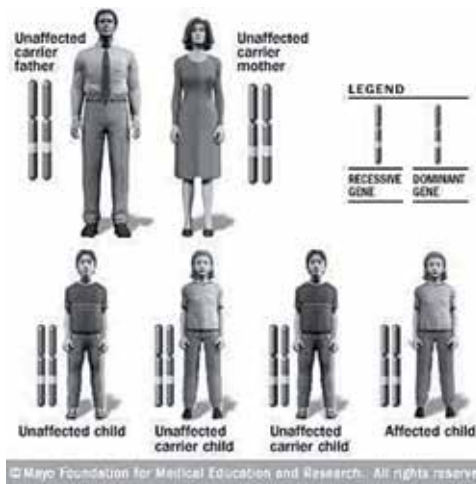


علامت زرد

The Yellow Mark

سندرم ژیلبرت از الگوی توارثی اتوزومال غالب پیروی می کند. یعنی اگر پدر و یا مادر دارای این نارسایی باشند گمان دادن ژن یگانه آن به هر کدام از فرزندان و پیدایش ناهنجاری ۵۰٪ است. این نارسایی، به درستی یک سندرم خوش خیم است و در آن آنزیمهای کبدی طبیعی است. بیشتر در آزمایش های روزمره به گونه شانسی یافت می شود.



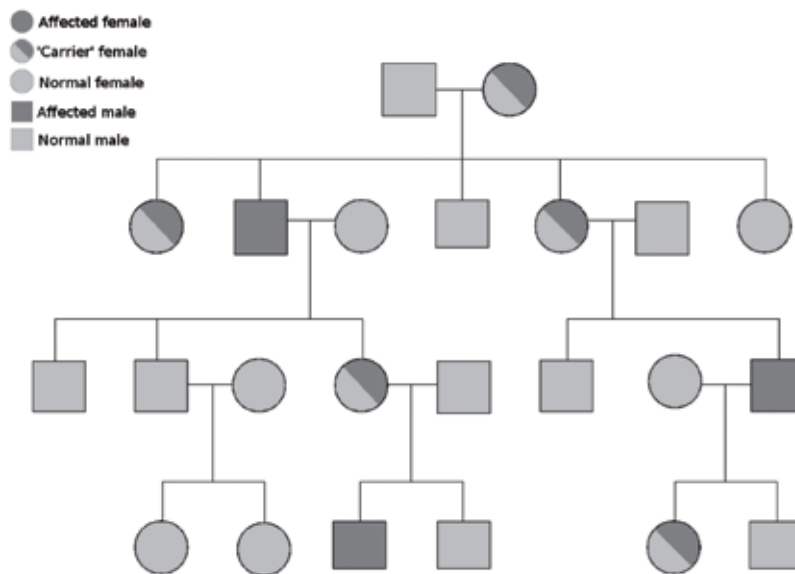
زردی رنگ چشمها در مردم دچار به سندرم ژیلبرت گاهی کم و گاهی بیشتر است. ولی این اشخاص هیچ علامتی مبنی بر بیماری کبدی مانند تهوع و استفراغ و بی اشتها و یا درد در قسمت بالای شکم را ندارند. در آزمایش هایی که پزشک برای بیمار درخواست می کند تنها نکته مثبت بالا بودن بیلی روبین غیر مستقیم است، در حالی که آنزیم های کبدی طبیعی است و همچنین آثاری از تخریب گلبول های قرمز وجود ندارد.

در این نوشتار به گونه ی فشرده و تخصصی به سندرم ژیلبرت، که یک نارسایی ژنتیکی مزمن است و نه بیماری ژنتیکی، می پردازیم. نشانگان ژیلبرت در نزدیک به ۷٪ جمعیت انسانی نمود دارد. افزایش غلظت بیلی روبین خون، که یک ماده برآمده از تجزیه گلبول های قرمز خون، که به گونه ی زردی بویژه در چشم ها نمایان می شود. گرچه این ناهنجاری در هر دو جنس و در تمام سنین دیده می شود، اما گرایش چشمگیری به جنس مذکر دارد. این ناهنجاری از هنگام زایش همراه است، اما شاید نشانگان آن تا ۴۰-۲۰ سالگی آشکار نشود. سندرم ژیلبرت یک نارسایی خوش خیم دیرپا (مزمن) است، که برای نخستین بار از سوی دکتر نیکلاس گیلبرت، متخصص گوارش به سال ۱۹۰۱ در فرانسه گزارش شد. در این نارسایی دفع بیلی روبین در کبد بدرستی انجام نمی شود و افزایش اندازه ی بیلی روبین در خون مایه زردی پوست می شود.



Z و Y پیوند می شود. در کبد سرانجام از این دو پروتیین نیز جدا شده و با آنزیم مسوول گلوکوروئیداسیون با دو مولکول اسید گلوکوروئیک پیوند برقرار کرده و تبدیل به بیلی روبین کنژوگه می شود. بیلی روبین کنژوگه محلول در آب است، و در هنگام تندرستی به اندازه ی بسیار ناچیز (در مرز ۰.۲٪) در خون وجود دارد. بیلی روبین پس از کنژوگاسیون به صفرا رفته و از آنجا به روده کوچک می رود. بخشی از بیلی روبین کنژوگه با آنزیم گلوکوروئیداز به حالت غیر کنژوگه، و سرانجام پس از دگرگونی بیشتر به اوروبیلینوژن تبدیل می شود. قسمتی از آن بازجذب شده و بصورت اوروبیلین از طریق ادرار دفع می شود و قسمتی از اوروبیلینوژن نیز وارد روده بزرگ شده و به استرکوبیلینوژن تبدیل می شود و در نهایت بصورت استرکوبیلین از طریق مدفوع دفع می شود و باعث ایجاد رنگ قهوه ای در مدفوع می گردد. بیلی روبین در حالت سلامت در ادرار به میزان بسیار کم وجود دارد و باعث ایجاد رنگ زرد ادرار می شود.

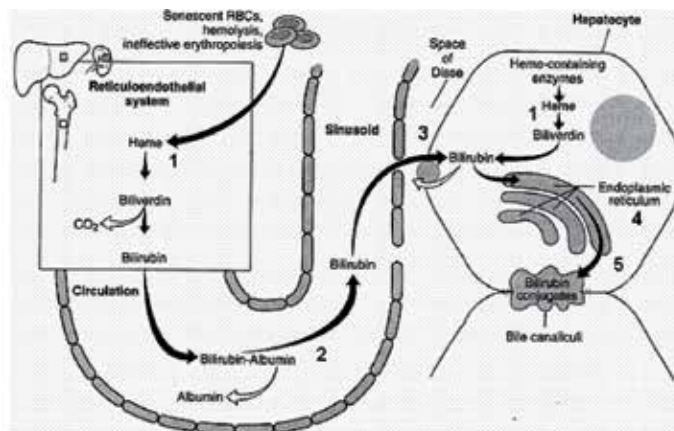
در سندرم ژیلبرت پویایی آنزیم گلوکوروئیداسیون به میزان کمی از حالت طبیعی کمتر است و در نتیجه میزان بیلی روبین غیر کنژوگه افزایش می یابد. بهر روی در این کسان میزان بیلی روبین تام از ۳ تا ۳/۵ تجاوز نمی کند، که قسمت عمده آن نیز بیلی روبین غیر کنژوگه می باشد و بیلی روبین کنژوگه بدلیل سلامت کبد در محدوده نرمال قرار دارد. همچنین گفته می شود که در این گروه از اشخاص بیلی روبین غیر کنژوگه به دنبال شرایطی مانند استرس و عفونت ها و کاهش کالری مصرفی افزایش می یابد.



الگوی توارثی اتوزومال غالب در نارسایی نشانگان ژیلبرت.

علت سندرم ژیلبرت

بیلی روبین یکی از رنگدانه های صفراوی است که از تجزیه هموگلوبین حاصل می شود. گلبول های قرمز پس از پیر شدن در طحال با ماکروفاژهای طحالی شکسته می شوند. هموگلوبین آنها به یک «هم» و اسید آمینه تجزیه می شود. حلقه «هم» نیز تجزیه شده و تبدیل به یک مولکول بیلی وردین و یک مولکول CO می شود. بیلی وردین تجزیه شده نیز با آنزیم بیلی وردین ردوکتاز تبدیل به بیلی روبین می شود. این بیلی روبین، بیلی روبین غیر کنژوگه است که در آب نامحلول است. بیلی روبین غیر کنژوگه در خون به آلبومین که اصلی ترین ناقل در خون می باشد پیوند می شود و با آن راهی کبد می شود.



پیش از آمدن به کبد، بیلی روبین از آلبومین جدا شده و وارد سلول های کبدی می شود. در درون سلول های کبدی نیز به دو پروتیین

تشخیص است. سونوگرافی کبد و طحال نیز از دیگر روشهای تشخیصی است. همچنین تست ریفامپین به عنوان یک تست تشخیصی مورد استفاده قرار می گیرد به نحوی که باعث افزایش میزان بیلی روبین در سرم اشخاص مربوطه می شود.

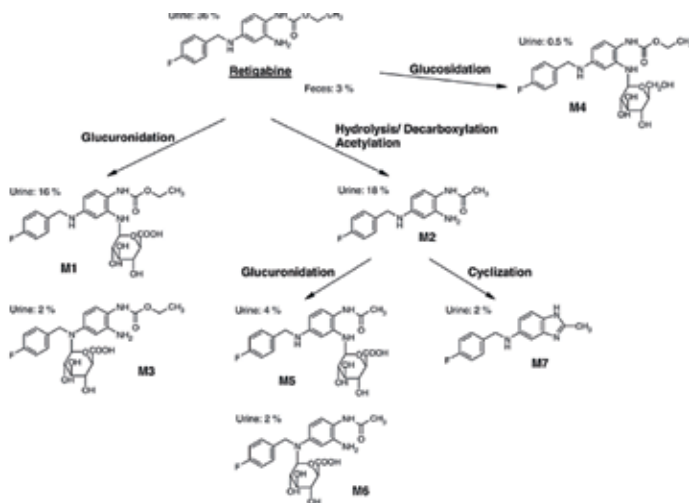
تاثیر ریفامپین در افزایش میزان بیلی روبین اشخاص مبتلا به سندرم ژیلبرت در مقایسه با افراد سالم مورد بررسی قرار می گیرد. اگر چه ریفامپین می تواند معیار مناسبی برای تشخیص سندرم ژیلبرت با حساسیت بالا باشد اما افزایش بیلی روبین به بالاتر از حد طبیعی پس از تجویز ریفامپین یک نقص محسوب می شود.

ساختار شیمیایی فرم حلقه ریفامپین

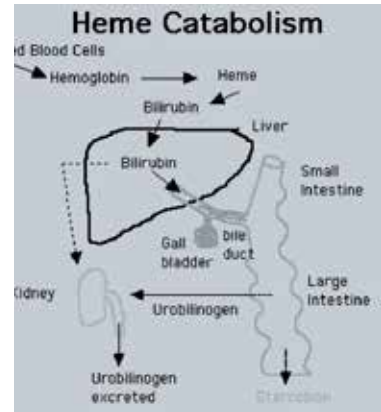
درمان یا تخفیف در علائم ژیلبرت

سندرم ژیلبرت یک بیماری جدی نیست و درمان آن با شناسایی علت بروز نارسایی در فرد و رفع آن امکانپذیر است. بنابراین می توان با رعایت برخی نکات موجب تخفیف در بروز آن شد: اجتناب از گرسنگی و تشنگی و خستگی مفرط مانند ورزشهای سنگین و طولانی مدت - جلوگیری از فشارهای عصبی و اضطراب و افسردگی - پرهیز از مصرف دخانیات و مشروبات الکلی و مواد مخدر - داشتن خواب کامل شبانه.

سرماخوردگی نیز در برخی از این افراد سبب بالا رفتن بیلی روبین خون به همراه آن زرد شدن سفیدی چشم و بروز سندرم ژیلبرت می شود. مصرف اسید فولیک نیز در درمان سندرم ژیلبرت موثر است بعبارتی کمبود اسید فولیک یکی از عوامل مستعد کننده جهت بروز سندرم ژیلبرت می باشد. داروی فنوباربیتال سبب کاهش بیلی روبین می شود، فنوباربیتال فعال کننده آنزیم UDPGT است که در نتیجه عمل آن بیلی روبین بیشتری کونژوگه می گردد و افزایش دفع بیلی روبین از راه ادرار را سبب می شود.



نمایی شماتیک از ساختار شیمیایی فرم حلقه از آنزیمهای کبدی و بیلی روبین.



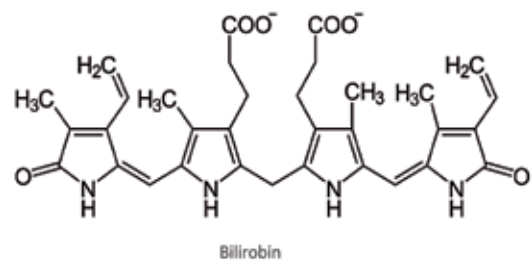
ژنتیک مولکولی سندرم ژیلبرت

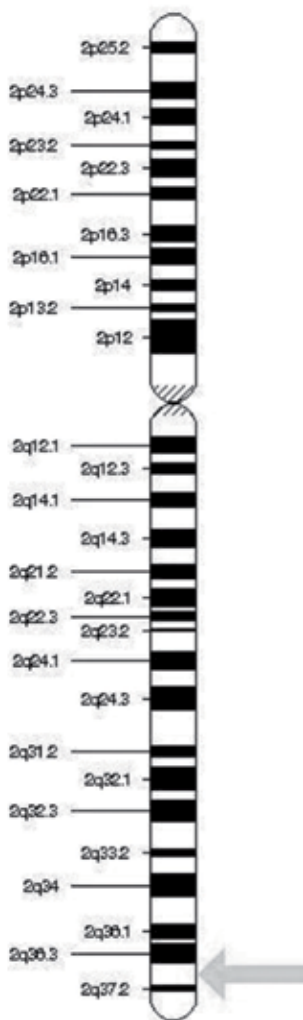
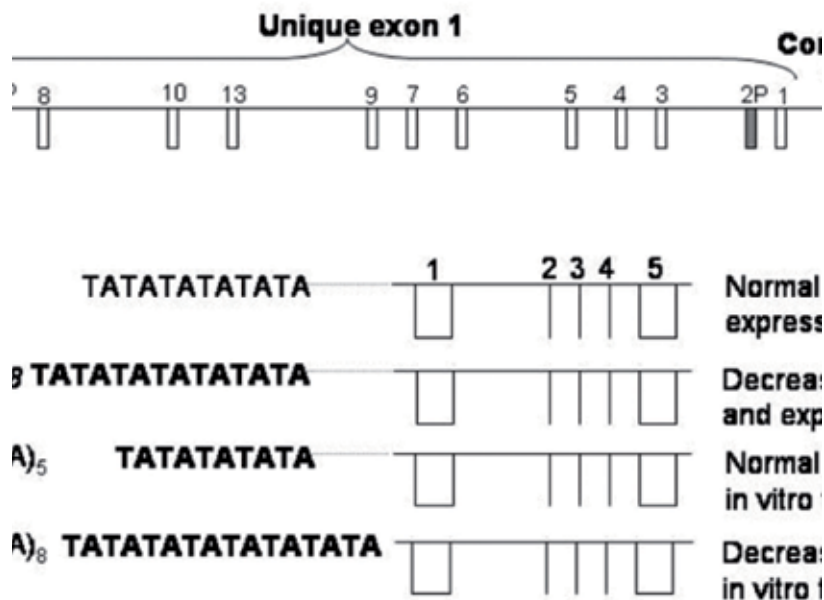
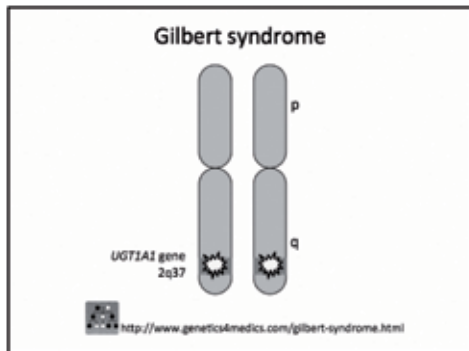
سندرم ژیلبرت در اثر جهش در ژن UGT 1A1 در بازوی بلند کروموزوم شماره ۲ بصورت 2q37 ایجاد می شود. این جهش در سکانس نوکلئوتیدی ژن UGT 1A1 بدلیل جابجایی باز نوکلئوتید تیمین بجای گوانین ایجاد می شود که بدنبال آن نحوه قرار گیری اسید آمینه آرژنین بجای گلیسین را تغییر می دهد.

همین تغییر به ظاهر ساده فاز اجرایی سیستم گوارشی کبد را دچار نارسایی کرده و نحوه عملکرد آنزیم های کبدی را مختل می کند که نتیجه آن زردی کاسه چشم یا زردی پوست خواهد شد.

نحوه تشخیص سندرم ژیلبرت

این سندرم با معاینه کبد و طحال و انجام برخی آزمایش های خونی قابل





نقشه فیزیکی کروموزوم شماره ۲ ژن UGT1A1 در ناحیه ای که با فلش نشان داده شده است در بازوی بلند کروموزوم فوق استقرار دارد.

کلوفیبرات

در تحقیقاتی که توسط دکتر Kutzk و همکارانش صورت گرفت نشان داد کلوفیبرات در کاهش زردی در مبتلایان به سندرم ژیلبرت بسیار موثر است. کلوفیبرات با مکانیسم القاء آنزیم های کبدی باعث افزایش کنژوگاسیون بیلی روبین و ترشح آن می شود و نیز القاء کننده پروتیین ناقل Z می باشد کلوفیبرات در القاء کونژوگاسیون سه برابر مؤثر تر از فنوباریتال است.

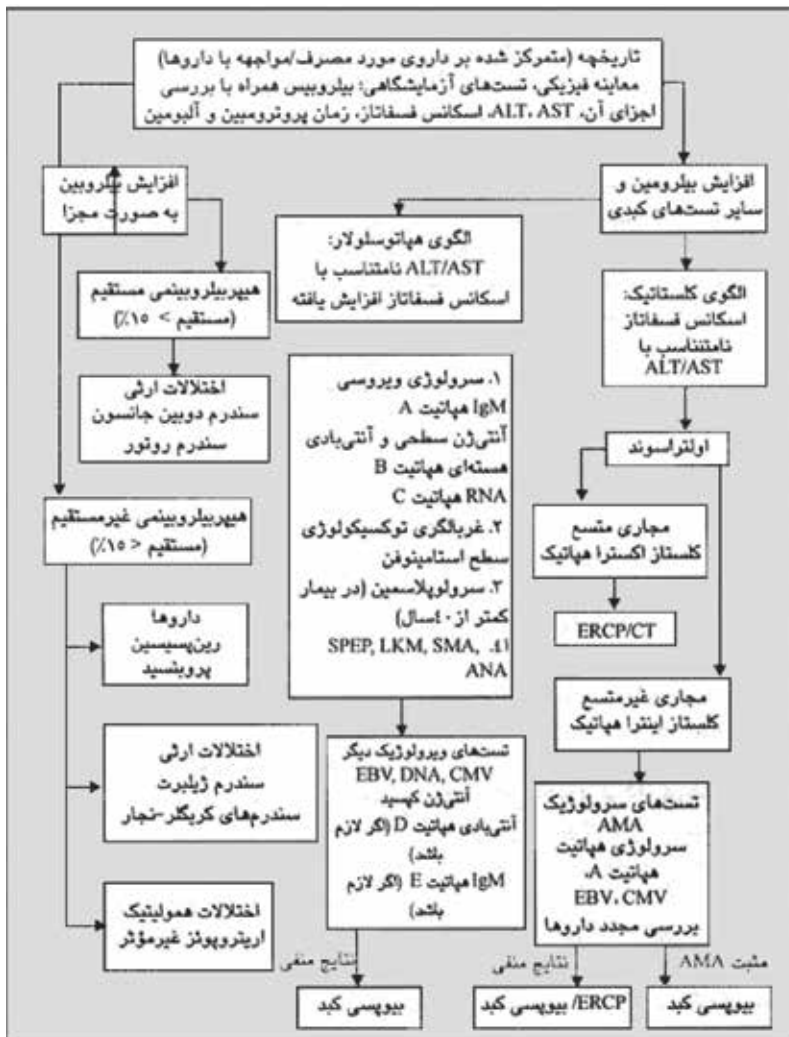
گلیسین ، اسید گلوتامیک ، سیستین ، متیونین : در پژوهش های جدید دیده شده استفاده از اسید آمینه های گلیسین ، اسید گلوتامیک ، سیستین که از اجزاء سازنده گلوپتاتین می باشند و همچنین متیونین ، مسیر (pathway II) تولید آنزیم گلوکورونیل ترانسفراز را فعال می سازد و در نتیجه تولید این آنزیم ، بیلی روبین را کاهش می یابد.

اسید آمینه تورین نیز نقش مهمی را در بهبود عملکرد کبد در دفع سموم ایفا می کند .

رژیم غذایی

رژیم غذایی سرشار از پروتیین و کم چرب و مصرف مایعات و انواع ویتامینها بصورت طبیعی در بهبود افراد مبتلا موثر می باشد. از انواع مواد غذایی موثر در تخفیف سندرم ژیلبرت می توان از کلم - گل کلم - بروکلی - هویج - چغندر - آلو - زرشک - ذغال اخته - دم کرده گل قاصدک - شاه انگبین - روغن ماهی و گردو نام برد.

نکته: با توجه به مطالب یاد شده لازم به ذکر است که سندرم ژیلبرت یک نارسایی خوش خیم ارثی بوده و هیچ ارتباطی با طول عمر مبتلایان



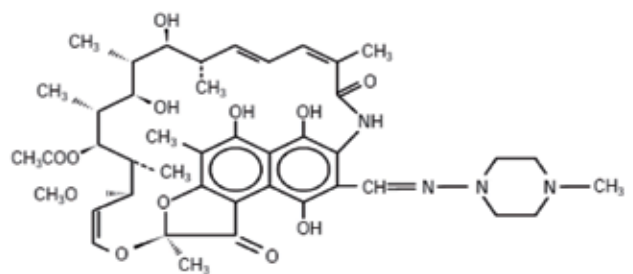
ندارد و افراد مبتلا همانند افراد دیگر می توانند به زندگی روزمره خود ادامه (ازدواج و تولد فرزند) دهند و جای هیچ نگرانی وجود ندارد.

منابع

- <http://www.mayoclinic.com/health/gilberts-syndrome/DS00743>
- Dugdale, David C. (۲۰۱۳-۰۵-۱۳). "Gilbert's disease". *MedlinePlus*. U.S. National Library of Medicine. Retrieved ۱۰ February ۲۰۱۴.
- <http://www.liverfoundation.org/abouttheliver/info/gilbertsyndrome/>
- <http://www.nhs.uk/conditions/gilbertssyndrome/Pages/Introduction.aspx>
- <http://ghr.nlm.nih.gov/condition/gilbert-syndrome>
- "Gilbert's syndrome". *Gilbert's (zheel-BAYRZ) syndrome typically is harmless and doesn't require treatment.*
- Kasper et al., *Harrison's Principles of Internal Medicine*, ۱۶th edition,

McGraw-Hill ۲۰۰۵

- Boon et al., *Davidson's Principles & Practice of Medicine*, ۲۰th edition, Churchill Livingstone ۲۰۰۶
- Bancroft JD, Kreamer B, Gourley GR (۱۹۹۸). "Gilbert syndrome accelerates development of neonatal jaundice". *Journal of Pediatrics* ۱۳۲ (۴): ۶۰-۶۵. doi:۱۰.۱۰۱۶/S۷-۷۰۳۵۶(۹۸)۳۴۷۶-۰۰۲۲. PMID ۹۵۸۰۷۶۶.
- Cappellini MD, Di Montemuros FM, Sampietro M, Tavazzi D, Fiorelli G (۱۹۹۹). "The interaction between Gilbert's syndrome and G۶PD deficiency influences bilirubin levels". *British journal of haematology* ۱۰۴ (۴): ۹-۹۲۸. doi:۱۰.۱۱۱۱/j.۱۳۶۵-۲۱۴۱.۱۹۹۹.۱۳۳۱a.x. PMID ۱۰۱۹۲۴۶۲.
- Marcuello E, Altés A, Menoyo A, Del Rio E,



syndrome”. *European journal of drug metabolism and pharmacokinetics* ۲۴ (۱): ۱۳-۹. doi:10.1007/BF03190005. PMID 10412886.

- Gilbert Syndrome at eMedicine

- Ladislav Novotný and Libor Vitek (۲۰۰۳). “Inverse Relationship Between Serum Bilirubin and Atherosclerosis in Men: A Meta-Analysis of Published Studies”. *Experimental Biology and Medicine* ۲۲۸ (۵): ۵۷۱-۵۶۸. PMID 12709588.

- Schwertner Harvey A; Vitek Libor (۲۰۰۸). “Gilbert syndrome, UGT1A2*1 allele, and cardiovascular disease risk: possible protective effects and therapeutic applications of bilirubin”. *Atherosclerosis* 198 (1): 11-1. doi:10.1016/j.athero

Gómez-Pardo M, Baiget M (۲۰۰۴). “UGT1A1 gene variations and irinotecan treatment in patients with metastatic colorectal cancer”. *Br J Cancer* 91 (۴): ۶۷۸-۸۲. doi:10.1038/sj.bjc.6602042. PMC ۲۳۶۴۷۷۰. PMID 15280927.

- Rauchschalbe S, Zuhlsdorf M, Wensing G, Kuhlmann J (۲۰۰۴). “Glucuronidation of acetaminophen is independent of UGT1A1 promotor genotype”. *Int J Clin Pharmacol Ther* 42 (۲): ۷-۷۳. doi:10.5414/cpp42073. PMID 15180166.

- Kohle C, Mohrle B, Munzel PA, Schwab M, Wernet D, Badary OA, Bock KW (۲۰۰۳). “Frequent co-occurrence of the TATA box mutation associated with Gilbert’s syndrome (UGT1A2*1) with other polymorphisms of the UDP-glucuronosyltransferase-1 locus (UGT1A2*6 and UGT1A3*7) in Caucasians and Egyptians”. *Biochem Pharmacol* 65 (9): ۷-۱۵۲۱. doi:10.1016/S10545794032952006. PMID 12722365.

- Esteban A, Pérez-Mateo M (۱۹۹۹). “Heterogeneity of paracetamol metabolism in Gilbert’s