

Efficacy of Autologous Serum Therapy in patients with Chronic Urticaria

Dr. Mohamad Adel Ismaiel*

Dr. Jamal Khaddam**

Boshra Wannous***

(Received 15 / 4 / 2022. Accepted 18 / 5 / 2022)

□ ABSTRACT □

Objective: To evaluate the efficacy of Autologous Serum Therapy (AST) in patients with Chronic Urticaria and compare the efficacy of AST in both Autologous Serum Skin Test (ASST) positive and negative groups.

Settings and design: A prospective study (before & after).

Methods and materials: We enrolled 50 patients suffering from Chronic Urticaria. ASST was done in all patients. Autologous serum was given intramuscularly weekly for 9 weeks. The effect of AST was evaluated by using Urticaria Total Severity Score (UTSS) at baseline (0 weeks), at the end of the treatment (9 weeks), and followed up for 3 months after the end of the treatment (21 weeks).

Results: Among 50 patients, ASST was positive in 25 patients (50%) and negative in 25 patients (50%). 18 patients (36%) had an excellent improvement, 7 patients (14%) had a very good improvement, 11 patients (22%) had a good improvement, and 14 patients (28%) had no improvement. The treatment was effective in both ASST positive and negative groups, however there was no significant relationship in improvement between two groups. The patients with excellent improvement were in ASST (+) group (52%) more than ASST (-) group (20%), and it was statistically significant (p -value=0.02). There was a significant relationship between clinical improvement and severity of disease (p -value = 0.04), the majority of excellent improvement cases (88.9%) had severe disease before the treatment.

Conclusion: AST was effective in the treatment of Chronic Urticaria with no side effects. The treatment was effective in both ASST (positive and negative) groups.

Keywords : Chronic Urticaria CU , Chronic Spontaneous Urticaria CSU, Chronic Autoimmune Urticaria CAU , Autologous Serum Skin Test ASST , Autologous Serum Therapy AST , Urticaria Total Severity Score UTSS.

*Professor, Depatment of Dermatology, Faculty of Medicine, Tishreen University, Lattakia, Syria.

**Associate Professor, Depatment of Dermatology, Faculty of Medicine, Tishreen University, Lattakia, Syria.

***Postgraduate Student, Department of Dermatology, Faculty of Medicine, Tishreen University, Lattakia, Syria.

فعالية العلاج بالمصل الذاتي عند مرضى الشرى المزمن

د. محمد عادل اسماعيل*

د. جمال خدام**

بشرى ونوس***

(تاريخ الإيداع 15 / 4 / 2022. قُبل للنشر في 18 / 5 / 2022)

□ ملخص □

هدف البحث : تقييم فعالية العلاج بحقن المصل الذاتي عند مرضى الشرى المزمن ، و مقارنة فعالية العلاج بين المرضى إيجابيين و سلبيين اختبار حقن المصل الذاتي ASST .

نوع الدراسة : دراسة مستقبلية (قبل ، بعد) .

مواد و طرائق البحث : شملت العينة 50 مريضاً ممن يعانون من الشرى المزمن . تم إجراء اختبار حقن المصل الذاتي ASST عند جميع المرضى ، و من ثم تم حقن المصل الذاتي عضلياً مرة أسبوعياً و لمدة 9 أسابيع متتالية ، أما تقييم العلاج فقد حُدد وفقاً لمقياس الشدة الكلية للشرى UTSS عند بدء العلاج (الأسبوع 0) ، وعند نهاية العلاج (الأسبوع 9) ، و بعد 3 أشهر من نهاية العلاج (الأسبوع 21) .

النتائج : من بين 50 مريضاً ، كان اختبار ASST إيجابياً عند 25 مريضاً (50%) و سلبياً عند 25 مريضاً (50%) . 18 مريضاً (36%) كان لديهم التحسن ممتازاً ، 7 مرضى (14%) التحسن جيد جداً ، 11 مريضاً (22%) التحسن جيداً ، و 14 مريضاً (28%) لا تحسن .

إنّ العلاج فعال عند المرضى إيجابيين و سلبيين اختبار ASST ، لكن لم نلاحظ وجود فرق ذي أهمية إحصائية في درجة التحسن بين المجموعتين .

كانت نسبة المرضى الذين أظهروا تحسناً ممتازاً في المجموعة إيجابية الاختبار (52%) أكبر منها في المجموعة سلبية الاختبار (20%) ، وبفرق هام إحصائياً $p\text{-value} = 0.02$.

وُجدت علاقة هامة إحصائية بين درجة التحسن السريري و شدة المرض $p\text{-value} = 0.04$ ، حيث أنّ أغلب حالات التحسن الممتاز (88.9%) كان لديهم المرض شديداً قبل العلاج .

الاستنتاج : إنّ العلاج بحقن المصل الذاتي فعال في علاج الشرى المزمن و بدون آثار جانبية . إنّ العلاج فعال عند المرضى إيجابيين و سلبيين اختبار ASST .

الكلمات المفتاحية: الشرى المزمن CU ، الشرى المزمن العفوي CSU ، الشرى المزمن المناعي الذاتي CAU ، اختبار حقن المصل الذاتي ASST ، العلاج بحقن المصل الذاتي AST ، مقياس الشدة الكلية للشرى UTSS .

* أستاذ - قسم الأمراض الجلدية والأمراض المنقولة بالجنس - كلية الطب البشري - جامعة تشرين - اللاذقية - سورية.

** أستاذ مساعد - قسم الأمراض الجلدية والأمراض المنقولة بالجنس - كلية الطب البشري - جامعة تشرين - اللاذقية - سورية.

*** طالبة دراسات عليا - قسم الأمراض الجلدية والأمراض المنقولة بالجنس - كلية الطب البشري - جامعة تشرين - اللاذقية - سورية.

مقدمة

الشرى المزمن هو مرض جلدي شائع يتّصف بظهور الانتبارات يومياً أو تقريباً يومياً ، ل 6 أسابيع أو أكثر . [1] يمكن أن يحدث في أي عمر لكنّه أكثر شيوعاً بين 40 - 20 سنة . [2] تُعتبر الأدوية ، المحرّضات الفيزيائية ، و الشدّة النفسية كعامل مسبّب في 10% إلى 20% من الحالات . [3] يُعتبر مؤخراً IL24 كمستضد ذاتي شائع ونوعي لتشكيل أضداد ال IgE عند مرضى الشرى المزمن العفوي CSU . [4] نجد عند حوالي 40 - 30% من مرضى الشرى المزمن CU أضداداً في الدّوران تحرّض اطلاق الهيستامين والوسائط الأخرى نتيجة الارتباط مع FcεRI (مستقبل ال IgE) أو مع أضداد IgE نفسها ، تُعرّف هذه المجموعة بمرضى الشرى المزمن المناعي الذاتي CAU . [5] تُعتبر الخلية البدينة هي الخلية الفعّالة الأساسية في الشرى . إنّ الارتباط التّصالي مع مستقبلين متجاورين أو أكثر FcεRI (مستقبل ال IgE) على غشاء الخلية البدينة يؤدي إلى سلسلة من الخطوات المعتمدة على الكالسيوم و الطّاقة مسبّبة اندماج الحبيبات المخزّنة مع الغشاء الخلوي و إخراج محتوياتها ، يُعرف ذلك بإزالة التحبّب . [6] إنّ اختبار حقن المصل الذاتي ASST هو طريقة ماسحة بسيطة لتحديد مرضى الشرى المزمن المناعي الذاتي . [7] استُخدم سابقاً الإستدعاء الذاتي (حقن الدّم الكامل الذاتي) Autohemotherapy : هي طريقة علاجية قديمة استُخدمت منذ عام 1913 لعلاج العديد من الأمراض كالشرى ، التهاب الجلد التّأتبي ، التهابات الأوعية ، التهاب المفاصل ، الأمراض المناعية [8] استُبدل حالياً بحقن المصل الذاتي لأسباب التالية :

- 1- تكون الأضداد موجودة في مصل المريض و ليس على المكونات الخلوية و بالتالي لهما نفس الفعّالية.
- 2- يزيد التزام المريض بالعلاج لأنّه أقلّ إيلاًماً و لا يسبّب كدمات .
- 3- عند استخدام الاستدعاء الذاتي يجب أن يحقن الدّم الكامل مباشرة بعد السّحب تجنّباً لتخثره . [9]

طرائق البحث ومواده

نوع الدّراسة و مدّتها :

دراسة قبل - بعد (Before & after study) ، أُجريت خلال فترة زمنية مدّتها سنة واحدة ترواحت بين شهري تمّوز للعامين 2020 و 2021 في قسم الأمراض الجلدية و الأمراض المنقولة بالجنس في مستشفى تشرين الجامعي .

عيّنة البحث:

شملت عيّنة البحث 50 مريضاً (18 ذكراً - 32 أنثى) من مراجعي العيادات الجلدية في مستشفى تشرين الجامعي ممّن يعانون من الشرى المزمن .

معايير الاشتمال :

- 1- المرضى فوق 18 عاماً ممّن يعانون من الشرى المزمن .
- 2- إنّ جميع المرضى معالجون سابقاً باستخدام مضادات الهيستامين دون فائدة .

معايير الاستبعاد:

- 1- الحوامل و المرضعات .
 - 2- الذين يعانون من تثبيط مناعي سواء كان دوائياً أو نتيجة مرض ما .
- أُجري اختبار ASST لجميع المرضى قبل بدء العلاج ، و تم حقن المصل الذاتي عضلياً مرة أسبوعياً ل 9 أسابيع. كما أُجري تقييم المرضى بناءً على مقياس الشدة الكلية للشرى Urticaria Total Severity Score (UTSS) قبل بدء العلاج (الأسبوع 0) و عند نهاية العلاج (الأسبوع 9) و بعد 3 أشهر من نهاية العلاج (الأسبوع 21). الشكل (1)

تصنيف شدة المرض حسب مقياس UTSS :

غائب : UTSS=0

خفيف: UTSS=1-6

متوسط: UTSS=7-12

شديد: UTSS=13-18

تم استخدام Chlorpheniramine عند الضرورة فقط أثناء فترة العلاج عند جميع المرضى لأن مدة تأثيره قصيرة بين 4 ل 6 ساعات .

سيتم تقييم درجة التحسن حسب مقدار النقص في مجموع درجات مقياس UTSS:

ممتاز : شفاء تام .

جيد جداً : عند الانتقال من شديد إلى خفيف الشدة .

جيد : من شديد إلى متوسط الشدة أو من متوسط الشدة إلى خفيف الشدة .

لاتحسن : لا يوجد تبدل ب UTSS Score .

المقياس	الدرجة	1	2	3
عدد الانتبارات	لا يوجد	$10 \geq$	11 - 50	$50 <$
حجم الانتبارات	لا يوجد	$1 >$ سم	1 - 3 سم	$3 <$ سم
شدة الحكّة	لا يوجد	خفيفة	متوسطة	شديدة
مدة الهجمة	لا يوجد	$1 >$ ساعة	1 - 12 ساعة	$12 <$ ساعة
تكرار الهجمات	لا يوجد	مرة أسبوعياً أو أقل	2 - 3 مرّات أسبوعياً	يومياً أو تقريباً يومياً
تكرار استعمال مضادات الهستامين	لا يوجد	مرة أسبوعياً أو أقل	2 - 3 مرّات أسبوعياً	يومياً أو تقريباً يومياً

الشكل (1) : مقياس الشدة الكلية للشرى .

اختبار حقن المصل الذاتي ASST : Autologous Serum Skin Test

يتم بحقن 0.1 مل من مصل المريض في الأدمة على الوجه الأمامي للذراع و على بعد 5 سم نحقن 0.1 مل من السيروم الفزيولوجي ثم ننتظر 30 دقيقة ، يُعتبر الاختبار إيجابياً إذا كان قطر الانتثار أكبر ب 1.5 مم منه مكان الحقن بالسيروم الفزيولوجي . [10]

شروط إجراء الاختبار :

- 1- إيقاف مضادات الهيستامين لمدة 3 - 2 أيام على الأقل (توقف مضادات الهيستامين طويلة الأمد لمدة 7 أيام) ، و إيقاف الدوكسيبين لمدة أسبوعين على الأقل .
- 2- إيقاف الستيروئيدات القشرية أو مثبطات المناعة لمدة 6 أسابيع إلى 3 أشهر .
- 3- يجب أن يكون لدى المريض شرى فعال عند إجراء الاختبار ، و مع الابتعاد عن الأماكن التي ظهرت فيها الانتبازات خلال ال 24 ساعة الماضية . [11]

العلاج بحقن المصل الذاتي AST : Autologous Serum Therapy

سيتم سحب 5 مل من دم المريض ، و يثقل بسرعة 3000 دورة/دقيقة ل 10 دقائق ثم يحقن 2 مل من المصل الذاتي عضلياً مرة أسبوعياً ل 9 أسابيع.

آلية العلاج : تعتبر الآلية الدقيقة للعلاج بحقن المصل الذاتي مجهولة حتى الآن ، لكن يفترض البعض بأنه قد يقوم بتحرير إنتاج أنماط مختلفة من الأضداد الذاتية و التي تبين أنها تثبط وظيفة الأضداد المحدثة للمرض وبالتالي تزيد التحمل المناعي . [6]

النتائج :

شملت دراستنا 50 مريضاً ، توزع المرضى فيها حسب الجنس إلى 18 ذكراً (36%) و 32 أنثى (64%) . تراوح عمر مرضى عينة البحث بين 18 و 67 سنة ، و بلغ وسطي العمر 31.5 سنة ، تراوحت أعمار 66% من مرضى الدراسة بين 18 إلى 37 سنة . تراوحت مدة المرض في عينة البحث بين 1.5 شهراً و 22 سنة و بلغ وسطي مدة الإصابة 1.5 سنة ، و كانت مدة المرض عند 54% من مرضى الدراسة أقل من سنتين . توزعت عينة المرضى حسب شدة المرض إلى خفيف ، متوسط الشدة ، و شديد بنسبة 4 % ، 18 % ، و 78% على التوالي . توزعت عينة المرضى بالتساوي حسب اختبار ASST ، 25 مريضاً (50%) كان الاختبار لديهم إيجابياً ، و 25 مريضاً (50%) لديهم الاختبار سلبياً . بلغ عدد المرضى الذين أظهروا تحسناً ممتازاً 18 مريضاً (36%) . أما عدد المرضى الذين أظهروا تحسناً ممتازاً من المجموعة إيجابية اختبار ASST فقد بلغ 13 مريضاً (52%) مقابل 5 مرضى (20%) من المجموعة سلبية الاختبار ، و بفرق هام إحصائياً (p-value =0.02) .

لوحظ أنَّ العلاج فعال مع وجود فروقات دالة إحصائية عند المرضى إيجابي اختبار ASST ($p\text{-value}=0.01$) و سلبي اختبار ASST ($p\text{-value}=0.05$) ، لكن لم نلاحظ وجود فرق ذي أهمية إحصائية بين المجموعتين ($p\text{-value}=0.07$) .

عند دراسة علاقة التحسن السريري مع العمر ، لم نلاحظ وجود فرق ذي أهمية إحصائية $p\text{-value} > 5\%$.
عند دراسة علاقة التحسن السريري مع مدة المرض ، لم نلاحظ وجود فرق ذي أهمية إحصائية $p\text{-value} > 5\%$.
عند دراسة العلاقة بين شدة المرض قبل العلاج و درجة التحسن تبين وجود علاقة هامة إحصائية ($p\text{-value}=0.04$) = تعكس العلاقة الإيجابية بين درجة التحسن و شدة المرض ، مع ملاحظة أنَّ أغلب حالات التحسن الممتاز 88.9% كان المرض لديهم شديداً قبل البدء بالعلاج .

الجدول (1) توزع عينة المرضى حسب كل مما يلي (الجنس ، العمر ، مدة المرض ، شدة المرض ، اختبار ASST)

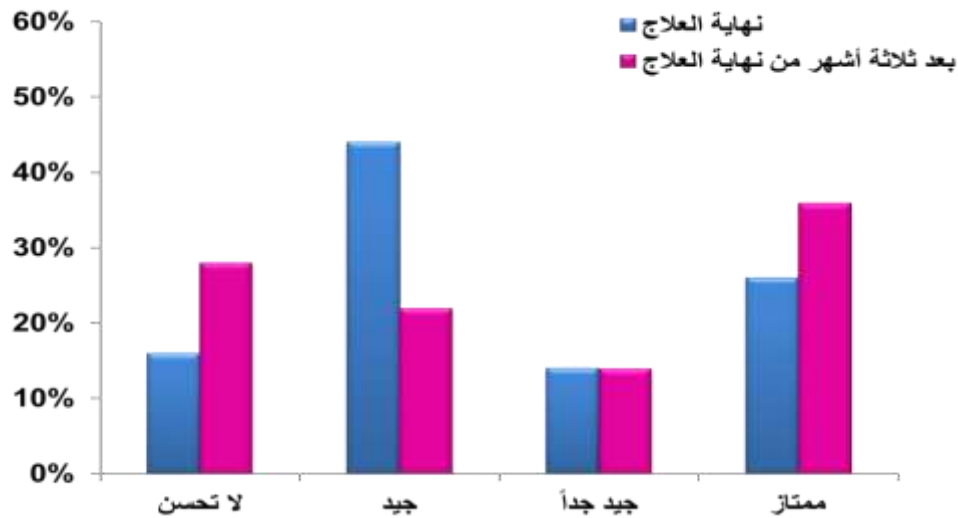
المتغيرات	النتيجة
الجنس	
ذكور	18 (36%)
إناث	32 (64%)
العمر	31.5 سنة (18 – 67)
مدة المرض	
> 2 سنة	27 (54%)
2-5 سنة	15 (30%)
< 5 سنة	8 (16%)
شدة المرض	
شديد	39 (78%)
متوسط	9 (18%)
خفيف	2 (4%)
اختبار ASST	
إيجابي	25 (50%)
سلبي	25 (50%)

نلاحظ من الجدول (1) : أنَّ الإناث شكّلت النسبة الأكبر من عينة البحث ، حيث بلغ عددهن 32 مريضة بنسبة 64% ، مقابل 36% من الذكور .

و نلاحظ أنَّ 38% من عينة البحث المدروسة كانت ضمن الفئة العمرية 18-27 سنة ، تلاها 28% بالفئة العمرية 28-37 سنة .

كما نلاحظ أنَّ 27 مريضاً (54%) من عينة البحث المدروسة كانت لديهم مدة الإصابة بالمرض أقل من سنتين ، و أنَّ 78% من عينة البحث المدروسة كان المرض لديهم شديداً قبل البدء بالعلاج .

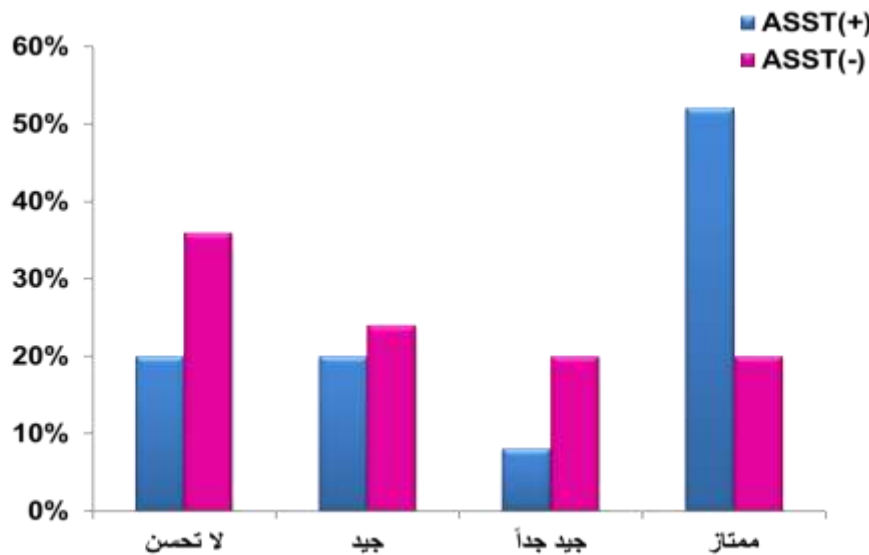
• توزع عينة المرضى حسب درجة التحسن



الشكل (2) : توزع عينة المرضى حسب درجة التحسن

نلاحظ من الشكل (2) ووفقاً لمقياس UTSS أنّ عند نهاية العلاج كانت درجة التحسن ممتازة عند 26% من المرضى وبوجود فروقات دالة إحصائية مع $p\text{-value}=0.04$ ، بينما ارتفعت نسبة حالات التحسن الممتاز إلى 36% بعد ثلاثة أشهر من نهاية العلاج مع وجود فروقات دالة إحصائية $p\text{-value}=0.03$.

• توزع عينة المرضى حسب درجة التحسن وتبعاً لاختبار ASST



الشكل (3) : توزع عينة المرضى حسب درجة التحسن وتبعاً لاختبار ASST

نلاحظ من الشكل (3) أنّ العلاج فعّال عند المرضى إيجابياً و سلبياً اختبار ASST مع وجود فروقات دالة إحصائية عند المرضى إيجابياً الاختبار $p\text{-value} = 0.01$ و سلبياً الاختبار $p\text{-value} = 0.05$ ، لكن لم نلاحظ وجود فرق

ذِي أهمية إحصائية بين المجموعتين $p\text{-value}=0.07$. لوحظ أنّ 52 % من الحالات الإيجابية الاختبار كان التحسن لديها ممتاز مقابل 20% في المجموعة السلبية الاختبار وبوجود فروقات دالة إحصائية مع $p\text{-value}=0.02$.

الجدول (2) علاقة التحسن السريري مع كل من (عمر المريض ، مدة المرض ، و شدة المرض)

المتغيرات	لاتحسن	جيد	جيد جداً	ممتاز	p-value
العمر					
18 – 27	7 (50%)	3 (27.2%)	4 (57.1%)	5 (27.8%)	0.7
28 – 37	4 (28.6%)	4 (36.4%)	2 (28.6%)	4 (22.2%)	
38 – 47	1 (7.1%)	2 (18.2%)	1 (14.3%)	6 (33.3%)	
48 – 57	2 (14.3%)	1 (9.1%)	0 (0%)	2 (11.1%)	
58 – 67	0 (0%)	1 (9.1%)	0 (0%)	1 (5.6%)	
مدة المرض					
> 2 سنة	9 (64.3%)	4 (36.4%)	4 (57.1%)	10 (55.6%)	0.5
2-5 سنة	4 (28.6%)	4 (36.4%)	3 (42.9%)	4 (22.2%)	
< 5 سنة	1 (7.1%)	3 (27.2%)	0 (0%)	4 (22.2%)	
شدة المرض					
خفيف	2 (14.3%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0.04
متوسط	5 (35.7%)	2 (18.2%)	0 (0%)	2 (11.1%)	
شديد	7 (50%)	9 (81.8%)	7 (100%)	16 (88.9%)	

حيث تمت دراسة العلاقة من خلال اختبار Fisher exact و تبين عدم وجود علاقة إحصائية ما بين درجة التحسن والفئات العمرية مع $p\text{-value}=0.7$.

كما تبين عدم وجود علاقة إحصائية ما بين درجة التحسن ومدة المرض مع $p\text{-value}=0.5$.

بينما تبين وجود علاقة إحصائية ما بين درجة التحسن وشدة المرض مع $p\text{-value}=0.04$ ، مع ملاحظة أنّ أغلب حالات التحسن الممتاز 88.9 % كان المرض لديهم شديداً قبل البدء بالعلاج.

المناقشة :

يسبب الشرى المزمن حكة مزعجة جداً ، كما أنّ له تأثيراً نفسياً عند أغلب المرضى . يمكن أن يكون العلاج بحقن المصل الذاتي طريقة علاجية جديدة تقلل من جرعات مضادات الهستامين و تساهم في تحسين نوعية حياة المرضى . استخدمت العديد من الطرق العلاجية في علاج الشرى المزمن دون وجود علاج وحيد شافٍ. لذلك يمكن أن يكون العلاج بحقن المصل الذاتي علاجاً طويلاً الأمد بأقل كلفة وآثار جانبية. وجدنا أنّ العلاج بحقن المصل الذاتي فعال عند مرضى الشرى المزمن إيجابي و سلبي اختبار ASST . لم تسجل دراستنا أي آثار جانبية .

و عند مقارنة نتائج دراستنا مع نتائج الدراسات العالمية وجدنا :

• أن دراستنا تختلف مع الدراسة المجراة في إيران من قبل Parekh و زملاؤه عام 2017 على 39 مريضاً يعانون من الشرى المزمن عولجوا بحقن المصل الذاتي عضلياً مرة أسبوعياً و ل 9 أسابيع متتالية و تم تقييم النتائج بعد 6 أسابيع من نهاية العلاج (الأسبوع 15) ، و قد سجلت دراستهم تحسناً ممتازاً لدى 5 مرضى بنسبة 13.8% ، و تحسناً ملحوظاً لدى 11 مريضاً بنسبة 28.2% ، قد يعود ذلك إلى قصر فترة المتابعة في دراسة Parekh و زملائه . لم يلحظ وجود فرق هام إحصائياً في درجة التحسن بين المرضى إيجابيين و سلبيين اختبار ASST ، و لم تسجل أي آثار جانبية و هذا يتوافق مع دراستنا. [12]

• أن دراستنا تختلف مع الدراسة المجراة في الهند من قبل Aruna و زملاؤه عام 2017 على 61 مريضاً يعانون من الشرى المزمن عولجوا بحقن المصل الذاتي عضلياً مرة أسبوعياً و ل 8 أسابيع متتالية و تم تقييم النتائج بعد 3 أشهر من نهاية العلاج (الأسبوع 21) ، و قد سجلت دراستهم تحسناً ممتازاً لدى 10 مرضى بنسبة 16.4% ، و تحسناً جيداً لدى 20 مريضاً بنسبة 32.8% . قد يفسر ذلك بأن عدد جلسات AST أقل في دراسة Aruna و زملائه. [13]

• أن دراستنا تختلف مع الدراسة المجراة في الهند من قبل Surendran KAK و زملاؤه عام 2019 على 30 مريضاً يعانون من الشرى المزمن عولجوا بحقن المصل الذاتي عضلياً مرة أسبوعياً و ل 9 أسابيع متتالية و تم تقييم النتائج بعد (4 - 3) أشهر من نهاية العلاج (الأسبوع 25 - 21) ، و قد سجلت دراستهم تحسناً جيداً لدى 8 مرضى ، و تحسناً جيداً لدى 13 مريضاً ، قد يفسر ذلك بأن حجم العينة أقل في دراسة Surendran و زملائه . لوحظ وجود فرق هام إحصائياً في درجة التحسن لدى المرضى إيجابيين و سلبيين اختبار ASST ، لكن كان التحسن أكبر قليلاً في المرضى إيجابيين الاختبار و هذا يتوافق مع دراستنا . [10]

• أن دراستنا تختلف مع الدراسة المجراة في الهند من قبل Kumaravel و زملاؤه عام 2017 على 44 مريضاً يعانون من الشرى المزمن عولجوا بحقن المصل الذاتي عضلياً مرة أسبوعياً و ل 9 أسابيع متتالية و تم تقييم النتائج بعد 3 أشهر من نهاية العلاج (الأسبوع 21) ، و قد سجلت دراستهم تحسناً ممتازاً لدى 7 مرضى ، قد يعود ذلك إلى زيادة عدد الحالات الشديدة في دراستنا. [14]

الخلاصة :

إن العلاج بحقن المصل الذاتي طريقة آمنة و فعالة تستحق التجريب خصوصاً في الحالات الشديدة .

Reference

1. Bajaj AK, Saraswat A, Upadhyay A, Damisetty R, Dhar S. Autologous serum therapy in chronic urticaria: Old wine in a new bottle. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2008;74:109–113.
2. Sharma AD. Use of patch testing for identifying allergen causing chronic urticaria. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2008;74:114–117.
3. Kam L. Hon, Alexander K.C. Leung, Wing G.G. Ng et al, Chronic Urticaria: An Overview of Treatment and Recent Patents. *Recent Patents on Inflammation & Allergy Drug Discovery* 2019, 13, 27-37.

4. Schmetzer O, Lakin E, Topal FA, Preusse P, Freier D, Church MK, et al. IL-24 is a common and specific autoantigen of IgE in patients with chronic spontaneous urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;142(3):876–82.
5. Goh CL, Tan KT. Chronic autoimmune urticaria: Where we stand? *Indian J Dermatol* 2009;54:269-74.
6. Rakesh Kumar Patel, Anil Kumar Gupta, Santosh Kumar Singh et al .EFFECTIVENESS OF AUTOLOGOUS SERUM THERAPY IN CHRONIC URTICARIA : A PROSPECTIVE OBSERVATIONAL STUDY IN THERAPY CARE HOSPITAL .*J.Evolution Med.Dent.Sci*.2016;5(17):822-827
7. Ghosh SK, Ghosh S. Autologous serum skin test. *Indian J Dermatol* 2009;54:86-7.
8. Kiran Vasant ,Nitin Nadkarni , Sharmila Patil et al , Subcutaneous Autologous Serum Therapy in Chronic Spontaneous Urticaria .*Indian J Dermatol* . 2017 sep-oct ;62(5):505-507.
9. S. Nageswaramma ,V.Lakshmi Sarojini, B.Bhavani Pujitha et al .Efficacy of Autologous Serum Therapy in Chronic Urticaria .*International Journal of Contemporary Medical Research* 2017 ;4(1):110-112
- 10.Surendran KAK ,Nanjundaswamy BL ,Sathish et al. Autologous serum therapy in chronic urticarial .*IP Indian Journal of Clinical and Experimental Dermatology* 2019;5(4):275-279
11. Surbhi Vohra, Nand Lal Sharma, Vikram K. Mahajan, Autologous serum skin test: Methodology, interpretation and clinical applications. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2009;75:545-8.
12. Niyati Parekh, Kailash Bhatia, Satguru Dayal, Rajesh Kataria, Hitesh Lokwani et al . Evaluation of the utility of autologous serum skin test and the efficacy of autologous serum therapy in chronic spontaneous urticaria . *Iran J Dermatol* 2017; 20: 43-49
13. Aruna Chintaginjala, Senthil Kumar A.L, Ramamurthy D.V.S.B, K. Sridevi, Swapna Kameti, Naga Swetha T. Efficacy of autologous serum therapy in patients with chronic autoimmune urticaria: A prospective, open label study conducted in a tertiary care centre, India. *Journal of Pakistan Association of Dermatologists*. 2017; 27(3): 238-242.
14. S Kumaravel , J Manjula , L Balamurugan et al .Chronic Autoimmune Urticaria and Efficacy of Autologous Serum Therapy .*International Journal of Scientific Study* |February2017|Vol 4|Issue11