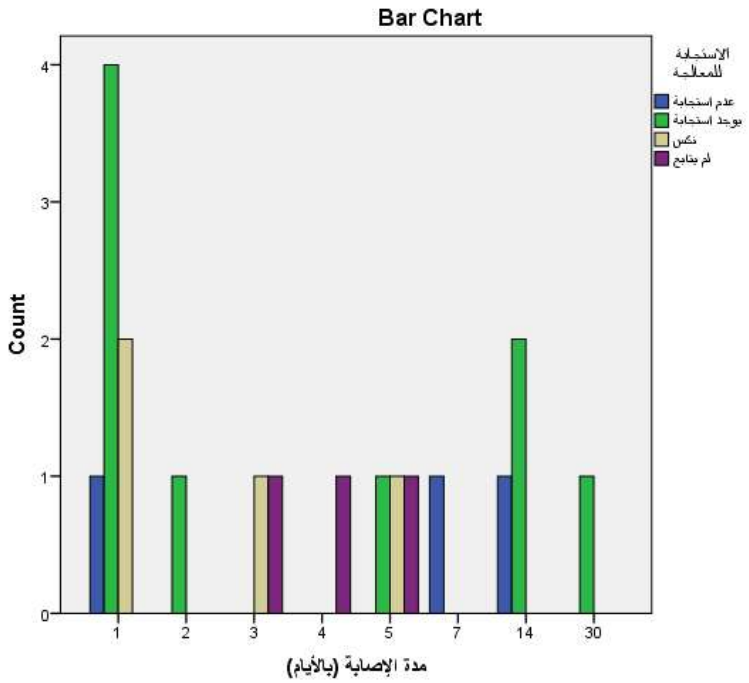
تم دراسة العلاقة بين مدة الإصابة والاستجابة للعلاج في المجموعة الثانية وإجراء اختبار كاي مربع الذي أظهر عدم وجود علاقة ذات دلالة إحصائية حيث P >0.05 أي لم تؤثر مدة المرض على الاستجابة للعلاج في المجموعة الثانية .

الجدول رقم (39) يوضح العلاقة بين مدة الإصابة مع الاستجابة للعلاج في المجموعة الثانية

مدة الإصابة (بالأيام) مع الاستجابة للمعالجة المجموعة الثانية							
			الاستجابة للمعالجة				Total
			عدم استجابة	يوجد استجابة	نكس	لم يتابع	
مدة الإصابة (بالأيام)	1	Count	1	4	2	0	7
		% within مدة الإصابة (بالأيام)	14.3%	57.1%	28.6%	0.0%	100.0%
	2	Count	0	1	0	0	1
		% within مدة الإصابة (بالأيام)	0.0%	100.0%	0.0%	0.0%	100.0%
	3	Count	0	0	1	1	2
		% within مدة الإصابة (بالأيام)	0.0%	0.0%	50.0%	50.0%	100.0%
	4	Count	0	0	0	1	1
		% within مدة الإصابة (بالأيام)	0.0%	0.0%	0.0%	100.0%	100.0%
	5	Count	0	1	1	1	3
		% within مدة الإصابة (بالأيام)	0.0%	33.3%	33.3%	33.3%	100.0%
	7	Count	1	0	0	0	1
		% within مدة الإصابة(بالأيام)	100.0%	0.0%	0.0%	0.0%	100.0%
	14	Count	1	2	0	0	3
		% within مدة الإصابة (بالأيام)	33.3%	66.7%	0.0%	0.0%	100.0%
	30	Count	0	1	0	0	1
		% within مدة الإصابة (بالأيام)	0.0%	100.0%	0.0%	0.0%	100.0%

الجدول رقم (40) يوضح اختبار كاي مربع لدراسة العلاقة بين مدة الإصابة مع الاستجابة للعلاج في المجموعة الثانية

Chi-Square Tests				
	القيمة الاختبارية ل كاي مربع	درجات الحرية	P Value	الدلالة الإحصائية
Pearson Chi-Square	21.199	21	0.447	غير دال



المخطط البياني رقم (12) يوضح العلاقة بين مدة الإصابة والاستجابة للعلاج في المجموعة الثانية

7- دراسة العلاقة بين التأثيرات الجانبية والمجموعة المدروسة:

تم إجراء اختبار كاي مربع Chi Square لتبين وجود علاقة بين التأثيرات الجانبية والمجموعة المدروسة ، فبينت النتائج عدم وجود علاقة ذات دلالة إحصائية حيث P>0.05.

الجدول رقم (41) يوضح الآثار الجانبية في المجموعتين

			لا يوجد	يوجد تأثيرات جانبية	وسن	جفاف فم	تغير مزاج	غثيان	total
المجموعة	المجموعة الأولى	Count	13	6	4	3	2	1	19
		% within المجموعة	68.4%	31.6%	21%	15.7%	10.5%	5.3%	100.0%
	المجموعة الثانية	Count	16	3	3	1	0	0	19
		% within المجموعة	84.2%	15.8%	15.7%	5.3%	0.0%	0.0%	100.0%
Total		Count	29	9	7	4	2	1	38
		% within المجموعة	76.3%	23.7%	18.4%	10.5%	5.3%	2.6%	100.0%

الجدول رقم (42) يوضح اختبار كاي مربع لدراسة العلاقة بين التآثيرات الجانبية والمجموعة المدروسة:

Chi-Square Tests				
	القيمة الاختبارية ل كاي مربع	درجات الحرية	P Value	الدلالة الإحصائية
Pearson Chi-Square	3.977	5	0.55	غير دال

رابعا": مناقشة النتائج

بالعودة إلى عينة الدراسة التي شملت 38 مريض ، أثبتنا في بداية الدراسة تجانس المجموعتين العلاجيتين وصلاحيتهما للمقارنة وذلك من حيث الجنس ، العمر ، مدة الإصابة وسبب الإصابة في الجدول رقم (6) ، كما تبين لنا عدم وجود فروق هامة إحصائيا" من ناحية الحكة ، مساحة الانتبارات و المشعر المركب عند التقييم القاعدي بين المجموعتين وذلك في الجداول (26),(28),(30) على الترتيب .

بدراسة الفعالية أظهرت كلا الطريقتين فعالية ملحوظة من خلال وجود دلالة هامة إحصائيا" عند مقارنة كل من مشعر شدة الحكة ومشعر مساحة الانتبارات و المشعر المركب بين التقييم القاعدي وجميع النقاط الزمنية في الأيام (21-15-5-2).

الفعالية العلاجية ظهرت بوضوح في كلا المجموعتين منذ اليوم 2 حيث يظهر في الجداول (8) ،(11) ،(14) التي تظهر انخفاض قيم مشعر الحكة ومساحة الانتبارات والمشعر المركب في المجموعة الأولى بين بدء الدراسة واليوم 2 وهو انخفاض دال إحصائيا" ، كما يظهر في الجداول (17) ،(20)،(23) انخفاض قيم المشعرات الثلاثة في المجموعة الثانية بين بدء الدراسة واليوم 2 وهو دال إحصائيا " .

من الجداول(9)،(12) ، (15) لاحظنا في المجموعة الأولى وجود دلالة هامة إحصائيا" بين اليوم 2 واليوم 21 وذلك من ناحية الحكة والانتبارات و المشعر المركب ، بينما في المجموعة الثانية في الجداول (18) ،(21) ،(24)لا يوجد دلالة هامة إحصائيا" بين اليوم 2 واليوم 21.

هذا التحسن بين اليوم 2 واليوم 21 في المجموعة الأولى قد يعزى لتأثير البريدنيزولون على الخلايا البدينة التي قد تبقى لأسابيع في الجلد أو لتأثيره على IgE المرتبط بمستقبلاته على سطح الخلايا البدينة والذي يبقى أيضا" لأسابيع [151] .

في الجداول (26)،(28)،(30) تفوقت المجموعة الأولى على المجموعة الثانية من ناحية تحسن الحكة ، مساحة الانتبارات والمشعر المركب و كان الفرق هام إحصائيا" في اليوم 21 ، أي أن إضافة البريدنيزولون لليفوسيتريزين في علاج الشرى الحاد كانت نتائجه أفضل من العلاج باليفوسيتريزين وحده في نهاية دراستنا .

في المخططات البيانية (6)، (9) نلاحظ استمرار انخفاض المشعرات في المجموعة الأولى بعد إيقاف العلاج في اليوم 5 وذلك في الفترات الزمنية المختلفة للدراسة وكان الانخفاض ذو دلالة إحصائية في اليوم 21 أي أن إضافة البريدنيزولون قد يكون له تأثير أفضل على سير المرض حتى بعد إيقاف العلاج .

تم دراسة أسباب الشرى الحاد كما هو موضح في الجدول رقم (3)حيث وجدنا أن نسبة وجود الانتانات التنفسية العلوية كمسبب هي الأعلى بين المرضى 34.2% تأتي من بعدها الحالات مجهولة السبب بنسبة 21% ،كما وجدنا أن الانتانات السنية كانت مسبب هام ووجدت بنسبة21% من مرضى دراستنا.

تم دراسة وجود علاقة بين الأسباب والاستجابة للعلاج في المجموعتين وذلك في الجداول (33)،(34)،(35)،(36) ولم نجد أي دلالة هامة إحصائيا" .

أيضا" تم دراسة العلاقة بين مدة المرض والاستجابة للعلاج في المجموعتين في الجداول (37)،(38) ،(39) ، (40) ولم نجد أي فروق هامة إحصائيا" ، وهذه النتائج مشابهة لنتائج دراسة Pollack Cv Jr و زملاؤوه التي أجريت عام 1995 [152] .

من ناحية النكس كان أقل في المجموعة الأولى 21.4% مقارنة مع المجموعة الثانية 30.7% مع وجود دلالة هامة إحصائيا" في الجداول رقم(31)، (32) .

التأثيرات الجانبية درست في الجدول رقم (41) في المجموعتين و كانت خفيفة، لم تؤثر على سير العلاج ، ولم تؤدي لتأثيرات خطيرة أو مهددة للحياة مما يدعم الأمان والتحمل الجيد لكلا طريقتي العلاج .

نسبة التأثيرات الجانبية أعلى في المجموعة الأولى % 31.6 مقارنة مع المجموعة الثانية 15.8% دون وجود دلالة هامة إحصائيا" في الجداول رقم (41) ،(42).

أشيع التأثيرات الجانبية الوسن حيث وجد عند 21% من المرضى في المجموعة الأولى مقارنة مع 15.7% في المجموعة الثانية ، يأتي من بعده جفاف الفم بنسبة 15.7% في المجموعة الأولى مقارنة مع 5.3% في المجموعة الثانية، لوحظ حدوث تغيرات في المزاج فقط في مرضى المجموعة الأولى بنسبة 10.5% وهي من التأثيرات الجانبية المعروفة للعلاج قصير الأمد بالستيروئيدات القشرية السكرية كما ورد في الدراسة النظرية .

وبالتأكيد التأثيرات الجانبية التي ظهرت في دراستنا قد لا تعكس ما نراه في الممارسة العملية أو في دراسات أخرى نظرا" للتقييم الشخصي للمريض لتأثيراته الجانبية وتعبيره عنها بمصطلحاته الشخصية .

من محدوديات دراستنا استخدام مشعر الحكة وهو مشعر شخصي يقيمه المريض ويختلف من مريض لآخر كما يتأثر بعوامل عديدة مثل الحرارة والتعرق والشدة النفسية مما يقلل من دقة ومصداقية هذا المشعر ، لكنه مشعر هام ولا يمكن الاستغناء عنه في تقيم الشرى ،و لحد الأن لا يوجد مشعر أكثر دقة منه لقياس الحكة .

خامسا" المقارنة مع الدراسات العالمية :

1- دراسة Barniol c وزملاؤه 2017 : [153]

وهي دراسة تجريبية سريرية مقارنة معشاة ثنائية التعمية لمقارنة فعالية إضافة البريدنيزون لمضادات الهيستامين H1 لعلاج الشرى الحاد،أجريت في فرنسا ، شملت الدراسة 100 مريض و توزع المرضى على مجموعتين في كل مجموعة 50 مريض ، وضمت المرضى المراجعين للمشفى الذين تتجاوز أعمارهم 18 سنة ومدة ظهور الشرى لديهم أقل من 24 ساعة ، مع استبعاد مرضى التأق والمعالجين بال 5 أيام السابقة بستيروئيد قشري أو مضادات هيستامين .

تلقى مرضى المجموعة الأولى ليفوسيتريزين 5 مغ لمدة 5 أيام مع بريدنيزون 40 مغ في اليوم لمدة 4 أيام ، أما مرضى المجموعة الثانية تلقوا ليفوسيتريزين 5 مغ لمدة 5 أيام مع بلاسيبو لمدة 4 أيام .

الهدف من العلاج زوال الحكة في اليوم 2 على مقياس من 10-0 وزوال الطفح ، مع تقييم النكس والتأثيرات الجانبية .

انسحب 8 مرضى من المجموعة الأولى و 7 مرضى من المجموعة الثانية و كانت النتائج:

شفاء 62٪ من المرضى في المجموعة الأولى (ليفوسيتريزين مع البريدنيزون) والنكس 30%

وشفاء 76% من مرضى المجموعة الثانية (ليفوسيتريزين مع بلاسيبو) والنكس 24%

مع تأثيرات جانبية خفيفة في المجموعة الأولى 12% وفي المجموعة الثانية 14%

لم تجد الدراسة أن إضافة البريدنيزون لليفوسيتريزين في العلاج له دور بتحسين الأعراض والاستجابة السريرية بالشرى الحاد .

الجدول رقم (43) مقارنة دراستنا مع دراسة Barniol c

	دراسة Barniol c	دراستنا
عدد المرضى	100 مريض	38 مريض
التوزع الجنسي في العينة الكلية	الذكور :المجموعة الأولى 23 المجموعة الثانية 24	الذكور : المجموعة الأولى 8 المجموعة الثانية 9
متوسط العمر بالعينة الكلية (مقدر بالسنوات)	27 سنة	33 سنة
المدى العمري بالعينة الكلية	23-44	18-65
مدة العلاج	المجموعة الأولى :5أيام ليفوسيتريزين 5مغ مع 4 أيام بريدنيزون 40 مغ المجموعة الثانية ليفوسيتريزين 5مغ لمدة 5 أيام مع 4 أيام دواء غفل	المجموعة الأولى :5 أيام ليفوسيتريزين5 مغ مع 4 أيام بريدنيزولون 40 مغ المجموعة الثانية: 5 أيام ليفوسيتريزين لوحده
تصميم الدراسة	دراسة سريرية تجريبية مقارنة معشاة ثنائية التعمية	دراسة سريرية تجريبية مقارنة معشاة غير معماة
الفرق بين المجموعتين من ناحية شدة الحكة	زوال الحكة في اليوم 2 بمجموعة البريدنيزون 62% مقابل 76% بمجموعة الدواء الغفل	زوال الحكة في اليوم 2 في المجموعة الأولى 47.4% مقابل 63.2% في المجموعة الثانية
الفرق بين المجموعتين من ناحية الانتبارات	زوال الانتبارات في اليوم 2 70% بمجموعة البريدنيزون مقابل 78% بمجموعة الدواء الغفل بعد اليوم 5 لم يلاحظ تحسن بمجموعة البريدنيزون أكثر من الدواء الغفل	زوال الانتبارات في اليوم 2 في المجموعة الأولى 47.4% مقابل 63.2% في المجموعة الثانية بعد اليوم 5 التحسن بمجموعة المشاركة أفضل من الليفوسيتريزين وحده
الفرق بين المجموعتين من ناحية المشعر المركب	لم يتم حسابه	الاستجابة لدينا في اليوم 2 بالمجموعة الأولى 47.4% مقابل المجموعة الثانية 63.2% .
الفرق بين المجموعتين من ناحية النكس	نسبة النكس في مجموعة البريدنيزون 30% النكس في مجموعة الدواء الغفل 24% النكس في مجموعة المشاركة أعلى اعتبروا النكس بعد اليوم 2	النكس في مجموعة البريدنيزولون 21.4% في المجموعة الثانية 30.7% النكس في مجموعة المشاركة أقل اعتبرنا النكس بعد اليوم 5
الفرق بين المجموعتين من ناحية التأثيرات الجانبية	المجموعة الأولى الثانية 12% 14% التأثيرات الجانبية بمجموعة البلاسيبو أكثر الوسن 2% 0%. عسر هضم .1% 1% الوهن 4% 3%	المجموعة الأولى الثانية 31.6% 15.8% التأثيرات الجانبية بمجموعة المشاركة أكثر الوسن 21% 15.7% جفاف الفم 15.7% 5.3% تغيرات المزاج 10.5% 0% الغثيان : 5.3% 0%

2-دراسة Pollack Cv Jr و زملاؤوه 1995 :[152]

وهي دراسة سريرية ثنائية التعمية مقارنة عشوائية أجريت في قسم الإسعاف في الولايات المتحدة الأمريكية.

شملت 43 مريض وهم من المرضى البالغين الذين يعانون من انتبارات شروية منذ أقل من24 ساعة بغض النظر عن الأسباب مع استثناء المر ضى الذين لديهم وزيز ، وذمة عرقية ،أو من تناولو مضادات هيستامين أو GCs في الأيام 5 السابقة ،بالإضافة لاستبعاد مرضى القرحات الهضمية الفعالة والسكري.

طلب من المرضى تقييم الحكة وفق مقياس itch score

أعطي المرضى diphenhydramine 50 مغ عضليا" ثم تم صرفهم للمنزل على

hydroxyzine 25 مغ فمويا" كل 8-4 ساعات .

بالإضافة إما prednisone 20مغ أو placebo فمويا" كل 12 ساعة لمدة 4 أيام .

تم إعادة تقييم المرضى سريريا" وقياس مشعر الحكة في الأيام 2- 5 عبر الهاتف.

تم دراسة 43 مريض وضع 24 في مجموعة البريدنيزون و 19 مريض في مجموعة البلاسيبو ، كلا المجموعتين كان لديهما مشعر الحكة متشابه عند البدء ،لكن بالأيام 2,5 لوحظ تحسن ملحوظ بمشعر الحكة عند مجموعة البريدنيزون .

الاستجابة غير مرتبطة بالعمر ،الجنس، أو المسبب ، ولم تظهر تأثيرات جانبية في المجموعتين .

وبالنتيجة كان التحسن أفضل وبشكل أسرع وكامل في مجموعة البريدنيزون .

الجدول رقم (44) مقارنة دراستنا مع دراسة Pollack Cv Jr

	دراسة pollack Cv Jr	دراستنا
عدد المرضى	43	38
مدة الانتبارات	أقل من 24 ساعة	أقل من 6 أسابيع
مدة العلاج	المجموعة الأولى:diphenhydramine 50 مغ عضليا" ثم تم صرفهم للمنزل على hydroxyzine 25 مغ فمويا" كل 8-4 ساعات بالإضافة إلى prednisone 20مغ فمويا" كل 12 ساعة لمدة 4 أيام المجموعة الثانية:diphenhydramine 50 مغ عضليا" ثم تم صرفهم للمنزل على hydroxyzine 25 مغ فمويا" كل 8-4 ساعات بالإضافة إلى placebo فمويا" كل 12 ساعة لمدة 4 أيام	المجموعة الأولى :5 أيام ليفوسيتريزين5 مغ مع 4 أيام بريدنيزولون 40 مغ المجموعة الثانية: 5 أيام ليفوسيتريزين لوحده
تصميم الدراسة	دراسة سريرية تجريبية مقارنة معشاة ثنائية التعمية	دراسة سريرية تجريبية مقارنة معشاة غير معماة
الفرق بين المجموعتين من ناحية شدة الحكة	مجموعة البريدنيزون أبدت تحسن أفضل في الحكة بشكل ملحوظ في الأيام 2 - 5	المجموعة الأولى أبدت نتائج أفضل من ناحية مشعر الحكة في اليوم 21 مع وجود دلالة إحصائية
الفرق بين المجموعتين من ناحية الانتبارات	مجموعة البريدنيزون أبدت تحسن أفضل في الانتبارات مقارنة مع مجموعة الدواء الغفل	مجموعة الأولى أبدت نتائج أفضل من ناحية مشعر مساحة الانتبارات في اليوم 21 مع وجود دلالة إحصائية
الفرق بين المجموعتين من ناحية المشعر المركب	لم يتم حسابه	مجموعة الأولى أبدت نتائج أفضل من ناحية المشعر المركب في اليوم 21 مع وجود دلالة إحصائية
الفرق بين المجموعتين من ناحية النكس	لم يتم متابعته	النكس في مجموعة البريدنيزولون % 21.4 في المجموعة الثانية 30.7% النكس في مجموعة المشاركة أقل
الفرق بين المجموعتين من ناحية التأثيرات الجانبية	لم تتم دراستها	المجموعة الأولى الثانية الوسن 21% 15.7% جفاف الفم 15.7% 5.3% تغيرات المزاج 10.5% 0% الغثيان : 5.3% 0%

سادسا" الخلاصة

أظهرت إضافة البريدنيزولون إلى الليفوسيتريزين في علاج الشرى الحاد أفضلية عن علاج الشرى بالليفوسيتريزين وحده.

شملت دراستنا 38 مريض شرى حاد بنسبة 55.5% إناث و 44.5% ذكور تراوحت أعمارهم بين 18-65 سنة وكان العمر الوسطي لمرضانا 32.84 وأظهرت دراستنا فعالية كل من الليفوسيتريزين لوحده و بالمشاركة مع البريدنيزولون والتي تجلت بحدوث تحسن هام ودال إحصائيا"في كل من مشعرات الحكة ومساحة الانتبارات والمشعر المركب وذلك منذ اليوم 2 في العلاج .

أظهرت دراستنا تفوق ذو دلالة هامة إحصائيا" لإضافة البريدنيزولون لليفوسيتريزين في علاج الشرى الحاد من ناحية الاستجابة في اليوم 21 من المتابعة ، كما أبدت مجموعة المشاركة نسبة نكس أقل مع وجود دلالة هامة إحصائيا".

كلا مجموعتي العلاج آمنة وذات تأثيرات جانبية خفيفة أشيعها الوسن ، علما" أن مجموعة المشاركة أظهرت تأثيرات جانبية عند نسبة أعلى من المرضى ، كما انفردت المجموعة الأولى بحدوث تغيرات خفيفة في المزاج وغثيان عند المرضى المشاركين .

لم تظهردراستنا وجود أي علاقة بين المسببات ومدة المرض وبين الاستجابة للعلاج في المجموعتين .

سابعا" التوصيات

1. مشاركة البريدنيزولون مع الليفوسيتريزين يمتلك أفضلية عن العلاج بالليفوسيريزين وحده في مرضى الشرى الحاد وبالتالي نوصي باستخدامه .
2. لا تأثير لأسباب الشرى الحاد ومدة الإصابة به على الاستجابة للعلاج وبالتالي لا نعتمد عليها عند اختيار العلاج عند المرضى .
3. العلاج قصير الأمد لمدة 5 أيام بالليفوسيتريزين وحده أو بالمشاركة مع البريدنيزولون في حالات الشرى الحاد حقق نسبة شفاء في دراستنا 71.1% لكن قد تحقق مدة علاج أطول نتائج أفضل من ناحية الشفاء وتقلل النكس لذلك نوصي بإجراء دراسات يتم فيها العلاج لمدة أطول لمقارنة النتائج .
4. الليفوسيتريزين يسبب تأثيرات جانبية خفيفة لمرضى الشرى الحاد أهمها الوسن على الرغم من أنه من مركبات الجيل الثاني وقد ظهر عند استخدامه لوحده أو بالمشاركة مع البريدنيزولون لذلك نوصي باستعماله قبل النوم والانتباه لهذا التأثير عند المرضى ذوي المهن الخطرة ومن يقودون المركبات .
5. إجراء المزيد من الدراسات حول آلية تأثير الستيروئيدات القشرية في الشرى الحاد ،دورها في تقليل النكس ، استمرار فعاليتها بعد إيقاف العلاج بها وما هي المدة الأنسب للعلاج بها .

6. إجراء المزيد من الدراسات حول دور الانتانات السنية في الشرى الحاد و هل يوجد لعلاجها دور في تراجعه.
7. إجراء دراسات سريرية تجريبية ذات تصميم أفضل كأن تكون ثنائية التعمية ومضبوطة بالغفل للمقارنة بين المجموعتين المدروستين، وأن تشمل الدراسة عينة أكبر من المرضى ، بهدف نقل الستيروئيدات القشرية للخط الأول في علاج الشرى الحاد .

ثامنا"ملخص البحث

هدف البحث:

مقارنة بين فعالية مشاركة البريدنيزولون والليفوسيتريزين مقابل الليفوسيتريزين وحده في علاج الشرى الحاد.

المواد والطرائق:

شملت هذه الدراسة 38 مريض شرى حاد تراوحت أعمارهم بين 65-18 وزعوا عشوائيا" على مجموعتين (19 مريض في كل مجموعة) لتلقي العلاج بالليفوسيتريزين 5 ملغ لمدة 5 أيام وحده أو بالمشاركة مع بريدنيزولون 40 مغ لمدة 4 أيام وتمت متابعة المرضى في الأيام 21-15-5-2 وتمت مقارنة مشعر الحكة ومشعر مساحة الانتبارات والمشعر المركب.

النتائج:

أظهر العلاج في كلا المجموعتين فعاليته وانخفاض في كل من المشعرات الثلاثة انخفاضا" هاما" إحصائيا" في نهاية فترة المتابعة حيث ($p<0.05$) وكان الفرق بين المجموعتين هاما" إحصائيا" لصالح مجموعة المشاركة ، أيضا" كان النكس في مجموعة المشاركة أقل بشكل هام إحصائيا" .

الأمان والتحمل والتأثيرات الجانبية متقاربة في المجموعتين .

الخلاصة :

أظهرت دراستنا أهمية لمشاركة البريدنيزولون مع الليفوسيتريزين بالمقارنة مع العلاج بالليفوسيتريزين وحده في الشرى الحاد .

Abstract

Aim of study :

to compare the efficacy of Prednisolone in combination with Levocetrizine versus Levocetrizine alone in the treatment of acute urticaria.

Materials and methods :

38 acute urticaria patients aged 18-65 were randomized to receive levocetrizine 5 mg for 5 days alone or in combination with prednisolone 40 mg for 4 days (19 patients in each group), we compared pruritus severity score , extent of wheals score , and composite score (sum of the two previous score) after 2,5,15,21 days of treatment .

Results:

Both levocetrizine and the combination of levocetrizine and prednisolone led to a statistically significant decrease in each of the three indexes ($p<0.05$). but the combination group was better comparing to the other group ($P < 0.05$) .

The recurrence rate was significantly lower in the combination group. Safety and tolerability and side effects were similar in both groups .

Conclusion :

Our study has showed superiority of the combination of levocetrizine and prednisolone over the levocetrizine alone in the treatment of acute urticaria .

References

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: 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: 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 .Bolognia Dermatology 4th Ed .2017 :305-18.
8. Cho CB, Shutes SA, Altrich MK, et al. Autoantibodies in chronic idiopathic urticaria and nonurticarial systemic autoimmune disorders. Ann Allergy Asthma Immunol 2013;110:29–33.
9. Ying S, Kikuchi Y, Meng Q, et al. 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. Sabroe RA, Francis DM, Barr RM, et al. Anti-FcεRI autoantibodies and basophil histamine releasability in chronic idiopathic urticaria. J Allergy Clin Immunol 1998;102:651–8.

13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. Doeglas HMG. Reactions to aspirin and food additives in patients with chronic urticaria, including the physical urticarias. Br J Dermatol 1975;93:135–43.
20. 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.
21. Wakelin S. Contact urticaria. Clin Exp Dermatol 2001;26:132–6.
22. 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.
23. 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.
24. Maurer M , Church MK , Marsland AM ,et al . Questions and answers in chronic urticaria : where do we stand and where do we go

? journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV.2016 ;30:7-15.
25. Zuberbier T, Iffländer J, Semmler C, et al. Acute urticaria: clinical aspects and therapeutic responsiveness. Acta Derm Venereol 1996;76:295–7.
26. Sabroe R. Acute urticaria. Immunol Allergy Clin North Am 2014;34:11–21.
27. Deacock SJ . An approach to the patient with urticaria. Clin Exp Immunol. 2008; 153 151–161.
28. Hourihane JO'B. Recent advances in peanut allergy. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2002;2:227–31.
29. James JM. The natural history of peanut allergy in young children and its association with serum peanut-specific
IgE. Pediatrics. 2002;110:434.
30. Rockwell WJ. Reactions to molds in foods. In: Chiaramonte LT, Schneider AT, Lifshitz F, editors. Food allergy: a practical approach to diagnosis and management.New York: Marcel Dekker; 1988. pp. 153–70.
31. Erben AM, Rodriguez JL, McCullough J, Ownby DR.Anaphylaxis after ingestion of beignets contaminated with Dermatophagoides farinae. J Allergy Clin Immunol. 1993;92:846–9.
32. Schwartz HJ. Latex: a potential hidden ‘food’ allergen in fast food restaurants. J Allergy Clin Immunol. 1995;95:139–40.

33. Rajan JP , Simon RA ,Bosso JV .Prevalence of sensitivity to food and drug additives in patients with chronic idiopathic urticaria. J Allergy Clin Immunol Pract. 2014;2:168-71.
34. Grattan CEH. Aspirin sensitivity and urticaria. Clin Exp Derm. 2003;28:123–7.
35. Sánchez-Borges M, Capriles-Hulett A, Caballero-Fonseca F. NSAID-induced urticaria and angioedema: a reappraisal of its clinical management. Am J Clin Derm. 2002;3:599–607.
36. Barke KE, Hough LB. Opiates, mast cells and histamine release. Life Sci. 1993;53:1391–9.
37. Cornejo-Garcia JA, Mayorga C, Torres MJ, et al. Anti-oxidant enzyme activities and expression and oxidative damage in patients with non-immediate reactions to drugs. Clin Exp Immunol. 2006;145:287–95.
38. Koehn GG, Thorne EG. Urticaria and viral hepatitis. Arch Dermatol. 1972;106:422.
39. Cowdry SC, Reynolds JS. Acute urticaria in infectious mononucleosis. Ann Allergy. 1969;27:182–5.
40. 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.
41. 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.

42. Confino-Cohen R, Chodick G, Shalev V, et al. Chronic urticaria and autoimmunity:associations found in a large population study. J Allergy Clin Immunol 2012;129:1308–13.

43. Valsecchi R, Pigatto P. Chronic urticaria and Helicobacter Pylori. Acta Derm Venereol. 1998 :78:440-2.

44. 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.

45. Lindelöf B, Sigurgeirsson B, Wahlgren CF, et al. Chronic urticaria and cancer: an epidemiological study of 1155 patients. Br J Dermatol 1990;123:453–6.

46. 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.

47-Clive E. H. Grattan1 and Alexander M. Marsland . Urticaria. Rook's Textbook of Dermatology 9th Ed. 2016: 1301-10.

48 Aoki T, Kojima M, Horiko T. Acute urticaria: history and natural course of 50 cases. J Dermatol 1994;21:73–7.

49. Kidd JM, Cohen SH, Sosman AJ, et al. Food-dependent exercise induced anaphylaxis. J Allergy Clin Immunol 1983;71:407–11.
50. Grattan C. Aspirin-sensitive urticaria. Clin Exp Dermatol 2003;28:123–7.
51. Sticherling M, Brasch J, Bruning H, Christophers E. Urticarial and anaphylactoid reactions following alcohol intake. Br J Dermatol 1995;132:464–7.
52. Clayton DE, Busse W. Anaphylaxis to wine. Clin Allergy 1980;10:341–3.
53. Twarog FJ, Leung DYM. Anaphylaxis to a component of isoetharine (sodium bisulphite). JAMA 1982;248:2030–1.
54. 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.
55. Gilbert RJ, Hobbs G, Murray CK, et al. Scrombotic fish poisoning: features of the first 50 incidents to be reported in Britain (1976–9). BMJ 1980;281:71–2.
56. Konstantinou GN, Asero R, Ferrer M, et al. EAACI taskforce position paper: evidence for autoimmune urticaria and proposal for defining diagnostic criteria. Allergy 2013 ;68:27–36.

57. Zuberbier T. The role of allergens and pseudoallergens in urticaria. J investigative dermatology symposium proceeding 2001;6:132-4.
58. Magerl M, Pisarevskaja D, Scheufele R, et al. Effects of a pseudoallergen-free diet on chronic spontaneous urticaria: a prospective trial. Allergy2010 ;65:78–83.
59.Ertam I , Biyikli SE , Yazkan FA , et al : The frequency of nasal carriage in chronic urticaria patients . J Eur Acad Dermatol venereol 2007 ; 21:777-780.
60 . Mogaddam M R , Yazdanbod A ,Ardabili N S , et al .Relationship between Helicobacter pylori and idiopathic chronic urticaria: effectiveness of Helicobacter pylori eradication. Postepy Dermatol Alergol. 2015; 32: 15–20.
61 .Wolfrom E, Chene G, Boisseau H, et al. Chronic urticaria and Toxocara canis. Lancet1995;345:196.
62. Magerl M, Borzova E, Giménez-Arnau A, et al. The definition and diagnostic testing of physical and cholinergic urticarias . Allergy 2009;64:1715–21.
63. Poon E, Seed PT, Greaves MW, et al. The extent and nature of disability in different urticarial conditions. Br J Dermatol 1999;140:667–71.
64. Zuberbier T, Aberer W , Asero R ,et al . The EAACI/GA2 LEN/EDF/WAO Guideline gor the definition , classification , diagnosis

, and management of urticaria: the 2013 revision and update . Allergy .2014 ;69 :868-887.

65.Kay AB, Ying S , Ardelean E , , et al. Elevations in vascular markers and eosinophils in chronic spontaneous urticarial wheals with low – level persistence in uninvolved skin . Br J Dermatol . 2014 ;171: 505-511.

66.Khan DA. Alternative agents in refractory chronic urticaria : evidence and considerations on their selection and use . The journal of allergy and clinical immunology in practice . 2013;1 : 433-440

67. Kerstan A ,simon H -U , Yousefi S , et al . Extensive accumlation of eosinophil extracellular traps in bullous delayed pressure urticaria : a pathophysiological link ? The British journal of dermatology . 2012 ;166:1151-1152.

68.Kuemmerle-DeschnerJB,Koitschev A,Ummenhofer K ,et al. Hearing loss in Muckle-wells syndrome. Arthritis and rheumatism . 2013;65:824-831.

69. Badawi AH, Gierer S , Fraga GR .Shnitzler Syndrome . Allergy and asthma proceeding .2014;35;75-77.

70. Hawro T , Ohanyan T ,Schoepke N ,et al .The Urticaria Activity Score-Validity, Reliability, and Responsiveness. J Allergy Clin Immunol Pract. 2018 ;6:1185-90

71. Bae J-S,Kim S-H, Ye Y-M, et al. Significant association of FcεRIα promoter polymorphisms with aspirin-intolerant chronic urticaria. J Allergy Clin Immunol 2007;119:449–56.

72. Schaefer P. Acute and Chronic Urticaria: Evaluation and Treatment. Am Fam Physician. 2017 ;95:717-24.

73. van der Valk PGM, Moret G, Kiemeney LALM. The natural history of chronic urticaria and angioedema in patients visiting a tertiary referral centre. Br J Dermatol2002;146:110–13.

74. Chansakulporn S, Pongpreuksa S, Sangacharoenkit P, et al. The natural history of chronic urticaria in childhood: a prospective study. J Am Acad Dermatol 2014 ;71:663–8.

75. Kozel MMA, Mekkes JR, Bossuyt PMM, et al . The effectiveness of a history-based diagnostic approach in chronic urticaria and angioedema. Arch Dermatol 1998;134:1575–80.

76. Schoepke N , Doumoulakis G, Maurer M .Diagnosis of Urticaria. Indian J Dermatol. 2013; 58: 211–218.

77. Sabroe RA, Grattan CEH, Francis DM, et al. The autologous serum skin test: a screening test for autoantibodies in chronic idiopathic urticaria. Br J Dermatol 1999;140:446–52.

78. 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.

79. Grattan CE, Humphreys F. British Association of Dermatologists Therapy Guidelines and Audit Subcommittee. Guidelines for evaluation and management of urticaria in adults and children. Br J Dermatol 2007;157:1116–23.

80. 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;37:631–50.

81.Meadows M . Pregnancy and the drug dilemma .
FDA consumer Magazine Washington , D.C :U.S.Food and Drug Administration; 2001.

82.Kiran Godse . The role of prednisolone in acute urticaria management. Clin Transl Allergy . 2015 ;5:08 .

83. 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.

84 .Di Lorenzo G, Pacor ML, Mansueto M, et al. Is there a role for antileukotrienes in urticaria? Clin Exp Dermatol 2006;31:327–4.

85. Engler RJM, Squire E, Benson P. Chronic sulphasalazine therapy in the treatment of delayed pressure urticaria and angioedema. Ann Allergy Asthma Immunol 1995;74:155–9.

86. Grundmann SA, Kiefer S, Luger TA, Brehler R. Delayed pressure urticaria – dapsone heading for first-line therapy? J Dtsch Dermatol Ges 2011;9:908–12.

87.Pho LN , Eliason MJ , Regruto M , et al . Treatment of chronic urticaria with colchicine. J Drugs Dermatol . 2011; 10:1423-28.

88. Wong E, Eftekhari N, Greaves MW, Milford Ward A. Beneficial effects of Danazol on symptoms and laboratory changes in cholinergic urticaria. Br J Dermatol 1987;116:553–6.

89. Munch EP, Weeks B. Non-hereditary angioedema treated with tranexamic acid. Allergy 1985;40:92–7.

90. Chua SL , Gibbs S . chronic urticaria responding to subcutaneous heparin sodium. Br J Dermatol . 2005 ; 216 -7.

91. Parslew R , Pryce D , Ashworth J , et al . Warfarin treatment of chronic idiopathic urticaria and angio-oedema. Clin Exp Allergy .2000;30:1161-5.

92. Zuberbier T, Chantraine-Hess S, Hartmann K, et al. Pseudoallergen-free diet in the treatment of chronic

urticaria. A prospective study. Acta Derm Venereol 1995;75:484–7.

93. 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.

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

95. Borzova E, Rutherford A, Konstantinou GN, et al. Narrowband ultraviolet B phototherapy is beneficial in antihistamine-resistant symptomatic dermographism: a pilot study. J Am Acad Dermatol 2008;59:752–7.

96. Grattan CEH, Francis DM, Slater NGP, et al. Plasmapheresis for severe, unremitting, chronic urticaria. Lancet 1992;339:1078–80.

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

98. 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.

99. Barlow RJ, Kobza Black A, Greaves MW. Treatment of severe chronic urticaria with cyclosporin. Eur J Dermatol 1993;3:273–5.

100. Toubi E, Blant A, Kessel A, et al. Low-dose cyclosporin A in the treatment of severe chronic idiopathic urticaria. Allergy 1997;52:312–16.
101. Perez A, Woods A, Grattan CE. Methotrexate: a useful steroid-sparing agent in recalcitrant chronic urticaria. Br J Dermatol 2010;162:191–4.
102. Shahar E, Bergman R, Gutman-Yassky E, et al. 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.
103. Bernstein JA, Garramone SM, Lower EG. Successful treatment of autoimmune chronic idiopathic urticaria with intravenous cyclophosphamide. Ann Allergy Asthma Immunol 2002;89:212–14.
104. 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.
105. 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.
106. Saini S, Rosen KE, Hseih H-J, et al. A randomized, placebo-controlled, dose-ranging study of

single-dose omalizumab in patients with H1-antihistaminerefractory chronic idiopathic urticaria. J Allergy Clin Immunol 2011;128:567–73.
107. Metz M, Ohanyan T, Church MK, et al. Omalizumab is an effective and rapidly acting therapy in difficult-to treat chronic urticaria: a retrospective clinical analysis. J Dermatol Sci 2014;73:57–62.
108. Gompels MM, Lock RJ, Abinum M, et al. C1 inhibitor deficiency: consensus document. Clin Exp Immunol 2005;139:379–94.
109. Akdis CA, Simons FER. Histamine receptors are hot in immunopharmacology . Eur J Pharmacol. 2006;533:69-76.
110. Simons FER. Advances in H1-antihistamines. N Engl J Med. 2004;351:2203-2217.
111. Holgate ST, Canonica GW, Simons FER,et al.Consensus Group on New-Generation Antihistamines (CONGA): present status and recommendations. Clin Exp Allergy. 2003;33:1305-1324.
112.Simons FER. H1-antihistamines in children. In: Simons FER, ed. Histamine and H1-antihistamines in allergic disease. 2nd ed. New York, NY: Marcel Dekker, Inc; 2002:437-464.

113.Hair PI, Scott LJ. Levocetirizine: a review of its use in the management of allergic rhinitis and skin allergies. Drugs. 2006;66:973-996.
114.Gillard M, Chatelain P. Changes in pH differently affect the binding properties of histamine H1 receptor antagonists. Eur J Pharmacol.2006;530:205–214.
115.Popov TA, Dumitrascu D, Bachvarova A, et al . A comparison of levocetirizine and desloratadine in the histamine-induced wheal and flare response in human skin in vivo. Inflamm Res. 2006;55:241–244.
116.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.
117. Staevska M, Popov TA, Kralimarkova T, et al . The effectiveness of levocetirizine and desloratadine in up to 4 times conventional doses in difficult-to-treat urticaria. J Allergy Clin Immunol. 2010;125:676–682.
118. Tannergren C, Petri N, Knutson L, et al. Multiple transport mechanisms involved in the intestinal absorption and first-pass extraction of fexofenadine. Clin Pharmacol Ther. 2003;74:423– 436.
119 . Gillard M, Van Der Perren C, Moguilevsky N, et al. Binding characteristics of cetirizine and levocetirizine to human H(1)histamine

receptors: contribution of Lys(191) and Thr(194). Mol Pharmacol.2002;61:391–399.
120. Kłos K, Kruszewski J. [Does New Antihistamines Characterize Tachyphylaxis Phenomenon?]. Otolaryngologia polska = The Polish otolaryngology. 2007;61:898-901.
121.Ten Eick AP, Blumer JL, Reed MD. Safety of antihistamines in children.Drug Saf. 2001;24:119 –147.
122.Hulhoven R, Rosillon D, Letiexhe M, et al.Levocetirizine does not prolong the QT/QTc interval in healthy subjects:results from a thorough QT study. Eur J Clin Pharmacol. 2007;63:1011–1017.
123. Jo SH, Hong HK, Chong SH,et al . H(1) antihistamine drug promethazine directly blocks hERG K(_) channel. Pharmacol Res. 2009;60:429–437.
124.Chen C, Hanson E, Watson JW,et al. P-glycoprotein limits the brain penetration of nonsedating but not sedating H1-antagonists. Drug Metab Dispos. 2003;31:312–318.
125. 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 Exp Allergy. 2002; 32:133–139.
126. Tashiro M, Kato M, Miyake M, et al. Dose dependency of brain histamine H1 receptor occupancy following oral administration of

cetirizine hydrochloride measured using PET with [(11)C]doxepin. Hum Psychopharmacol. 2009;24:540 –548.
127. De Vos C, Mitchev K, Pinelli ME,et al. Non-interventional study comparing treatment satisfaction in patients treated with antihistamines. Clin Drug Investig. 2008;28:221–230.
128. Simons FER. Advances in H1-antihistamines. The New England journal of medicine. 2004;351:2203-2217.
129. Gilboa SM, Ailes EC, Rai RP,et al .Antihistamines and Birth Defects: A Systematic Review of the Literature.Expert opinion on drug safety. 2014;13:1667-1698.
130 . Schatz M. H1-antihistamines in pregnancy and lactation. Clinical allergy and immunology. 2002;17:421-436.
131. National Center for Biotechnology Information.Pub Chem Compound Database;CID=1549000, http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/1549000(accessed Mar. 17,2018).
132. Jackson SM, Gilchrist HM, Nesbitt LT. Update on the dermatologic use of systemic glucocorticosteroids. Dermatol Ther 2007;4:187–205.
133. Rhen T, Cidlowki JA. Antiinflammatory action of glucocorticoids—new mechanisms for old drugs. N Engl J Med 2005;353:1711–23.

134. Rschadt and Jackson SM . Glucocorticoids .Bolognia Dermatology 4th Ed . 2017:2186-91.
135. Wolverton SE. Systemic corticosteroids. In: Wolverton SE, editor. Comprehensive Dermatologic Drug Therapy. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders; 2013. p. 143–68.
136. Fauci AS, Dale DC, Balow JE. Glucocorticosteroid therapy: mechanisms of action and clinical considerations. Ann Intern Med 1976;84:304–15.
137. Dixon RB, Christy NP. On the various forms of corticosteroid withdrawal syndrome. Am J Med 1980;68:224–30.
138. Robins DN. Intramuscular triamcinolone: a safe, effective and underutilized dermatologic therapy. J Drugs Dermatol 2009;8:580–5.
139. Baethge BA, Lidsky MD, Goldberg JW. A study of adverse effects of high-dose intravenous (pulse) methylprednisolone therapy in patients with rheumatic disease. Ann Pharmacother 1992;26: 316–20.
140. Comell RC, Stoughton RB. Correlation of the vasoconstrictor assay and clinical activity. Arch Dermatol 1985;121:63–7.

141. Chu AC, Munn S. Fluticasone propionate in the treatment of inflammatory dermatoses. Br J Clin Pract 1995;49:131–3.
142. Brown ES: Effects of glucocorticoids on mood, memory, and the hippocampus. Treatment and preventive therapy. Ann N Y Acad Sci 1179:41, 2009.
143. Hernandez-Diaz S, Rodriguez LA: Steroids and risk of upper gastrointestinal complications. Am J Epidemiol 153:1089, 2001 .
144. Piper JM et al: Corticosteroid use and peptic ulcer disease: Role of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Ann Intern Med 114:735, 1991.
145. Luo JC et al: Gastric mucosal injury in systemic lupus erythematosus patients receiving pulse methylprednisolone therapy. Br J Clin Pharmacol 68(2):252, 2009.
146. Victoria P. Werth. Systemic Glucocorticoids. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine 8th Ed. 2017:2717-9.
147. Niimi N, Francis DM, Kermani F, et al .Dermal mast cell activation by autoantibodies against the high affinity IgE receptor in chronic urticaria. J Invest Dermatol 1996; 106: 1001–1006.
148 Hide M, Francis DM, Grattan CE, et al .Autoantibodies against the high-affinity IgE receptor as a cause of histamine release in chronic urticaria. N Engl J Med 1993; 328: 1599–1604.

149. Kaplan AP. Chronic urticaria: pathogenesis and treatment. J Allergy Clin Immunol 2004; 114: 465–474.

150. Lapolla W, Desai N, English JC . Clinical utility of testing for autoimmunity in chronic idiopathic urticaria. J Am Acad Dermatol 2012; 66:e83–e88.

151. Asai K, Kitaura J,Kawakami Y, et al. Regulation of mast cell survival by IgE. Immunity. 2001;14:791–800.

152.Pollack Cv Jr , RomanoTJ.outpatient management of acute urticaria :the role of prednisone . Ann Emerg Med .1995; 26: 547-51.

153. Barniol c , Dehours E , Mallet J ,et al .Levocetirizine and Prednisone Are Not Superior to Levocetirizine Alone for the Treatment of Acute Urticaria: A Randomized Double-Blind Clinical Trial.Ann Emerg Med .2018 ;71:125-131.