

سماكة المشيمية عند مرضى التهاب العنبة في سياق داء بهجت

أحمد الحسن*

أروى العظمة**

الملخص

خلفية البحث وهدفه: تسعى هذه الدراسة إلى تقييم متوسط سماكة المشيمية المركزية عند مرضى التهاب العنبة في سياق داء بهجت ومقارنتها بالشواهد الأصحاء.

مواد البحث وطرائقه: تضمنت دراستنا 44 عيناً لـ 31 مريضاً مشخصاً بالتهاب عنبة فعال في سياق داء بهجت، و62 عيناً لـ 33 شاهداً من الأصحاء. قيست السماكة المشيمية المركزية تحت النقرة باستخدام التصوير المقطعي التوافقي البصري المعزز للعمق EDI-OCT لمجموعتي البحث.

النتائج: كان متوسط السماكة المشيمية المركزية تحت النقرة أكبر بشكل عام احصائياً في العيون المصابة بالتهاب العنبة الفعال بداء بهجت مقارنة بمجموعة الشاهد (91.718 ± 416.8 مقابل 47.055 ± 368.18 وكانت قيمة P تساوي 0.001 وهي أصغر من 0.05).

الاستنتاج: توضح هذه الدراسة أن داء بهجت قد يكون له مظاهر سريرية في المشيمية، وأن قياس سماكة المشيمية تحت النقرة باستخدام التصوير المقطعي التوافقي البصري المعزز للعمق EDI-OCT قد يكون مفيداً في تقييم الفعالية الالتهابية مستقبلاً.

الكلمات المفتاحية: داء بهجت، التهاب العنبة، التصوير المقطعي التوافقي البصري المعزز للعمق، المشيمية.

*دراسات عليا (ماجستير) في أمراض العين وجراحاتها قسم أمراض العين في مشفى المواساة الجامعي.

**أستاذ في قسم أمراض العين وجراحاتها - كلية الطب البشري - جامعة دمشق.

Choroidal Thickness in Behcet's Uveitis patients

Ahmad al-hasan*

Arwa Azmeh**

Abstract

Background & Aim: This study sought to evaluate mean central choroidal thickness (CCT) in patients with Behçet's disease (BD)-associated uveitis, and compare it with healthy controls.

Methods

Our prospective cross-sectional study included 44 eyes of 31 active Behçet's disease uveitis, and 62 eyes of 33 healthy controls. Central subfoveal choroidal thickness in the two study groups was measured by enhanced depth imaging-spectral domain optical coherence tomography (EDI-OCT).

Results: Eyes of patients with active ocular BD had significantly higher mean central subfoveal choroidal thickness than controls group (416.8 ± 91.718 versus 368.18 ± 47.055 $P= 0.001 < 0.05$)

Conclusion: This study demonstrates that BD may have clinical manifestations in the choroid, and the measurement of subfoveal choroidal thickness by EDI-OCT may be useful for evaluating the activity of uveitis in the future.

Key words: Behçet disease, Uveitis, Enhanced Depth Imaging Optical Coherence Tomography, choroid.

* Master degree of Ophthalmology, Ophthalmology Department Almouassat University Hospital

** Professor at Department of Ophthalmology – Faculty of Medicine – Damascus University

المقدمة:

داء بهجت هو التهاب أوعية مزمن ناكس ومجهول السبب. ويمكن أن يصيب كل أجهزة الجسم وأعضائها تقريباً، وذلك لقدرته على إصابة الشرايين والأوردة من جميع الأحجام، ما يجعله سبباً هاماً وجدياً للمراضة والوفيات في مناطق انتشاره (Nair & Moots, 2017).

تعد الإصابة بداء بهجت عالمية الانتشار، ولكن يوجد تواتر عالٍ على طول ما يسمى "طريق الحرير" حيث تأتي تركيا وإيران واليابان في مقدمة الدول من حيث معدلات الانتشار، بينما يكون الانتشار منخفضاً في أوروبا الشمالية وأمريكا الشمالية (Leonardo & McNeil, 2015; Nair & Moots, 2017; Paovic et al., 2013). ومع ذلك، فإن الأشخاص الذين تعود مورثاتهم للدول ذات نمط الانتشار الأعلى وهاجروا واستوطنوا في دول أخرى ذات معدل انتشار أقل، تتخفف عندهم نسبة الإصابة بداء بهجت، مما يشير إلى الدور الهام الذي قد تلعبه العوامل البيئية في حدوث الإصابة (Khairallah et al., 2012). ومن جانب آخر، سُجّل انتشار عالٍ لداء بهجت عند اللبنانيين والأتراك المقيمين في برلين مقارنة بالانتشار الأقل عند الألمانين، ما يشير إلى أن الأصل العرقي والعوامل الوراثية قد تكون أكثر أهمية من العوامل البيئية (Kaya, 2012).

إن متوسط عمر ظهور المرض يقع بين العقدين الثاني والرابع من العمر، وهناك ميلٌ لإصابة الذكور أكثر من الإناث في منطقة البحر الأبيض المتوسط خاصةً بين السكان العرب، بينما تغلبت إصابة النساء في بلدان الشرق الأقصى كاليابان والصين (Khairallah et al., 2012; Leonardo & McNeil, 2015; Paovic et al., 2013). قد تحمي الهرمونات الأنثوية من خطر الإصابة الوعائية، إذ وُجد أن الإصابة الوعائية أكثر شيوعاً بين الذكور،

وخاصةً الأوعية الدماغية وأوعية الأطراف السفلية، وسجّلت إحدى الدراسات تماثلاً في نسب الإصابة بين الذكور والإناث بعد انقطاع الطمث (Chen et al., 2019). يُعد داء بهجت واحداً من التهابات الأوعية التي تقسم إلى ثلاثة أنماط اعتماداً على حجم الأوعية المصابة: الأوعية الكبيرة (داء تاكاياسو Takayasu، التهاب الشرايين ذو الخلايا العرطلة) والأوعية متوسطة الحجم (التهاب الشرايين العقدي العديد polyarteritis nodosa، داء كاوازاكي Kawasaki) والأوعية الصغيرة (متلازمة غودباستر Goodpasture والداء الحبيبي لوانغر Wegener's granulomatosis) فيما يتميز داء بهجت بقدرته على إصابة الأوردة وكذلك الشرايين من كافة الأحجام (Ishibashi, 2018).

تبقى الأسباب الرئيسية لداء بهجت مجهولةً (Ishibashi, 2019; Ksiaz et al., 2018)، وتُتهم العديد من العوامل الجينية والبيئية بإطلاق شرارة الفعالية الالتهابية في هذا الداء، ويعتقد العديد من الباحثين أن عوامل بيئية أو خمجية مثل الفيروسات والجراثيم أو الملوثات قد تحرض رد فعل التهابي ذاتياً عند الأشخاص الذين لديهم استعداد وراثي (Leonardo & McNeil, 2015). وُجدت العديد من المورثات المرتبطة بداء بهجت، ومعظمها من المورثات التي ترمز لمستضدات الخلايا البيضاء البشرية من النمط (B) HLA-B (Ishibashi, 2018; Ksiaz et al., 2019; Leonardo & McNeil, 2015). ويعدّ HLA-B51 المستضد الأقوى ارتباطاً بداء بهجت، ووجد أنّ هذا المستضد يكون إيجابياً عند نحو 10% من السكان عموماً وعند 50-60% من مرضى داء بهجت وتتنخفض إيجابيته إلى حوالي 13% فقط عند المرضى البيض في الدول الغربية (Ishibashi, 2018; Khairallah et al., 2012).

معايير التشخيص Classification criteria

نظرًا لعدم وجود اختبارات أو فحوص مخبرية نوعية وخاصةً بداء بهجت، فإن تشخيصه يكون بالفحص والأعراض والعلامات السريرية (Ishibashi, 2018; Ksiaz et al., 2019; Nair & Moots, 2017). وقد وُضعت العديد من معايير التشخيص المختلفة لداء بهجت على مدى العقود التسعة الماضية، وفي عام 1990 شكل عددٌ من الباحثين مجموعة الدراسة الدولية الخاصة بداء بهجت International Study Group (ISG) for Behcet's Disease. وحددت هذه المجموعة عددًا من معايير التصنيف المصممة أساساً للدراسات البحثية، التي استخدمت سريريًا في الوقت نفسه كأساسٍ لتشخيص داء بهجت. وجرى فيما بعد مراجعة هذه المعايير من قبل فريقٍ بحثيٍّ من 27 دولةً لمواءمة هذه المعايير مع التغيرات الجغرافية والتوزيع العالمي للداء، وأُجريت عليها بعض التعديلات (الجدول 1)، إذ منحت المعايير الكبرى (القلاع الفموي، والقلاع التناسلي، والإصابة العينية) ثقلًا تشخيصيًا أكبر بإعطاء كل منها نقطتين، بينما أعطيت نقطةً واحدةً لباقي المظاهر، وتبعًا للتغيرات الجغرافية أعطي اختبار البثرة Pathergy test نقطةً واحدةً أيضًا (International Team for the Revision of the International Criteria for Behcet's Disease (ITR-ICBD), 2014).

الجدول (1): المعايير الدولية لتشخيص داء بهجت.

العلامات	النقاط
القلاع الفموي	نقطتان
القلاع التناسلي	نقطتان
الإصابة العينية	نقطتان
الإصابة الجلدية	نقطة واحدة
التظاهرات العصبية	نقطة واحدة
التظاهرات الوعائية	نقطة واحدة
إيجابية اختبار البثرة	نقطة واحدة
يُشخص داء بهجت عندما يكون مجموع النقاط أربعة أو أكثر	

المظاهر السريرية Clinical features

القلاع الفموي Oral Aphthosis

تمثل القرحات القلاعية الفموية أكثر تظاهرات داء بهجت شيوعاً (Khairallah et al., 2012) وتشاهد عند 97% من المرضى (Nair & Moots, 2017). تتميز هذه القلاعات الفموية بأنها ناكسةً (أكثر من ثلاث هجمات سنويًا) (Ishibashi, 2018) ومؤلمةً عادةً، وتستمر لأكثر من أسبوعين، وهي تشبه القلاع الشائع الناكس الحميد، ويصعب تمييزها من القلاعات الناجمة عن الأسباب الأخرى (Leonardo & McNeil, 2015). تتميز القلاعات الفموية بداء بهجت بتفاوت حجومها من صغيرة (أقل من 10 مم) إلى كبيرة (أكبر من 10 مم) إلى قرحات هرسية الشكل (دبوسية وحتى 1-3 مم) (Nair & Moots, 2017).

القلاعات التناسلية Genital Aphthosis

تتفاوت نسب حدوث القلاعات التناسلية عند مرضى داء بهجت في الدراسات السريرية بين 62 إلى 90%، ويمكن أن تتظاهر على أي جزءٍ من الأعضاء التناسلية الخارجية، ويشيع حدوثها على كيس الصفن عند المرضى الذكور وعلى الفرج عند المرضى الإناث، وتتراوح الأعراض من آفاتٍ شديدة الإيلام إلى آفاتٍ لاعرضية والتي قد تشفى تاركَةً تندبًا موضعيًا، وتكون قليلة النكس عادةً (Khairallah et al., 2012; Nair & Moots, 2017).

الآفات الجلدية Skin Lesions

يمثل التهاب الأجرية الشعرية الكاذب Pseudofolliculitis، والاندفاعات البثرية الحطاطية papulopustular eruption، والحمامى العقدة erythema nodosum أكثر التظاهرات الجلدية شيوعاً لداء بهجت (Ishibashi, 2018; Khairallah et al., 2012; Nair & Moots, 2017).

Gastrointestinal أفات السبيل المعدي المعوي Lesions:

تتضمن هذه الآفات التهاب القولون والتهاب اللغائفي والألم البطني والنزف الهضمي وتشكل القرحة القلاعية على طول السبيل المعدي المعوي (Khairallah et al., 2012; Leonardo & McNeil, 2015).

الإصابة القلبية Cardiac Involvement:

يمكن لداء بهجت أن يسبب كل أشكال الإصابات القلبية تقريباً: الذبحة الصدرية والاحتشاء القلبي وقصور القلب والتهاب الشغاف والانسداد الصمامي ولكن بنسب حدوث متدنية نسبياً 4% (Khairallah et al., 2012; Leonardo & McNeil, 2015).

التظاهرات الأخرى لداء بهجت:

قد يتظاهر داء بهجت بإصابات رئوية كالكتافات الرئوية والنزف والتهاب الأوعية الرئوية وانصباب الجنب وارتفاع الضغط الرئوي والتهاب المنصف التليفي. وتتضمن التظاهرات الكلوية التهاب الكبد والكلية والتهاب الكلية الخلالي وأم دم الشريان الكلوي والداء النشواني (Nair & Moots, 2017). ويتظاهر التهاب البربخ (أحد التظاهرات الهامة لداء بهجت) بتورم مؤلم أو غير عرضي وبمعدل نكسٍ منخفضٍ، وتتراوح نسبة حدوثه بين 4.6-31% (Khairallah et al., 2012).

Ocular التظاهرات العينية

manifestations

تصاب العين بشكل متواتر بداء بهجت، ويعد التهاب العنبية واحداً من التظاهرات الكبرى لهذا الداء، وتتضمن الإصابات العينية الأخرى الأقل تواتراً في سياق داء بهجت التهاب فوق الصلبة والتهاب الصلبة وقرحات الملتحمة والداء الالتهابي الحجاجي والتهاب العصب البصري المعزول

ويعد فرط الحساسية الجلدية شائع الحدوث وهو المسؤول عن ظاهرة البثرة (Khairallah et al., 2012).

التظاهرات المفصليّة Joint Manifestations:

قد يتظاهر داء بهجت بألم مفصلي مع أو بدون تورم أو احمرار أو انصباب مفصلي، وتتراوح نسبة حدوثه من 33 إلى 93% من الحالات. ويعاني معظم المرضى من التهاب مفاصلٍ قليل العدد، غير تآكلي وغير مشوّه (Leonardo & McNeil, 2015).

الإصابة العصبية Neurological Involvement:

تعد الإصابة العصبية واحدة من الاختلاطات الخطيرة لداء بهجت، والتي قد تحدث عند ما يقارب 10% من المرضى، مسببة آفات بارنشيكية أو غير بارنشيكية. تتظاهر الآفات البارنشيكية بعلامات هرمية أو شلولٍ نصفية أو تغيرات سلوكية أو خللٍ بالمعصرات، بينما تتضمن الآفات غير البارنشيكية خنّارات الجيوب الوريدية الدماغية وارتفاع التوتر داخل القحف والتهاب السحايا الدماغية (Khairallah et al., 2012; Nair & Moots, 2017).

الإصابة الوعائية Vascular Involvement:

يتميز داء بهجت بالقدرة على إصابة كل من الشرايين والأوردة، وتتضمن التظاهرات الشريانية في سياق هذا الداء الخنّارات وتشكل أمهات الدم وبشكلٍ أساسي أمهات دم الشريان الرئوي. وتتمثل الآفات الوريدية بالتهاب الأوردة phlebitis (5.3-37% من المرضى) وخنّار الوريد العميق DVT (5-22%) وخنّار الأوردة الكبيرة (1-12.5%) بما فيها الوريد الأجوف العلوي والسفلي، والمساريقي، والبابي، والكبدية، والحرقفي والوريد تحت الترقوة (Ishibashi, 2018). وتشكل أوردة الدماغ وأوردة الطرف السفلي الأمكنة الأكثر شيوعاً للإصابة في داء بهجت والتي تتظاهر عند جميع الفئات العمرية للمرضى (Chen et al., 2019).

نسبيًا، إذ يعاني الذكور من مرضيةٍ بصريةٍ أعلى بسبب ارتفاع معدل الإصابة بالتهاب الزجاجي vitritis والتهاب الأوعية الشبكية retinal vasculitis والنزوف الشبكية retinal hemorrhages عندهم مقارنةً بالجنس الآخر، فيما تأخذ الإصابة شكل التهاب عنبةٍ أماميٍّ معزولٍ بشكلٍ أكثر تواترًا عند الإناث (Sahli & Gurbuz-Koz, 2017).

إصابة القسم الأمامي:

يترافق التهاب العنبة الأمامي في معظم الأحيان مع حديثةٍ التهابيةٍ في القسم الخلفي، ومن غير الشائع مصادفته معزولًا (5-40%) من الحالات، ويتّصف بأنه التهابٌ غير حبيبيوميٍّ أحاديٍّ أو ثنائيٍّ الجانب. ويعبّر المظهر الكلاسيكي للغمير القيحي hypopyon في البيت الأمامي عن الالتهاب الشديد ويصادف في 12-30% من حالات داء بهجت العيني، وقد يكون هذا الغمير القيحي إمّا حارًا (عينٌ حمراء) أو باردًا (عينٌ بيضاء) ويتميّز بكونه متحركًا بتغيير وضعية الرأس، وتكون كميته في بعض الحالات قليلةً جدًا ولا يُكتشف إلا بتظير زاوية البيت الأمامي (Khairallah et al., 2012). ويصاحب وجود الغمير القيحي في معظم الحالات حديثةً التهابيةً في القسم الخلفي لكرة العين، وتساعد الصفات والمميزات السابقة في تفريقه عن الغمير القيحي المرافق لالتهابات العنبة المصاحبة للمستضدّ HLA-B27، الذي يتميّز بكونه لزجًا قليل الحركة ومتوافقًا بالتهابٍ معزولٍ في البيت الأمامي (Tugal-Tutkun, 2009). يتراجع التهاب العنبة الأمامي عمومًا في مدةٍ أسبوعين إلى ثلاثة أسابيع، ولكنه يتميّز بالنكس المتكرّر الذي يحدث بشكلٍ مفاجئٍ (Sahli & Gurbuz-Koz, 2017).

إصابة القسم الخلفي:

تعدّ إصابة القسم الخلفي في التهاب العنبة المرافق لداء بهجت المكوّن الأكثر جديةً وتواردًا، وهو المسبّب الرئيسي

وشلّول الأعصاب القحفية المحرّكة لكرة العين. يحدث التهاب العنبة عند 60-80% من مرضى الداء، وبمعدلٍ وسطيٍّ بعد أربع سنواتٍ من بدء التظاهرات الجهازية، والتي تتجلّى عادةً بالقلاع الفموي الناكس. ومع ذلك قد تكون الإصابة العينية وخاصةً التهاب العنبة هي المظهر البدئي والمعزول للداء ولعدة سنواتٍ قبل بدء التظاهرات الجهازية الأخرى (عند 10 إلى 20%) (Ksaa et al., 2019; Sahli & Gurbuz-Koz, 2017).

يعدّ داء بهجت واحدًا من الأسباب الشائعة لالتهاب العنبة، وخاصةً في البلدان الواقعة على طريق الحرير، إذ يحتلّ المرتبة الأولى في أسباب التهابات العنبة في تركيا بنسبة 32.2%، والمرتبة الثالثة لالتهابات العنبة غير الخمجية في اليابان مسبوقًا بالساركويد وداء فوغت كوياناكي هارادا (Sahli & Gurbuz-Koz, 2017).

تتظاهر الإصابة العينية بشكلٍ ثنائيٍّ الجانب في مرضى التهاب العنبة المحدث بداء بهجت (63-100%)، وبشكلٍ عامٍ تجنح السورة الأولى للالتهاب لأن تكون أماميةً ووحيدة الجانب، بينما تميل الهجمات اللاحقة لتشمل الجسم الزجاجي والقسم الخلفي لكرة العين وتصبح ثنائية الجانب، ومع ذلك فقد ذكرت بعض التقارير السريرية بأنّ قسمًا هامًا من المرضى قد تظاهروا بإصابةٍ وحيدة الجانب ولمدةٍ تجاوزت خمس سنواتٍ من المتابعة (Khairallah et al., 2012).

يتميّز المسير المرضي ببدايةٍ مفاجئةٍ لسوراتٍ ناكسةٍ من التهاب عنبةٍ شاملٍ حادٍّ وغير حبيبيوميٍّ، وتترافق عادةً بالتهاب الأوعية الشبكية، يتبعها هجوعٌ عفويٌّ للعلامات الالتهابية الحادة التي تكون مسؤولةً عن الضرر النسيجي غير العكوس في العين عادةً (Ksaa et al., 2019). ويؤدي التهاب العنبة في داء بهجت سيرًا سريريًا أشدّ وطأةً عند المرضى الذكور، وخاصةً عند تظاهرة بأعمارٍ صغيرةٍ

sheathing المنتشر بعد تراجع الفعالية الالتهابية. وقد يسبب التخزب الشديد للحاجز الدموي الشبكي صورة سريريةً مماثلةً لالتهاب الأوعية الشبيه بالأغصان المتجمدة frosted-branch angiitis، مترافقاً بنزوفٍ واسعةٍ مسايرةٍ للشبكة الوعائية الملتهبة. ويحدث انسداد الأوردة الشبكية في أيّ موقعٍ في قعر العين بدءاً من الوريد الشبكي المركزي وحتى الفروع الوريدية الصغيرة، وتشاهد الأوعية الشبكية بعد شفاء النزوف الشبكية بانتظير قعر العين، وقد يبدي تصوير قعر العين الظليل بالفلوريسين مساحاتٍ واسعةً من انعدام التروية الشعرية. قد يتطور التتمّي الوعائي الحديث على القرص البصري NVD أو على الشبكية NVE نتيجةً للإقفار الشبكي، ويبدو أن حدوث التتمّي الوعائي على القرص البصري أكثر شيوعاً كنتيجةً للالتهاب داخل العين غير المسيطر (Tugal-Tutkun, 2009).

يمثل التهاب الشبكية retinitis المظهر الثاني الأكثر شيوعاً لإصابة القسم الخلفي، ويبدو بشكل ارتشاحاتٍ ناعمةٍ بيضاء اللون تصيب الطبقات السطحية للشبكية عادةً، وتختلف من حيث الحجم والعدد والموقع، وتراجع عفويًا في مدة بضعة أيامٍ إلى أسابيع دون أن تترك تندباً مكانها، وقد تترافق هذه الارتشاحات بالنزوف في بعض الحالات (Sahli & Gurbuz-Koz, 2017).

تعد وذمة اللوحة العلامة السريرية الأهم التي تؤثر مباشرة في الوظيفة البصرية، وقد تصادف حتى في الأوقات التي يبدو فيها الداء هادئاً سريريًا (Ozyazgan et al., 2015). ويشير تعييم حواف القرص البصري إلى إصابة العصب البصري، وقد تتظاهر هذه الإصابة إما معزولةً كالتهاب حليلة العصب البصري Papillitis أو قد تكون مظهرًا سريريًا لختار الجيب السهمي sagittal sinus thrombosis في سياق الإصابة العصبية في داء بهجت. وتؤدي هجمات

للعى في هذا الداء. يشيع حدوث التهاب الزجاجي vitritis بشكلٍ متغاير الشدة، ويصادف في 85% من الحالات، ويعدّ من العلامات الهامة الواجب البحث عنها في أيّ التهاب عنبةٍ أمامي، وخاصةً عند التفريق بين الالتهاب المرافق لبهجت والالتهاب المرافق للمستند HLA-B27. يتميّز التهاب الزجاجي نموذجياً بكونه منتشرًا، مع ارتشاحٍ خلويٍّ وبروتينيٍّ عبر كامل الجسم الزجاجي، وقد تظهر الترسبات الزجاجية على سطح الشبكية السفلية بعد عدة أيامٍ من بدء الهجمة الالتهابية (Ksiaz et al., 2019)، وقد تشاهد ارتشاحاتٍ زجاجيةً أمام حليلة العصب البصري مرافقةً لالتهاب العنبة والتهاب الحليلة، وقد تكون هذه العلامة مميزةً لداء بهجت، دون غيره من الالتهابات (Grotting et al., 2017). وفي أثناء التراجع التدريجي للالتهاب الزجاجي، قد تظهر ترسباتٍ لؤلؤية الشكل على سطح الشبكية المحيطية السفلية. وتشاهد هذه الترسبات عند حوالي 30% من المرضى وتميل للتجمّع على حافة قاعدة الزجاجي أخذةً شكل الخيوط، ولكن قد تشاهد في بعض الحالات بشكلٍ مبعثرٍ على سطح الشبكية السفلية بشكلٍ خاصٍ (Khairallah et al., 2012).

يعدّ التهاب الأوعية الشبكية retinal vasculitis واحدًا من أهمّ العلامات وأكثر شيوعاً في التهاب العنبة المرافق لداء بهجت، ويصادف عند 81-95% من حالات التهاب القسم الخلفي، ويصيب الأوردة الشبكية بشكلٍ أساسي (التهاب حول الوريد) (Paovic et al., 2013). يتجلى هذا المظهر بالتهابٍ أوعيةٍ شبكيةٍ منخرٍ انسداديّ، ويحدث بشكلٍ هجماتٍ ناكسةٍ تستمرّ لأسابيع، وتعقب فترات الفعالية الالتهابية فتراتٍ من الهدوء النسبي عادةً (Sahli & Gurbuz-Koz, 2017). وقد تصعب مشاهدة التعمد الوريدي Sheathing عند بدء الهجمات الحادة ولكنه يصبح مرئيًا بوضوحٍ عند ظهور التعمد الدبقي gliotic

ويكون الإنذار السريري أفضل عند المرضى الذين يتلقون علاجاً مبكراً ويبدون مطاوعةً جيدةً للعلاج، ومع ذلك فإنَّ خطورة تدنّي القدرة البصرية الشديدة تبقى عاليةً حتّى في الأماكن التي تملك سوياً عاليةً من المتابعة والعلاج (Khairallah et al., 2012).

التشخيص:

يعتمد تشخيص داء بهجت العيني على أساس الفحص السريريّ المباشر بالمصباح الشقيّ وتنظير قعر العين، وتشكّل الفحوص المتممة كالتصوير الوعائي الظليل والتصوير البصري المقطعي التوافقي OCT أداةً مساعدةً هامةً في الحصول على معلوماتٍ إضافيةٍ عن طبيعة بني القسم الخلفي لكرة العين ووظيفتها (Deuter et al., 2008). تصوير أوعية الشبكية الظليل باستخدام الفلوريسين والإندوسيانين الأخضر.

يُعدُّ تصوير الشبكية الوعائي باستخدام الفلوريسين المعيار الذهبي في مراقبة الالتهاب داخل العين، والذي يتظاهر بالتسريب المستمر من الأوعية الشبكية، كما يفيد أيضاً في إظهار الإقفار الوعائي الشبكي ومدى انتشاره (Tugal-Tutkun, 2009). ويبيد التصوير الوعائي باستخدام الإندوسيانين عند المرضى الذين لديهم التهاب عنبةٍ فعّالٍ مرافقٍ لداء بهجت امتلاءً غير منتظمٍ للشعيرات المشيمية وخللاً في الامتلاء المشيمي وتسريباً من الأوعية المشيمية، وهذا ما يقترح إصابةً مشيميةً مرافقةً في داء بهجت (Chung et al., 2018).

التصوير المقطعي التوافقي البصري OCT:

يستخدم التصوير المقطعي التوافقي البصري لكشف ومتابعة وذمة اللطخة في داء بهجت، ويعطي معلوماتٍ دقيقةً عن منطقة الوصل بين الأقسام الداخلية والخارجية للمستقبلات الضوئية IS/OS وللخطّ المعيّر عن قمم الأقسام الخارجية للمخاريط COST line، إذ ترتبط سلامة هذه البنى

التهاب الأوعية الانسدادي المتلاحقة إلى تضيق الأوردة والشرايين، وظهور التغمّات الوعائية خاصةً حول الأوردة، ويتتابع الهجمات الالتهابية تبدأ التغيّرات الصباغية في الشبكية بالظهور وتميل التصبغات للتجمّع في منطقة اللطخة (Ozyazgan et al., 2015).

تشمل الاختلاطات الأكثر شيوعاً لالتهاب العنبة المرافق لداء بهجت تشكّل السادّ والالتصاقات الخلفية ووذمة اللطخة وضمور القرص البصري والزررق، وتتضمّن الاختلاطات الأقل شيوعاً، التميّ الوعائي الحديث في الشبكية والشقوق الشبكية وانفصال الشبكية وثقب اللطخة وانخفاض ضغط المقلة hypotony وضمورها phthisis bulbi. ويعدّ اعتلال اللطخة وضمور القرص البصري السببين الأكثر شيوعاً لتدنّي القدرة البصرية الدائم عند مرضى داء بهجت. وتتميّز الصورة السريرية للمرحلة النهائية للداء بضمور القرص البصري وتشكّل الأوعية الشبكية ghost vessels وضمور الشبكية الواسع والتدبّق gliosis وتتدبّب اللطخة، ويبدو الزجاجي رافقاً بشكلٍ ملحوظٍ في هذه المرحلة دون ارتكاسٍ (Tugal-Tutkun, 2009).

السير السريري والإنذار:

يختلف السير السريري لالتهاب العنبة المرافق لداء بهجت تبعاً للعمر والجنس، مبدئياً سيراً أكثر عدوانيةً عند المرضى الشباب وخاصةً الذكور، ما يجعل الإنذار البصري أسوأ عندهم من الإناث عادةً (Tugal-Tutkun, 2009). ويبيد الالتهاب داخل المقلة سيراً سريرياً مترقياً مع هجماتٍ ناكسةٍ، وتتطوي كل هجمة منها على خطورةٍ أكبر للخسارة البصرية، ولذلك ينبغي متابعة مرضى التهاب العنبة المرافق لداء بهجت بشكلٍ دوريٍّ ومنتظمٍ لفتراتٍ طويلةٍ (Ozyazgan et al., 2015)، ذلك أنّ السيطرة على الفعالية الالتهابية تلعب دوراً حاسماً في تجنّب التدني المترقي للقدرة البصرية عند هؤلاء المرضى (Kaçmaz et al., 2008).

الأهداف الرئيسية لتدبير مرضى التهاب العنبة المرافق لداء بهجت هي السيطرة السريعة على الالتهاب داخل العين، والوقاية من النوبات المتكررة، وتحقيق هجوع تام مع الحفاظ على الرؤية (Mesquida et al., 2014).

الستيروئيدات القشرية Corticosteroids: تُستخدم الستيروئيدات القشرية بشكل عام لعلاج نوبات الالتهاب الحادة. وتُعطى عن طريق الفم بجرعات عالية (بريدنيزون، 1 ملغ / كغ / يوم) أو حتى بالطريق الوريدي (ميثيل بريدنيزولون، 500-1000 ملغ / يوم لمدة ثلاثة أيام متتالية) لعلاج الهجمة الالتهابية المهددة للبصر، متبوعةً بتخفيض تدريجي للجرعة بمعدل 5-10 ملغ/الأسبوع. وعلى كل حال، فإن هذا التدبير غير مناسب لعلاج وحيد ولفترات طويلة لأن الجرعات الضرورية للحفاظ على الهجوع العيني ستكون عالية جداً، مما يؤدي إلى آثار جانبية غير مرغوبة، وبناءً عليه، يوصى بإضافة عوامل مثبطة للمناعة للعلاج طويل الأمد (Deuter et al., 2008; Mesquida et al., 2014).

العلاجات المثبطة للمناعة immunosuppressive therapies:

لا يزال السيكلوسبورين Cyclosporine A واحداً من أكثر الأدوية المثبطة للمناعة شيوعاً في علاج داء بهجت العيني، ويستخدم بجرعة تتراوح من 3 إلى 5 ملغ / كغ/يوم، مع جرعة منخفضة مشاركة من الستيروئيدات القشرية، وقد ثبت أنه سريع التأثير وفعال في علاج هجمات التهاب العنبة الحادة، وفي تقليل معدلات النكس (Deuter et al., 2008). يعمل التاكروليموس Tacrolimus (FK506) بواسطة آلية مماثلة للسيكلوسبورين وقد استخدم أيضاً بنجاح في علاج التهاب العنبة المعند في داء بهجت (Mesquida et al., 2014).

التشريحية بشكل مباشر مع الوظيفة البصرية ومع إنذار الرؤية عند مرضى بهجت عادةً (Sahli & Gurbuz-Koz, 2017).

تبدو الارتشاحات الشبكية العابرة retinal infiltrates والتي تشاهد عادةً في هجمات الالتهاب، على شكل تسمك شبكي موضع وزيادة في العكسية البصرية، مع تغيم في طبقات الشبكية وخاصةً الطبقات الداخلية، ويبدو أن هذه الارتشاحات تتراجع سريعاً دون تندب شبكي مشيمي لاحق. ومع ذلك يلاحظ مكانها ضموراً في الطبقات الشبكية الداخلية في مقاطع التصوير البصري المقطعي التوافقي OCT (Onal et al., 2014). وقد ساعدت تقنيات التصوير الحديثة كالتصوير البصري المقطعي البصري المعزز للعمق EDI-OCT في تطوير القدرة على إظهار النسيج المشيمي، سامحةً بذلك استقصاء الإصابة المشيمية المرافقة في العديد من الأمراض. واستخدمت العديد من الدراسات تقنية EDI-OCT لقياس السماكة المشيمية عند مرضى التهاب العنبة في داء بهجت، ووجدت بعضها زيادةً في السماكة مرتبطةً بالالتهاب الفعال داخل العين، في حين وجد بعضها الآخر نقصاً في السماكة المشيمية. وذكرت بعض الدراسات أيضاً أن السماكة المشيمية قد تكون مؤشراً هاماً للالتهاب تحت السري، وقد تعكس شدة الالتهاب الجهازي (Chung et al., 2018; Kim et al., 2013).

تدبير داء بهجت العيني:

طالما عُدَّ إنذار الإصابة العينية في داء بهجت سيئاً جداً، وخاصةً عند شمولها القسم الخلفي للمقلة، إذ تمثل واحدةً من أخطر مظاهر هذا الداء، وأكثرها إثارة للقلق عند المرضى. وقد أشار مامو Mamo منذ ما يقارب خمسين عاماً إلى أن الرؤية ستُفقد دون علاج (وهذا يعني انعدام حسّ الضياء) بمتوسط 3.4 سنوات بعد ظهور الأعراض العينية لداء بهجت (Deuter et al., 2008). لذلك فإن

مثبطات عامل النخر الورمي ألفا TNF-a-antagonists: أشارت العديد من الدراسات المفتوحة وسلسلة الحالات التداخلية إلى فعالية الإنفليكسيماب Infliximab عند المرضى الذين يعانون من داء بهجت الشديد داخل العين، والمقاوم للعلاج التقليدي المثبط للمناعة (Keino et al., 2011; P. Sfikakis et al., 2001; P. P. Sfikakis et al., 2004; Tabbara & Al-Hemidan, 2008; Tanaka et al., 2010).

بالمقارنة مع الستيروئيدات القشرية، ممثلة باستخدام جرعة عالية من ميثيل بريدنيزولون عن طريق الوريد (1 غ / يوم لمدة 3 أيام)، أو حقن التريامسينولون أسيتونيد (4 ملغ) داخل الجسم الزجاجي في بداية الهجمة الالتهابية، كان الإنفليكسيماب فعالاً بالقدر نفسه في تحسين حدة البصر، ولكن مع مضاعفات أقل مثل الساد أو الزرق وفعالية علاجية أسرع. ويعطى الإنفليكسيماب عن طريق الوريد بجرعة 3-5 مغ/كغ في الأسابيع 0 و 2 و 6 ثم جرعة كل 4-8 أسابيع (Markomichelakis et al., 2011).

أظهرت دراسات متعددة فعالية الأداليموماب Adalimumab في السيطرة على الفعالية الالتهابية داخل العين في سياق داء بهجت، ويعطى حقناً تحت الجلد بجرعة 40 مع كل أسبوعين (Bawazeer & Raffa, 2010; Benitah et al., 2011; Calvo-Rio et al., 2014; Interlandi et al., 2014; Mushtaq et al., 2007; Robinson et al., 2010).

وتدرس العديد من العوامل البيولوجية الأخرى غير الأدوية المضادة لعامل النخر الورمي ألفا anti-TNFα مثل (Rituximab و Daclizumab و Secukinumab و Alemtuzumab و Tocilizumab) وقد أبدت نتائج واعدة في علاج التهاب العنبة المرافق لداء بهجت (Sota et al., 2018).

ويعدُّ الأزاثيوبرين Azathioprine أحد الأدوية المثبطة للمناعة القليلة التي خضعت لدراسة سريرية مضبوطة في علاج داء بهجت العيني. وثبت أنه بجرعة 2.5 ملغ / كغ/ يوم يسيطر بشكلٍ فعالٍ على الالتهاب داخل العين، ويحافظ على حدة البصر، ويظهر قدرةً على حماية المقلة من ظهور أو تطور الحالة الالتهابية. واليوم قد أثبت الأزاثيوبرين نفسه بديلاً مناسباً للسيكلوسبورين وفعالاً موازياً على المظاهر العينية والجهازية الأخرى لداء بهجت، مع آثار جانبية أقل إلى حدٍ كبيرٍ (Deuter et al., 2008). يمثل الميتوتركسات MTX بجرعة 7.5 - 15 ملغ أسبوعياً خياراً علاجياً جيداً، وقد أثبتت فعاليته في تحسين القدرة البصرية لدى مرضى داء بهجت (Davatchi et al., 2013).

واليوم، نظراً لوجود العديد من العلاجات الحديثة المثبطة للمناعة المتاحة، يبدو أن الأدوية القديمة مثل السيكلوفوسفاميد cyclophosphamide أو الكلورامبوسيل chlorambucil تستخدم بشكلٍ أقلٍ تواتراً لعلاج الأمراض العينية، وعلى كلِّ حالٍ، فإنها لا تزال تستخدم في بعض البلدان لعلاج المظاهر المهددة للحياة في داء بهجت مثل إصابة الجهاز العصبي المركزي وأمّهات الدم الشريانية (Mesquida et al., 2014).

العلاجات البيولوجية Biologicals

الإنترفيرون ألفا Interferon-alpha:

وصفت العديد من التقارير فوائد الإنترفيرون ألفا IFN-α في علاج التهاب العنبة المرتبط بداء بهجت. وقد أظهرت العديد من الدراسات أن جزءاً هاماً من المرضى يتمتعون بهدوءٍ دائمٍ للداء الالتهابي العيني حتى بعد التوقف عن العلاج، ولكن الآثار الجانبية تظهر لدى الغالبية العظمى من المرضى، وبعضها يمكن أن يكون خطيراً ومهدداً (Mesquida et al., 2014).

مواد البحث وطرائقه:

أجريت هذه الدراسة المقطعية التقدمية prospective cross-sectional study في قسم أمراض العين وجراحتها في مشفى المواساة، بين 1 كانون الثاني 2020 و 31 كانون الأول 2020، وشملت 44 عيناً لـ 31 مريضاً مشخصاً بداء بهجت، حوّلوا إلى عيادة العنبة التخصصية لإصابتهم بهجمة فعالة من التهاب العنبة الشامل للقسم الخلفي للعين.

تضمنت معايير الدخول في البحث: كل مرضى داء بهجت المثبت إصابتهم بهجمة فعالة من التهاب العنبة، مع اشتغالها على القسم الخلفي متمثلةً بالارتكاس الزجاجي الخلفي أو التعمد الوعائي أو الالتهاب الشبكي أو الانسداد الوعائي أو النزوف الشبكية أو وذمة اللطخة. بينما اشتملت معايير الاستبعاد على وجود كثافات في الأوساط الكاسرة تمنع تقييم قعر العين، ووجود إصابات أخرى كالسكري وارتفاع الضغط الجهازى وأمراض المناعة الذاتية الأخرى، ووجود قصة جراحة عينية سابقة أو حقن سابق داخل أو حول المقلة، والمرضى الذين تقل أعمارهم عن 18 عاماً أو تزيد عن 55 عاماً.

واستخدمت مجموعة من الأشخاص الأصحاء غير المصابين بأي داء أو شكاوى عينية (62 عيناً لـ 33 شخصاً) من نفس الفئات العمرية للمرضى المشمولين بالدراسة كمجموعة شاهد لمقارنة سماكة المشيمية المركزية لكلا المجموعتين.

التقييم العيني:

أجري فحص عيني شامل لجميع المرضى، وحددت القدرة البصرية المصححة باستخدام لوحات سنيلين Snellen charts، وكان تقييم البيت الأمامي لجميع المرضى باستخدام جهاز المصباح الشقي (-Topcon slit lamp SL-D7, Japan)، ثم أجري تنظير قعر العين غير المباشر بعد

توسيع الحدقة باستخدام عدسة VOLK (USA) قوتها D78. وصنّف التهاب العنبة عند المرضى اعتماداً على معايير مجموعة دراسة التهابات العنبة الدولية International Uveitis Study Group. وخضعوا جميعاً للتصوير المقطعي البصري باستخدام جهاز (Heidelberg Spectralis OCT, Germany). وحددت سماكة المشيمية بالمسافة الفاصلة وبشكل عمودي بين الحد الخارجي للظهارة الصباغية الشبكية والوصل المشيمي الصلب. واستخدمت تقنية التصوير المعزز للعمق EDI-OCT المدمجة في جهاز التصوير المقطعي التوافقي البصري لتقييم المشيمية. وجرى التصوير بإجراء مسح مؤلف من مقاطع عديدة (100 مقطع) تغطي مساحة 5 * 30⁰ تتمركز عند نقطة التثبيت المركزية، وحُصل على صورٍ بجودة عالية. وقيست سماكة المشيمية بشكلٍ يدوي في النقطة المركزية للنقرة باستخدام المقياس الرقمي الذي زوّد به البرنامج المدمج بجهاز التصوير المقطعي البصري (الشكل 1 و 2). واستخدم برنامج SPSS النسخة 25.00 لإدخال البيانات ومعالجتها، وجرى التحقق من اعتدالية البيانات المدخلة باختبار شابيرو-ويلك Shapiro-Wilk، واستخدم اختبار T للعينات المستقلة للمقارنة بين مجموعتي الدراسة، وعُدّت القيمة P الأصغر من 0.05 ذات دلالة هامة إحصائياً.

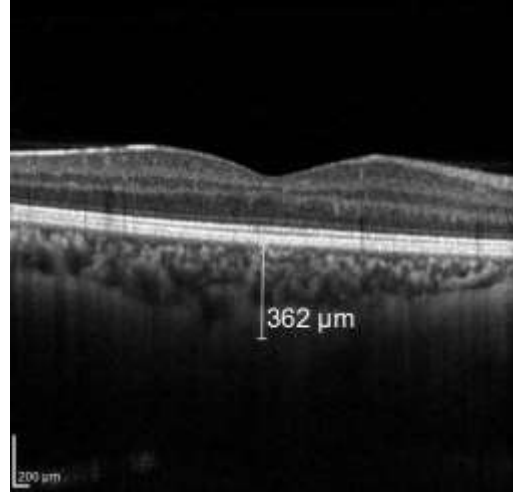
والشاهد 0.075 و0.082 على التوالي. ووجد أنه لا يوجد فرق هام إحصائياً بين المجموعتين من حيث العمر والجنس (قيمة P كانت 0.967 و0.505 على التوالي).

يوضح الجدول 1 متوسط السماكة المشيمية المركزية لمجموعتي الدراسة، إذ كان متوسط السماكة المشيمية المركزية لمجموعة مرضى داء بهجت 91.718 ± 416.8 ميكرون ومتوسط السماكة لمجموعة الشاهد 47.055 ± 368.16 ميكرون، وكان توزيع هذه القيم اعتدالياً وطبيعياً وذلك تبعاً لاختبار شابيرو- ويلك إذ كانت قيمة P لمجموعة مرضى داء بهجت 0.056 وللمجموعة الشاهد 0.293، وثبت أن السماكة لدى مجموعة بهجت

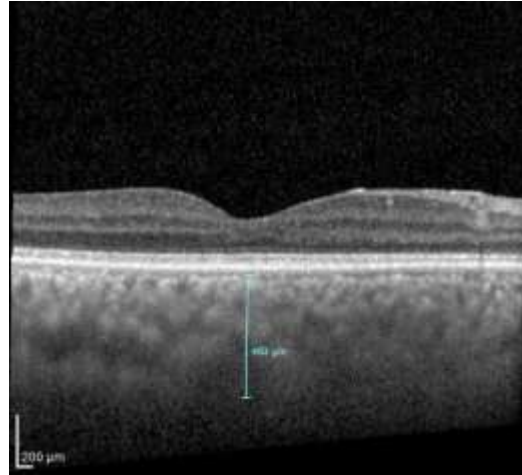
الجدول 1 متوسط السماكة المشيمية المركزية لمجموعتي الدراسة

المتوسط	مرضى بهجت	الشواهد
416.8	368.16	
91.718	47.055	
13.827	5.976	
0.001		
		P Value

أكبر بشكل عام إحصائياً من السماكة لدى مجموعة الشاهد (قيمة P تساوي 0.001 وهي أصغر من 0.05). ولم يبدو أن هنالك فرق هام إحصائياً بين السماكات بين الذكور والإناث في كلا المجموعتين (قيمة P لمجموعة بهجت 0.789 وقيمة P لمجموعة الشاهد 0.474) (رسم توضيحي 1).



الشكل (1): قياس سماكة المشيمية المركزية عند أحد الشواهد

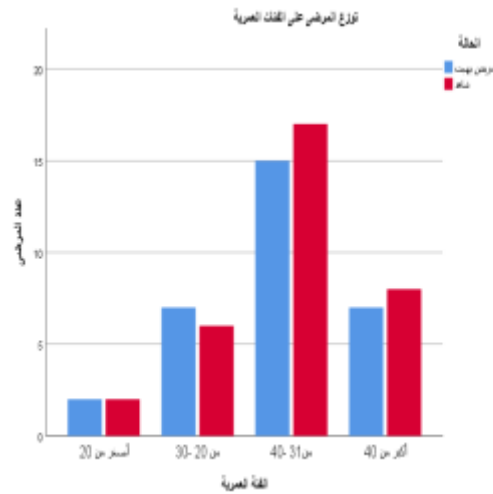


الشكل (2): قياس سماكة المشيمية المركزية لمرضى داء بهجت.

النتائج:

جرى تقييم 44 عيناً لـ 31 مريضاً مشخصاً بالتهاب عنبة شامل بداء بهجت (20 ذكراً و11 أنثى، وبلغ متوسط أعمارهم 9.14 ± 34.87 عاماً)، وشملت مجموعة الشاهد 62 عيناً لـ 33 شخصاً (19 ذكراً و14 أنثى وبلغ متوسط أعمارهم 9.21 ± 35.18 عاماً) ويوضح الرسم التوضيحي 1 توزيع المرضى على الفئات العمرية. وأثبت اختبار شابيرو- ويلك Shapiro-Wilk أن توزيع الأعمار في المجموعتين اعتدالي، إذ كانت قيمة P لمجموعة بهجت

كأداة فعالة وغير غازية لدراسة المشيمية في الأمراض العينية المختلفة (Laviers & Zambarakji, 2014). وهدفت هذه الدراسة إلى قياس سماكة المشيمية المركزية عند مرضى التهاب العنبة الفعال بداء بهجت كمؤشرٍ محتملٍ للإصابة المشيمية في سياق هذا الداء، ومقارنتها بالسماكة المشيمية المركزية لأشخاص أصحاء ينتمون لنفس الفئة العمرية، ووجدت أن هنالك فرقاً هاماً إحصائياً بين السماكتين لصالح مرضى داء بهجت. وقد قامت بعض الدراسات باستخدام تقنية EDI-OCT لقياس السماكة المشيمية عند مرضى التهاب العنبة في داء بهجت، ووجدت دراستان أجراهما كيم وزملاؤه Kim et al و ايشيكاوا وزملاؤه Ishikawa et al زيادةً في السماكة مرتبطةً بالالتهاب داخل العيني الفعال في داء بهجت (Ishikawa et al., 2014; Kim et al., 2013)، ووضح Ishikawa أن المشيمية كانت أكثر سماكة في داء بهجت الفعال و الهاجع مقارنة بالأشخاص الأصحاء (الشواهد) (Ishikawa et al., 2014). كما وجد أتاس وزملاؤه Ataş et al نتائج مشابهة عند مقارنة سماكة المشيمية لدى مرضى بهجت والشواهد الأصحاء لكنه لم يجد فرقاً هاماً إحصائياً بين المجموعتين (Ataş et al., 2014). من ناحية أخرى وجدت دراسة رابعة قام بها كوسكن وزملاؤه Coskun et al أن المشيمية كانت أرق بشكل عام في العيون التي تعاني من التهاب فعال في سياق داء بهجت مقارنة بالشواهد (Coskun et al., 2013) يبدو أن هذه الاختلافات تعود في جزءٍ هامٍ منها لاختلاف المعايير الموضوعية لهذه الدراسات واختلاف العينات المدروسة من حيث مدة الإصابة بداء بهجت ومدة العلاج المثبط للمناعة الذي قد يكون له دور هام في تثبيط الحدثة الالتهابية في المشيمية، كما أن النوب المتكررة من الالتهاب قد تؤدي في النهاية إلى أذية نسيجية ضمورية تؤثر على نتائج الدراسات المختلفة.



رسم توضيحي (1): توزيع المرضى على الفئات العمرية

المناقشة:

داء بهجت هو من أمراض المناعة الذاتية التي تصيب العين بشكلٍ متواترٍ، وقد تؤثر هذه الإصابة عند هؤلاء المرضى بشدة على الإنذار البصري ونوعية الحياة (Onal et al., 2010). ويتميز الداء بحدوث نوبٍ ناكسةٍ من التهاب العنبة، والتي غالباً ما تصيب الجزء الخلفي من العين وقد تؤدي في كثير من الأحيان إلى انخفاضٍ دائمٍ بالقدرة البصرية (Accorinti et al., 2020). ومن المثبت أن داء بهجت هو أحد التهابات الأوعية الجهازية التي تؤثر على الأوعية الشبكية، ومن جانب آخر، فقد بينت الدراسات النسيجية أن الداء يصيب المشيمية مسبباً ارتشاحاً منتشرًا بالخلايا الالتهابية (Mittal et al., 2017). كما أوضحت الدراسات التصويرية باستخدام الاندوسيانين وجود إصابة مشيمية في سياق داء بهجت، ولذلك سعت العديد من الدراسات إلى قياس السماكة المشيمية في العيون المصابة بالتهاب العنبة في سياق داء بهجت باستخدام وسائل التصوير الأحدث كالتصوير المقطعي البصري المعزز للمعق EDI-OCT والذي برز في السنوات القليلة الماضية

بدراسات مستقبلية مع معايير أكثر صرامة لتحديد السماكة المشيمية في المراحل المختلفة للداء، إذ ينبغي دراستها في جميع المراحل منذ بدء التشخيص الجهازي وقبل الإصابة العينية وفي أثنائها، إضافة لبيان أثر الهجمات وشدتها وعددها في النتائج، كما ينبغي دراسة دور المثبطات المناعية ومدة العلاج بها أيضاً على السماكات المقاسة.

الاستنتاجات:

وجدت هذه الدراسة أن السماكة المشيمية المركزية عند مرضى التهاب العنبة الفعال في سياق داء بهجت كانت أكبر من متوسط السماكة الطبيعي لدى الأصحاء الذين ينتمون لنفس الفئة العمرية، ولكننا وجدنا نتائج متضاربة في الدراسات المختلفة للأسباب آنفة الذكر، مما يستدعي القيام

References

1. Accorinti, M., Gilardi, M., De Geronimo, D., Iannetti, L., Giannini, D., & Parravano, M. (2020). Optical Coherence Tomography Angiography Findings in Active and Inactive Ocular Behçet Disease. *Ocular Immunology and Inflammation*, 28(4), 589–600.
2. Ataş, M., Yuvacı, İ., Demirçan, S., Güler, E., Altunel, O., Pangal, E., Göktaş, A., Sütbeyaz, S., & Zararsız, G. (2014). Evaluation of the Macular, Peripapillary Nerve Fiber Layer and Choroid Thickness Changes in Behçet's Disease with Spectral-Domain OCT. *Journal of Ophthalmology*, 2014.
3. Bawazeer, A., & Raffa, L. H. (2010). Clinical Experience with Adalimumab in the Treatment of Ocular Behçet Disease. *Ocular Immunology and Inflammation*, 18(3), 226–232.
4. Benitah, N. R., Sobrin, L., & Papaliodis, G. N. (2011). The Use of Biologic Agents in the Treatment of Ocular Manifestations of Behçet's Disease. *Seminars in Ophthalmology*, 26(4–5), 295–303.
5. Calvo-Rio, V., Blanco, R., Beltran, E., Sanchez-Burson, J., Mesquida, M., Adan, A., Hernandez, M. V., Hernandez Garfella, M., Valls Pascual, E., Martinez-Costa, L., Sellas-Fernandez, A., Cordero Coma, M., Diaz-Llopis, M., Gallego, R., Salom, D., Garcia Serrano, J. L., Ortego, N., Herreras, J. M., Fonollosa, A., ... Gonzalez-Gay, M. A. (2014). Anti-TNF-therapy in patients with refractory uveitis due to Behçet's disease: A 1-year follow-up study of 124 patients. *Rheumatology*, 53(12), 2223–2231.
6. Chen, Y., Cai, J.-F., Lin, C.-H., & Guan, J.-L. (2019). Demography of vascular Behçet's disease with different gender and age: An investigation with 166 Chinese patients. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 14.
7. Chung, Y.-R., Cho, E. H., Jang, S., Lee, S. Y., Lee, E.-S., & Lee, K. (2018). Choroidal Thickness Indicates Subclinical Ocular and Systemic Inflammation in Eyes with Behçet Disease without Active Inflammation. *Korean Journal of Ophthalmology: KJO*, 32(4), 290–295.
8. Coskun, E., Gurler, B., Pehlivan, Y., Kisacik, B., Okumus, S., Yayuspayı, R., Ozcan, E., & Onat, A. M. (2013). Enhanced depth imaging optical coherence tomography findings in Behçet disease. *Ocular Immunology and Inflammation*, 21(6), 440–445.
9. Davatchi, F., Shams, H., Shahram, F., Nadjı, A., Chams-Davatchi, C., Sadeghi Abdollahi, B., Faezi, T., Akhlaghi, M., & Ashofteh, F. (2013). Methotrexate in ocular manifestations of Behçet's disease: A longitudinal study up to 15 years. *International Journal of Rheumatic Diseases*, 16(5), 568–577.
10. Deuter, C. M. E., Kötter, I., Wallace, G. R., Murray, P. I., Stübiger, N., & Zierhut, M. (2008). Behçet's disease: Ocular effects and treatment. *Progress in Retinal and Eye Research*, 27(1), 111–136.
11. Grotting, L., Davoudi, S., Uchiyama, E., Lobo, A.-M., Papaliodis, G., & Sobrin, L. (2017). Pre-papillary vitreous opacities associated with Behçet's disease: A case series and review of the literature. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, 255.
12. Interlandi, E., Leccese, P., Olivieri, I., & Latanza, L. (2014). Adalimumab for treatment of severe Behçet's uveitis: A retrospective long-term follow-up study. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 32(4 Suppl 84), S58-62.
13. International Team for the Revision of the International Criteria for Behçet's Disease (ITR-ICBD). (2014). The International Criteria for Behçet's Disease (ICBD): A collaborative study of 27 countries on the sensitivity and specificity of the new criteria. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV*, 28(3), 338–347.
14. Ishibashi, H. (2018). What Is Vascular Behçet's Disease? *Annals of Vascular Diseases*, 11(1), 52–56. PubMed.

15. Ishikawa, S., Taguchi, M., Muraoka, T., Sakurai, Y., Kanda, T., & Takeuchi, M. (2014). Changes in subfoveal choroidal thickness associated with uveitis activity in patients with Behçet's disease. *The British Journal of Ophthalmology*, 98(11), 1508–1513.
16. Kaçmaz, R. O., Kempen, J. H., Newcomb, C., Gangaputra, S., Daniel, E., Levy-Clarke, G. A., Nussenblatt, R. B., Rosenbaum, J. T., Suhler, E. B., Thorne, J. E., Jabs, D. A., Foster, C. S., & Systemic Immunosuppressive Therapy for Eye Diseases Cohort Study Group. (2008). Ocular inflammation in Behçet disease: Incidence of ocular complications and of loss of visual acuity. *American Journal of Ophthalmology*, 146(6), 828–836. PubMed.
17. Kaya, T. İ. (2012). Genetics of Behçet's Disease. *Pathology Research International*, 2012.
18. Keino, H., Okada, A. A., Watanabe, T., & Taki, W. (2011). Decreased ocular inflammatory attacks and background retinal and disc vascular leakage in patients with Behçet's disease on infliximab therapy. *British Journal of Ophthalmology*, 95(9), 1245–1250.
19. Khairallah, M., Accorinti, M., Muccioli, C., Kahloun, R., & Kempen, J. H. (2012). Epidemiology of Behçet Disease. *Ocular Immunology and Inflammation*, 20(5), 324–335.
20. Kim, M., Kim, H., Kwon, H. J., Kim, S. S., Koh, H. J., & Lee, S. C. (2013). Choroidal thickness in Behçet's uveitis: An enhanced depth imaging-optical coherence tomography and its association with angiographic changes. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 54(9), 6033–6039.
21. Ksaa, I., Abroug, N., Kechida, M., Zina, S., Jelliti, B., Khochtali, S., Attia, S., & Khairallah, M. (2019). Eye and Behçet's disease. *Journal Francais D'ophtalmologie*, 42(4), e133–e146.
22. Laviers, H., & Zambarakji, H. (2014). Enhanced depth imaging-OCT of the choroid: A review of the current literature. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, 252(12), 1871–1883.
23. Leonardo, N. M., & McNeil, J. (2015). Behçet's Disease: Is There Geographical Variation? A Review Far from the Silk Road. *International Journal of Rheumatology*, 2015.
24. Markomichelakis, N., Delicha, E., Masselos, S., Fragiadaki, K., Kaklamanis, P., & Sfikakis, P. P. (2011). A single infliximab infusion vs corticosteroids for acute panuveitis attacks in Behçet's disease: A comparative 4-week study. *Rheumatology*, 50(3), 593–597.
25. Mesquida, M., Molins, B., Llorenç, V., Hernández, M. V., Espinosa, G., Dick, A. D., & Adán, A. (2014). Current and future treatments for Behçet's uveitis: Road to remission. *International Ophthalmology*, 34(2), 365–381.
26. Mittal, A., Velaga, S. B., Falavarjani, K. G., Nittala, M. G., & Sadda, S. R. (2017). Choroidal thickness in non-ocular Behçet's disease – A spectral-domain OCT study. *Journal of Current Ophthalmology*, 29(3), 210–213.
27. Mushtaq, B., Saeed, T., Situnayake, R. D., & Murray, P. I. (2007). Adalimumab for sight-threatening uveitis in Behçet's disease. *Eye*, 21(6), 824–825.
28. Nair, J. R., & Moots, R. J. (2017). Behçet's disease. *Clinical Medicine (London, England)*, 17(1), 71–77. PubMed.
29. Onal, S., Savar, F., Akman, M., & Kazokoglu, H. (2010). Vision- and health-related quality of life in patients with Behçet uveitis. *Archives of Ophthalmology (Chicago, Ill.: 1960)*, 128(10), 1265–1271.
30. Onal, S., Tugal-Tutkun, I., Neri, P., & P Herbort, C. (2014). Optical coherence tomography imaging in uveitis. *International Ophthalmology*, 34(2), 401–435.
31. Ozyazgan, Y., Ucar, D., Hatemi, G., & Yazici, Y. (2015). Ocular Involvement of Behçet's Syndrome: A Comprehensive Review. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, 49(3), 298–306.
32. Paovic, J., Paovic, P., & Sredovic, V. (2013). Behçet's disease: Systemic and ocular manifestations. *BioMed Research International*, 2013, 247345–247345. PubMed.

33. Robinson, A. B., Gallentine, W. B., & Rabinovich, C. E. (2010). Pediatric neuro-Behçet's disease responsive to adalimumab. *Pediatric Neurology*, 43(4), 291–293.
34. Sahli, E., & Gurbuz-Koz, O. (2017). Ocular Manifestations of Behçet's Disease. In M. Gonul & S. P. Kartal (Eds.), *Behcet's Disease*. InTech.
35. Sfikakis, P. P., Kaklamanis, P. H., Elezoglou, A., Katsilambros, N., Theodossiadis, P. G., Papaefthimiou, S., & Markomichelakis, N. (2004). Infliximab for Recurrent, Sight-Threatening Ocular Inflammation in Adamantiades–Behçet Disease. *Annals of Internal Medicine*, 140(5), 404.
36. Sfikakis, P., Theodossiadis, P., Katsiari, C., Kaklamanis, P., & Markomichelakis, N. (2001). Effect of infliximab on sight-threatening panuveitis in Behcet's disease. *The Lancet*, 358(9278), 295–296.
37. Sota, J., Rigante, D., Lopalco, G., Frediani, B., Franceschini, R., Galeazzi, M., Iannone, F., Tosi, G. M., Fabiani, C., & Cantarini, L. (2018). Biological therapies for the treatment of Behçet's disease-related uveitis beyond TNF-alpha blockade: A narrative review. *Rheumatology International*, 38(1), 25–35.
38. Tabbara, K. F., & Al-Hemidan, A. I. (2008). Infliximab Effects Compared to Conventional Therapy in the Management of Retinal Vasculitis in Behçet Disease. *American Journal of Ophthalmology*, 146(6), 845-850.e1.
39. Tanaka, H., Sugita, S., Yamada, Y., Kawaguchi, T., Iwanaga, Y., Kamoi, K., Yokota, M., Takase, H., & Mochizuki, M. (2010). [Effects and safety of infliximab administration in refractory uveoretinitis with Behçet's disease]. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi*, 114(2), 87–95.
40. Tugal-Tutkun, I. (2009). Behçet's Uveitis. *Middle East African Journal of Ophthalmology*, 16(4), 219–224.