

بررسی فراوانی موتاسیون‌ها در کودکان مبتلا به تب خانوادگی مدیترانه‌ای که آپاندکتومی شده‌اند در طی بازه زمانی 03 - 1402

دکتر بابک صندوقچیان شتربانی*، دکتر لیلا محبوبی**، دکتر لیلا شفیعی دیزج***

چکیده:

زمینه و هدف: موتاسیون‌های ژنتیکی در بیماری تب خانوادگی مدیترانه‌ای به‌طور مستقیم باعث بروز التهاب و فعال‌سازی سیستم ایمنی بدن می‌شوند. این التهاب‌ها معمولاً در نواحی مختلف بدن از جمله شکم رخ می‌دهند و به همین دلیل، این علائم می‌توانند با علائم آپاندیسیت مشابه باشند. در بسیاری از موارد، این التهاب‌های شکمی به‌طور مکرر بروز می‌کنند و گاهی اوقات ممکن است پزشکان نتوانند به راحتی تشخیص دهند که آیا این التهاب‌ها به دلیل آپاندیسیت هستند یا تب خانوادگی مدیترانه‌ای؛ لذا مطالعه حاضر جهت پر کردن این شکاف موجود و با هدف تعیین انجام آپاندکتومی بر اساس موتاسیون‌های مختلف بیماران مبتلا به تب خانوادگی مدیترانه‌ای زیر 18 سال انجام شد.

مواد و روش‌ها: این مطالعه به صورت توصیفی مقطعی و در دانشگاه علوم پزشکی اردبیل با مشارکت بیماران مبتلا به تب خانوادگی مدیترانه‌ای که به اورژانس بیمارستان کوثر اردبیل مراجعه کرده‌اند، انجام شد. داده‌ها از سوابق بالینی و پزشکی بیماران جمع‌آوری و به‌طور سیستماتیک تحلیل شدند در طی بازه زمانی ابتدای فروردین ماه سال 1402 تا انتهای شهریور ماه سال 1403. 120 بیمار زیر 18 سال که به اورژانس بیمارستان مراجعه کرده بودند، وارد مطالعه شدند. اطلاعات مربوط به سن، جنسیت، نوع موتاسیون یافت‌شده و سابقه جراحی قبلی بیماران جمع‌آوری و ارتباطات میان متغیرهای جمعیتی و بالینی با نتایج درمانی بررسی گردید. مقایسه اطلاعات به کمک آزمون آماری کای اسکور انجام شد.

یافته‌ها: در این مطالعه، از میان 120 بیمار مبتلا به تب خانوادگی مدیترانه‌ای، تنها 14 بیمار (معادل 11/67%) تحت آپاندکتومی قرار گرفتند. بیماران بر اساس انجام یا عدم انجام آپاندکتومی به دو گروه تقسیم شدند و فراوانی آپاندکتومی بر اساس نوع موتاسیون ژنی مقایسه گردید. نتایج نشان داد که بین انجام و عدم انجام آپاندکتومی بر اساس نوع موتاسیون ژنی هیچ اختلاف معناداری وجود نداشت ($P=0/700$) به این معنی که موتاسیون‌های مختلف تأثیری در تصمیم‌گیری برای انجام آپاندکتومی در این بیماران نداشتند.

نتیجه‌گیری: در نهایت، این مطالعه نشان می‌دهد که در بیماران مبتلا به تب خانوادگی مدیترانه‌ای، موتاسیون‌های مختلف ژنی تأثیر قابل توجهی بر تصمیم‌گیری برای انجام یا عدم انجام آپاندکتومی ندارند. این یافته‌ها اهمیت توجه به سایر عوامل بالینی مانند تاریخچه پزشکی، وضعیت ایمنی و نشانه‌های بالینی را در هنگام تصمیم‌گیری درمانی برجسته می‌سازند.

واژه‌های کلیدی: تب خانوادگی مدیترانه‌ای، آپاندیسیت، جراحی آپاندیس، موتاسیون

نویسنده پاسخگو: دکتر لیلا محبوبی

* دانشیار استادیار گروه خون و سرطان کودکان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، بیمارستان کوثر

** استادیار روماتولوژی کودکان، گروه بیماری‌های کودکان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، بیمارستان کودکان مردانی آذر

تلفن: 04135369685

E-mail: Leila_mahboobi@gmail.com

*** پزشک عمومی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، بیمارستان کوثر

تاریخ وصول: 1404/01/23

تاریخ پذیرش: 1404/04/30

زمینه و هدف

تب خانوادگی مدیترانه‌ای یک بیماری التهابی ژنتیکی است که به طور عمده در افرادی که به گروه‌های قومی خاص مانند آسیای میانه، ارمنی‌ها، ترک‌ها، ایرانی‌ها و اعراب مدیترانه‌ای تعلق دارند، مشاهده می‌شود.¹ این بیماری به دلیل جهش‌های ژنتیکی که باعث اختلال در عملکرد سیستم ایمنی بدن می‌شود، باعث بروز حملات تب، دردهای شکمی، آرتریت و مشکلات دیگر می‌شود.² این اختلال معمولاً در دوران کودکی یا اوایل نوجوانی آغاز می‌شود و در بسیاری از بیماران به طور متناوب حملات تب و التهاب در بدن به خصوص در نواحی شکم، مفاصل و عضلات ایجاد می‌کند.³

در مواردی از تب خانوادگی مدیترانه‌ای، عفونت‌های مختلف ممکن است با شدت بیشتری بروز پیدا کنند و این موضوع باعث می‌شود که برخی از بیماران برای رفع مشکلات خود نیاز به مداخلات جراحی پیدا کنند.⁴ یکی از این مداخلات، آپاندکتومی است که در بیماران مبتلا به این بیماری انجام می‌شود. آپاندکتومی یک عمل جراحی است که طی آن آپاندیس برداشته می‌شود و معمولاً در صورت بروز آپاندیسیت یا التهاب این عضو ضروری است.⁵ در این مطالعه، ما قصد داریم تا بررسی کنیم که آیا انجام این عمل جراحی در بیماران زیر 18 سال مبتلا به تب خانوادگی مدیترانه‌ای که به دلیل مشکلات شکمی به بیمارستان مراجعه می‌کنند، تحت تأثیر موتاسیون‌های ژنتیکی این بیماری قرار دارد یا خیر؟

نکته مهم در اینجا این است که تب خانوادگی مدیترانه‌ای معمولاً باعث بروز دردهای شکمی می‌شود که ممکن است به اشتباه به عنوان آپاندیسیت تشخیص داده شود.⁶ بسیاری از بیماران مبتلا به تب خانوادگی مدیترانه‌ای درد شکمی را تجربه می‌کنند که به صورت متناوب بروز پیدا می‌کند و به همین دلیل گاهی اوقات تشخیص درست مشکلات شکمی در این بیماران برای پزشکان دشوار می‌شود.⁷ در این زمینه، شناسایی موتاسیون‌های ژنتیکی و ارزیابی آن‌ها می‌تواند به تشخیص بهتر و دقیق‌تر کمک کند.⁸

ژن‌های مربوط به تب خانوادگی مدیترانه‌ای به طور مستقیم بر روی عملکرد سیستم ایمنی تأثیر می‌گذارند و ممکن است باعث ایجاد التهاب‌های شدیدی در نواحی مختلف بدن، از جمله شکم شوند.⁹ به همین دلیل، این

احتمال وجود دارد که تشخیص اشتباه یا دیر هنگام التهاب آپاندیس در این بیماران وجود داشته باشد.¹⁰ هدف این مطالعه، تعیین ارتباط بین موتاسیون‌های مختلف بیماران مبتلا به تب خانوادگی مدیترانه‌ای زیر 18 سال و نیاز به انجام آپاندکتومی است. این هدف از آنجا اهمیت دارد که می‌تواند کمک کند تا پزشکان در تشخیص دقیق‌تر و انتخاب بهترین روش درمانی برای بیماران مبتلا به تب خانوادگی مدیترانه‌ای اقدام کنند. از آنجایی که این بیماری می‌تواند علائم مشابه آپاندیسیت ایجاد کند، بررسی دقیق‌تر و دقیق‌تر موتاسیون‌های ژنتیکی می‌تواند در تشخیص و درمان صحیح این بیماران مؤثر باشد.¹¹

تظاهرات شکمی در FMF می‌توانند به شدت شبیه علائم آپاندیسیت حاد باشند، به طوری که در برخی موارد منجر به انجام جراحی آپاندکتومی می‌شوند. از سوی دیگر، مطالعات نشان داده‌اند که برخی موتاسیون‌های ژنی خاص در ژن MEFV می‌توانند با شدت و نوع تظاهرات بالینی، از جمله درد شکمی، مرتبط باشند. این شباهت بالینی و احتمال نقش ژنتیک در شدت علائم منجر به این پرسش می‌شود که آیا نوع موتاسیون ژنی در بیماران مبتلا به FMF می‌تواند در تصمیم‌گیری بالینی برای تشخیص آپاندیسیت حاد و انجام آپاندکتومی تأثیرگذار باشد یا خیر. مطالعه حاضر با هدف بررسی فراوانی آپاندکتومی در کودکان مبتلا به FMF و ارتباط آن با نوع موتاسیون ژنی انجام شده است تا امکان وجود الگوی ژنتیکی مرتبط با بروز علائم مشابه آپاندیسیت در این بیماران ارزیابی شود.⁵⁻⁸ موتاسیون‌های ژنتیکی در بیماری تب خانوادگی مدیترانه‌ای به طور مستقیم باعث بروز التهاب و فعال‌سازی سیستم ایمنی بدن می‌شوند. این التهاب‌ها معمولاً در نواحی مختلف بدن از جمله شکم رخ می‌دهند و به همین دلیل، این علائم می‌توانند با علائم آپاندیسیت مشابه باشند.¹¹ در بسیاری از موارد، این التهاب‌های شکمی به طور مکرر بروز می‌کنند و گاهی اوقات ممکن است پزشکان نتوانند به راحتی تشخیص دهند که آیا این التهاب‌ها به دلیل آپاندیسیت هستند یا تب خانوادگی مدیترانه‌ای.¹² در این مطالعه، ما به بررسی اینکه چگونه موتاسیون‌های مختلف ژنتیکی می‌توانند بر روند تصمیم‌گیری در مورد انجام آپاندکتومی تأثیر بگذارند، خواهیم پرداخت.

مواد و روش‌ها

طراحی مطالعه

مطالعه حاضر به صورت توصیفی مقطعی و در دانشگاه علوم پزشکی اردبیل و با مشارکت بیماران مبتلا به تب خانوادگی مدیترانه‌ای مراجعه کننده به اورژانس بیمارستان کوثر اردبیل با رعایت معیارهای ورود و خروج انجام شد.

معیارهای واجد شرایط بودن

معیارهای ورود به این مطالعه برای بیماران مبتلا به تب خانوادگی مدیترانه‌ای که تحت درمان قرار گرفته‌اند، شامل موارد زیر بود: اولاً، بیماران باید در رده سنی زیر 18 سال قرار داشته باشند. این معیار برای اطمینان از این است که مطالعه فقط شامل بیماران کودکان و نوجوانان می‌شود و نتایج آن بتواند به‌طور اختصاصی به این گروه سنی تعمیم یابد. ثانیاً، بیماران باید به طور تأیید شده به تب خانوادگی مدیترانه‌ای مبتلا باشند که این بیماری توسط آزمایش‌های ژنتیکی و بالینی به اثبات رسیده باشد. ثالثاً، بیماران باید علائم بالینی مشابه آپاندیسیت، شامل درد شکمی حاد، تب و تهوع را تجربه کرده باشند تا در صورت نیاز به انجام عمل جراحی (آپاندکتومی)، این انتخاب درمانی مورد بررسی قرار گیرد. چهارم، تمامی بیماران باید موافقت‌نامه کتبی برای شرکت در مطالعه را امضا کرده باشند. به‌علاوه، بیماران باید تحت درمان‌های استاندارد بیماری تب خانوادگی مدیترانه‌ای قرار گرفته باشند و هیچ‌گونه سابقه بیماری‌های شدید یا عفونت‌های فعال نداشته باشند که ممکن است بر نتایج مطالعه تأثیر بگذارد. معیارهای خروج از مطالعه به منظور حفظ صحت و دقت داده‌ها و اطمینان از عدم تأثیر عوامل مزاحم بر نتایج تعیین شده است. یکی از این معیارها، هرگونه عدم پیگیری یا ترک مطالعه توسط بیمار بود. بیماران در صورتی از مطالعه خارج می‌شدند که نتایج بررسی‌های اولیه تأسیس‌کننده تشخیص نادرست و یا علائم غیر مرتبط با تب خانوادگی مدیترانه‌ای را نشان می‌داد. دوم، هرگونه عارضه یا شرایط پزشکی که باعث می‌شد بیمار قادر به ادامه همکاری با مطالعه نباشد، می‌توانست به عنوان یک معیار خروج در نظر گرفته شود. این موارد شامل عوارض جدی یا پیچیدگی‌های پزشکی شدید ناشی از بیماری‌های همزمان دیگر بودند که ممکن است نیاز به درمان فوری داشته باشند. سوم، بیمارانی که دچار تغییرات عمده در درمان‌های خود از جمله تغییر دارویی یا جراحی‌های مرتبط با بیماری‌های دیگر

شده بودند، از مطالعه حذف می‌شدند. در نهایت، هرگونه انصراف از مشارکت در مطالعه از سوی بیماران، به عنوان معیار خروج در نظر گرفته می‌شد. این اقدامات برای تضمین اعتبار و دقت نتایج تحقیق در نظر گرفته شده است.

نمونه‌گیری

مطالعه حاضر در طی بازه زمانی ابتدای فروردین ماه سال 1402 تا انتهای شهریور ماه سال 1403 و به مدت 18 ماه انجام شد؛ در طی بازه زمانی ذکر شده تمام کودکان زیر 18 سال مراجعه کننده به اورژانس بیمارستان کوثر اردبیل به صورت تمام شماری وارد مطالعه شدند؛ در بازه زمانی ذکر شده تعداد 120 شرکت کننده وجود داشتند که مورد ارزیابی قرار گرفتند.

روش کار

در این مطالعه، اطلاعات مربوط به سن، جنسیت، نوع موتاسیون یافت‌شده و سابقه جراحی قبلی بیماران جمع‌آوری شد. داده‌ها از منابع بالینی و سوابق پزشکی بیماران استخراج و به‌طور سیستماتیک تحلیل گردیدند. به‌منظور تعیین الگوهای مرتبط با نوع موتاسیون و تأثیرات آن بر روند درمانی، موارد جراحی قبلی نیز در نظر گرفته شد. این اطلاعات به‌ویژه در راستای ارزیابی ارتباطات میان متغیرهای جمعیتی و بالینی با نتایج درمانی مفید واقع شد.

در این مطالعه، تنها بیمارانی وارد آنالیز شدند که شکایت اصلی آن‌ها درد شکمی بوده و بر اساس مستندات پرونده، درد در ناحیه RLO (ربع تحتانی راست شکم) به همراه علائم بالینی مشکوک به آپاندیسیت حاد از جمله تهوع، تب، افزایش لکوسیت‌ها و حساسیت موضعی مطرح بوده است. بررسی‌های پاراکلینیکی مانند سونوگرافی شکم در اکثر بیماران انجام شده و در برخی موارد نیز بر اساس تصمیم پزشک معالج، سی‌تی اسکن شکم درخواست شده است. این بررسی‌ها در هر دو گروه (آپاندکتومی شده و نشده) بر اساس علائم بالینی موجود انجام شده‌اند.

تصمیم به انجام آپاندکتومی بر اساس ترکیب یافته‌های بالینی، آزمایشگاهی و تصویربرداری و در نهایت بر عهده جراح معالج بوده است. همچنین، گزارش‌های آسیب‌شناسی (پاتولوژی) پس از جراحی بررسی شد. در تمامی موارد آپاندکتومی، گزارش پاتولوژی وجود التهاب حاد یا تحت‌حاد در جدار آپاندیس را تأیید کرد. در برخی از این موارد،

جدول 1- نمایش اطلاعات اولیه شرکت کنندگان در مطالعه

متغیر	مقدار
سن	کمترین 6 بیشترین 17
میانگین $\pm$ انحراف معیار	12/2 $\pm$ 3/32
جنسیت	پسر 70 (58/3%) دختر 50 (41/7%)
نوع موتاسیون	E148Q 5 (4/2%) M690I 2 (1/7%) M694v 109 (90/8%) R202Q 2 (1/7%) V726A 2 (1/7%)
سابقه جراحی قبلی	دارد 25 (20/83%) ندارد 95 (79/17%)

در این مطالعه و در بازه زمانی ذکر شده از میان 120 بیمار مبتلا به تب خانوادگی مدیترانه‌ای، فقط 14 بیمار تحت آپاندکتومی قرار گرفت، به عبارتی فراوانی آپاندکتومی در این مطالعه برابر 11/67% بود. ما بیماران را بر اساس انجام/عدم انجام آپاندکتومی به دو گروه تقسیم نمودیم و فراوانی انجام آپاندکتومی را بر اساس نوع موتاسیون هر یک ثبت نمودیم و در انتها آنها را با کمک آزمون آماری کای اسکور هم مقایسه نمودیم؛ بر همین اساس مشخص شد که بین انجام و عدم انجام آپاندکتومی بر اساس نوع موتاسیون ژنی هیچ اختلاف معناداری وجود نداشت ($P=0/700$)؛ به عبارتی بررسی‌های انجام شده حاکی از آن بودند که موتاسیون‌های مختلف در انجام و عدم انجام آپاندکتومی بیماران زیر 18 سال مبتلا به تب خانوادگی مدیترانه‌ای نقشی ندارند (جدول 2).

یافته‌های پاتولوژیک با شواهد انسداد مجرای آپاندیس یا لنفوفولیکول‌های فعال همراه بودند، که می‌تواند با فرایند التهابی مرتبط با FMF نیز همپوشانی داشته باشد. بنابراین، بر اساس داده‌های موجود، همه بیماران وارد شده به مطالعه از نظر بالینی مظنون به آپاندیسیت بوده و معیارهای استاندارد بالینی و پاراکلینیکی در تشخیص و تصمیم‌گیری درمانی لحاظ شده است.

روش‌های آماری

داده‌ها وارد نرم افزار آماری SPSS ویرایش 25 شدند؛ برای نمایش اطلاعات پایه از فراوانی، درصد، میانگین و انحراف معیار استفاده شد. برای مقایسه بروز جراحی آپاندکتومی در بین موتاسیون‌های مختلف از آزمون آماری کای اسکور استفاده شد؛ مقدار $P < 0/05$ معنادار در نظر گرفته شد.

ملاحظات اخلاقی

مطالعه حاضر پس از تصویب در کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی اردبیل (IR.ARUMS.MEDICINE.REC.1402.020) انجام شد؛ اهداف پژوهش به تمام شرکت کنندگان توضیح داده شد و پس از آن از بیمار و یکی از والدین بیمار خواسته شد تا فرم رضایت آگاهانه را امضا نمایند؛ هیچ هزینه‌ای از بیمار اخذ نشد و بیمار فقط هزینه درمان‌های روتین را پرداخت نمود.

یافته‌ها

بررسی اطلاعات اولیه حاکی از آن بود که کمترین سن شرکت کنندگان برابر 6 و بیشترین سن برابر 17 سال بود؛ اکثر شرکت کنندگان در این مطالعه را پسران تشکیل می‌دادند؛ موتاسیون M694v به عنوان شایع‌ترین موتاسیون رد بین شرکت کنندگان در مطالعه بود. سابقه جراحی قبلی نیز در 25 نفر از شرکت کنندگان وجود داشت (جدول 1).

جدول 2- مقایسه موتاسیون‌های بیماران با انجام/عدم انجام آپاندکتومی در بیماران شرکت کننده در مطالعه

نوع موتاسیون	گروه‌های مطالعه (N = 120)		مقدار احتمال
	انجام آپاندکتومی (n=14)	عدم انجام آپاندکتومی (n=106)	
E148Q	0 (% 0)	5 (4/71 %)	0/700
M690I	0 (% 0)	2 (1/88 %)	
M694v	14 (100 %)	95 (89/62 %)	
R202Q	0 (% 0)	2 (1/88 %)	
V726A	0 (% 0)	2 (1/88 %)	

با توجه به حجم نمونه 120 نفر و مقایسه بین 4 نوع موتاسیون ژنی در دو گروه (آپاندکتومی‌شده و نشده)، توان آماری آزمون کای اسکوئر برای کشف یک اندازه اثر متوسط (Cohen's $w = 0.3$) برابر با 79/6% بود. این مقدار بسیار نزدیک به آستانه قابل قبول 80% است و نشان می‌دهد که احتمال عدم شناسایی یک تفاوت واقعی نسبتاً پایین بوده است. بنابراین، عدم وجود تفاوت معنادار بین گروه‌ها می‌تواند تا حدی قابل اعتماد تلقی شود.

بحث

در این مطالعه، ما به بررسی ارتباط بین نوع موتاسیون‌های ژنی و انجام آپاندکتومی در بیماران مبتلا به تب خانوادگی مدیترانه‌ای زیر 18 سال پرداخته‌ایم. نتایج مطالعه نشان داد که هیچ‌گونه اختلاف معناداری بین انجام یا عدم انجام آپاندکتومی و نوع موتاسیون ژنی در این بیماران وجود ندارد. این یافته‌ها ممکن است به دلیل پیچیدگی‌های بالینی و تفاوت‌های متعددی که در مسیر تشخیص و درمان این بیماری وجود دارد، مورد توجه قرار گیرد.

تب خانوادگی مدیترانه‌ای یک اختلال ژنتیکی خود ایمنی است که به علت جهش در ژن MEFV ایجاد می‌شود و معمولاً با التهاب‌های دوره‌ای در اندام‌های مختلف بدن، به‌ویژه شکم، همراه است.¹³ این بیماری می‌تواند علائم

مختلفی مانند درد شکمی حاد، تب و تهوع ایجاد کند که ممکن است با بیماری‌هایی مانند آپاندیسیت اشتباه گرفته شود. به همین دلیل، در برخی از بیماران مبتلا به تب خانوادگی مدیترانه‌ای، تصمیم‌گیری برای انجام عمل جراحی (آپاندکتومی) ممکن است به دلیل شباهت‌های بالینی میان این دو وضعیت به چالش کشیده شود.¹⁴ از این رو، بررسی ارتباط بین نوع موتاسیون‌های مختلف و انجام یا عدم انجام آپاندکتومی اهمیت دارد تا مشخص شود آیا نوع موتاسیون ژنی تأثیری در تصمیم‌گیری درمانی دارد یا خیر.¹⁵

نتایج این مطالعه نشان داد که هیچ‌گونه تفاوت معناداری میان گروه‌هایی که آپاندکتومی انجام داده‌اند و گروه‌هایی که این عمل را نداشته‌اند، از نظر نوع موتاسیون‌های ژنی وجود ندارد. در میان موتاسیون‌های مختلف که در این مطالعه بررسی شدند، M694V تنها موتاسیونی بود که در تمام بیماران گروه انجام‌دهنده آپاندکتومی مشاهده شد. اما با وجود این، این موتاسیون به‌تنهایی نمی‌تواند به‌عنوان عامل تعیین‌کننده در انجام آپاندکتومی مورد استفاده قرار گیرد. این یافته می‌تواند نشان‌دهنده این باشد که تصمیم‌گیری برای انجام عمل جراحی در بیماران مبتلا به تب خانوادگی مدیترانه‌ای بیشتر به معیارهای بالینی و وضعیت کلی بیمار بستگی دارد تا صرفاً به نوع موتاسیون ژنی.¹⁵

علائم بالینی و نیاز به جراحی است و سایر عوامل بالینی و ایمنی نیز باید در نظر گرفته شوند.²²

علاوه بر این، ممکن است که زمان و نحوه ارزیابی بالینی بیماران تأثیر زیادی در نتایج مطالعه داشته باشد. تصمیم‌گیری برای انجام آپاندکتومی معمولاً به‌طور اضطراری و در شرایط خاص بالینی انجام می‌شود و این امر می‌تواند به ارزیابی دقیق و جامع نیاز داشته باشد.²³ در این مطالعه، بیماران مبتلا به تب خانوادگی مدیترانه‌ای به‌طور معمول تحت درمان‌های استاندارد قرار داشتند، اما ممکن است شرایط بالینی هر بیمار به‌طور منحصر به فردی متفاوت باشد. این موضوع می‌تواند به‌ویژه در مورد کودکانی که زیر 18 سال هستند، تأثیرگذار باشد، چرا که علائم و واکنش‌های بالینی در این گروه سنی می‌تواند با بزرگ‌ترها متفاوت باشد.^{24 و 25}

نتیجه‌گیری

در نهایت، این مطالعه نشان می‌دهد که در بیماران مبتلا به تب خانوادگی مدیترانه‌ای، موتاسیون‌های مختلف ژنی تأثیر قابل توجهی بر تصمیم‌گیری برای انجام یا عدم انجام آپاندکتومی ندارند. این یافته‌ها اهمیت توجه به سایر عوامل بالینی مانند تاریخچه پزشکی، وضعیت ایمنی و نشانه‌های بالینی را در هنگام تصمیم‌گیری درمانی برجسته می‌سازند. مطالعه‌های آینده باید به بررسی سایر فاکتورهای بالینی، ژنتیکی و ایمنی مرتبط با این بیماری پرداخته و به‌طور دقیق‌تر نقش این عوامل را در تصمیم‌گیری‌های درمانی تحلیل کنند.

یکی از مکانیسم‌های احتمالی که ممکن است توضیح‌دهنده نتایج به‌دست‌آمده باشد، پیچیدگی‌های بالینی تب خانوادگی مدیترانه‌ای است.¹⁶ این بیماری می‌تواند طیف وسیعی از علائم را در بیماران ایجاد کند که شامل درد شکمی حاد، تب و تهوع است، که ممکن است با علائم آپاندیسیت مشابه باشد.¹⁷ به دلیل شباهت‌های بالینی، تشخیص دقیق و تصمیم‌گیری برای انجام آپاندکتومی به‌راحتی ممکن است تحت تأثیر تشخیص اشتباه قرار گیرد. علاوه بر این، در بیماران مبتلا به تب خانوادگی مدیترانه‌ای، بسیاری از علائم بیماری به‌طور خودبخود بهبود می‌یابند و التهاب‌ها و دردها ممکن است بدون نیاز به جراحی درمان شوند.¹⁸ بنابراین، تصمیم‌گیری برای انجام آپاندکتومی در این بیماران بیشتر به معیارهای بالینی و تشخیص‌های دیگر بستگی دارد تا به موتاسیون‌های ژنی.¹⁹

یکی دیگر از مکانیسم‌هایی که ممکن است توضیح‌دهنده نتایج باشد، تفاوت‌های فردی در پاسخ‌های ایمنی و واکنش‌های التهابی است.²⁰ در بیماری تب خانوادگی مدیترانه‌ای، جهش در ژن MEFV باعث تولید پروتئینی به نام فیروکسیما (Pyrin) می‌شود که نقش مهمی در تنظیم پاسخ‌های التهابی دارد. به‌طور معمول، این پاسخ‌ها به‌طور متناوب در این بیماران فعال می‌شوند، اما شدت و مدت زمان التهاب در افراد مختلف می‌تواند متفاوت باشد.²¹ این اختلاف‌ها می‌توانند تأثیر زیادی بر نحوه بروز علائم و پاسخ به درمان‌ها داشته باشند. به همین دلیل، در این مطالعه، احتمالاً نوع موتاسیون ژنی تنها یکی از عوامل ممکن در بروز

References:

1. Salehzadeh F, Jafari Asl M, Hosseini Asl S, Jahangiri S, Habibzadeh S. MEFV Gene Profile in Northwest of Iran, Twelve Common MEFV Gene Mutations Analysis in 216 Patients with Familial Mediterranean Fever. *Iranian journal of medical sciences*. 2015; 40(1): 68-72.
2. Livneh A, Langevitz P. Diagnostic and treatment concerns in familial Mediterranean fever. *Bailliere's best practice & research Clinical rheumatology*. 2000; 14(3): 477-98.
3. Sohar E, Gafni J, Pras M, Heller H. Familial Mediterranean fever. A survey of 470 cases and review of the literature. *The American journal of medicine*. 1967; 43(2): 227-53.
4. Gattorno M, Hofer M, Federici S, Vanoni F, Bovis F, Aksentijevich I, et al. Classification criteria for autoinflammatory recurrent fevers. *Annals of the rheumatic diseases*. 2019; 78(8): 1025-32.
5. Yalçinkaya F, Ozen S, Özçakar ZB, Aktay N, Cakar N, Düzova A, et al. A new set of criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever in childhood. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2009; 48(4): 395-8.
6. Townsend CM, Beauchamp RD, Evers BM, Mattox KL. *Sabiston Textbook of Surgery: The Biological Basis of Modern Surgical Practice*: Elsevier Health Sciences; 2016.
7. Flum DR, Morris A, Koepsell T, Dellinger EP. Has misdiagnosis of appendicitis decreased over time? A population-based analysis. *Jama*. 2001; 286(14): 1748-53.
8. Ben-Chetrit E, Levy M. Does the lack of the P-glycoprotein efflux pump in neutrophils explain the efficacy of colchicine in familial Mediterranean fever and other inflammatory diseases? *Medical hypotheses*. 1998; 51(5): 377-80.
9. Ozdogan H, Ugurlu S. Familial mediterranean fever. *La Presse Médicale*. 2019; 48(1): e61-e76.
10. Hale DA, Molloy M, Pearl RH, Schutt DC, Jaques DP. Appendectomy: a contemporary appraisal. *Annals of surgery*. 1997; 225(3): 252-61.
11. Bashardoust B. Familial Mediterranean fever; diagnosis, treatment, and complications. *Journal of nephropharmacology*. 2015; 4(1): 5-8.
12. Ozdogan H, Ugurlu S. Familial Mediterranean Fever. *Presse Med*. 2019; 48(1 Pt 2): e61-e76.
13. Ancient missense mutations in a new member of the RoRet gene family are likely to cause familial Mediterranean fever. The International FMF Consortium. *Cell*. 1997; 90(4): 797-807.
14. Touitou I. The spectrum of Familial Mediterranean Fever (FMF) mutations. *Eur J Hum Genet*. 2001; 9(7): 473-83.
15. Rowczenio DM, Iancu DS, Trojer H, Gilbertson JA, Gillmore JD, Wechalekar AD, et al. Autosomal dominant familial Mediterranean fever in Northern European Caucasians associated with deletion of p.M694 residue-a case series and genetic exploration. *Rheumatology (Oxford)*. 2017; 56(2): 209-13.
16. Ozen S, Karaaslan Y, Ozdemir O, Saatci U, Bakaloglu A, Koroglu E, et al. Prevalence of juvenile chronic arthritis and familial Mediterranean fever in Turkey: a field study. *J Rheumatol*. 1998; 25(12): 2445-9.
17. Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey: results of a nationwide multicenter study. *Medicine (Baltimore)*. 2005; 84(1): 1-11.
18. Chae JJ, Wood G, Masters SL, Richard K, Park G, Smith BJ, et al. The B30.2 domain of pyrin, the familial Mediterranean fever protein, interacts directly with caspase-1 to modulate IL-1 β production. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006; 103(26): 9982-7.
19. Lidar M, Yaqubov M, Zaks N, Ben-Horin S, Langevitz P, Livneh A. The prodrome: a prominent yet overlooked pre-attack manifestation of familial Mediterranean fever. *J Rheumatol*. 2006; 33(6): 1089-92.
20. Ben-Chetrit E, Touitou I. Familial mediterranean Fever in the world. *Arthritis Rheum*. 2009; 61(10): 1447-53.
21. Kishida D, Nakamura A, Yazaki M, Tsuchiya-Suzuki A, Matsuda M, Ikeda S. Genotype-phenotype correlation in Japanese patients with familial Mediterranean fever: differences in genotype and clinical features between Japanese and Mediterranean populations. *Arthritis Res Ther*. 2014; 16(5): 439.
22. Livneh A, Langevitz P, Zemer D, Zaks N, Kees S, Lidar T, et al. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum*. 1997; 40(10): 1879-85.
23. Ben-Chetrit E, Ozdogan H. Non-response to colchicine in FMF--definition, causes and suggested solutions. *Clin Exp Rheumatol*. 2008; 26 (4 Suppl 50): S49-51.

24. Onat AM, Oztürk MA, Ozçakar L, Ureten K, Kaymak SU, Kiraz S, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors reduce the attack frequency in familial mediterranean Fever. *Tohoku J Exp Med.* 2007; 211(1): 9-14.
25. Touitou I, Sarkisian T, Medlej-Hashim M, Tunca M, Livneh A, Cattán D, et al. Country as the primary risk factor for renal amyloidosis in familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum.* 2007; 56(5): 1706-12.