

۱۷/۱/۱۵۱۵-۶
۹۵۰۱۲۳

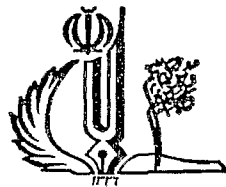
بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

دقر صحافی مبارک

تبریز: گلداداشگاه، پانژنیم، زیر زمین پلاک ۲۶، تاشین: ۳۳۶۲۶۸۰

۰۱۴۱۱۵۰۰۴۹-۰۱۴۳۱۳۰۴۹

۱۰۴۳۵۴



دانشگاه شاهرود

دانشکده علوم طبیعی

گروه زیست شناسی

پایان نامه برای دریافت درجه کارشناسی ارشد (MSc)

در رشته ژنتیک

عنوان

بررسی اپیدمیولوژیکی جهش های شایع تب فامیلی مدیترانه ای در شمالغرب کشور

استاد راهنما

دکتر مرتضی جبارپور بنیادی

اساتید مشاور

دکتر سعید دستگیری

دکتر کاظم سخا

پژوهشگر

عباس کریمی پستکان

شهریور ۱۳۸۷

وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی
سازمان اساتید و پژوهشگران
شهریور ۱۳۸۷

۱۳۸۷ / ۱۰ / ۰۵

۱۰۴۳۵۴

تقدیم به:

روح پاک پدرم
که واژه‌ها از بیان ایشان و زحماتش عاجزند

پنجاه سالگی زحمتی هر آن سالارام یاده آتا
گوروم اولسون اوزون آق هر یکی دنیاده آتا

تقدیم به:

خالصانه ترین سرچشمه ایثار و محبت

مادر

تقدیم به:

براداران و خواهرانم

که همواره در طول تحصیل مشوق و راهنمای

من بوده‌اند.

تقدیر و تشکر

حمد و سپاس بیکران به درگاه رحمان و رحیمی که لطف و عنایت خویش را بر بندگان ارزانی داشته و همواره نور هدایت را در دل آنها روشن می‌دارد، خداوندی که ذره به ذره کائنات جلوه‌هایی از عظمت و قدرت لایزال او هستند. بی‌شک به انجام رسیدن پایان‌نامه حاضر بدون مساعدت و همکاری‌های صمیمانه اساتید محترم و خانواده عزیزم امکانپذیر نبود. در اینجا بر خود لازم می‌دانم از تمامی عزیزانی که در این امر مرا یاری نموده‌اند تشکر کنم.

سپاس از خانواده‌ام بزرگترین پشتوانه‌های هستی‌ام که هر چه دارم اثری است از زحمات، همراهی‌ها و دلگرمی‌های این عزیزان.

از جناب آقای دکتر مرتضی جبارپور بنیادی که هدایت و راهنمایی این پایان‌نامه را بر عهده گرفتند و در پیشبرد اهداف من از هیچ راهنمایی دریغ نفرمودند، کمال تشکر را دارم.

از اساتید مشاور گرامیام جناب آقای دکتر سعید دستگیری و جناب آقای دکتر کاظم سخا به خاطر راهنمایی‌های ارزنده‌شان در این پروژه تشکر و قدردانی می‌کنم.

از جناب آقای دکتر محمدعلی حسینپورفیضی که زحمت قبولی داوری این پایان‌نامه را بر عهده گرفتند، سپاسگذاری می‌کنم.

از اساتید محترم و بزرگوار گروه زیست‌شناسی آقای دکتر شیخ‌زاده، آقای دکتر محمود خسروشاهلی، سرکار خانم دکتر شجاعی، دکتر ولیزاده صمیانه کمال تشکر و قدردانی را دارم.

از جناب آقای دکتر محمد حسین صومی ریاست محترم مرکز تحقیقات گوارش و کبد بیمارستان امام و آقای دکتر پوری تشکر و سپاسگزاری می‌کنم.

از همکلاسی‌های عزیزم، دانشجویان کارشناسی ارشد ژنتیک ۸۴ و ۸۶ تشکر می‌کنم.

از دوستان عزیزم محمد پورحسن، تموچین محرمی و دانشجویان کارشناسی علوم آزمایشگاهی دانشگاه علوم پزشکی تبریز، از آقای اسماعیلی که اندوخته‌های زیادی را از ایشان فرا گرفتم و همچنین از آقای عمرانی تشکر و سپاس‌گذاری می‌کنم.

از دانشجویان دکترای ژنتیک و اصلاح دام جناب آقای دکتر یوسف، مهمان‌نواز و جناب آقای دکتر ابوالفضل قربانی که دوران خوبی را باهم گذرانیدیم، تشکر را دارم.

عباس کریمی پستکان

نام خانوادگی: کریمی پستکان

نام: عباس

عنوان پایان نامه: بررسی اپیدمیولوژیکی جهش‌های شایع تب فامیلی مدیترانه‌ای در افراد سالم در شمالغرب کشور

استاد راهنما: دکتر مرتضی جبارپور بنیادی

استاد مشاور: دکتر سعید دستگیری و دکتر کاظم سخا

مقطع تحصیلی: کارشناسی ارشد رشته: زیست شناسی گرایش: ژنتیک دانشگاه: تبریز
دانشکده: علوم طبیعی تاریخ فارغ التحصیلی: ۱۳۸۷ ۶/۲۰ تعداد صفحات: صفحه ۸۰

واژه‌های کلیدی: تب فامیلی مدیترانه‌ای، سندرمهای تب‌های دوره‌ای، جهش‌های شایع

تب فامیلی مدیترانه‌ای یک اختلال اتوزمال مغلوب بوده و از شایعترین و شناخته شده‌ترین سندرمهای تب‌های دوره‌ای است. بیماری بیشتر در میان یهودیان غیراشکانازی، اعراب، ترک‌ها و ارمنه شایع می‌باشد. با توجه به موقعیت جغرافیایی شمالغرب ایران و از لحاظ نزدیکی به دو جمعیت در خطر بالای FMF، یعنی ارمنستان و ترکیه، احتمال شیوع FMF در این ناحیه از ایران نامحتمل به نظر نمی‌رسد. هدف از این مطالعه برآورد میزان ناقلین جهش‌های شایع *MEFV* در افراد کنترل سالم می‌باشد. نتایج حاصله می‌تواند برای تخمین شیوع بیماری و اطلاع رسانی جهت جلوگیری از بروز آمیلوئیدوزیس، بالقوه مفید باشد. به طور تصادفی ۲۰۰ نمونه فرد سالم غیر مبتلا به FMF از شمالغرب کشور انتخاب گردید. پس از اخذ رضایت‌نامه و خونگیری از این افراد استخراج DNA به عمل آمد. سپس با استفاده از تکنیک‌های *PCR-ARMS* و *PCR-RFLP* ۵ جهش مورد بررسی قرار گرفتند. از ۴۰۰ آلل مورد بررسی ۴۴ آلل موتانت برای جهش *E148Q* و ۷ آلل موتانت برای جهش *V726A* پیدا شد. برای سه جهش دیگر هیچ آلل موتانتی یافت نشد. فراوانی آللی کل برای این ۵ جهش شایع ۰,۱۳۲۵ می‌باشد. میزان ناقلین ۲۴,۴ درصد بود. نتایج حاصله با میزان ناقلین ۲۳,۴ حاکی از آن است که FMF شیوع قابل توجهی در شمالغرب کشور دارد. این میزان ناقلین بالا نشان می‌دهد که جمعیت شمالغرب ایران همانند جمعیت‌های با خطر بالای تب فامیلی مدیترانه‌ای می‌باشد. با توجه به نتایج بدست آمده، این نتایج همانند مطالعات انجام شده در سایر کشورها بیانگر این است که *E148Q* نفوذ کاهش یافته‌ای در میان مبتلایان در شمالغرب کشور دارد. این نشان می‌دهد که بعضی از بیماران تابحال تشخیص داده نشده‌اند. همچنین میزان بالای ناقلین پیشنهاد می‌کند که یک برتری هتروزیگوتی در افراد ناقل بر علیه بیماریهای آندمیک موجود در منطقه می‌تواند وجود داشته باشد.

فهرست مطالب

صفحه	عنوان
۳۱-۱	فصل اول : بررسی منابع تب فAMILI مدیترانه‌ای
۱	۱-۱ - تاریخچه بیماری
۲	۲-۱ - تعریف بیماری
۳	۳-۱ - علائم بالینی مبتلایان
۳	۱-۳-۱ - تب‌های راجعه
۳	۲-۳-۱ - حملات و دردهای شکمی
۳	۳-۳-۱ - دردهای سینه و ریه
۴	۴-۳-۱ - علائم سینوویال (مفصلی)
۴	۵-۳-۱ - درد ماهیچه (میالژیا)
۵	۶-۳-۱ - نشانه های سطحی و پوستی
۵	۷-۳-۱ - آمیلوئیدوزیس
۶	۸-۳-۱ - واسکولیت
۷	۹-۳-۱ - سن شروع حملات بیماری
۷	۴-۱ - اپیدمیولوژی بیماری
۷	۵-۱ - ژنتیک بیماری
۸	۱-۵-۱ - کلونینگ ژن <i>MEFV</i>
۱۰	۲-۵-۱ - ژن <i>MEFV</i> و بیان پیرین
۱۱	۶-۱ - پروتئین پیرین
۱۱	۱-۶-۱ - خانواده ژنی پیرین
۱۲	۷-۱ - مکانیسم شکل گیری بیماری
۱۵	۸-۱ - تشخیص مولکولار ژنتیکی بیماری
۱۵	۱-۸-۱ - آزمایشات کلینیکی
۱۶	۲-۸-۱ - آنالیز پیوستگی
۱۶	۹-۱ - بررسی اپیدمیولوژیکی جهش‌ای شایع تب فAMILI مدیترانه‌ای

- ۱-۹-۱- جهش‌های شایع تب فAMILI مدیترانه‌ای..... ۱۶
- ۱-۹-۲- تب فAMILI مدیترانه‌ای در جمعیت‌های مطالعه شده..... ۱۸
- ۱-۲-۹-۱- آرامنه..... ۱۸
- ۲-۲-۹-۱- ترکیه..... ۲۰
- ۳-۲-۹-۱- یهودیان..... ۲۱
- ۴-۲-۸-۱- اعراب..... ۲۶
- ۵-۲-۹-۱- تب فAMILI مدیترانه‌ای در سایر جمعیت‌های مطالعه شده..... ۲۸
- ۶-۲-۹-۱- ایران..... ۳۰
- فصل دوم: مواد و روش‌ها..... ۳۳-۵۵
- ۱-۲- تجهیزات و لوازم مورد استفاده: ۳۲
- ۲-۲- مواد..... ۳۲
- ۱-۲-۲- مواد مصرفی عمومی..... ۳۳
- ۲-۲-۲- مواد مصرفی شیمیایی..... ۳۳
- ۳-۲-۲- مواد مصرفی بیولوژیک..... ۳۴
- ۳-۲- محلولها..... ۳۴
- ۱-۳-۲- محلولهای لازم جهت استخراج..... ۳۴
- ۲-۳-۲- محلولهای لازم جهت واکنش PCR..... ۳۶
- ۳-۳-۲- محلولهای لازم جهت الکتروفورز کردن DNA..... ۳۶
- ۴-۲- تهیه نمونه‌های خون..... ۳۸
- ۵-۲- استخراج DNA ژنومی به روش نمک اشباع..... ۳۹
- ۱-۵-۲- تعیین کمیت و کیفیت DNA استخراج شده..... ۴۱
- ۶-۲- بررسی جهش‌های MEFV..... ۴۲
- ۱-۶-۲- واکنش زنجیره‌ای پلیمرز (PCR)..... ۴۲
- ۲-۶-۲- واکنش ARMS-PCR..... ۴۳
- ۳-۶-۲- آغازگرهای استفاده شده جهت تکثیر..... ۴۴
- ۱-۳-۶-۲- اجزای واکنش ARMS-PCR..... ۴۴
- ۴-۶-۲- برنامه دمایی تکثیر پس از بهینه‌سازی..... ۴۴

۴۵.....	۵-۶-۲- تهیه ژل آگارز و الکتروفورز محصولات PCR
۴۶.....	۶-۶-۲- رنگ آمیزی با اتیدیوم برماید و عکسبرداری از ژل
۴۷.....	۷-۲- بررسی جهش E148Q اگزون ۲ به روش RFLP-PCR
۴۷.....	۱-۷-۲- آغازگر استفاده شده جهت تکثیر اگزون ۱۰
	۳-۷-۲- غلظت اجزای مورد استفاده برای شکست جایگاه آنزیمی
۴۸.....	(RFLP) MvaI
۴۹.....	۳-۷-۲- تهیه محلول ژل پلی اکریل آمید ۸ درصد
۵۰-۷۲.....	فصل سوم : نتایج و بحث
۵۰.....	۱-۳- تعیین وجود و خلوص DNA
۵۱.....	۲-۳- نتایج بررسی جهش‌ها
۵۱.....	۱-۲-۳- انواع جهش‌های شناسایی شده با روش ARMS-PCR
۵۶.....	۳-۳- بررسی E148Q با استفاده از تکنیک PCR-ARMS
۵۸.....	۴-۳- نتایج بررسی جهش‌ها با تکنیک ARMS
۵۸.....	۵-۳- نتایج جهش‌های حاصله از طریق PCR-RFLP
۵۸.....	۶-۳- فراوانی آللی و میزان ناقلین
۶۲-۷۰.....	۷-۳- بحث
۷۱.....	۸-۳- نتیجه‌گیری و پیشنهادها
۷۱.....	۲-۷-۳- نتیجه‌گیری
۷۱.....	۱-۷-۳- پیشنهادها
۸۰-۷۳.....	منابع

فهرست اشکال و جداول

صفحه

عنوان

فصل اول

شکل ۱-۱- موقعیت ناحیه کاندیداً شناسایی شده برای تب فامیلی مدیترانه‌ای

- با استفاده از مارکرهای پلی مورف را نشان می دهد..... ۹
- شکل ۱-۲- دو ایزوform متفاوت ایجاد شده از ژن *MEFV*..... ۱۰
- شکل ۱-۳- دومین های ساختاری مشترک پیرین، کرایوپیرین و *ASC*..... ۱۲
- شکل ۱-۴- پاتوفیزیولوژی بیماری و مولکول های درگیر در این پروسه..... ۱۴

فصل دوم

- جدول ۲-۱- لیست دستگاه ها و لوازم غیر مصرفی..... ۳۲
- جدول ۲-۲- لیست لوازم مصرفی عمومی..... ۳۳
- جدول ۲-۳- لیست مواد مصرفی شیمیایی..... ۳۳
- جدول ۲-۴- لیست مواد مصرفی بیولوژیک..... ۳۴
- جدول ۲-۵- غلظت اجزای مورد استفاده در واکنش *MEFV-ARMS*..... ۴۴
- جدول ۲-۶- غلظت اجزای مورد استفاده در واکنش *PCR*..... ۴۸
- جدول ۲-۷- غلظت اجزای مورد استفاده در واکنش (*RFLP*)..... ۴۸

فصل سوم

- شکل ۳-۱- کیفیت *DNA* استخراج شده با روش پروتئیناز *k*..... ۵۰
- شکل ۳-۲- نتایج *ARMS-PCR* برای موتاسیون *M694V* بر روی ژل آگاروز ۲٪..... ۵۲
- شکل ۳-۳- نتایج *ARMS-PCR* برای موتاسیون *M680I* بر روی ژل آگاروز ۲٪..... ۵۳
- شکل ۳-۴- نتایج *ARMS-PCR* برای موتاسیون *V726A* بر روی ژل آگاروز ۲٪..... ۵۴
- شکل ۳-۵- نتایج *ARMS-PCR* برای موتاسیون *M694I* بر روی ژل آگاروز ۲٪..... ۵۵
- شکل ۳-۶- محصولات برش یافته با آنزیم محدود الاثر برای موتاسیون *E148Q* بر روی ژل آکریدیل آمید ۸٪..... ۵۷
- جدول ۳-۱- نواحی مربوط محل نمونه گیری و نتایج بررسی شده را بر روی این افراد نشان می دهد..... ۶۰

- جدول ۳-۲- فراوانی آللی محاسبه شده با فاصله اطمینان ۹۵ درصد را برای هر کدام از جهش‌ها و میزان ناقلین محاسبه شده را برای کلیه جهش‌ها را نشان می‌دهد..... ۶۱
- جدول ۳-۳- میزان ناقلین محاسبه شده در جمعیت‌های مطالعه شده و مقایسه آن را با جمعیت حاضر نشان می‌دهد..... ۶۴
- جدول ۳-۴- فراوانی فنوتیپ III تب فامیلی مدیترانه‌ای در بررسی‌های انجام شده در کشورهای مختلف بر روی افراد سالم را نشان می‌دهد..... ۶۸

فصل اول

بررسی منابع

۱-۱- تاریخچه

در سال ۱۹۴۵ دکتر شپارد سیگل (Sheppard Siegal) آلرژیست آمریکایی در بیمارستان منت ساینای (Mont Sinai) واقع در نیویورک ۵ مورد بیمار مبتلا با درد های شکمی و تب های راجعه با حرارت بدنی بیش از 105°F را گزارش داد [۱]. وی اولین بار بیماری را سندرم خوش خیم پاروگسیمال نامید.^۱ اکثر اوقات این علائم و دردهای شکمی^۲ خیلی شدید بودند که اکثر اوقات منجر به عمل های مکرر اورژانسی می شدند. این بیماران علاوه بر دردهای شکمی، درد ریه، سینه، مفاصل نیز داشتند. در ابتدا شپارد سیگل (Sheppard Siegal) از دیدگاه خودش اظهار کرد که این علائم ناشی از آلرژی و مواد آلرژن می باشند. این اولین مقاله ای بود که درباره علائم بالینی آنچه که ما امروزه تب فامیلی مدیترانه ای می نامیم منتشر شد [۲]. بعدها دکتر هوبارت ریمن (Hobart Reimann) و همکارانش در دانشگاه آمریکا واقع در لبنان^۳ اطلاعات زیادی را درباره علائم بالینی و مشخصه های تبها، دردهای دوره ای و متناوب نظیر آنچه که دکتر شپارد سیگل توصیف کرده بود، بدست آوردند. علاوه بر علائم مشاهده شده فوق نشانه هایی نظیر نوترینی دوره ای، فلج های متناوب و هیدروآرتریتهای متناوب نیز گزارش گردید [۳]. با تاسیس کشور فلسطین اشغالی و مهاجرت

^۱ The syndrome benign paroxysmal peritonitis

^۲ Peritoneal signs

^۳ American University in Beirut

یهودیان از سایر نقاط به این کشور و با اخراج یهودیان از کشورهای عربی مشاهده شد که این بیماری عمدتاً در جمعیت‌های خاورمیانه و در سایر گروه‌ها به صورت تک‌گیر^۱ مشاهده می‌شود [۴].

۱-۲- تعریف بیماری

تب فامیلی مدیترانه‌ای بیماری اتوزمال مغلوبی است که بیش از ۱۰۰,۰۰۰ نفر در جهان به به این بیماری مبتلا هستند. این بیماری یکی از شایعترین و شناخته‌شده‌ترین سندرم‌های تب‌های دوره‌ای است [۷، ۶، ۵]. همچنین این بیماری به اسامی دیگری نظیر پلی‌سروزیت راجعه ارثی^۲، پریتونیت پاروگسیمال خوش‌خیم^۳، تب دوره‌ای^۴، سندرم آمیلوئید دوره‌ای^۵، سندرم پریتونیت دوره‌ای^۶، پلی‌سروزیت راجعه دوره‌ای^۷، سندرم ارمنی‌ها، بیماری دوره‌ای ریمن و سندرم سیگل کاتان مامیو نیز شناخته می‌شود. بیماری بیشتر در میان یهودیان غیر اشکنازی، اعراب، ترک‌ها و ارمنه شایع می‌باشد [۷ و ۸]. فراوانی ناقلین در این جمعیت‌ها به ترتیب ۱:۵، ۱:۱۶، ۱:۵، ۱:۷ می‌باشد. ژن مسبب بیماری *MEFV* (Mediterranean FeVer) نام دارد و پروتئینی به نام پیرین را کد می‌کند که در رده سلول‌های میلوئید بیان می‌شود و در فرایند التهاب و آپوپتوزیس نقش دارد [۹، ۱۰ و ۱۱].

¹ Sporadic

² Recurrent hereditary polyserositis

³ Benign paroxysmal peritonitis

⁴ Periodic fever

⁵ Periodic amyloid syndrome

⁶ Periodic peritonitis syndrome

⁷ Recurrent hereditary polyserositis

۱-۳-۱- علائم بالینی مبتلایان

۱-۳-۱-۱- تب‌های راجعه

تب‌های راجعه [۷] و مکرر ممکن است در دوران کودکی از تنها نشانه‌های تب فامیلی مدیترانه-ای باشد. دمای حرارت بدن به ۳۸-۴۰ سانتی گراد افزایش پیدا می‌کند [۵]. در حملات خفیف تب ممکن است تنها مشخصه بیماری باشد [۹ و ۱۰].

۱-۳-۱-۲- حملات و دردهای شکمی

تقریباً ۹۰٪ مبتلایان [۱۲ و ۵]، تجربه دردهای شکمی را دارند. در حدود نیمی از بیماران اولین تظاهر بیماری بصورت شکم درد می‌باشد. این دردها می‌توانند لوکالیزه (موضعی) و یا منتشره باشند [۵، ۱۳، ۷، و ۱۴]. درد ممکن است شبیه کلستازیس، آپاندیسیت، کولیت کلیوی باشد و باعث می‌شود که بیماران به کرات تحت عمل جراحی قبل از تشخیص تب فامیلی مدیترانه‌ای قرار گیرند [۵ و ۱۵]. بسیاری از بیماران یبوست، اسهال، سفتی عضلات شکم و نفخ شکمی دارند. سایر علائم غیر شایع شکمی آسیت^۱، انسداد مکانیکی روده^۲، انفارکتوس روده^۳، خونریزی، بیماری التهاب روده^۴ و فلج اپلتوس^۵ می‌باشد [۵، ۱۳ و ۱۶].

۱-۳-۱-۳- دردهای سینه و ریه^۶

شیوع این حملات در میان گروه‌های نژادی فرق می‌کند [۱۸ و ۵]. اکثر بیماران از حملات دوره‌ای شکایت دارند. اغلب اوقات درد در سینه به صورت یک طرفه می‌باشد. همانند درد شکم

^۱ Ascites

^۲ Mechanical obstruction

^۳ Bowel infarction

^۴ Inflammatory bowel disease

^۵ Paralytic ileus

^۶ Pleural and pericardial symptoms

شروع درد سینه ناگهانی بوده و به سرعت تحلیل می‌رود. تنفس در حین حملات دردناک بوده و ممکن است شواهد رادیولوژیکی مبنی بر پلورال افیوژن نیز مشاهده گردد [۵، ۱۷، ۱۸].

۱-۳-۴- علائم سینوویال (مفصلی)

این علائم نیز در بین گروه‌های نژادی فرق می‌کند [۵، ۱۸، ۱۹]. ۲۰ تا ۸۰ درصد از بیماران این علائم را نشان می‌دهند. شروع حملات ممکن است نظیر نقرس باشد [۷، ۱۸، ۱۴]. درد معمولاً محدود به یک مفصل و در یک زمان معین می‌باشد. اغلب زانوها، قوزک پاها و میچ دست‌ها را درگیر می‌کند [۵]. علائم آرتریت در این بیماران نسبت به علائم شکمی طولانی‌مدت می‌باشند. آرتریت در این بیماران معمولاً خوش‌خیم بوده و گاهی اوقات با پلی‌آرتریت راجعه همراه است [۱۹].

۱-۳-۵- درد ماهیچه (Myalgia)

بیش از ۲۵٪ از بیماران از درد عضله شکایت دارند که اغلب خفیف بوده و بیشتر اندام‌های تحتانی را درگیر می‌کند. این حملات از چند ساعت تا ۲ روز طول می‌کشند. اکثر اوقات بعد از فعالیت بدنی رخ می‌دهند. میالژیایا (Myalgia) را می‌توان در ۳ الگو طبقه‌بندی کرد [۱۸]:

(۱) الگوی خود به خودی

(۲) الگوی القا شده با ورزش

(۳) سندرم میالژیای تب دار ممتد^۱ (PFMS) [۵].

در موارد نادر درد عضله بیش از ۶ هفته طول میکشد.

^۱ Protracted febrile myalgia syndrome

۱-۳-۶- نشانه‌های سطحی و پوستی

تظاهرات جلدی مخاطی از قبیل ادم و آفت‌های دهانی نیز در طول حملات بیماری مشاهده می‌شود. شایعترین تظاهر پوستی تب فامیلی مدیترانه‌ای راش‌هایی شبیه اریزیپل (erysipelas like rash) می‌باشد که اغلب در ساق پا و نوک انگشتان دیده می‌شود [۵ و ۱۶]. راش‌ها سرخ، گرم و متورم بوده و اندازه‌ای در حدود ۱۰ تا ۱۵ سانتی متر دارند. راش‌های پوستی ممکن است از تنها علائم تب فامیلی مدیترانه‌ای باشند. همچنین کهیر و خارش‌های مکرر به کرات در مبتلایان گزارش شده است [۲۰].

۱-۳-۷- آمیلوئیدوزیس^۱

از شایع‌ترین نشانه‌های تب فامیلی مدیترانه‌ای آمیلوئیدوزیس است [۲۲، ۲۱ و ۲۳]. آمیلوئیدوزیس به خاطر رسوب آمیلوئید AA در بیش از ۴۵٪ از بیمارانی که درمان نشده‌اند رخ می‌دهد. آمیلوئید A از شکست پروتئولیتیکی سرم آمیلوئید A (SAA) حاصل می‌شود. آمیلوئید A پروتئین فاز حادی است که در کبد ساخته می‌شود. ایزوتیپ فاز حاد SSA در سه لوکوس متفاوت SSA1، SSA2 و SSA3 کد می‌شود [۲۴]. آمیلوئیدوزیس ممکن است به لوله‌های گلومرولی کلیه، کبد، طحال، قلب و بیضه‌ها آسیب برساند [۷]. اما بیشترین اثرات آن بر روی کلیه‌ها می‌باشد. فراوانی آمیلوئیدوزیس بسته به جنسیت و ژنوتیپ در میان گروه‌های مختلف نژادی فرق می‌کند. شیوع آمیلوئیدوزیس در میان مبتلایان یهودیان غیراشکنازی ۸۰٪ و در ترک‌های آناتولی ۶۰٪ گزارش شده است [۲۵]. با پیشرفت آمیلوئیدوزیس مبتلایان هماچوری، اولیگوری، نقص حاد کلیه بدون سابقه دفع پروتئین قبلی نشان می‌دهند [۲۳ و ۷].

^۱ Amyloidosis

۱-۳-۸- واسکولیت^۱

اگر چه تب فامیلی مدیترانه‌ای یک بیماری اتوایمیون نیست اما در بیش از ۳٪ از مبتلایان چهار نوع واسکولیت، همراه با بیماری‌های دیگر گزارش شده است. پلی آرتریت نودوزا (PAN)^۲، هَنُوخ شون لین پورپورا (HSP)^۳، بیماری بهجت^۴ و سندرم میالژیای تب دار ممتد که پیشتر توضیح داده شد با التهاب عروق همراه هستند [۷ و ۲۵] هَنُوخ شون لین پورپورا شیوع بیشتری در بین مبتلایان تب فامیلی مدیترانه‌ای دارد. HSP در بین کودکان مبتلا ۵-۷ در صد گزارش شده است که با خونریزی دستگاه گوارش، پورپورای قابل لمس و گلومرولونفریت کلیوی همراه است [۲۳].

بیماری مداوم و طولانی‌المدت با نشانه‌ها و علائم درگیری سیستم عصبی محیطی و مرکزی و هماتومای محیطی از نشانه‌های پلی آرتریت نودوزا در مبتلایان به تب مدیترانه‌ای می‌باشد. پلی آرتریت نودوزا در کمتر از ۱ در صد مبتلایان به تب فامیلی مدیترانه‌ای گزارش شده است. پلی آرتریت نودوزا در مبتلایان به تب فامیلی مدیترانه‌ای بیشتر افراد جوان و نوجوان را درگیر می‌کند. به طوری که PAN در جمعیت نرمال و طبیعی بیشتر افراد ۵۰-۶۰ ساله را مبتلا می‌کند. برای درمان در این مبتلایان از داروهای ایمونوساپرسیو استفاده می‌شود [۲۳].

از سایر علائم بالینی در مبتلایان به تب فامیلی مدیترانه‌ای می‌توان به اتوپی کاهش یافته اشاره کرد که اخیراً نظر محققین زیادی را جلب کرده است [۲۶].

^۱ Vasculitis

^۲ Polyarteritis nodosa

^۳ Henoch- Schonlein Purpura

^۴ Behcet's disease

۱-۳-۹- سن شروع حملات بیماری

متوسط سن شروع حملات بیماری ۲۵ سال گزارش شده است [۷]. شروع این حملات به ژنوتیپ ونزاد فرد بستگی دارد. به طور کلی سن شروع حملات در کودکان زیر ۱۰ سال با احتمال ۶۰ تا ۷۰ درصد، در افراد زیر ۲۰ سال ۸۰ تا ۹۵ درصد و بیش از ۲۰ سال با احتمال ۵ تا ۱۰ درصد می باشد. بعد از ۴۰ سالگی شروع حملات نادر می باشد. همچنین بیماری بیشتر افراد مذکر را مبتلا می کند و نسبت مرد به زن ۳ به ۱ گزارش شده است [۵، ۴ و ۲۷].

۱-۴- اپیدمیولوژی بیماری

همانطور که از اسم بیماری معلوم است، تب فامیلی مدیترانه‌ای اکثراً در جمعیت‌های حاشیه دریای مدیترانه یعنی جمعیت‌های یهودی، ارمنی، ترک و اعراب خاورمیانه و آفریقای شمالی، مشاهده می شود همچنین یک بیماری جهانی است که به خاطر مسافرت‌های بین قاره‌ای در قرن بیستم شیوع آن بیشتر شده است و فراوانی بیماری به بیش از یک در ۲۰۰ گزارش شده است [۲۴]. در جمعیت‌های یهودیان غیراشکنازی شیوع آن یک در ۲۵۶ تا ۵۰۰ [۲۸] و در ترکیه یک در ۱۰۷۳ گزارش شده است [۲۴].

این بیماری اخیراً در میان ایتالیایی‌ها، یونانیان، انگلیسی‌ها، کوبایی‌ها، قبرسی‌ها نیز مشاهده شده است [۲۹]. مطالعات اخیر نشان می دهد که این بیماری در کشور ما نیز شیوع قابل توجهی دارد [۳۰].

۱-۵- ژنتیک بیماری

تب فامیلی مدیترانه‌ای به صورت اتوزمال مغلوب به ارث می رسد اما شواهد زیادی نشان می دهد که تب فامیلی مدیترانه‌ای می تواند توارث اتوزمال غالب نشان دهد [۳۱]. در سال ۱۹۶۸ وارمنس و برگمن (Warmnes and Bergman) یک خانواده سوئدی را توصیف کردند که چهار نفر از این