

Diversity Prevalence of Familial Mediterranean fever Disease in the World and Iran: Systematic Review and Meta-Analysis

Soraya Hadi^{*1}, Behrooz Sari Sarraf², Zhila Khamnian³, Roya Dolatkah⁴
Doorna Ghafari¹, Parastoo Moradi¹, Saeed Dastgiri⁵

Article Info:

Article History:

Received: 2016/01/09

Accepted: 2016/02/24

Published: 2016/06/19

Keywords:

Familial Mediterranean
Fever
Prevalence
Gene Mutation MEFV
World
Iran

Abstract

Background and objectives: Familial Mediterranean fever (FMF) is an autosomal recessive disease. Generally, the Mediterranean basin is the region where the first cases of FMF have been identified. Yearly, some people undergo unnecessary surgery, due to misdiagnosis of doctors. In this study, our aim was to determine the prevalence rate and status of familial Mediterranean fever in the world and Iran which was done using meta-analysis method.

Material and Methods: In this study, Google Scholar, Pubmed, Medline, Ovid, IranMedex, Irandoc, SID, Magiran databases and published written sources were searched without limit of time. Then, all the studies were collected without limitation, to determine the relevant studies were assessed. After verifying the quality of the studies, required data were extracted and analyzed using the method of meta-analysis (random effects model) in the CMA software. In the end, world map of the prevalence of familial Mediterranean fever disease was traced by the GIS software.

Results: The primary search identified 400 studies which only 23 studies had the required quality for inclusion in the meta-analysis. Two of the studies were related to Iran. The results of the meta-analysis showed that the overall prevalence rate of familial Mediterranean fever in the world and in Iran along with their 95% confidence intervals (in parentheses) are 0.116% (0.088 - 0.144) and 0.018% (0.001 - 0.037), respectively. Since the studies were limited, the overall prevalence rate obtained from Iran does not have the capability of generalization to other regions of Iran.

Conclusion: FMF in the world is prevalent in the Mediterranean and the Middle East region, among ethnic Turks, Armenians, Jews and Arabs, respectively. But FMF epidemiology is rapidly changing, due to population migrations from Mediterranean countries and the Middle East to the rest of the world and the increasing diagnostic sensitivity. The FMF has to be considered as a worldwide disease, even if it initially originated in the Mediterranean area.

Citation: Hadi S, Sari-Sarraf B, Khamnian Z, Dolatkah R, Ghafari D, Moradi P, Dastgiri S. Diversity Prevalence of Familial Mediterranean fever Disease in the World and Iran: Systematic Review and Meta-Analysis. Depiction of Health 2016; 7(1): 5-17.

1. M.A Medical Geography, Faculty of Geography and Planning, University of Tabriz, Tabriz, Iran. (Email: s.hadi225@yahoo.com)
2. M.D, Ph.D, Climatology, Professor, Faculty of Geography and Planning, University of Tabriz, Tabriz, Iran
3. M.D, Ph.D Community Medicine, Assistant Professor, Tabriz Health Services Management Research Center, Faculty of Medicine, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran
4. M.D, Ph.D Molecular Epidemiology of Cancer, Hematology and Oncology Research Center, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran
5. M.D, Ph.D Epidemiology, Professor, Tabriz Health Services Management Research Center, Faculty of Medicine, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran



پراکندگی شیوع بیماری تب مدیترانه‌ای فامیلی در جهان و ایران: مرور سیستماتیک و متاآنالیز

ثریا هادی^{*}، بهروز ساری صراف^۱، ژایلا خامنیان^۲، رویا دولتخواه^۳، درنا غفاری^۴، پرستو مرادی^۵، سعید دستگیری^۵

چکیده

زمینه: تب مدیترانه‌ای فامیلی نوعی بیماری اتوزومال (Autosomal) مغلوب می‌باشد. اولین موارد ابتلا به بیماری تب مدیترانه‌ای فامیلی از ناحیه مدیترانه بوده است. سالانه افراد به دلیل عدم تشخیص صحیح پزشکان مورد جراحی‌های غیرضروری قرار می‌گیرند. هدف از این پژوهش بررسی میزان شیوع بیماری تب مدیترانه‌ای فامیلی در جهان و ایران بود، که به صورت مرور سیستماتیک و متاآنالیز انجام گرفت.

روش کار: بانک‌های اطلاعاتی Google Scholar, Pubmed, Medline, Ovid, IranMedex, Irandoc, SID, Magiran و منابع منتشر شده مکتوب بدون محدودیت زمانی جستجو شدند. کلیه مطالعات جمع‌آوری شده بدون اعمال هرگونه محدودیتی جهت تعیین مطالعات مرتبط مورد بررسی قرار گرفتند. داده‌های مورد نیاز از مطالعاتی که معیار ورود به پژوهش را داشتند استخراج و با استفاده از روش متاآنالیز در نرم‌افزار CMA تجزیه و تحلیل شدند و نقشه شیوع بیماری در جهان با استفاده از نرم‌افزار GIS ترسیم گردید.

یافته‌ها: در جستجوی اولیه، تعداد ۴۰۰ مطالعه به دست آمد که تنها تعداد ۲۳ مطالعه پذیرفته شدند که از این تعداد ۲ مطالعه مربوط به ایران بود. نتایج حاصله از متاآنالیز نشان داد که شیوع کلی تب مدیترانه‌ای فامیلی در ایران ۰.۰۱۸ درصد (۰.۰۳۷-۰.۰۰۱: 95CI درصد) معادل ۱۸ در صد هزار و در جهان ۰.۱۱۶ درصد (۰.۱۴۴-۰.۰۸۸: 95CI درصد) معادل ۱۶ در صد هزار می‌باشد. میزان شیوع کلی به دست آمده از ایران به خاطر محدود بودن مطالعات قابلیت تعمیم‌پذیری به سایر نقاط ایران را ندارد.

نتیجه‌گیری: تب مدیترانه‌ای فامیلی در جهان در نواحی مدیترانه و خاورمیانه به ترتیب در میان نژادهای ترک، ارامنی، یهود و عرب شایع می‌باشد. اما شیوع بیماری با مهاجرت‌هایی که از کشورهای مدیترانه و خاورمیانه به سایر نقاط جهان صورت می‌گیرد و همچنین افزایش حساسیت‌های تشخیصی به سرعت در حال تغییر می‌باشد و به نظر می‌رسد که در سال‌های آینده تب مدیترانه‌ای فامیلی به عنوان یک بیماری جهانی مدنظر قرار گیرد.

کلیدواژه‌ها: تب مدیترانه‌ای فامیلی، شیوع، جهش ژن MEFV، جهان، ایران

هادی ث، ساری-ص ب، خامنیان ژ، دولتخواه ر، غفاری د، مرادی پ، دستگیری س. پراکندگی شیوع بیماری تب مدیترانه‌ای فامیلی در جهان و ایران: مرور سیستماتیک و متاآنالیز. تصویر سلامت ۱۳۹۵؛ ۷(۱): ۵-۱۷.

۱. کارشناسی ارشد جغرافیای پزشکی، دانشکده جغرافیای و برنامه‌ریزی، دانشگاه تبریز، تبریز، ایران (Email: s.hadi225@yahoo.com)
۲. دکتری تخصصی اقلیم‌شناسی، استاد، دانشکده جغرافیا و برنامه‌ریزی، دانشگاه تبریز، تبریز، ایران
۳. دکتری تخصصی پزشکی اجتماعی، استادیار، مرکز تحقیقات مدیریت خدمات بهداشتی درمانی تبریز، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران
۴. دکتری تخصصی مولکولار اپیدمیولوژی سرطان، مرکز تحقیقات هماتولوژی و انکولوژی، دانشکده علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران
۵. دکتری تخصصی اپیدمیولوژی، استاد، مرکز تحقیقات مدیریت خدمات بهداشتی درمانی تبریز، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

نویسنده (نویسندگان). این اثر به عنوان یک مقاله دسترسی آزاد تحت مجوز Creative Commons Attribution License توسط تصویر سلامت منتشر گردیده است. استفاده‌های غیر تجاری از این اثر به شرط ارجاع صحیح به اثر اصلی مجاز است.



مقدمه

۲ مورد، یکی ۱۰ ساله و دیگری ۱۲ ساله به عنوان مبتلایان به تب مدیترانه‌ای فامیلی تشخیص داده شدند. میزان شیوع به‌دست آمده در مطالعه حاضر ۲۷ در صد هزار تخمین زده شده بود که با توجه به سابقه تاریخی منطقه کمتر از آن میزانی که انتظار می‌رفت بود (۷). کیساکیک (Kisacik) و همکارانش در سال ۲۰۰۹ طی مطالعه‌ای افزایش فراوانی تب مدیترانه‌ای فامیلی را در شمال ترکیه مورد بررسی قرار داده بودند. این بررسی در مناطق مختلف استان توکات در شمال ترکیه انجام گرفته بود. در این مطالعه ۱۰۹۵ مورد به صورت زنده از بین ۵۳۰۰۰۰ فرد بالای ۱۸ سال انتخاب گردیده و با استفاده از پرسشنامه، معاینه حضوری و معیار تل‌هاشومر (Tel-Hashomer) مورد بررسی قرار گرفتند. در نهایت شیوع بیماری ۸۲۰ در صد هزار گزارش گردیده بود (۸). در مطالعه‌ای لاینکا (Lainka) و همکارانش در سال ۲۰۱۲ تب مدیترانه‌ای فامیلی را در کودکان آلمانی از لحاظ میزان شیوع بین سال‌های ۲۰۰۶ - ۲۰۰۳ مورد بررسی قرار داده بودند. برای انجام این پژوهش ماهانه ۳۷۰ مورد براساس علائم بالینی مشکوک به تب مدیترانه‌ای فامیلی به بیمارستان و آزمایشگاه‌ها ارجاع داده می‌شدند که معیار ورود به مطالعه کودکان زیر ۱۶ سال بود و هرکدام سه دوره حمله خود محدود شونده‌ی تب همراه با نشانه‌های التهابی را داشتند که در نهایت ۱۲۲ بیمار مبتلا به تب مدیترانه‌ای فامیلی شناسایی شد، که از این تعداد ۹۲ کودک از تبار ترکیه بودند. میزان شیوع در کودکان آلمان ۴۸۰ در صد هزار و شیوع در کودکان آلمانی از تبار ترکیه را ۸ در صد هزار تخمین زده بودند (۹). ساریکیسیان (Sarikişian) و همکارانش در سال ۲۰۰۸، تب مدیترانه‌ای فامیلی را در بین جمعیت ۲۹۶۶۴۰ نفری ارمنستان بین سال‌های ۲۰۰۴ - ۱۹۹۸ مطالعه کرده‌اند. هدف از انجام این مطالعه، تعیین شایع‌ترین جهش و همچنین تعیین میزان شیوع بیماری تب مدیترانه‌ای فامیلی در میان جمعیت ارمنستان بود. در این مطالعه حدود ۷۰۰۰ بیمار با میانگین سنی ۳۰ سال و ۴۵۰ فرد سالم شرکت کرده بودند که با استفاده از روش‌های PCR و Hybridization مورد مطالعه قرار گرفتند و به این نتیجه دست یافته بودند که شایع‌ترین جهش در میان گروه بیماران ارمنی M694V با ۵۰.۶ درصد می‌باشد و میزان شیوع ۲۰۰ در صد هزار تخمین زده شده بود. مطالعات انجام شده در ایران هم بسیار محدود و آن هم در قسمت شمال‌غرب ایران بوده و در سایر نقاط ایران مطالعه‌ای انجام نگرفته بود (۱۰). طی مطالعه‌ای دستگیری و همکارانش در سال ۱۳۸۹ ناهنجاری‌های ژنتیکی در استان آذربایجان شرقی را مورد بررسی قرار داده‌اند. طی این مطالعه توصیفی مقطعی، ۲۹۶۸ گزارش (۴۷ درصد مونث، ۵۳ درصد مذکر) از موارد مبتلا به بیماری‌های ژنتیکی یا حاملین که توسط روش‌های مولکولی تعیین شده بودند، بررسی شدند. طبق این مطالعه شایع‌ترین ناهنجاری‌های ژنتیکی در تبریز، مرند، بناب، شبستر، سراب، هشتروند، ملکان، هریس، ورزقان و تسوج

تب مدیترانه‌ای فامیلی شایع‌ترین نوع از سندرم‌های تب‌های دوره‌ای ارثی می‌باشد که بیماری به دلیل جهش در ژن MEFV که روی بازوی کوتاه کروموزوم ۱۶ در موقعیت 16p3.3 قرار دارد، اتفاق می‌افتد و به طور اتوزومال مغلوب به ارث می‌رسد. اولین بار تب مدیترانه‌ای فامیلی قبل از سال ۱۹۰۰ میلادی توصیف شده است؛ اما شناسایی کامل آن فقط در ۵۰ سال اخیر صورت گرفته است (۱). به طور کلی بیماری از ناحیه مدیترانه و خاورمیانه سرچشمه گرفته است (۲). این بیماری به صورت حملات راجعه تب است که درد شکمی، درد قفسه سینه یا درد و التهاب مفصلی و پوستی از جمله علائم بالینی شایع آن می‌باشد. مؤثرترین درمان برای بیماران مبتلا به تب مدیترانه‌ای فامیلی، داروی کلشی سین (Colchicine) می‌باشد که باعث کاهش تعداد و شدت حملات می‌شود و همچنین باعث پیشگیری از آمیلوئیدوز (amyloidosis) و افزایش طول عمر بیماران می‌گردد. برخی از دردهای این بیماری خیلی شدید و در برخی موارد شبیه آپاندیسیت می‌باشد که بیماران مورد عمل‌های جراحی‌های غیرضروری قرار می‌گیرند (۳). با توجه به این که این بیماری جزء بیماری‌های ارثی اتوزومال مغلوب می‌باشد، بنابراین ازدواج‌های فامیلی موجب افزایش شیوع بیماری می‌گردد. در صورتی که بیماری توسط پزشکان به موقع تشخیص داده نشود و بیماران درمان نشده باشند و یا درمان ناقص صورت پذیرفته باشد، در خطر ابتلا به آمیلوئیدوز کلیوی ثانویه که شدیدترین عارضه بیماری تب مدیترانه‌ای فامیلی است، قرار می‌گیرند. این بیماری به دلیل اثرات حملات به طور قابل توجهی باعث کاهش کیفیت زندگی بیماران می‌شود (۴). برخلاف این که تصور می‌شد این بیماری در ایران نادر است، امروزه پزشکان با معاینات دقیق تعداد بیشتری از بیماران مبتلا به تب مدیترانه‌ای فامیلی را شناسایی کرده‌اند (۵). در ارتباط با بیماری تب مدیترانه‌ای فامیلی در میان جوامع مختلف در جهان و ایران مطالعات مختلفی صورت گرفته است. از جمله این‌ها می‌توان به مطالعه اوزن (Ozen) و همکارانش در سال ۱۹۹۸ در ترکیه اشاره کرد که میزان شیوع بیماری آرتریت مزمن و تب مدیترانه‌ای فامیلی را در نوجوانان مورد بررسی قرار داده بودند. در این مطالعه ۴۶۸۱۳ کودک توسط متخصصان روماتولوژی مورد غربالگری بالینی قرار گرفتند که نتایج این مطالعه نشان داده بود که میزان شیوع آرتریت مزمن در نوجوانان ترکیه ۶۴ در صد هزار و میزان شیوع بیماری تب مدیترانه‌ای فامیلی ۹۳ در صد هزار تخمین زده شده بود (۶). در طی مطالعه‌ای کوبانکارا (Cobankara) و همکارانش در سال ۲۰۰۴، دانش آموزان دیزلی (یکی از استانهای غربی ترکیه) را جهت تعیین میزان شیوع تب مدیترانه‌ای فامیلی مورد بررسی قرار دادند. کل جمعیت سنین مدرسه در این استان ۱۵۰۰۰۰ نفر بود، که با استفاده از پرسشنامه و غربالگری بالینی مورد بررسی قرار گرفتند. که در نهایت

فهرستی از تمام مطالعات موجود در پایگاه‌های اطلاعاتی یاد شده توسط پژوهشگر تهیه گردید. لازم به ذکر است که جستجو در بانک‌های اطلاعاتی با صرف‌نظر از زمان انجام مطالعات و زبان چاپ آن‌ها انجام گرفت و همچنین محدودیتی از نظر سن و جنسیت افراد تحت مطالعه یا شغل آن‌ها اعمال نشد. معیارهای اصلی ورود مطالعات مختلف به این پژوهش اشاره به برآورد شیوع تب مدیترانه‌ای فامیلی در عنوان یا چکیده بود. بررسی‌هایی که جزو مطالعات اولیه نبوده و یا در زمینه‌ی درمان و تعیین ویژگی‌های بالینی و تصمیم‌گیری بالینی و بررسی‌های غیرمرتبط با موضوع شیوع بود از پژوهش خارج شدند.

ارزیابی کیفیت مطالعات: پس از تعیین مطالعات مرتبط از نظر عنوان، چکیده مطالعات منتخب توسط دو پژوهشگر به طور مستقل با استفاده از چک لیست STROBE که یک چک لیست استاندارد و مشهور بین‌المللی جهت ارزیابی کیفیت مقالات است مورد ارزیابی قرار گرفت و اختلاف‌نظر بین دو پژوهشگر به فرد صاحب‌نظر سوم واگذار شد. این چک لیست شامل ۲۲ بخش متنوع بوده و جنبه‌های متنوع متدولوژی شامل روش‌های نمونه، تحلیل آماری، تعدیل مخدوش‌کننده‌ها، ذکر مشخصات روایی پایایی ابزارهای مورد استفاده، اهداف مطالعه و... را مورد ارزیابی قرار می‌دهد. مطالعاتی که به ۷۰ درصد از پارامترهای چک لیست اشاره داشتند به پژوهش وارد شده و داده‌های مرتبط آن‌ها برای انجام فرایند متاآنالیز استخراج شدند و در واقع بررسی‌هایی که به لحاظ ذکر و استفاده از روش‌های صحیح نمونه‌گیری، اندازه‌گیری دقیق پارامتر پژوهش به روش صحیح و ذکر آن، با استفاده از تحلیل مناسب با طرح و روش نمونه‌گیری در پژوهش و اقدامات لازم برای کنترل عوامل مخدوش‌کننده، اشاره به روش طرح مورد استفاده در پژوهش و تعمیم‌پذیری مناسب یافته‌ها از پالایه این چک لیست عبور کردند و به عنوان پژوهش‌های دارای شرایط ورود به فرایند متاآنالیز انتخاب گردیدند.

روش استخراج داده‌ها: پس از تأیید کنترل کیفی مطالعات، فرمی جهت استخراج داده‌ها، مشتمل بر ۱۰ بخش طراحی شد که شاخص‌های مورد نیاز شامل: نویسنده، سال چاپ، محل انجام مطالعه، سال انجام مطالعه، جمعیت مورد مطالعه، تعداد بیماران، میزان شیوع، ابزار تشخیص، سن و جنسیت بود. پارامترهای اصلی مورد نیاز برای ورود به نرم افزار Comprehensive Meta-Analysis (Version 2.2, Biostat, Englewood, New Jersey) در پژوهش حاضر میزان شیوع در مناطق مختلف جهان و ایران بود.

روش تجزیه و تحلیل داده‌ها: پژوهش‌های انجام شده در زمینه شیوع تب مدیترانه‌ای فامیلی در نقاط مختلف جهان و ایران جمع‌آوری گردید و با توجه به این‌که شاخص مورد مطالعه در این پژوهش شیوع می‌باشد. بنابراین تمام مقادیر شیوع از مطالعات صورت گرفته به‌دست آمد. سپس واریانس‌های هر

تب مدیترانه‌ای فامیلی بود و شیوع کلی آن در استان آذربایجان شرقی ۲۰ در صد هزار، ملکان ۸ در صد هزار و تبریز ۳۲ در صد هزار تخمین زده شده بود (۱۱). گزارشات مختلفی در ارتباط با شیوع بیماری تب مدیترانه‌ای فامیلی در بین جوامع مختلف ارائه شده بود، اما تاکنون برآورد کلی از میزان شیوع در سطح جهان ارائه نگردیده بود. لذا مطالعه‌ی حاضر با هدف مرور سیستماتیک و متاآنالیز یافته‌های حاصل از مطالعات انجام شده در خصوص میزان شیوع بیماری تب مدیترانه‌ای فامیلی در جهان و ایران طراحی و اجرا گردیده است. پس از انجام این پژوهش، شیوع بیماری در نقاط مختلف جهان و همچنین در نقاط مختلف ایران براساس مطالعات صورت گرفته در این خصوص مشخص می‌گردد و با توجه به اینکه در مطالعه حاضر مناطق پرخطر شناسایی می‌گردد، لذا زمینه برای مسئولین در خصوص اقدامات لازم برای تشخیص و درمان به موقع بیماران در مناطق با شیوع بالا فراهم می‌گردد.

مواد و روشها

پژوهش حاضر یک مطالعه مرور سیستماتیک و متاآنالیز می‌باشد که به منظور بررسی یافته‌های مطالعاتی که در جهان و ایران در خصوص میزان شیوع تب مدیترانه‌ای فامیلی صورت گرفته، انجام شده است. جهت انجام پژوهش حاضر ابتدا سؤال پژوهش براساس الگوی (Population; Patient, Intervention, Comparison, Outcome) PICO طرح شده و بعد از آن منابع و استراتژی جستجو مشخص شد، پس از انجام جستجو، مطالعات به‌دست آمده از نظر احراز معیارهای ورود به مطالعه مورد بررسی قرار گرفتند و در نهایت مطالعات باقیمانده که شرایط ورود به پژوهش را داشتند وارد متاآنالیز گردید.

منابع جستجو: در پژوهش حاضر کلیه بانک‌های اطلاعاتی دیجیتال، عمومی و فارسی از جمله Ovid, Google Scholar, Pubmed, IranMedex, Irandoc, SID, Magiran, Medline همچنین منابع منتشر شده مکتوب شامل مجلات، پایان‌نامه‌ها، خلاصه مقالات کنفرانس‌های داخلی و خارجی مورد بررسی قرار گرفتند. همچنین منابع ذکر شده در مطالعات یافت شده به منظور یافتن مطالعات بیشتر مورد بررسی قرار گرفتند.

استراتژیهای جستجو: جستجو در بانک‌های اطلاعاتی عمومی با استفاده از ترکیب کلمات کلیدی Familial Mediterranean Fever, Prevalence, Gene Mutation MEFV, Inheritance, Autosomal Recessive, Amyloidosis, Colchicine, World, Iran و در بانک‌های اطلاعاتی فارسی با استفاده از ترکیب کلمات کلیدی، تب مدیترانه‌ای فامیلی، شیوع، جهش ژن MEFV، وراثت، اتوزومال مغلوب، آمیلوئیدوز، کلشی‌سین، جهان و ایران صورت گرفت.

معیار ورود و خروج مطالعات: در این مطالعه نظام‌مند و متاآنالیز، پذیرش مطالعات براساس معیارهای ورود و خروج انجام گرفت. بدین منظور برای تعیین و انتخاب عناوین مرتبط

پژوهش محاسبه شد، وزنی که به هر مطالعه اختصاص داده شد متناسب با عکس واریانس بود.

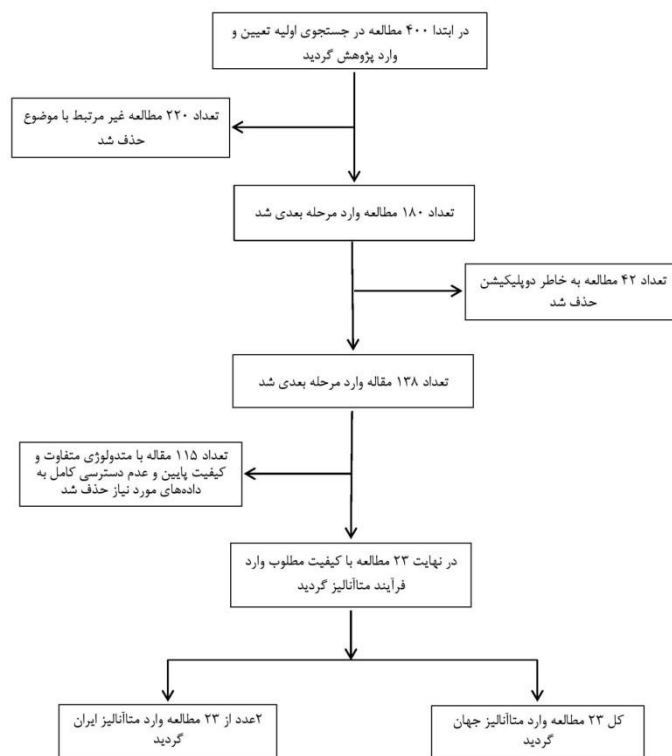
جهت بررسی ناهمگنی در داده‌ها از شاخص‌های I-Squared و Q-Value استفاده شد. با توجه به ناهمگنی مطالعات، داده‌ها از طریق مدل اثرات تصادفی با هم ترکیب شدند و اقدام به محاسبه بهترین برآورد شیوع با حدود اطمینان (CI) ۹۵ درصد گردید. این مقدار همراه با نمودار انباشت نمایش داده شد.

ناهمگنی به ۳ طبقه کمتر از ۲۵ درصد، (۲۵-۷۵) درصد و بیشتر از ۷۵ درصد تقسیم شد که هتروژنیته کمتر از ۲۵ درصد ناهمگنی کم، (۲۵-۷۵) درصد ناهمگنی متوسط و بیشتر از ۷۵ درصد ناهمگنی زیاد می‌شود. آنالیز داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار CMA انجام شد و در نهایت نقشه شیوع بیماری تب مدیترانه‌ای فامیلی در جهان با استفاده از نرم‌افزار Arc GIS (Version 9.3) ترسیم گردید (شکل ۴).

ملاحظات اخلاقی: کلیه مقالاتی که معیارهای ورود به مرور نظام‌مند و متاآنالیز را داشتند بدون سوگیری خاصی وارد مطالعه گردید و همچنین اصل امانت داری در استفاده از نتایج مطالعات رعایت شد.

یافته‌ها

پس از جستجوی نظام‌مند در بانک‌های اطلاعاتی الکترونیکی و منابع منتشر شده مکتوب براساس استراتژی



شکل ۱. فلوچارت مراحل ورود مطالعات به مرور سیستماتیک و متاآنالیز

جدول ۱. مشخصات مطالعات بررسی کننده میزان شیوع تب مدیترانه‌ای فامیلی در جهان

نویسنده	سال چاپ	محل انجام مطالعه	سال انجام مطالعه	جمعیت مورد مطالعه	تعداد بیماران	شیوع برحسب درصد	ابزار تشخیص	جنسیت	سن
Wekell ¹² et al	2013	غرب سوئد	2000-2008	جمعیت کودک غرب سوئد با منشا ترکیه	*	0.173	*	*	*
Wekell et al	2013	غرب سوئد	2000-2008	جمعیت کودک غرب منشا لبنانی سوئد با	*	0.124	*	*	*
Wekell et al	2013	غرب سوئد	2000-2008	جمعیت کودک غرب منشا سوریه سوئد با	*	0.086	*	*	*
Wekell et al	2013	غرب سوئد	2000-2008	جمعیت کودک غرب منشا ایران سوئد با	*	0.017	*	*	*
Amaryan ¹³ et al	2013	ارمنستان (میان ارامنه)	2003-2013	2970340	715	0.14	Tel-Hashomer	M=438 F=277	8.64±0.17
Laink et al	2012	آلمان	سه ساله 2003- 2006	370	*	0.48	پرسشنامه سوالات ماهانه	*	زیر 16 سال
Migita ¹⁴ et al	2012	ژاپن	بین ژانویه و 2009 دسامبر	127000000	134	0.01	Tel-Hashomer پرسشنامه	M/F 1:1.3	28±18.5
Cakir ¹⁵	2012	هاواسا شهری در غرب ترکیه	*	17835	یک نفر	0.006	مصاحبه پرسشنامه	F/M 52.48	37.1 ± 21.1
Akar ¹⁶ et al	2012	ازمیر در غرب ترکیه	2012 -1992	3400000	650	0.019	بررسی پرونده های پزشکی داخلی	F= 333	38.6±12.6
Dastgiri et al	2010	استان آذربایجان شرقی	1383-1387	جمعیت رسمی استان براساس گزارشات رسمی 87-83	735	0.025	روش های مولکولی	F= 412 M=323	*
Seyahi ¹⁷ et al	2010	استانبول مدارس ارمنی	بین فوریه تا ژوئن ۲۰۰۹	نفر 4462	34 بیمار	0.76	پرسشنامه، معاینه حضوری، آزمایش ژنتیک	M/F 18/16	27.6±16.3
Kisacik et al	2009	70 منطقه در استان توکات	*	1095 مورد به صورت تصادفی انتخاب شد	848	0.82	پرسشنامه Tel-Hashomer	F=554 M=541	27 ساله
Sarikisian et al	2008	ارمنستان	1998-2004	2966400	7000	0.2	PCR-Reverse hybridization	M/F 1:16	*
Cobankar a et al	2004	دنیزلی ترکیه	*	7382 نفر	750	0.027	Tel-Hashomer پرسشنامه	*	17.9 ساله
Onen ¹⁸ et al	2004	سیواس شهری در مرکز ترکیه	*	4809 نفر به طور تصادفی انتخاب شد	10 مورد	0.25	مصاحبه	M= 8 F= 2	10-19 ساله
Yilmaz ¹⁹ et al	2001	ترکیه	1999	62243799	450	0.1	روش های مولکولی	*	*
Ozen et al	1998	ترکیه	*	46813	*	0.093	بیماران قبلا تشخیص داده شده.	*	4-6 ساله

نویسنده	سال چاپ	محل انجام مطالعه	سال انجام مطالعه	جمعیت مورد مطالعه	تعداد بیماران	شیوع بر حسب درصد	ابزار تشخیص	جنسیت	سن
Rawashd eh ²⁰ et al	1996	شمال اردن	1991-1994	494000	192	0.038	بررسی های آزمایشگاهی	F= 106 M= 86	۴ ماهه تا ۱۶ سالگی
Yuval ²¹ et al	1995	اسرائیل یا مبداء لیبی	1990	76900	310	0.403	Tel-Hashomer	*	*
Yuval et al	1995	اسرائیل یا مبداء مراکش، تونس، الجزایر	1990	613500	866	0.141	Tel-Hashomer	*	*
Yuval et al	1995	اسرائیل یا مبداء مصر، ترکیه، عراق	1990	422600	409	0.096	Tel-Hashomer	*	*
Yuval et al	1995	اسرائیل یا مبداء لیتوانی	1990	1535700	32	0.001	Tel-Hashomer	*	*
Yuval et al	1995	اسرائیل یا مبداء گرجستانی	1990	50000	11	0.022	Tel-Hashomer	*	*

جدول ۲. مشخصات مطالعات بررسی کننده میزان شیوع تب مدیترانه‌ای فامیلی در ایران

نویسنده	سال چاپ	محل انجام مطالعه	سال انجام مطالعه	جمعیت مورد مطالعه	تعداد بیماران	شیوع بر حسب درصد	ابزار تشخیص	جنسیت	سن
Wekell et al	2013	غرب سوئد	2000-2008	جمعیت کودک غرب سوئد با منشا ایران	*	0.017	*	*	*
Dastgiri et al	2010	استان آذربایجان شرقی	1383-1387 2004-2008	جمعیت رسمی استان براساس گزارشات رسمی	735	0.020	روش های مولکولی	F= 412 M=323	*

بعد از ترکیه بیشترین شواهد در دسترس مربوط به اسرائیل بود که در سال ۱۹۹۵، یوال و همکارانش طی مطالعه‌ای شیوع را در میان ۵ گروه از ساکنان اسرائیل با اصالت‌های مختلف مورد بررسی قرار داده‌اند که هر کدام از این شواهد به عنوان یک مطالعه مجزا در نظر گرفته شده است (۲۱). بعد از اسرائیل، وکل (Wekell) و همکارانش در سال ۲۰۱۳ در میان کودکان غرب سوئد با چهار تبار متفاوت مطالعه‌ای انجام داده که هر کدام از شواهد این مطالعه نیز به عنوان یک مطالعه مجزا در متاآنالیز در نظر گرفته شده است. در طی همین مطالعه میزان شیوع برای کودکان کل غرب سوئد ۲ در صد هزار گزارش کرده‌اند (۱۲) که به خاطر تکراری بودن از مطالعه حذف گردید. تعداد دو مطالعه دیگر از ۲۳ مطالعه مربوط به میزان شیوع در میان ارمنی‌ها در سال ۲۰۰۸ و ۲۰۱۳ بود (۱۰ و ۱۳). تعداد ۳ مطالعه مربوط به آلمان (۹)، ژاپن (۱۴) و اردن (۲۰) می‌باشد.

پس از محاسبات اولیه، شاخص هتروژنیته برای تب مدیترانه‌ای فامیلی در جهان ۷۳.۶۹ محاسبه گردید و هتروژنیته با توجه به طبقه‌بندی که انجام گرفته بود در محدوده متوسط قرار داشت، با توجه به هتروژنیته یافته‌های پژوهش برآورد شیوع تب مدیترانه‌ای فامیلی در جهان با مدل اثرات تصادفی صورت گرفت که بر این اساس شیوع کلی بیماری تب مدیترانه‌ای فامیلی در

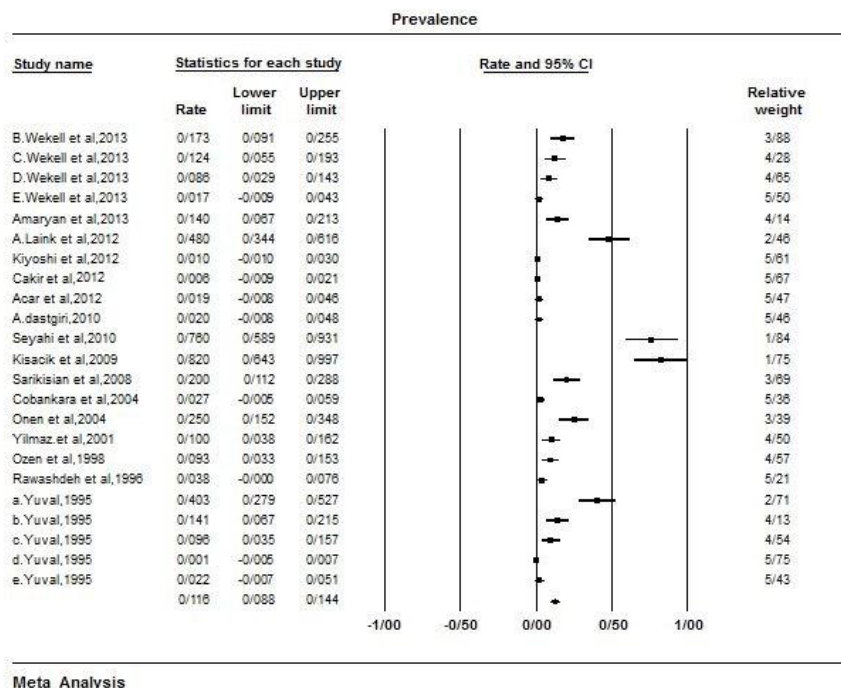
شیوع تب مدیترانه‌ای فامیلی در جهان: مجموعاً از سال ۱۹۹۵ تا ۲۰۱۳ میلادی ۲۳ مطالعه در رابطه با شیوع تب مدیترانه‌ای فامیلی در جهان صورت گرفته بود که کیفیت لازم برای ورود به متاآنالیز را دارا بودند (جدول ۱). در پژوهش حاضر بالاترین میزان شیوع بیماری تب مدیترانه‌ای فامیلی در مطالعه کیساکیک و همکارانش در سال ۲۰۰۹ در استان توکات در شمال ترکیه با مقدار ۸۲۰ در صد هزار (۸) و پایین‌ترین آن در مطالعه یوال (Yuval) و همکارانش در سال ۱۹۹۵ در ساکنان اسرائیل با اصالت لیتوانی با مقدار ۱ در صد هزار (۲۱)، گزارش گردیده بود. شیوع در ۸۰ درصد مطالعات پایین‌تر از ۲۵۰ در صد هزار و در ۲۰ درصد مطالعات شیوع بالای ۴۰۰ در صد هزار بود. بیشترین تعداد مطالعات انجام گرفته در خصوص شیوع بیماری تب مدیترانه‌ای فامیلی در جهان مربوط به ترکیه می‌باشد که ۸ مطالعه از ۲۳ مطالعه از مناطق مختلف ترکیه بود؛ که البته دو مطالعه دیگر مربوط به شیوع بیماری تب مدیترانه‌ای فامیلی یکی به علت تکراری بودن در میان کودکان آلمانی از تبار ترکیه که میزان شیوع در آن ۸۸ در صد هزار (۹) و دیگری به علت عدم دسترسی به متن کامل مقاله در میان جوانان ترکیه که میزان شیوع را ۱۱۰ در صد هزار گزارش کرده بودند (۲۲)، از متاآنالیز خارج شد.

متاآنالیز شیوع تب مدیترانه‌ای فامیلی در جهان به صورت نمودار انباشت نیز نشان داده شد (شکل ۲).

جهان ۰.۱۱۶ درصد با دامنه اطمینان ۰.۱۴۴-۰.۰۸۸ در سطح اطمینان ۹۵ درصد برآورد گردید (جدول ۳). یافته‌های حاصل از

جدول ۳. خلاصه نتایج حاصل از متاآنالیز جهان

Model	Number studies	Point estimate	Lower limit	Uper limit	I-Squared	Q-Value
Random	23	0.116	0.088	0.114	73.69	79.45



Meta_Analysis

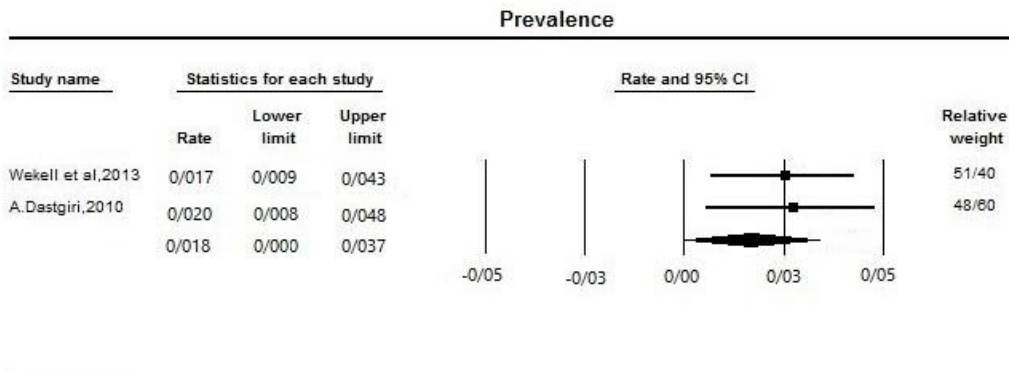
شکل ۲. نمودار انباشت برای محاسبه شیوع تب مدیترانه‌ای فامیلی در جهان، پاره خط‌ها فاصله اطمینان میزان شیوع را در هر مطالعه نشان می‌دهند، نقطه وسط هر پاره خط، برآورد میزان شیوع در هر مطالعه را نشان می‌دهد علامت لوزی فاصله اطمینان میزان شیوع را برای کل مطالعات نشان می‌دهد.

پس از محاسبات اولیه شاخص هتروژنیته برای تب مدیترانه‌ای فامیلی در ایران ۷۰.۶ محاسبه گردید، که در محدوده متوسط قرار داشت. با توجه به هتروژنیته یافته‌های پژوهش برآورد شیوع تب مدیترانه‌ای فامیلی در ایران با مدل اثرات تصادفی صورت گرفت که بر این اساس شیوع کلی تب مدیترانه‌ای فامیلی در ایران ۰.۰۱۸ درصد با دامنه اطمینان (۰.۰۳۷-۰.۰۰۱) در سطح اطمینان ۹۵ درصد محاسبه گردید (جدول ۴). یافته‌های حاصل از متاآنالیز شیوع تب مدیترانه‌ای فامیلی در ایران به صورت نمودار انباشت نشان داده شد (شکل ۳).

شیوع تب مدیترانه‌ای فامیلی در ایران: در خصوص شیوع تب مدیترانه‌ای فامیلی در ایران تعداد ۲ مطالعه انجام شده بود که کیفیت ورود به متاآنالیز حاضر را دارا بودند (جدول ۲)؛ که یکی از مطالعات مربوط به استان آذربایجان شرقی در سال ۲۰۱۰ بود که البته طی این مطالعه شیوع را برای شهرستان تبریز ۳۲ درصد هزار و شهرستان ملکان ۸ درصد تخمین زده بودند (۱۱) که به دلیل تکراری بودن از مطالعه خارج شدند. مطالعه دوم در سال ۲۰۱۳ در میان کودکان غرب سوئد با اصالت ایران انجام گرفته بود (۱۲).

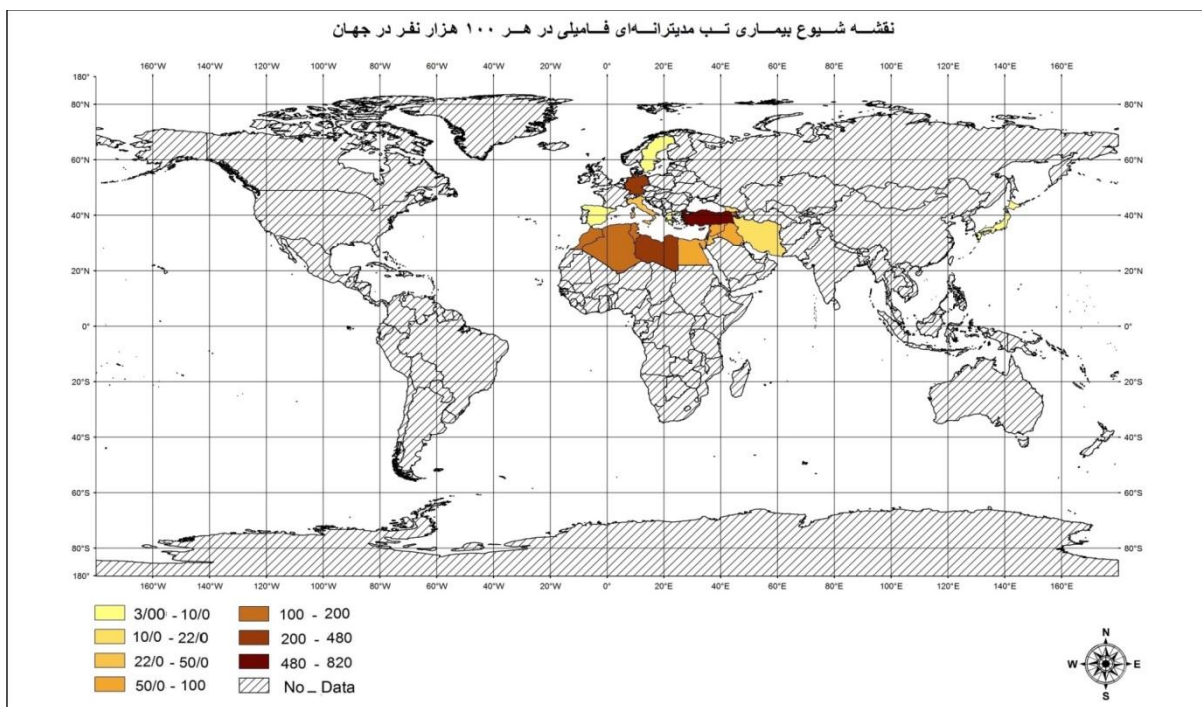
جدول ۴. خلاصه نتایج حاصل از متاآنالیز ایران

Model	Number studies	Point estimate	Lower limit	Uper limit	I-Squared	Q-Value
Random	2	0.018	0.001	0.037	70.6	75.5



Meta Analysis

شکل ۳. نمودار انباشت برای محاسبه شیوع تب مدیترانه ای فامیلی در ایران، پاره خط ها فاصله اطمینان میزان شیوع را در هر مطالعه نشان می دهند، نقطه وسط هر پاره خط، برآورد میزان شیوع در هر مطالعه را نشان می دهد علامت لوزی فاصله اطمینان میزان شیوع را برای کل مطالعات نشان می دهد.



شکل ۴. نقشه شیوع بیماری تب مدیترانه ای فامیلی در جهان

نتیجه‌گیری

براساس نتایج حاصله از متاآنالیز میزان شیوع کلی تب مدیترانه‌ای فامیلی در جهان ۱۱۶ در صد هزار و در ایران ۱۸ در صد هزار برآورد گردید.

طبق مطالعه حاضر میزان شیوع به‌دست آمده در ایران حدود ۶ برابر پایین‌تر از شیوع به‌دست آمده از جهان است. اما مطالعات صورت گرفته در ایران خیلی محدود است؛ در نتیجه نمی‌توان میزان شیوع به‌دست آمده را به تمام نقاط ایران تعمیم داد. مطالعاتی که در ایران انجام شده بود اکثراً در خصوص جهش‌های شایع تب مدیترانه‌ای فامیلی در شمال‌غرب ایران (اردبیل و آذربایجان شرقی) بوده و در سایر نقاط ایران مطالعات خیلی محدود است.

با توجه به اینکه کشور ایران در موقعیت سوق الجیشی خاورمیانه قرار گرفته است و به نوعی با چهار جمعیت مدیترانه‌ای در ارتباط است و حدود ۲۵ میلیون ترک آذری در ایران زندگی می‌کنند؛ لذا احتمال شیوع تب مدیترانه‌ای فامیلی در ایران مخصوصاً در شمال‌غرب ایران به خاطر ترک نشین بودن نامحتمل به نظر نمی‌رسد (۱۱). بنابراین نیاز است تا مطالعات گسترده‌تری در ایران در ارتباط با این بیماری صورت گیرد.

طبق این پژوهش مردمان ترکیه بالاترین شیوع تب مدیترانه‌ای فامیلی را در جهان دارند، محدوده شیوع آن با جمعیتی بیش از ۷۰ میلیون، ۸۲-۶ در صد هزار می‌باشد. شاید بتوان شیوع بالای بیماری را در این کشور این‌طور توجیه نمود که چون در ترکیه وقوع بیماری بیش از میانگین جهانی بوده، همین امر پژوهشگران را ترغیب نموده تا در این کشور به صورت خاص در مورد شیوع بیماری تب مدیترانه‌ای فامیلی تحقیقات بیشتری انجام دهند.

ارامنه در رتبه دوم مربوط به شیوع تب مدیترانه‌ای فامیلی می‌باشند. شیوع بیماری را در ارمنستان با جمعیت تقریباً سه میلیون حدود ۲۰۰ در صد هزار برآورد کرده‌اند (۱۰).

مطالعات مختلفی در خصوص علائم بالینی و ژنتیکی بیماری تب مدیترانه‌ای فامیلی در اسرائیل صورت گرفته است ولی در مطالعه‌ای که در خصوص میزان شیوع بیماری تب مدیترانه‌ای فامیلی صورت گرفته بود بیان کردند که میزان شیوع بیماری در ساکنین اسرائیل با اصالت‌های مختلف یکسان نیست. بالاترین میزان گزارش شده مربوط به اصالت لیبی بود، اما مطالعه‌ای در خصوص میزان شیوع بیماری در کشورهای مبدأ این اصالت‌ها صورت نگرفته بود تا بتوان میزان تشابه شیوع بیماری را با کشورهای مبدأشان مقایسه کرد. در کل میزان شیوع بیماری تب مدیترانه‌ای فامیلی در میان یهودیان اسرائیل کمی بالاتر از ۱۰۰ در صد هزار می‌باشد (۱۲).

در بین جمعیت‌های دیگر تعدادی از موارد ابتلاء به تب مدیترانه‌ای فامیلی در اردن، لبنان و سوریه دیده شده است (۲۳ و ۲۴). یک مطالعه جالب انجام شده در یک روستای لبنان

میزان شیوع تب مدیترانه‌ای فامیلی را در میان ۴۶۱ نفر از اعضای یک طایفه بزرگ ۱:۷ بیان کرده است (۲۵).

با توجه به این‌که نرخ حاملی در جمعیت سوریه ۱:۵:۷ می‌باشد (۲۴)، در نتیجه می‌توان این بیماری را جزو فراوانترین اختلالات ارثی در این کشور به حساب آورد ولی با این حال اطلاع دقیقی از میزان شیوع بیماری تب مدیترانه‌ای فامیلی در سوریه نیست.

میزان شیوع در کودکان عربی شمال اردن ۳۸ در صد هزار گزارش شده بود (۲۰). نرخ حاملی بالا و همچنین موارد گزارش شده بیماری در میان اعراب می‌تواند به عنوان یکی از نگران‌کننده‌ترین مسائل و دارای تأثیر قابل توجهی بر سلامت کودکان و بزرگسالان این منطقه باشد. با این وجود اطلاع دقیقی از میزان شیوع تب مدیترانه‌ای فامیلی در میان اعراب نیست.

در بین کشورهای غربی ایتالیا یکی از کشورهایی است که هر ساله موارد جدیدی از بیماری در آنجا ثبت می‌گردد، طی مطالعه‌ای، ۷۱ بیمار به مراکز درمانی فرانسه و ایتالیا مراجعه کرده بودند که شیوع متناظر آن کمتر از ۵۰ در صد هزار تخمین زده می‌شود (۲۶). همچنین یک مطالعه مروری تعداد کل بیماران را در ایتالیا حدود ۱۰۰۰ بیمار بیان کرده بود که شیوع متناظر آن می‌تواند ۱ در صد هزار باشد (۲۷)، همه این‌ها می‌تواند بیان‌کننده این موضوع باشد که در سال‌های آتی بیماری تب مدیترانه‌ای فامیلی نباید به عنوان یک بیماری نادر در نظر گرفته شود.

طبق مطالعه حاضر به‌طور کلی بیماری در مردمان ناحیه مدیترانه و خاورمیانه به ترتیب در نژادهای ترک، ارمنی، یهود و عرب دیده شد و این بدین معنا نیست که این بیماری در سایر نقاط جهان وجود ندارد. در بین جمعیت‌های کشورهای مرکزی و جنوب شرقی اروپا (اسلونی، جمهوری چک، اسلواکی، کرواسی، رومانی، صربستان، مجارستان، لتونی و لیتوانی) بیماری تب مدیترانه‌ای فامیلی به ندرت گزارش گردیده بود (۲۸). یکی از دلایل آن می‌تواند شیوع پایین این بیماری در این مناطق باشد و یا اینکه بیماری برای پزشکان محلی به طور کامل شناخته شده و قابل تشخیص نیست و علاوه بر این‌ها آزمایش‌های ژنتیک در بسیاری از کشورهای منطقه در دسترس قرار ندارد.

طی مطالعه‌ای که در غرب سوئد انجام شده است شیوع کلی برای کودکان غرب سوئد ۲ در صد هزار تخمین زده شده است. همچنین طی این مطالعه به دلیل اهمیت کشورهای حوضه شرق مدیترانه در بیماری تب مدیترانه‌ای فامیلی شیوع بیماری برای ساکنین غرب سوئد با تبار ترکیه، ایران، لبنان و سوریه نیز تخمین زده شده است (۱۲). شیوع به‌دست آمده برای ساکنین غرب سوئد با تبار ترکیه و ایران مشابه کشورهای مبدأشان می‌باشد. اما در مورد شیوع تب مدیترانه‌ای فامیلی در لبنان و سوریه اطلاعی در دسترس نبود اما در حالت کلی به نظر می‌رسد که به میزان شیوع کشورهای عربی نزدیک باشد.

مطالعه‌ای که بتوان نتایج را مورد مقایسه قرار داد، موجود نبود. اما با توجه به جستجوی کامل منابع اطلاعاتی و همچنین لحاظ دقیق پارامترهای چک لیست در مرحله کنترل کیفی، برای انتخاب پژوهش‌های واجد شرایط برای ورود به متاآنالیز نتایج پژوهش حاضر دارای اعتبار قابل قبولی می‌باشد.

این بیماری بیشتر در نواحی مدیترانه و خاورمیانه به ترتیب در میان نژادهای ترک، ارمنه، یهود و عرب دیده شد. اما این بدان معنا نمی‌باشد که بیماری در سایر نقاط جهان وجود ندارد. بلکه گزارشی در خصوص ابتلا به این بیماری از سایر نقاط جهان ارائه شده بود؛ اما اطلاع دقیقی از میزان شیوع واقعی بیماری در این مناطق در دسترس نبود. این مسئله می‌تواند به خاطر عدم شناخت کامل پزشکان برای تشخیص به موقع بیماری و به تبع آن حساسیت کم پژوهشگران برای مطالعه در این مناطق باعث می‌شود که مطالعات اپیدمیولوژیکی صورت گرفته در مناطق مختلف جهان یکسان نباشد. امروزه با مهاجرت‌هایی که از کشورهای مدیترانه و خاورمیانه به سایر نقاط جهان صورت می‌گیرد باعث می‌شود که بیماری در کشورهای نزدیک و حتی خیلی دور انتشار یابد. در نتیجه شیوع بیماری به سرعت در حال تغییر است و بیماری تب مدیترانه‌ای فامیلی باید به عنوان یک بیماری شایع جهانی مدنظر قرار گیرد. طبق نتایج حاصل از مطالعه حاضر پیشنهادات زیر مطرح می‌گردد:

- با توجه به اینکه بیماری تب مدیترانه‌ای فامیلی به‌طور اتوزومال مغلوب به ارث می‌رسد، ازدواج‌های فامیلی موجب افزایش شیوع بیماری می‌گردد، بنابراین ضروریست برای کاهش خطر این بیماری پژوهشگران، بیش از پیش به این بیماری توجه کرده و با ارائه آگاهی جمعی تا حد امکان ازدواج‌های فامیلی در جوامع پرخطر مدیریت گردد.
- موقعیت ایران باستان در جاده ابریشم و مهاجرت اقوام دیگر با منابع ژنتیکی متنوع از کشورهای همسایه، به خصوص گروه‌های نژادی مدیترانه‌ای، به ایران سبب شده که جمعیت ما از نظر منابع ژنتیکی متعدد یکی از مهمترین جوامع برای مطالعه این بیماری باشند. بنابراین نیاز است تا پژوهشگران مطالعات بیشتری در خصوص تب مدیترانه‌ای فامیلی در ایران انجام دهند.

تضاد منافع

بدینوسیله نویسندگان این مقاله اعلام می‌کنند این اثر حاصل یک پژوهش مستقل بوده و هیچگونه تضاد منافی با سازمان و اشخاص دیگری ندارد

تقدیر و تشکر

این اثر حاصل پایان‌نامه دانشجویی کارشناسی ارشد با کد پایان‌نامه ۲۲۷۷۱۲۴ است. نویسندگان مقاله مراتب تشکر و قدردانی صمیمانه خود را از گروه پژوهش جغرافیای دانشگاه تبریز اعلام میدارند.

در دهه اخیر انتشار این بیماری در میان دیگر جمعیت‌ها و نژادهای اروپایی نظیر انگلیسی‌ها، فرانسوی‌ها، بلژیکی‌ها، هلندی‌ها و پرتغالی‌ها نیز گزارش شده است (۲۹ و ۳۰).

در آلمان داده‌های قابل دسترسی در خصوص شیوع بیماری تب مدیترانه‌ای فامیلی در جمعیت عمومی وجود نداشت اما طی مطالعه‌ای میزان شیوع در کودکان آلمانی ۴۸۰ در صد هزار و در کودکان آلمانی از تبار ترکیه ۸۸ در صد هزار بیان شده است (۹) که نشان می‌دهد که شیوع بیماری در آلمان نیز می‌تواند قابل توجه باشد و لازم است که مطالعات بیشتری در این کشور صورت پذیرد. داده‌هایی در خصوص میزان شیوع بیماری تب مدیترانه‌ای فامیلی در جمعیت چین در دسترس نمی‌باشد اما در مرکز تحقیقات تب دوره‌ای رم، تعداد ۱۵۰۰۰ بیمار مهاجر چینی که در پراتو زندگی می‌کنند ثبت شده که می‌تواند نشان دهنده شیوع غیرمنتظره‌ای در چین باشد اما گزارش آن منتشر نشده است (۲۷).
کشورهایی وجود دارد که تب مدیترانه‌ای فامیلی در آن‌ها به صورت نادر گزارش شده که در این بین مناطق مختلف جنوب صحرای مانند اتیوپی، یمن و همچنین مناطق جنوب آسیا و خاور دور مانند هند و تایلند (سیام) نیز می‌باشد (۳۱). یکی از دلایل نادر بودن گزارش در این مناطق می‌تواند به خاطر تشخیص نادرست پزشکان و همچنین عدم حساسیت پژوهشگران برای انجام مطالعه در این مناطق باشد.

در ژاپن نیز بیماری تب مدیترانه‌ای فامیلی در طول دهه اخیر افزایش داشته است. طی مطالعه‌ای میزان شیوع تب مدیترانه‌ای فامیلی در جمعیت ژاپن ۱۰ در صد هزار تخمین زده شده است (۱۴). در مطالعه دیگری در شهر ایواکیونی ژاپن ۳ بیمار را شناسایی کرده بودند که شیوع متناظر آن می‌تواند ۲۱ در صد هزار باشد (۳۲). طی آخرین مطالعه‌ای که در ژاپن صورت گرفته ۳۱۱ بیمار مبتلا به تب مدیترانه‌ای فامیلی از نظر بالینی و ژنتیکی مورد بررسی قرار گرفته‌اند (۳۳).

با افزایش مهاجرت از مناطق غربی به استرالیا و نیوزلند تشخیص بیماری تب مدیترانه‌ای فامیلی در این مناطق نیز روند افزایشی داشته و در اقیانوسیه نیز بیماری دیده شده است (۳۴).
در خصوص این بیماری گزارشی از کالیفرنیا نیز ثبت شده بود. طی مطالعه‌ای میزان شیوع این بیماری در جمعیت ارمنی لس آنجلس ۵۳ در صد هزار پیش بینی شده است (۳۵). همچنین طی مطالعه‌ای دیگر در UCLA بین سال‌های ۲۰۱۲-۲۰۰۲، ۱۵۲ بیمار مبتلا به تب مدیترانه‌ای فامیلی شناسایی شده‌اند که ۴۹.۳ درصد از آن‌ها نژاد ارمنی داشتند و ۵۰.۷ درصد آن‌ها نیز از تبار غیر ارمنی بودند (۳۶). این بیماری در کشورهای غربی به دلیل مهاجرت جمعیتی و افزایش حساسیت‌های تشخیصی در حال گسترش است.

باتوجه به این‌که هیچ مطالعه متاآنالیزی در خصوص پراکندگی میزان شیوع تب مدیترانه‌ای فامیلی به صورت مرور سیستماتیک و متاآنالیز در جهان و ایران صورت نگرفته بود. لذا

References

- Klippel J H. Text book of Rheumatology (2th ed). London: Mosby.1999; 1-4.
- Aksentjevich I, Torosyan Y, Samuels J, Centola M, Pras E, Chae JJ. et al. Mutation and haplotype studies of familial Mediterranean fever reveal new ancestral relationships and evidence for a high carrier frequency with reduced penetrance in the Ashkenazi Jewish population. *The American Journal of Human Genetics*. 1999; 64(4): 949-62. doi:10.1086/302327
- Ben-Chetrit E, Levy M. Familial mediterranean fever. *Lancet*. 1998;351(9103): 659-64. PMID: 9500348
- Livneh A, Langevitz P, Zemer D, Zaks N, Kees S, Lidar T. et al. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. *Arthritis & Rheumatism*. 1997; 40(10):1879-85. doi: 10.1002/art.1780401023
- Salehzadeh F, Emami D, Zolfeghari A, Yazdanbod A, Habibzadeh S, Bashardoost B, et al. Familial Mediterranean Fever in Northwest of Iran (Ardabil): The First Global Report from Iran. *J Ardabil Univ Med Sci*. 2006; 6(3):251-258. PMID: 18365590
- Ozen S, Karaaslan Y, Ozdemir O, Saatci U, Bakkaloglu A, Koroglu E. et al. Prevalence of juvenile chronic arthritis and familial Mediterranean fever in Turkey: a field study. *The Journal of rheumatology*. 1998; 25(12): 2445-9. PMID: 9858443
- Cobankara V, Fidan G, Turk T, Zencir M, Colakoglu M, Ozen S. The prevalence of familial Mediterranean fever in the Turkish province of Denizli: a field study with a zero patient design. *Clinical and experimental rheumatology*. 2004; 22: 27-30. PMID: 15515779
- Kisacik B, Yildirim B, Tasliyurt T, Ozyurt H, Ozyurt B, Yuce S. et al. Increased frequency of familial Mediterranean fever in northern Turkey: a population-based study. *Rheumatology international*. 2009; 29(11):1307-9. PMID: 19152093
- Lainka E, Bielak M, Lohse P, Timmann C, Stojanov S, von Kries R. et al. Familial Mediterranean fever in Germany: epidemiological, clinical, and genetic characteristics of a pediatric population. *European journal of pediatrics*. 2012; 171(12):1775-85. PMID: 22903357
- Sarkisian T, Ajrapetian H, Beglarian A, Shahsuvarian G, Egiazarian A. Familial Mediterranean fever in Armenian population. *Georgian Med News*. 2008;156:105-11. PMID: 18403822
- Dastgiri S, Bonyadi M, Mizani T. The prevalence of genetic disorders in east azerbaijan province. *Urmia Medical Journal*. 2010; 21(4) :339-346.
- Wekell P, Friman V, Balci-Peynircioglu B, Yilmaz E, Fasth A, Berg S. Familial Mediterranean fever—an increasingly important childhood disease in Sweden. *Acta Paediatrica*. 2013; 102(2):193-8. PMID: 23194659
- Amaryan G, Sarkissian T, Hayrapetyan H, Tadevosyan A. PW01-033—Phenotype—genotype in Armenian children with FMF. *Pediatric Rheumatology*. 2013;11(1):1-2. doi: 10.1186/1546-0096-11-S1-A86
- Migita K, Uehara R, Nakamura Y, Yasunami M, Tsuchiya-Suzuki A, Yazaki M, et al. Familial Mediterranean fever in Japan. *Medicine*. 2012; 91(6): 337-343. PMID: 23111802
- Çakır N, Pamuk ÖN, Derviş E, İmeryüz N, Uslu H, Benian Ö, et al. The prevalences of some rheumatic diseases in western Turkey: Havsa study. *Rheumatology international*. 2012; 32(4): 895-908. PMID: 21229358
- Akar S, Yuksel F, Tunca M, Soysal O, Solmaz D, Gerdan V, et al. Familial Mediterranean fever: risk factors, causes of death, and prognosis in the colchicine era. *Medicine*. 2012 ; 91(3), 131-136. DOI: 10.1097/MD.0b013e3182561a45
- Seyahi E, Tahir Turanlı E, Mangan MS, Celikyapi G, Oktay V, Cevirgen D, et al. The prevalence of Behçet's syndrome, familial Mediterranean fever, HLA-B51 and MEFV gene mutations among ethnic Armenians living in Istanbul, Turkey. *Clinical & Experimental Rheumatology*. 2010; 28(4): 67. PMID: 20868574
- Onen F, Sumer H, Turkay S, Akyurek O, Tunca M, Ozdogan H. Increased frequency of familial Mediterranean fever in Central Anatolia, Turkey. *Clinical and experimental rheumatology*. 2004; 22: 31-3. PMID: 15515780
- Yilmaz E, Ozen S, Balci B, Duzova A, Topaloglu R, Besbas N, et al. Mutation frequency of familial Mediterranean fever and evidence for a high carrier rate in the Turkish population. *European journal of human genetics*. 2001; 9(7):553-5. PMID: 11464248
- Rawashdeh MO, Majeed HA. Familial Mediterranean fever in Arab children: the high prevalence and gene frequency. *European journal of pediatrics*. 1996; 155(7): 540-4. PMID: 8831074
- Yuval Y, Hemo-Zisser M, Zemer D, Sohar E, Pras M. Dominant inheritance in two families with familial Mediterranean fever (FMF). *American journal of medical genetics*. 1995; 57(3): 455-7. PMID: 7677151
- Dinc A, Pay S, Turan M, Simsek I. Prevalence of familial Mediterranean fever in young Turkish men. *Clin Exp Rheumatol*. 2000; 18(1): 292.

23. Medlej-Hashim M, Loiselet J, Lefranc G, Megarbane A. Familial Mediterranean Fever (FMF): from diagnosis to treatment. *Sante (Montrouge, France)*. 2003; 14(4): 261-6. PMID:15745878
24. Mattit H, Joma M, Al-Cheikh S, El-Khateeb M, Medlej-Hashim M, Salem N, et al. Familial Mediterranean fever in the Syrian population: gene mutation frequencies, carrier rates and phenotype-genotype correlation. *European journal of medical genetics*. 2006; 49(6): 481-6. PMID: 16627024
25. Medlej-Hashim M, Chouery E, Salem N, Delague V, Lefranc G, Loiselet J, et al. Familial Mediterranean fever in a large Lebanese family: multiple MEFV mutations and evidence for a Founder effect of the p.[M694I] mutation. *European journal of medical genetics*. 2011; 54(1): 50-4. PMID: 20937419
26. La Regina M, Nucera G, Diaco M, Procopio A, Gasbarrini G, Notarnicola C, et al. Familial Mediterranean fever is no longer a rare disease in Italy. *European journal of human genetics*. 2003;11(1):50-6. PMID: 12529705
27. Cerrito L, Sicignano LL, Verrecchia E, Manna R. Epidemiology of FMF Worldwide. In *Familial Mediterranean Fever 2015* (pp. 81-90). Springer International Publishing. doi:10.1007/978-3-319-14615-7-5
28. Perko D, Debeljak M, Toplak N, Sediva A, Dallos T, Harjaček M, et al. PRoS-FINAL-2209: MEFV gene mutations in central and south-eastern European countries. *Pediatric Rheumatology*. 2013; 11(2):199. doi:10.1186/1546-0096-11-S2-P199
29. Touitou I. The spectrum of familial Mediterranean fever (FMF) mutations. *European Journal of Human Genetics*. 2001; 9(7): 473-83. PMID: 11464238
30. Onen F. Familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int*. 2006; 26(6):489-96. PMID: 16283319
31. Rozenbaum M, Touitou I, Portnoy E, Morkos S, Rosner I. A molecular basis for the absence of familial Mediterranean fever in Ethiopian Jews. *Clinical and experimental rheumatology*. 2006; 24(5 Suppl 42): 127.
32. Yokota K, Fukuda M, Migita K, Tanaka E, Okamoto T, Kimura K. Three Patients with Familial Mediterranean Fever: A Possible Underdiagnosed Entity in Japan. *Internal Medicine*. 2014; 53(17): 2013-6. PMID: 25175140
33. Migita K, Agematsu K, Yazaki M, Nonaka F, Nakamura A, Toma T, et al. Familial Mediterranean fever: genotype-phenotype correlations in Japanese patients. *Medicine*. 2014; 93(3): 158-64. PMID: 24797171
34. Casey P, Lane M, Ameratunga R. Familial Mediterranean Fever: 36 years to diagnosis. *The New Zealand Medical Journal (Online)*. 2004; 117(1194). PMID: 15156212
35. Rogers DB, Shohat M, Petersen GM, Bickal J, Congleton J, Schwabe AD, et al. Familial Mediterranean fever in Armenians: autosomal recessive inheritance with high gene frequency. *American journal of medical genetics*. 1989; 34(2): 168-72. PMID: 2816993
36. Ong FS, Vakil H, Xue Y, Kuo JZ, Shah KH, Lee RB, et al. The M694V mutation in Armenian-Americans: a 10-year retrospective study of MEFV mutation testing for familial Mediterranean fever at UCLA. *Clinical genetics*. 2013; 84(1): 55-9. PMID: 23038988