

**التحرري عن جرثومة الملثوية البوابية لدى مرضى الشرى
المزمن الغامض ، و دراسة فعالية المعالجة بالصادات الحيوية**

**Investigating the occurrence of (Helicobacter pylori)
in patients with idiopathic chronic urticaria , and the
efficiency of the antibiotic treatment**

**بحث علمي لنيل شهادة الدراسات العليا (الماجستير)
في الأمراض الجلدية و الزهرية**

أعدّ في مشفى الأمراض الجلدية الجامعي

إشراف

المدرس الدكتور : عمر لبيلا

رئاسة

الأستاذ المساعد : د. نضال حمادي

إعداد

الدكتور أيهم محمد الحموي

Dr. Aiham Al-Hamwi

شكر وعرافان

إلى المربين الفاضلين :

المدرس الدكتور عمر ليلا لتفضله بالإشراف على الرسالة و مساعدته الكبيرة لي في إنائها

المدرس الدكتور فايز دغلاوي لتفضله بالمشاركة في مناقشة الرسالة

الأستاذ الدكتور نظام الدين الحاج لتفضله بالمشاركة في مناقشة الرسالة

الأستاذ الدكتور نضال حمادي رئيس قسم الأمراض الجلدية و الزهرية في كلية الطب بجامعة دمشق

و الأستاذ الدكتور صالح داود عميد كلية الطب بجامعة دمشق

أتوجه بجزيل الشكر والامتنان على ما قدموه لي من علمهم الوفير ، و على تفضلهم بالإشراف على هذا

البحث ، سائلا المولى عز و جل أن يحفظهم ذخرا للوطن و الأمة .

كما أشكر جميع الأساتذة و المشرفين في مشفى الأمراض الجلدية و الزهرية الجامعي بدمشق على تزويدنا

بعلمهم وخبرتهم أثناء الاختصاص ، و على مساعدتهم لي أثناء القيام بهذه الدراسة ، و على وجه الخصوص

أشكر الدكتور محمد دلة لمشاركته القيمة في هذا البحث منذ بدايته .

أيهم محمد الحموي

الإهداء

حبيبة الروح ، شريكة العمر ، بهجة الحياة
إلى ملاكي الزهرة التي ملأت حياتي بأريجها النقي

حبيتي ليلي

كنت لي القدوة في الاجتهاد ... و الصديق في المسرات ، و الملاذ في المعضلات ...
إليك يا سيدي أهدي تعبي هذا

والدي الغالي

نورك أول ما أبصرت عيني

ريبت و أدبت ... قدمت بغير حساب ... و أعطيت بغير جزاء
زادك الله نوراً على نور

أمي الحبيبة

رفاق الطفولة و الصبا ... شاركتموني كل لحظة ... كل بسملة ودمعة
يفيض قلبي بمحبتكم

إخوتي الأعزاء حسام و منار

ما نسيت يوماً محبتكم ... تشجيعكم ... ودعاؤكم لي
لكم مني كل الإخلاص و العطاء و لتبقى بيننا تلك الأيام الرائعة
والذكريات العامرة بالحب الدائم

أصدقائي

إلى كل من علمني ، و ساعدني ، و أراد لي خيراً

أهدي هذا البحث المتواضع

أيهم الحموي

مخطط البحث

الباب الأول : الدراسة النظرية

- _ تعريف الشرى المزمن الغامض ، أسبابه ...
- _ الخمج بالملتوية البوابية
- _ الآلية المرضية للشرى المزمن الغامض
- _ الآلية المرضية للترافق بين الخمج بالملتوية البوابية و الشرى المزمن الغامض
- _ الدراسة المخبرية ، استراتيجيات المعالجة

الباب الثاني : الدراسة العملية

- _ مقدمة
- _ مخطط البحث
- _ النتائج

الباب الثالث : التحليل و المناقشة

الباب الرابع : المقارنة مع دراسات عالمية

الباب الخامس : التوصيات

المراجع

الباب الأول

الدراسة النظرية

الشرى المزمن

مقدمة :

يعرف الشرى المزمن بالحدوث اليومي أو شبه اليومي لانتبارات لمدة على الأقل ٦ أسابيع ، مؤدياً لإحباط الأطباء و المرضى . لا يعتبر الشرى مرضاً قائماً بحد ذاته لكنه يمثل حالة ارتكاسية في الجلد نتيجة نزع تحبب الخلايا البدينة في الجلد ما يؤدي لنفوذ و تسرب البلازما إلى الأدمة . يتصف الشرى بظهور انتبارات بشكل حطاطات و لويحات حاكة متوذمة مع تبيغ ، و إن اتساع و كثرة الخرضات الكامنة للشرى قد يجعل من مقارنة التشخيص و العلاج تحدياً بحد ذاته . يتضمن تدبير مرضى الشرى المزمن معرفة و تجنب السبب الكامن ، و لكن نادراً ما يتحدد سبب للشرى المزمن ، لذلك فإن المقاربة العلاجية تركز عادة على استخدام مضادات الهيستامين في البدء مع إضافة عوامل أخرى معدلة للمناعة كلما اقتضت الضرورة ، و قد لا يتحسن مرضى الشرى المزمن أو يبقون معتمدين على العلاج الدوائي لعدة سنوات للتخلص من أعراض الشرى المزمن .

__ يصنف الشرى المزمن بشكل أساسي [١-٢-٣-٤] إلى :

١- الشرى الفيزيائي ،

٢- الشرى الثانوي لحالة لحالة طيبة كامنة ،

٣- الشرى المزمن الغامض (CIU) (chronic idiopathic urticaria) .

__ يمكن تشخيص الشرى الفيزيائي عن طريق القصة السريرية المفصلة و الاختبار الفيزيائي المناسب .

و بعد استثناء الشرى الفيزيائي ، فإن مقارنة الشرى المزمن [٥-٦-٧-٨] تتم عن طريق طلب سلسلة من الفحوص المخبرية لكشف أي حالة طيبة قد تكون مسؤولة عن الموجودات الجلدية . و في العديد من المرضى فإن الكثير من الفحوص و الاختبارات لا تبين أية موجودات سببية ، و نادراً ما يكون الشرى المتظاهر الوحيد لمشكلة طيبة كامنة ، و أولئك المرضى الذين لم يتبين لديهم تفسير لسبب الشرى المزمن فيطلق على ذلك اسم الشرى المزمن الغامض (CIU) ، و في ٢٥-٤٥% من هؤلاء المرضى يكون الـ CIU مرض مناعي ذاتي يطلق عليه اسم الشرى المناعي الذاتي .

- و يدخل في التشخيص التفريقي للشرى المزمن سبب آخر هو التهاب الأوعية الشروي ، الذي قد يترافق مع نقص المتممة و أعراض جهازية.

❖ التواتر:

الشرى المزمن أقل حدوثاً من الشرى الحاد ، و يصيب الشرى بشكل عام ١٥-٢٠% من السكان في مرحلة ما من حياتهم ، لكن الشرى الذي يستمر يومياً أو شبه يومي تقريباً لمدة أكثر من ٦ أسابيع فيحدث لدى ١% فقط من السكان.

❖ معدل الوفيات و المراضة :

- على خلاف الوذمة الوعائية التي تصيب الطريق التنفسي فإن الشرى غير مهدد للحياة ، و لكن للشرى المزمن تأثير سلبي على نوعية الحياة للمرضى المصابين به ففي دراسة لأودونيل و وجد أن تأثيرات الشرى المزمن السلبية على فعاليات الحياة اليومية و الإجتماعية ، الراحة، و العمل، تكاد تشبه تلك لدى مرضى القلب .

__ يصيب الشرى الأشخاص من كل الأعراق ، كما يصيب كلا الجنسين ، لكن يميل أكثر لإصابة النساء و خصوصاً في منتصف العمر ، و يصيب الشرى المزمن الغامض (CIU) النساء ضعفي الرجال .

❖ الفحص الفيزيائي :

● الآفة النموذجية للشرى هي حطاطة أو لويحة شاحبة إلى حمراء ، و ذمية مع مركز شاحب (انتبار) و حمامي محيطية (تبيغ) ، واضحة الحدود ، قد تكون دائرية ، بيضوية ، حلقية ، قوسية أو ساعية الشكل ، موضوعة أو معممة ، تزول بدون توسف أو تغيرات فرورية أو اصطبائية بعد التهابية.

● إحدى الميزات الهامة التي يتصف بها الشرى هي طبيعته الانتقالية العابرة حيث يدوم كل انتبار شروي أقل من ٢٤ ساعة ، و إذا كانت الاندفاعات تدوم أكثر من ٢٤ ساعة و تترافق مع تغيرات فرورية أو تصبغية أو أعراض (ألم أو حرق) أو أعراض جهازية ، فيجب التفكير بإجراء خزعة لنفي التهاب الأوعية الشروي حيث تبدي الخزعة ملامح تشريحية مرضية مميزة تتألف من توذم الخلايا البطانية الوريدية ، انسلال الكريات الحمر ، تكسر الكريات البيض ، ترسب فيبرين ، بينما تكون أذية البنى الوعائية غائبة في انتبارات الأنواع الأخرى من الشرى .

● في الشرى الفيزيائي تتعرض الانتبارات الشروية بواسطة تطبيق محرض جسدي نوعي حسب القصة السريرية ، و يتضمن ذلك فرك أو حك الجلد لتحري كتوية الجلد العرضية

أو تطبيق مكعب ثلج على الجلد لاختبار شرى البرد ، الاهتزاز (شرى الاهتزاز) ، الحرارة (شري الحرارة الموضع) ، الماء (شري الماء) ، التعرق المحرض بالجهد و الانفعال و الحرارة (الشرى الكولينرجي) ، أشعة الشمس (الشرى الشمسي) ، الضغط المستمر (شرى الضغط المتأخر) . تحدث الانتبارات في الشرى الفيزيائي بشكل مميز خلال عدة دقائق من التماس مع المحرض و تزول خلال ساعتين ، ماعدا في شرى الضغط المتأخر حيث تظهر الانتبارات خلال ٦-١٢ ساعة بعد تطبيق ضغط و تدوم هذه الانتبارات على الأقل ٨-٤٨ ساعة و خاصة على الراحيتين و الأخصيين .



شرى مزمن

❖ أسباب الشرى المزمّن :

- سجل عدد من العوامل بأنها تسبب الشرى المزمّن [١٢-١٣-١٤] ، ومنها نذكر مايلي :
- الأدوية : قد يمرض أو يتفاقم الشرى بعدد من الأدوية ، و الأكثر شيوعاً منها نذكر :
الأسبرين ، مضادات الالتهاب الالاستيروئيدية ، المورفينات ، مشبّطات الأنزيم القالب
للانجيوتنسين ، الكحول .
 - الطعام و مضافاته : البيض ، المكسرات ، المربيات ، المعلبات ، سمك الأنشوفة .
 - لدغ مفصليات الأرجل : يعتبر السبب الأكثر شيوعاً للشرى الحطاطي ، و مرضى لدغ
البعوض غالباً ما يكونون منتبهين لسبب و مصدر المشكلة ، و لكن مرضى الجرب ، لدغ بق
الفراش ، قرص البراغيث ، أو مشاكل أخرى مشابهة فإنهم قد لا يكونون منتبهين لهذه
الحشرات ، لذلك يجب سؤال المريض عن التعرض لحيوانات ، تنقلاته الأخيرة ، هواياته ،
سفره ، وجود حالة جلدية مشابهة لحالته في أفراد الوسط المحيط به .
 - متلازمة شرى التماس : تشير إلى بدء الشرى خلال ٣٠ - ٦٠ دقيقة من التماس مع
عامل محرض ، هذه الاندفاعات قد تكون موضوعة أو معممة . و تتضمن العوامل المتهمّة
اللاتكس (و خاصة لدى العاملين في حقل الرعاية الصحية) ، النباتات ، الحيوانات
(كاليسروع) ، الأدوية ، الطعام (سمك ، ثوم ، بصل ، بندورة.....) .
 - الأحمّاج : سجل ترافق الشرى مع عدد من الأحمّاج ، و لكن هذا الترافق ليس قوياً و قد
يكون زائفاً . و من هذه العوامل الحمّجية التي سجل إحداثها للشرى يُذكر فيروس التهاب
الكبد B ، المكورات العقدية ، و أنواع الميكوبلازما ، المتوتية البوابية ، المتفطرة السلية ، و
فيروس الحلاّ البسيط .
 - الأدوية المناعية الذاتية : الذئبة الحمامية الجهازية ، داء الغلوبولينات القرية ، التهاب المفاصل
الرتياني الشبائي ، و أمراض الدرق المناعية الذاتية (قد يكون المرضى أسوياء الوظيفة
الدرقية لكن يستجيبون للعلاج البديل)
 - الأمراض الالتهابية الذاتية : قد يكون الشرى مظهراً لمتلازمة Muckle-wells (داء
نشواني ، صمم عصبي و شرى) ، و متلازمة Schnitzler [٧-١٣-١٧-١٩] (حمى ، ألم
عظمي / مفصلي ، اعتلال غاما غلوبولين و حميد النسيلة ، و شري) .
 - الخبائث : توجد أدلة قليلة فقط تدعم فكرة أن الشرى المزمّن قد يكون علامة جلدية على
وجود خبائة داخلية (كايضاضات الدم ، لمفوما هودجكن.....) .

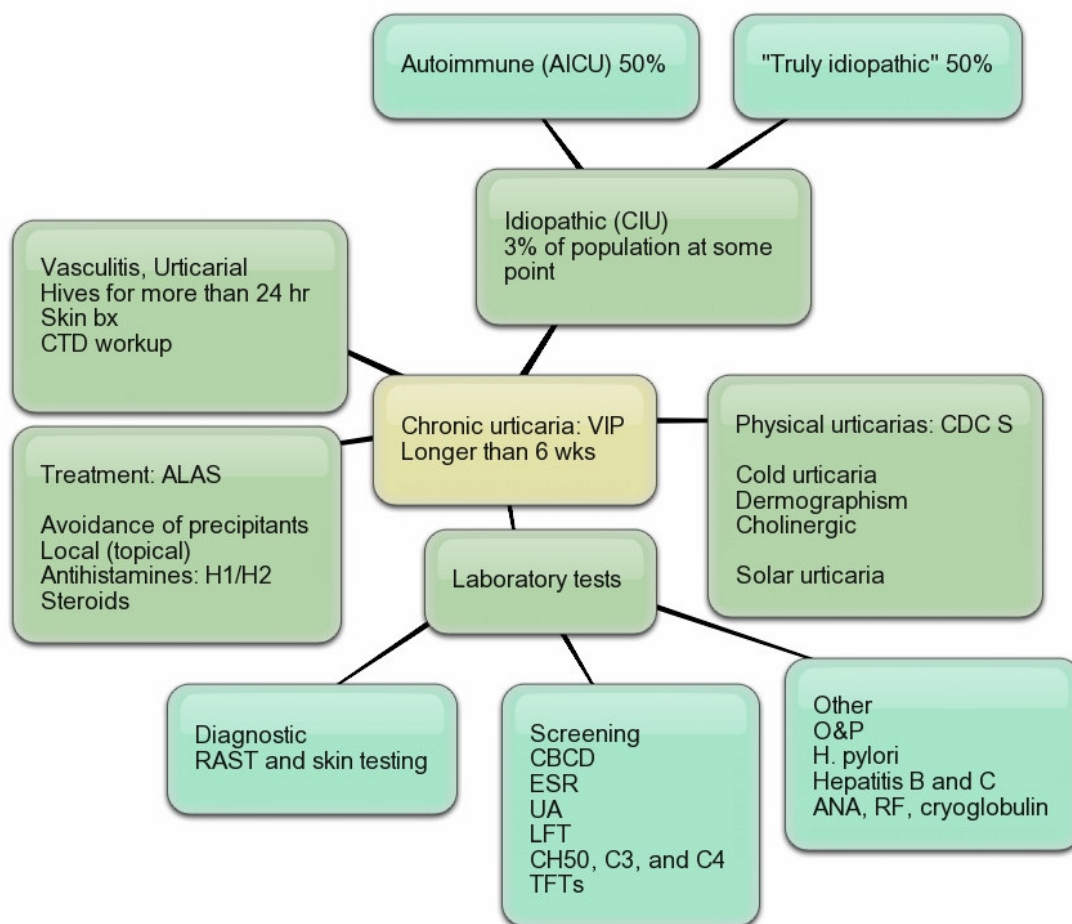
- العوامل الفيزيائية : تشكل هذه العوامل ما يقارب ٢٠ % من الحالات ، توجد أنماط مختلفة من الشرى الفيزيائي [٢١-٢٣-٢٤-٢٦] و تشخص هذه الأنماط عن طريق اختبارات جسدية و قد يوجد لدى المريض أكثر من نمط في نفس الوقت ، و منها نذكر : كتوبية الجلد ، شرى الضغط المتأخر ، شرى البرد ، شرى الماء ، الشرى الكولينرجي ، شرى الاهتزاز
- العوامل النفسية : سجل بأن العوامل النفسية تلعب دوراً في عدد من المرضى ، و لكن ما يزال ذلك مثار جدل .
- وراثية: تتميز الوذمة الوعائية الوراثية بمجمعات ناكسة من الوذمة الوعائية (بدون شرى) تشمل الجلد ، السبيل المعدي المعوي ، السبيل التنفسي ، و الأغشية المخاطية في مريض لديه قصة عائلية ايجابية ، هذا المرض وراثي جسدي سائد ، و سببه نقص وظيفي في البروتين المشبط للـ C١ .



كتوبية الجلد

❖ التشخيص التفريقي للشرى المزمن :

الجلاد الحموي الحاد بالعدلات ، التهاب الجلد التأتبي ، لدغ بق الفراش ، الفقاعاني الفقاعي ، التهاب الجلد الأليرجائي بالتماس ، الحمامي عديدة الأشكال ، الاندفاع الدوائي الثابت ، لدغ الحشرات ، الذأب الحمامي الجلدي تحت الحاد ، داء الخلايا البدئية ، متلازمة Muckle-Wells ، التهاب الأوعية الشروي، الجرب، متلازمة ويلس (التهاب الهلل بالحمضات)، الداء الموسيني الحمامي الشبكي ، الداء الحطاطي الشروي الحاك عند الحوامل .



تصنيف الشرى المزمن وكيفية مقاربتة

الخمج بالملتوية البوابية

" Helicobacter pylori infection "

مقدمة:

أُنجز عدد كبير من الدراسات على الملتوية البوابية و على دورها الإمبراضي . و في الحقيقة فإنه على الرغم من أن الداء القرصي العفجي هو المرض الأكثر تعلقاً بالخمج بالـ HP ، و لكن يبدو أن هذه الجرثومة تشترك في الآلية الامراضية للعديد من الأمراض خارج المعدة مثل : لمفوما النسيج اللمفاوي المرتبط بالمخاطية (MALTomas) [٣٦-٣٩-٤٤] ، التهاب الشرايين الاكليلية (coronaritis) [٤٥] ، داء القلس المعدي المريئي ، فقر الدم بعوز الحديد ، عدة أمراض جلدية (وريدية الوجه ، الشرى المزمن الغامض ، ظاهرة رينو الأساسية ، فرقرية نقص الصفيحات الأساسية) ، اضطرابات رثوية .

و على أية حال ، فالترافق مع العديد من هذه الحالات ما يزال غير مؤكد بعد.

- إن ترافق الخمج بالملتوية البوابية مع تغيرات في تكاثر الخلية البطانية المعدية [٤٦-٤٧] قد توضح عالمياً ، و بالإضافة لذلك فإن HP يمكنها أن تنتج و تحرر العديد من العوامل الفعالة حيويًا التي تؤثر مباشرة على خلايا جدار المعدة (التي تفرز Hcl) و على الخلايا المعوية المحبة للكرومافين (ECL) (الخلايا G و الخلايا D) التي تنتج الغاسترين و السوماتوستاتين على التوالي .

و تقترح الموجودات أن HP تثبط الخلايا D و تحرض الخلايا G . و إن للـ HP بعض الآليات التي يمكنها بها أن توقف انتساخ لجينات مختلفة أو تفعلها عند الحاجة .

- وقد سجل ترافق قوي بين الخمج بالـ HP و اللمفوما المعدية و الاديونوكارسينوما لجسم و غار المعدة ، و هناك بعض العوامل المساعدة التي قد تلعب دوراً مفتاحياً في تحديد مثل هذه الأمراض . و حالياً و فيما اذا كان التخلص من HP قد ينقص خطر التسرطن ما يزال غير معروفاً .

- يحدث الخمج بالـ HP بشكل أكثر في البلدان النامية منه في البلدان الصناعية . و تختلف ذراري الـ HP فيما بينها بقدرتها على إحداث أمراض . و على الرغم من أن أي شخص قد يتطور لديه التهاب معدة مجهري بسبب هذه الجرثومة إلا أن قلة فقط من هؤلاء الأشخاص المخموجين يتطور لديهم قرحات أو أمراض أخرى .

– وفي الـ ١٢ سنة الأخيرة تم كشف بعض المتعضيات الشبيهة بالـ HP (HLOs) عن طريق PCR . و أول هذه المتعضيات (HLOs) دعيت **Helicobacter mustelae** ، و مؤخراً وصفت الـ **Helicobacter hepaticus** في الهامستر السوري . و هذه (HLOs) مفيدة للبحث عن أنماط الخمج بالملتوية البوابية .

❖ التردد :

إن الملتوية البوابية هي متعضية منتشرة^[٥١] . على الأقل نصف سكان العالم حمجوا ، لكن التحديد الدقيق غير متوفر و ذلك غالباً بسبب عدم توفر احصائيات من البلدان النامية . يمكن كشف الملتوية البوابية في ٩٠% تقريباً من الأشخاص المصابين بداء قرصي عفجي ، و لكن أقل من ١٥% من المخموجين بالجرثومة قد يكون لديهم هذا الداء القرصي .

❖ المرضاة و نسبة الوفيات :

إن نسبة الوفيات المتعلقة بالخمج بالملتوية البوابية غير معروفة ، لكن يبدو أنها قليلة جداً (٢-٤% من بين كل المخموجين) . إن الوفيات تعزى إلى اختلاطات الخمج كالثقب القرحة المعدية أو MALTomas للسيل المعدي المعوي . و على أية حال فإن مرضاة الخمج بالملتوية البوابية قد تكون عالية جداً .

❖ العرق :

قد يختلف الدور الإمراضي للملتوية البوابية حسب الموقع الجغرافي و العرق ، حيث يصاب البيض بالملتوية البوابية (HP) بشكل أقل من الأعراق الأخرى . و يبلغ معدل الانتشار تقريباً ٢٠% بين البيض ، ٥٤% بين الأمريكيين الأفارقة ، ٦٠% بين الإسبان .

❖ الجنس :

لا يعرف تفضيل الخمج بالـ HP لجنس معين ، لكن يبدو أن نسبة عودة الخمج لدى الإناث أعلى منها لدى الذكور بأربعة أضعاف .

❖ العمر:

قد يكتسب الخمج بالملتوية البوابية في أي عمر ، و حسب الاحصائيات فإن هذا الخمج أكثر ما يُكتسب خلال الطفولة ، و الأطفال و الاناث لديهم نسبة عودة الخمج أعلى (٥-٨%) من الذكور البالغين (١ - ٢ %) .

❖ القصة المرضية :

لا توجد فروقات واضحة في وجود و تكرار الأعراض ، مثل الغثيان ، الاقياء ، الألم ، الحرقلة خلف القص ، الاسهال ، التي تحدث في المرضى المخموجين بالملتوية البوابية و الغير مخموجين بها ولا يوجد دليل واضح يبين وجود علاقة واضحة بين أعراض التهاب المعدة المترافق مع HP وبين الألم البطني أو أعراض عسر الهضم الناجمين عن حالات أخرى ، ومن المرضى هناك ٣٠-٥٠% ليس لديهم أعراض .

- يختلف البالغين عن الأطفال بالاستجابة المناعية للخمج بالملتوية البوابية . و ربما يعود هذا إلى النقص الفيزيولوجي في كثافة العدلات و اللمفاويات T خلال الطفولة و خصوصا في الأطفال بأعمار أقل من ٨ سنوات .

❖ فيزيائياً(جسدياً):

- لم يذكر وجود علامات سريرية نوعية في المرضى بخمج الملتوية البوابية.
- قد يشعر المرضى بعسر هضم أو انزعاج بطني ، كما يحدث في حال إلتهاب المعدة أو مع الألم الشرسوفي (القرحات العفجية) .
- في بعض الحالات قد يشعر المرضى بجوع في الصباح و قد يحدث لديهم رائحة نفس كريهة
- يسبب الخمج بالملتوية البوابية تغيرات ضمورية و حتى حثلية في المعدة.
- يسبب الالتصاق الجرثومي حدوث فسفرة للتيروزين بشكل نوعي للخلايا المعدية.
- يسبب التصاق الملتوية البوابية إلى الخلايا المعدية نقص مباشر في مستويات الغلوتاتيون في المخاطية (وهي جزئية أساسية في محافظة جهاز redox الخلوي على التنظيم الجزئي لاستجابات المضيف المناعية) ، و على أية حال فإن الليوبولي سكاريد للملتوية البوابية قد تحرض إنتاج أضداداً ذاتية قد تؤدي إلى ضمور في مخاطية جسم المعدة و تسبب زيادة مرافقة في أضداد الخلية الجدارية .مثل هذه الأحداث ترافق مع نقص في عبارات الغلوبولينات المناعية

المضادة للملتوية البوابية . هذه العملية تؤدي إلى ضمور شديد بدون استعمار جرثومي مترافق مع مستويات عالية من أضداد ذاتية ضد الخلايا الجدارية المعدية .

– توجد دراسات تبدي ارتباطاً وثيقاً بين الخمج بالملتوية البوابية والـ **MALToMa** المعدية منخفضة الدرجة .

التشخيص الأساسي للخمج بالملتوية البوابية يكون بواسطة الخزعة النسيجية المأخوذة بالتنظير الهضمي العلوي من غار المعدة .

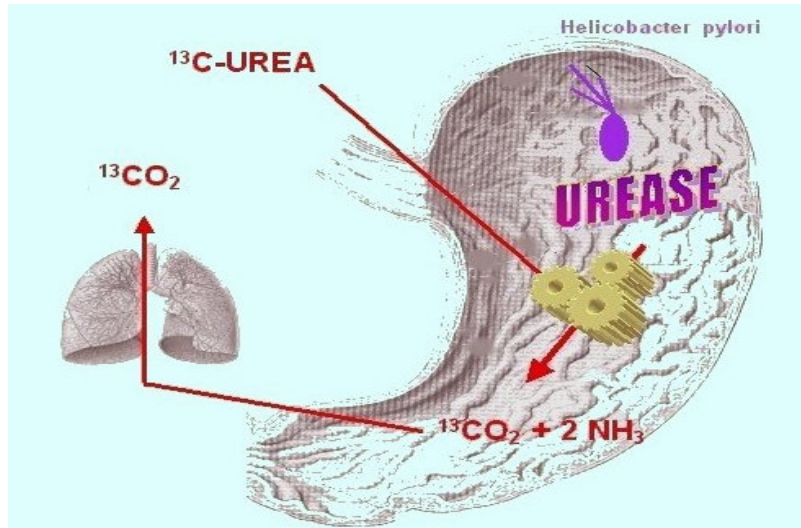
❖ الفحوص المخبرية التشخيصية الأخرى :

• اختبار تحري مستضد الملتوية البوابية في البراز:

- و هو اختبار سريع يعتمد على الاستشراب المناعي للأضداد وحيدة النسيلة في عينات البراز حيث يسجل أنه اختبار نوعي جداً (٩٨%) و حساس (٩٤%) .
- تكون النتائج إيجابية في المراحل البدئية من الخمج ، و يمكن استخدام هذا الاختبار لتحري القضاء على الخمج بعد المعالجة .
- على الرغم من فعالية الاختبار ، لكنه مكلف .

• اختبار **13C urea breath test (U.B.T)**: [٦٧]

- يعتمد هذا الاختبار على تحري النواتج الناجمة عندما تُجزأ اليوريا من قبل المتعضية .
- يُطلب من المرضى أن يشربوا اليوريا (عادة ضمن شراب) موسومة أو محملة بالكربون (١٣ أو ١٤) ، و بعد مدة معينة يقاس تركيز الكربون المحمل في التنفس . حيث يكون هذا التركيز مرتفعاً فقط عند وجود اليورياز في المعدة . و بسبب أن معدة الإنسان لا تنتج اليورياز ، فإن مثل هذا التفاعل يكون محتملاً فقط في حال الخمج بالملتوية البوابية.



اختبار **UBT**

٥٧. Gatopoulou A, Mimidis K, Giatromanolaki A, et al. Impact of Helicobacter pylori infection on histological changes in non-erosive reflux disease. *World J Gastroenterol*. Apr ١٥ ٢٠٠٤;١٠(٨):١١٨٠-٢. .
٥٨. Graham DY. Therapy of Helicobacter pylori: current status and issues. *Gastroenterology*. Feb ٢٠٠٠;١١٨(٢ Suppl ١):S٢-٨.
٥٩. Graham DY, Lew GM, Lechago J. Antral G-cell and D-cell numbers in Helicobacter pylori infection: effect of H. pylori eradication. *Gastroenterology*. Jun ١٩٩٣;١٠٤(٦):١٦٥٥-٦٠.
٦٠. Graham DY, Lew GM, Malaty HM, et al. Factors influencing the eradication of Helicobacter pylori with triple therapy. *Gastroenterology*. Feb ١٩٩٢;١٠٢(٢):٤٩٣-٦.
٦١. Graham DY, Malaty HM, Evans DG, et al. Epidemiology of Helicobacter pylori in an asymptomatic population in the United States. Effect of age, race, and socioeconomic status. *Gastroenterology*. Jun ١٩٩١;١٠٠(٦):١٤٩٥-٥٠١.
٦٢. Guslandi M. Stool immunoassay for Helicobacter pylori is not specific enough. *BMJ*. Jun ٣ ٢٠٠٠;٣٢٠(٧٢٤٨):١٥٤١.
٦٣. Howden CW, Hunt RH. Guidelines for the management of Helicobacter pylori infection. Ad Hoc Committee on Practice Parameters of the American College of Gastroenterology. *Am J Gastroenterol*. Dec ١٩٩٨;٩٣(١٢):٢٣٣٠-٨.
٦٤. Jamieson GG. Current status of indications for surgery in peptic ulcer disease. *World J Surg*. Mar ٢٠٠٠;٢٤(٣):٢٥٦-٨. .
٦٥. Kusters JG, van Vliet AH, Kuipers EJ. Pathogenesis of Helicobacter pylori infection. *Clin Microbiol Rev*. Jul ٢٠٠٦;١٩(٣):٤٤٩-٩٠.
٦٦. Leinonen M, Saikku P. Infections and atherosclerosis. *Scand Cardiovasc J*. ٢٠٠٠;٣٤(١):١٢-٢٠.
٦٧. Lewis JD. Population screening and treatment of Helicobacter pylori. *Gastroenterology*. Dec ٢٠٠٠;١١٩(٦):١٧٩٥-٧.
٦٨. Logan R. Epidemiology could yield new ways to manage H. pylori infection. *Lancet*. Sep ١٨ ١٩٩٩;٣٥٤(٩١٨٣):١٠٠٦.
٦٩. O'Donnell BF, Lawlor F, Simpson J, et al The impact of chronic urticaria on quality of life. *Brit J Dermatol* ١٩٩٧; ١٣٦:٥٥٣-٥٥٦.
٧٠. Sabroe RA, Seed PT, Francis DM, et al Chronic idiopathic urticaria: comparison of clinical features of patients with and without anti-FcεR١ or anti-IgE autoantibodies. *J Am Acad Dermatol* ١٩٩٩; ٤٠:٤٤٣-٤٥٠.
٧١. Hide M, Francis DM, Grattan CEH, et al Autoantibodies against the high affinity IgE receptor as a cause for histamine release in chronic urticaria. *New Engl J Med* ١٩٩٣; ٣٢٨:١٥٩٩-١٦٠٤.
٧٢. Nimii 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* ١٩٩٦; ١٠٦:١٠٠١-١٠١٠.
٧٣. Fiebiger E, Maurer D, Holub H, et al Serum IgG autoantibodies directed against the α chain of Fc epsilon R1: a selective marker and pathogenetic factor for a distinct subset of chronic urticaria patients. *J Clin Invest* ١٩٩٥; ٩٦:٢٦٠٦-٢٦١٢.
٧٤. Tong LJ, Balakrishnan G, Kochan JP, et al Assessment of autoimmunity in patients with chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* ١٩٩٧; ٩٩:٤٦١-٤٦٥.

٧٥. Greaves MW. Current concepts: chronic urticaria. *New Engl J Med* ١٩٩٥; ٣٣٢:١٧٦٧-١٧٧٢.
٧٦. Greaves MW. Chronic urticaria as a new autoimmune disease? In: Hertl M, editor. *Autoimmune diseases of the skin*. New York: Springer Wien; ٢٠٠١. pp. ٢٨٣-٣٠٢.
٧٧. Greaves MW. Pathophysiology of chronic urticaria. *Int Arch Allergy Appl Immunol* ٢٠٠٢; ١٢٧:٣-٩.
*This paper describes the experimental basis for the entity now known as autoimmune chronic urticaria.
٧٨. Rorsman H. Basophilic leucopenia in different forms of urticaria. *Acta Allergologica* ١٩٦٢; ١٧:١٦٨-١٨٤.
٧٩. Gruber BL, Baeza ML, Marchese MJ, et al Prevalence and functional role of anti-IgE autoantibodies in urticarial syndromes. *J Invest Dermatol* ١٩٨٨; ٩٠:٢١٣-٢١٧.
٨٠. Leznoff A, Josse RG, Denburg J, et al Association of chronic urticaria and angioedema with thyroid autoimmunity. *Arch Dermatol* ١٩٨٣; ١١٩:٦٣٦-٦٤٠.
٨١. Leznoff A, Sussman GL. Syndrome of idiopathic urticaria and angioedema with thyroid autoimmunity: a study of ٩٠ patients. *J Allergy Clin Immunol* ١٩٨٩; ٨٤:٦٦-٧١.
٨٢. Zauli D, Grassi A, Ballardini G, et al Thyroid autoimmunity in chronic idiopathic urticaria. *Am J Clin Dermatol* ٢٠٠٢; ٣:٥٢٥-٥٢٨.
٨٣. Kaplan AP, Finn A. Autoimmunity and the aetiology of chronic urticaria. *Can J Allergy Clin Immunol* ١٩٩٩; ٤:٢٨٦-٢٩٣.
٨٤. O'Donnell BF, O'Neill CM, Francis DM, et al Human leucocyte antigen class ٢ associations in chronic idiopathic urticaria. *Br J Dermatol* ١٩٩٩; ١٤٠:٨٥٣-٨٥٨.
٨٥. Grattan CEH, Francis DM. Autoimmune urticaria. *Adv Dermatol* ١٩٩٩; ١٢:٣١١-٣٤٠.
٨٦. Sabroe RA, Fiebiger E, Francis DM, et al Classification of anti-FcεR١ and anti-IgE autoantibodies in chronic idiopathic urticaria and correlation with disease severity. *J Allergy Clin Immunol* ٢٠٠٢; ١١٠:٤٩٢-٤٩٩.
٨٧. Grattan CEH, Francis DM, Barr RM, et al Plasmapheresis for severe unremitting chronic urticaria. *Lancet* ١٩٩٢; ٣٣٩:١٠٧٨-١٠٨٠.
٨٨. Zweiman B, Valenzano M, Atkins PC. Modulation of serum histamine releasing activity in chronic idiopathic urticaria. *Immunopharmacology* ١٩٩٨; ٣٩:٢٢٥-٢٣٤.
٨٩. Grattan CEH, O'Donnell BF, Francis DM, et al Randomised double blind study of cyclosporin in chronic idiopathic urticaria. *Br J Dermatol* ٢٠٠٠; ١٤٣:٣٦٥-٣٧٢.
٩٠. O'Donnell BF, Barr RM, Black AK, et al Intravenous immunoglobulin in chronic autoimmune urticaria. *Br J Dermatol* ١٩٩٨; ١٣٨:١٠١-١٠٦.
٩١. Sabroe RA, Poon E, Orchard G, et al Cutaneous inflammatory cell infiltrate in chronic idiopathic urticaria: comparison of patients with and without anti-FcεR١ or anti-IgE autoantibodies. *J Allergy Clin Immunol* ١٩٩٩; ١٠٣:٤٨٤-٤٩٣.
٩٢. 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* ١٩٩٩; ١٤٠:٤٤٦-٤٥٢.

93. Fiebiger E, Hammerschmid F, Stingl G, Maurer D. Anti-FcεR1α autoantibodies in autoimmune-mediated disorders. *J Clin Invest* 1998; 101:243-251.
94. Kikuchi Y, Kaplan AP. Mechanisms of autoimmune activation of basophils in chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107:1056-1062.
95. Ferrer M, Nakazawa K, Kaplan AP. Complement dependence of histamine release in chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104:169-172.
96. Kikuchi Y, Kaplan AP. A role for C3a in augmenting IgG-dependent histamine release from basophils in chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109:114-118.
97. Fureder W, Agis H, Willheim M, et al Differential expression of complement receptors on human basophils and mast cells. *J Immunol* 1995; 155:3102-3106.
98. Grattan CEH, Walpole D, Francis DM, et al Flow cytometric analysis of basophil numbers in chronic urticaria: basopenia is related to serum histamine releasing activity. *Clin Exp Allergy* 1997; 27:1417-1424.
99. Sabroe RA, Francis DM, Barr RM, et al Anti-FcεR1 autoantibodies and basophil histamine releasability in chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102:651-658.
100. Ying S, Kikuchi Y, Meng K, et al TH1/TH2 cytokines and inflammatory cells in skin biopsy specimens from patients with chronic idiopathic urticaria: comparison with the allergen-induced late-phase cutaneous reaction. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109:694-700.
101. Grattan CEH, Sabroe RA, Greaves MW. Chronic urticaria. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46:640-657.
**This provides a comprehensive overview of the topic of chronic urticaria.
102. Kaplan AP. Urticaria and angioedema. In: Kaplan AP, editor. *Allergy*, 2nd edn. Philadelphia: Saunders; 1997. pp. 573-592.
103. Greaves MW. Chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105:664-672.
104. O'Donnell BF, Black AK. Urticarial vasculitis. *Int Angiol* 1995; 14:166-174.
105. Greaves MW. Food intolerance in urticaria and angioedema and urticarial vasculitis. In: Brostoff J, Challacombe S, editors. *Food allergy and intolerance*, chapter 44, 2nd edn. Saunders; 2002. pp. 623-629.
106. Henz BM, Zuberbier T. Causes of urticaria. In: Henz B, Zuberbier T, Grabbe J, Monroe E, editors. *Urticaria: clinical diagnostic and therapeutic aspects*. Berlin: Springer; 1998. p. 19.
107. Michaelsson G, Juhlin L. Urticaria induced by preservatives and dye additives in food and drugs. *Br J Dermatol* 1973; 88:525-532.
108. Doeglas HMG. Reactions to aspirin and food additives in patients with chronic urticaria including the physical urticarias. *Br J Dermatol* 1975; 93:135-144.
109. Mathews KP. Urticaria and angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 1983; 72:1-14.
110. Greaves MW. Chronic idiopathic urticaria and H pylori: not directly causative but could there be a link? *ACI International* 2001; 13:23-26.