

Original Paper

Prevalence of suspected Gilbert's syndrome in Golestan province, northern Iran (2014)

Azadeh Aliarab, Ph.D Candidate in Clinical Biochemistry, Department of Biochemistry, Faculty of Medicine, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran.

ORCID 0000-0003-0453-3958

Bahram Yaghmaei (Ph.D), Professor of Clinical Biochemistry, Department of Biochemistry, School of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

Sayed Mohammad Hossein Ghaderian (Ph.D), Associate Professor of Medical Genetics, Department of Genetics, School of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

ORCID 0000-0002-2534-071X

Mergen Kalavi (M.D), General Physician, Faculty of Medicine, Golestan University of Medical Sciences, Gorgan, Iran.

Masoud Khoshnia (M.D), Gastroenterologist and Hepatologist, Gorgan, Iran.

ORCID 0000-0001-7352-8058

Gholamreza Roshandel (M.D, Ph.D), Research Associate Professor of Epidemiology (By Research), Golestan Research Center of Gastroenterology and Hepatology (GRCGH), Golestan University of Medical Sciences, Gorgan, Iran.

ORCID 0000-0002-5494-0722

Zahra Hesari (Ph.D), Assitant Professor of Clinical Biochemistry, Department of Laboratory Science, School of Allied Medical Sciences, Golestan University of Medical Sciences, Gorgan, Iran.

ORCID 0000-0002-5399-8631

***Hamid Reza Joshagani (Ph.D)**, **Corresponding Author**, Professor of Clinical Biochemistry, Metabolic Disorders Research Center, Golestan University of Medical Sciences, Gorgan, Iran. E-mail: joshaghani@goums.ac.ir

ORCID 0000-0003-3392-304X

Abstract

Background and Objective: Gilbert's syndrome is a relatively common genetic disorder, which is caused by defection in uridine diphosphate glucuronosyl transferase enzyme. The indirect bilirubin increases in this syndrome, although the function of the liver is normal. Gilbert's syndrome can be seen in 3 to 10% of different populations. According to the differences in ethnic groups in Golestan Province, no studies have been conducted on the prevalence of the syndrome in the province, so far. This study was conducted to determine the prevalence of suspected Gilbert's syndrome in Golestan province in north of Iran.

Methods: This descriptive-analytical study was performed on 1664 subjects with 18-45 years old referring to rural and urban health centers in Golestan province, North of Iran during 2014. Liver function tests were normal in subjects. Fasting blood samples were taken from each subject and total bilirubin was tested. People with a total bilirubin of more than 1.5 mg/dl were treated with a single oral dose of rifampin 600 mg. After taking rifampicin, the individuals with an indirect bilirubin level of more than 1.3 mg/dl were found suspected of Gilbert's syndrome.

Results: The prevalence of suspected Gilbert's syndrome was 5.8%. Moreover, suspected Gilbert's syndrome was more common in males than females (10% in males and 4.3% in females) ($P < 0.05$). According to ethnicity, the prevalence of suspected Gilbert's syndrome was 5.4%, 5.4%, and 6.8% in Sistani, Fars and Turkmen subjects, respectively. This difference was not significant. The prevalence of suspected Gilbert's syndrome in three ethnicities was higher in males than females and it was statistically significant in Sistani and Fars ethnicities ($P < 0.05$) but not significant in Turkmen ethnicity.

Conclusion: Suspected cases of Gilbert's syndrome were more common in men than women, and more prevalent in the Turkmen ethnic group.

Keywords: Prevalence, Gilbert's Syndrome, Bilirubin

Received 20 May 2020

Revised 25 Aug 2020

Accepted 12 Jan 2020

Cite this article as: Aliarab A, Yaghmaei B, Ghaderian SMH, Kalavi M, Khoshnia M, Roshandel G, Hesari Z, Joshagani HR. [Prevalence of suspected Gilbert's syndrome in Golestan province, northern Iran (2014)]. J Gorgan Univ Med Sci. 2021 Spring; 23(1): 116-120. [Article in Persian]

شیوع موارد مشکوک به ابتلا سندرم ژیلبرت در استان گلستان (۱۳۹۳)

ORCID 0000-0003-0453-3958

آزاده علی عرب، دانشجوی دکتری بیوشیمی بالینی، گروه بیوشیمی بالینی، دانشکده پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران.

ORCID 0000-0002-2534-071X

دکتر بهرام یغمائی، استاد بیوشیمی بالینی، گروه بیوشیمی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.
دکتر سیدمحمدحسین قادریان، دانشیار ژنتیک پزشکی، گروه ژنتیک، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهیدبهشتی، تهران، ایران.

ORCID 0000-0001-7352-8058

دکتر مرگن کلوی، پزشک عمومی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی گلستان، گرگان، ایران.

ORCID 0000-0002-5494-0722

دکتر مسعود خوش نیا، فوق تخصص گوارش و کبد بالین، گرگان، ایران.
دکتر غلامرضا روشندل، دانشیار پژوهشی اپیدمیولوژی (پژوهش محور)، مرکز تحقیقات گوارش و کبد گلستان، دانشگاه علوم پزشکی گلستان، گرگان، ایران.

ORCID 0000-0002-5399-8631

دکتر زهرا حصاری، استادیار بیوشیمی بالینی، گروه علوم آزمایشگاهی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی گلستان، گرگان، ایران.

ORCID 0000-0003-3392-304X

* دکتر حمیدرضا جوشقانی، استاد بیوشیمی بالینی، مرکز تحقیقات اختلالات متابولیک، دانشگاه علوم پزشکی گلستان، گرگان، ایران.

چکیده

زمینه و هدف: سندرم ژیلبرت اختلال ژنتیکی نسبتاً شایع در متابولیسم بیلی روبین است. در این سندرم با وجود ساختار و عملکرد نرمال کبد، میزان آنزیم یوریدین دی فسفات گلوکوکورونوزیل ترانسفراز، کاهش یافته و در نتیجه بیلی روبین غیرکنزورگه سرم افزایش می یابد. سندرم ژیلبرت در ۳ تا ۱۰ درصد جمعیت ها دیده می شود. این مطالعه به منظور تعیین شیوع موارد مشکوک به ابتلا سندرم ژیلبرت استان گلستان انجام گردید.

روش بررسی: این مطالعه توصیفی - تحلیلی بر روی ۱۶۶۴ از مراجعین به مراکز بهداشت روستایی و شهرستان های استان گلستان در محدوده سنی ۴۵-۱۸ سال با آنزیم های کبدی نرمال طی سال ۱۳۹۳ انجام شد. براساس پراکنندگی جمعیتی، به صورت ناشتا از این افراد خون تام تهیه شد. سپس بیلی روبین توتال آنها اندازه گیری گردید. برای افراد دارای بیلی روبین توتال بیشتر از ۱/۵ میلی گرم بر دسی لیتر، تک دوز خوراکی ۶۰۰ میلی گرم ریفامپین به صورت ناشتا تجویز شد. افرادی که پس از مصرف ریفامپین بیلی روبین غیرمستقیم بالای ۱/۳ میلی گرم بر دسی لیتر داشتند؛ به عنوان افراد مشکوک به ابتلا سندرم ژیلبرت در نظر گرفته شدند.

یافته ها: شیوع موارد مشکوک به ابتلا سندرم ژیلبرت (۹۷ نفر) در سطح استان گلستان ۵/۸ درصد به دست آمد. سندرم ژیلبرت در مردان (۱۰ درصد) شایع تر از زنان (۴/۳ درصد) بود ($P < ۰/۰۵$). فراوانی سندرم ژیلبرت در قومیت سیستانی ۵/۴ درصد، قومیت فارس ۵/۴ درصد و در قومیت ترکمن ۶/۷ درصد تعیین شد و این تفاوت از نظر آماری معنی دار نبود. فراوانی سندرم ژیلبرت در هر سه قومیت در مردان بیشتر از زنان بود که نتایج در دو قومیت سیستانی و فارس معنی دار بود ($P < ۰/۰۵$).

نتیجه گیری: موارد مشکوک به ابتلا سندرم ژیلبرت در مردان شایع تر از زنان بود و این شیوع در قومیت ترکمن بیشتر بود.

کلید واژه ها: شیوع ، سندرم ژیلبرت ، بیلی روبین

* نویسنده مسؤول : دکتر حمیدرضا جوشقانی ، پست الکترونیکی joshaghani@goums.ac.ir

نشانی : گرگان، دانشگاه علوم پزشکی گلستان، مرکز تحقیقات علوم آزمایشگاهی، تلفن ۰۱۷-۲۲۴۵۶۱۰۵

وصول مقاله: ۱۳۹۹/۲/۳۱، اصلاح نهایی: ۱۳۹۹/۶/۴، پذیرش مقاله: ۱۳۹۹/۱۰/۲۳

مقدمه

سندرم ژیلبرت (Gilbert's syndrome) اختلال ژنتیکی نسبتاً شایع در متابولیسم بیلی روبین و نوع خوش خیم یرقان است (۱ و ۲). این سندرم التهاب کبد، تخریب سلولی، فیبروزیس و سیروزیس کبدی ایجاد نمی کند (۳). سندرم ژیلبرت از طریق هیپر بیلی روبینمی غیرکنزورگه متناوب در غیاب همولیز و بیماری ساختاری کبد شناخته می شود و یک نوع آتوزومال مغلوب است (۲). این سندرم به دلیل جهش در ژن UGT1A1 اتفاق می افتد و شیوع ۱۰-۳ درصد دارد. تظاهرات بالینی آن شامل یرقان متناوب با افزایش سطح بیلی روبین غیر کنزورگه به خصوص در حالت ناشتا است (۴). اهمیت

بالینی سندرم ژیلبرت به دلیل شیوع جمعیتی بالای آن است (۵). تشخیص سندرم ژیلبرت بزرگسالان از طریق گرفتن تاریخچه و همچنین تجویز فنوباریتال، نیکوتینیک اسید و ریفامپین است؛ اما این تست ها در نوزادان استفاده نمی شود. البته تست های ژنتیکی هم برای تشخیص کاربردی است که چندان روتین نیست (۶). نژاد و جنسیت نقش تعیین کننده ای در بررسی های مربوط به شیوع سندرم ژیلبرت دارند. برای مثال با توجه به مطالعات انجام شده در گذشته، شیوع این سندرم در جمعیت سوئدی ۳۳ درصد، سنگاپور ۳۲ درصد و در کشمیر ۳ درصد گزارش شده است (۱).

بیشترین تحقیقات در مورد سندرم ژیلبرت در آسیا و اروپا انجام

در مطالعه وارد نشدند. برای بررسی سایر مشکلات کبدی، تست آنزیم‌های کبدی شامل ALT، AST، ALP و GGT انجام شد و آنهایی که در محدوده طبیعی کیت بودند؛ در مطالعه گنجانده شدند. با توجه به این که تالاسمی مینور هم روی سطح بیلی روبین تاثیر دارد؛ برای تمام افرادی دارای MCV زیر ۸۰ فمتولیترا، تست HbA2 انجام شد. همچنین آزمایش G6PD بر روی افراد تحت مطالعه انجام شد و افراد مبتلا به G6PD در مطالعه وارد نشدند.

برای کنترل حجم نمونه به همان تعداد افراد خارج شده از مطالعه، افراد دارای معیار ورود به مطالعه اضافه شدند.

آزمایشات ALT، AST و GGT به روش کنتیک و HbA2 به روش کروماتوگرافی ستونی و HbsAg به روش الیزا انجام شدند.

پس از مراحل غربالگری بیلی روبین توتال نمونه‌ها اندازه‌گیری شدند. افراد با بیلی روبین توتال بالای ۱/۵ میلی گرم بر دسی لیتر تحت درمان با تک دوز خوراکی ریفامپین (۶۰۰ میلی گرم) قرار گرفتند. بعد از ۱۲ ساعت ناشتا سطح بیلی روبین توتال و غیرکنژوگ آنها اندازه‌گیری شد. نمونه‌های با سطح بیلی روبین توتال بالای ۲/۴ میلی گرم بر دسی لیتر و بیلی روبین غیرکنژوگ بیشتر از ۱/۳ میلی گرم بر دسی لیتر با در نظر گرفتن معیارهای خروج از مطالعه به عنوان موارد مشکوک به سندرم ژیلبرت شناخته شدند.

داده‌ها با نرم افزار آماري SPSS-16 و آزمون‌های t-test و کای دو در سطح معنی داری کمتر از ۰/۰۵ تجزیه و تحلیل شدند.

یافته‌ها

از تعداد ۱۶۶۴ افراد مورد مطالعه، ۹۷ نفر (۵/۸ درصد) به عنوان افراد مشکوک به سندرم ژیلبرت در نظر گرفته شدند که فراوانی در مردان (۱۰ درصد) به طور معنی داری نسبت به زنان (۴/۳ درصد) بیشتر بود ($P < 0/001$).

میانگین بیلی روبین در مردان (۰/۶۵ میلی گرم بر دسی لیتر) به طور معنی داری بیشتر از زنان (۰/۵۶ میلی گرم بر دسی لیتر) تعیین شد ($P < 0/001$).

فراوانی موارد مشکوک به سندرم ژیلبرت در قومیت سیستانی ۵/۴ درصد، قومیت فارس ۵/۴ درصد و در قومیت ترکمن ۶/۷ درصد تعیین شد و این تفاوت از نظر آماری معنی دار نبود (جدول یک).

فراوانی موارد مشکوک به سندرم ژیلبرت در هر سه قومیت در مردان بیشتر از زنان بود که نتایج در دو قومیت سیستانی ($P < 0/001$) و فارس ($P < 0/003$) معنی دار بود؛ اما در قومیت ترکمن از نظر

شده و شیوع آن ۹-۳ درصد گزارش شده است (۷). همچنین در مطالعه‌ای پراکندگی سندرم ژیلبرت در جمعیت اروپای غربی ۵-۱۰ درصد گزارش شده است (۸).

مطالعات انجام شده توسط محققین حاکی از تفاوت شیوع این سندرم در مردان و زنان بوده است. آنچنان که شیوع غالب این سندرم در مردان است (۹). در مطالعه‌ای در جمعیت آلمان شیوع سندرم ژیلبرت در مردان ۱۲/۴ درصد و در زنان ۴/۸ درصد گزارش شده است (۱۰). در مطالعه انجام شده روی ۴۵۰ نفر (۲۷۵ زن و ۱۷۶ مرد) در بازه سنی ۲۰ تا ۶۰ سال، افراد از نظر بیلی روبین غیرکنژوگ مورد بررسی قرار گرفتند و ۱۶ نفر سندرم ژیلبرت را نشان دادند که از این موارد مثبت، ۱۰ نفر مرد و ۶ نفر زن بودند (۱۱). این مطالعه به منظور تعیین شیوع سندرم ژیلبرت در استان گلستان انجام گردید.

روش بررسی

این مطالعه توصیفی - تحلیلی بر روی ۱۶۶۴ از مراجعین به مراکز بهداشت روستایی و شهرستان‌های استان گلستان در محدوده سنی ۴۵-۱۸ سال با آنزیم‌های کبدی نرمال طی سال ۱۳۹۳ انجام گردید.

مطالعه مورد تایید کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی گلستان (کد ۳۶۴۳۹۲۱۲۱۱۳۳) قرار گرفت. از شرکت کنندگان در مطالعه رضایت نامه کتبی شرکت آگاهانه در مطالعه اخذ شد.

حجم نمونه با توجه به شیوع ۱۹ درصدی سندرم ژیلبرت در استان فارس (۱) در سطح اطمینان ۹۵ درصد با دقت ۲۰ درصد شیوع فوق و در نظر گرفتن Design effect ۱/۵ تعیین شد.

معیارهای ورود به مطالعه شامل محدوده سنی ۴۵-۱۸ سال و دارا بودن آنزیم‌های کبدی در محدوده نرمال بودند.

معیارهای خروج از مطالعه شامل HbsAg مثبت، ابتلا به G6PD و دارا بودن هموگلوبین A2 بالای ۳/۵ درصد بودند.

افراد مورد مطالعه در مرکز بهداشت شهرستان‌ها و روستاهای گرگان، بندرترکمن، آق قلا و کردکوی بر اساس پراکندگی جمعیتی در سه قومیت فارس (۷۸۳ نفر)، ترکمن (۵۴۷ نفر) و سیستانی (۳۳۴ نفر) با توجه به درصد جمعیت از هر قومیت در استان گلستان طبق گزارش استانداری استان گلستان انتخاب شدند.

در مرحله اول از افراد ناشتای مراجعه کننده به مراکز، پس از پر کردن پرسشنامه و رضایت‌نامه، نمونه سرم خون تهیه شد. ابتدا بر روی نمونه‌ها تست HbsAg انجام شد و افراد دارای HbsAg مثبت

جدول ۱: فراوانی موارد مشکوک به ابتلا سندرم ژیلبرت در قومیت‌های مختلف در استان گلستان طی سال ۱۳۹۳

قومیت	نرمال تعداد (درصد)	مشکوک به ابتلا سندرم ژیلبرت تعداد (درصد)	p-value
فارس	۷۴۱ (۹۴/۶)	۴۲ (۵/۴)	۰/۵
سیستانی	۳۱۶ (۹۴/۶)	۱۸ (۵/۴)	
ترکمن	۵۱۰ (۹۳/۳)	۳۷ (۶/۷)	

جدول ۲: فراوانی موارد مشکوک به ابتلا سندرم ژیلبرت در قومیت‌های مختلف به تفکیک جنسیت در استان گلستان طی سال ۱۳۹۳

p-value	مشکوک به ابتلا سندرم ژیلبرت تعداد (درصد)		نرمال تعداد (درصد)		قومیت
	زن	مرد	زن	مرد	
	۰/۰۰۳	۲۴ (۴)	۱۸ (۹/۷)	۵۱۳ (۹۶)	
۰/۰۰۱	۱۸ (۳/۱)	۱۰ (۱۲/۷)	۲۴۷ (۹۶/۹)	۶۹ (۸۷/۳)	سیستانی
۰/۱	۲۱ (۵/۶)	۱۴ (۹/۱)	۳۵۱ (۹۴/۴)	۱۵۹ (۹۰/۹)	ترکمن

آماری معنی‌دار نبود (جدول ۲). نمونه، ۸/۰۱۶ درصد برآورد گردید (۱۵) که با یافته مطالعه حاضر

مشابهت دارد.

در مطالعه همتی و همکاران که در استان فارس انجام شد؛ شیوع ابتلا به سندرم ژیلبرت ۱۹ درصد تعیین شد (۱) که در مقایسه با نتیجه مطالعه حاضر از شیوع بالاتری برخوردار بوده است.

در مطالعه ما درصد شیوع سندرم ژیلبرت در مردان بیشتر از زنان بود که مشابه نتایج مطالعه انجام شده در استان فارس (۱) بود.

در مطالعه Méndez و همکاران در کشور شیلی شیوع سندرم ژیلبرت در سال ۲۰۱۳ به میزان ۲/۴ درصد گزارش شد (۱۶) که در مقایسه با نتایج مطالعه حاضر (۵/۸ درصد) شیوع کمتری داشت.

سندرم ژیلبرت دارای تنوع قومیتی و نژادی وسیعی است. چنانچه تاکنون تحقیقات فراوانی در قاره‌های مختلف و در نژادهای مختلف انجام شده است و نتایج مربوط به هر کدام از این مطالعات درصد متفاوتی از شیوع سندرم ژیلبرت را نشان می‌دهد. بنابر گزارشات مقاله مروی، افراد آسیای شرقی (چین و ژاپن) غلظت کمتری (۲ درصد) از سندرم ژیلبرت را نشان می‌دهند. در حالی که هندی‌ها و آسیای شمالی شیوع بیشتری از این سندرم (۲۰ درصد) و اروپایی‌ها شیوع ۱۰-۲ درصدی را بروز داده‌اند. با توجه به این بررسی بیشترین شیوع این سندرم در مردم آسیای شمالی و هندی‌ها مشاهده می‌شود (۱۷). همچنین به دنبال این گزارشات مطالعه دیگری در جمعیت سفید پوست در کشور آلمان، شیوع سندرم ژیلبرت را ۸/۲ درصد نشان داد (۱۸). با توجه به تنوع نژادی متفاوت در شیوع این سندرم، در مطالعه حاضر شیوع ۵/۸ درصد برای سندرم ژیلبرت، در سه قومیت فارس، ترکمن و سیستانی مورد بحث قرار گرفته است. با توجه به یافته‌های به‌دست آمده چنین برآورد می‌شود که شیوع سندرم ژیلبرت در قومیت ترکمن نسبت به دو قومیت فارس و سیستانی بیشتر است؛ اما از آنجایی که نتایج مربوط به قومیت از لحاظ آماری معنی‌دار نبودند؛ نمی‌توان قطعیتی برای آن در نظر گرفت. دلایل این تنوع نژادی تحت بررسی و مطالعه از طریق بررسی‌های ژنتیکی است. چنانچه بررسی‌های مولکولی جهش‌های ژنتیکی در ناحیه پروموتور را دلیل این تنوع می‌دانند (۹). نتایج این مطالعه نشان داد که ارتباط جنسیت با سندرم ژیلبرت در هر سه قومیت مشابه است. بدین ترتیب که در هر سه قومیت همانند سایر مطالعات گذشته (۱۱-۹ و ۱۵) میزان شیوع در مردان بیشتر از زنان

بحث

با توجه به نتایج این مطالعه بیشتر افراد مشکوک به ابتلا سندرم ژیلبرت را مردان تشکیل می‌دهند. همچنین مطالعات در سطح قومیتی نتایج غیر معنی‌داری از شیوع بیشتر این سندرم را در قومیت ترکمن نشان داد.

آنچه در بیماری‌های هیپر بیلی روبینمی مهم است؛ میزان سطح بیلی روبین است. سندرم ژیلبرت با افزایش خفیف سطح بیلی روبین غیر مستقیم همراه است (۱۲). بررسی سندرم ژیلبرت به دلیل فراوانی این سندرم در سطح جهان حایز اهمیت است. چنانچه مطالعات زیادی برای بررسی شیوع این سندرم در سطح جهان صورت گرفته است. در اکثر این مطالعات برای غربالگری افراد مشکوک به سندرم ژیلبرت از تست ریفامپین استفاده شده است (۱۳ و ۱۴). در مطالعه Erdil و همکاران تست ریفامپین به‌عنوان تست تحریکی برای تشخیص سندرم ژیلبرت در مقایسه با تست ناشتایی مقایسه شد. ۲۲ بیمار مبتلا به سندرم ژیلبرت، ۱۵ بیمار با بیماری مزمن کلیه و ۲۰ فرد سالم به‌عنوان گروه کنترل مورد مطالعه قرار گرفتند. هر دو تست ناشتایی و ریفامپین روی تمام آنها انجام شد. در تست ناشتایی افراد تحت مطالعه ۴۰۰ کالری در روز رژیم غذایی دریافت کردند. در تست تیمار با ریفامپین، سطح بیلی روبین غیر کتوگه قبل و بعد از تیمار با ۶۰۰ میلی‌گرم ریفامپین اندازه‌گیری شد. هر دو تست یک افزایش معنی‌داری را در سطح بیلی روبین غیر کتوگه در بیماران مبتلا به سندرم ژیلبرت، و نه در گروه کنترل، نشان دادند. حساسیت و اختصاصیت تست ریفامپین قابل مقایسه با تست ناشتایی بود. با این وجود تست ریفامپین در تشخیص سندرم ژیلبرت، به‌جای تست ناشتایی استفاده می‌شود. زیرا تست ریفامپین ساده‌تر و عملی‌تر است (۱۳).

در مطالعه Hallal و همکاران میزان بیلی روبین توتال و غیر مستقیم ۸۹ بیمار با سندرم ژیلبرت قبل از مصرف ۲۴ ساعت بعد از مصرف ۹۰۰ میلی‌گرم ریفامپین اندازه‌گیری شد. نتایج حاصل از مطالعه ارتباط اساسی را بین افزایش نسبی بیلی روبین توتال و مصرف این دوز دارو بعد از ۲۴ ساعت نشان داد (۱۴).

در مطالعه انجام شده در مصر، شیوع سندرم ژیلبرت در مردان بیشتر از زنان تخمین زده شد و شیوع کلی سندرم ژیلبرت در ۱۲۶۰

ژیلبرت در مردان شایع تر از زنان بوده و شیوع آن در قومیت ترکمن بیشتر است.

تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل طرح تحقیقاتی (شماره ۹۱۰۷۱۸۱۵۶) مصوب مرکز تحقیقات گوارش و کبد گلستان، دانشگاه علوم پزشکی گلستان بود. همچنین حاصل پایان‌نامه (شماره ۶۸۶) آقای مرگن کلوی برای اخذ درجه دکتری عمومی در رشته پزشکی از دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی گلستان بود. بدین وسیله از مسؤولین محترم مراکز بهداشت استان گلستان و بخش آزمایشگاه کلینیک فوق تخصصی دزیانی شهرستان گرگان صمیمانه تشکر می‌نمایم.

است. از آنجایی که این یافته‌ها در دو قومیت سیستانی و فارس از لحاظ آماری معنی‌دار بود و در قومیت ترکمن معنی‌دار نبود؛ می‌توان توجه بیشتری به ارتباط شیوع این بیماری در قومیت‌های مختلف با توجه به جنسیت داشت.

شیوع سندرم ژیلبرت در استان گلستان از نظر جنسیتی دارای تفاوت معنی‌داری است و از لحاظ قومیتی نیاز به تحقیقات وسیع‌تری در سطح استان دارد. پیشنهاد می‌شود برای تعیین درصد دقیق ابتلا به سندرم ژیلبرت، این مطالعه در استان‌های دیگر کشور نیز انجام گردد. همچنین مطالعات بیشتری برای تعیین ارتباط شیوع این سندرم و قومیت انجام شود.

نتیجه‌گیری

نتایج این مطالعه نشان داد که موارد مشکوک به ابتلا سندرم

References

- Hemmati F, Saki F, Saki N, Haghghat M. Gilbert syndrome in Iran, Fars Province. *Ann Saudi Med.* 2010 Jan-Feb; 30(1): 84. DOI: 10.4103/0256-4947.59376
- Berruoco R, Alonso-Saladrigues A, Martorell-Sampol L, Català-Temprano A, Ruiz-Llobet A, Toll T, et al. Outcome and toxicities associated to chemotherapy in children with acute lymphoblastic leukemia and Gilbert syndrome. Usefulness of UGT1A1 mutational screening. *Pediatr Blood Cancer.* 2015 Jul; 62(7): 1195-201. DOI: 10.1002/psc.25457
- Ehmer U, Kalthoff S, Fakundiny B, Pabst B, Freiberg N, Naumann R, et al. Gilbert syndrome redefined: a complex genetic haplotype influences the regulation of glucuronidation. *Hepatology.* 2012 Jun; 55(6): 1912-21. DOI: 10.1002/hep.25561
- Shiu TY, Huang HH, Lin HH, Shih YL, Chu HC, Chang WK, et al. Restriction fragment length polymorphism effectively identifies exon 1 mutation of UGT1A1 gene in patients with Gilbert's Syndrome. *Liver Int.* 2015 Aug; 35(8): 2050-56. DOI: 10.1111/liv.12785
- Haraway JR, George PM. Use of fully denaturing HPLC for UGT1A1 genotyping in Gilbert syndrome. *Clin Chem.* 2005 Nov; 51(11): 2183-85. DOI: 10.1373/clinchem.2005.054429
- Azlin I, Wong FL, Ezham M, Hafiza A, Ainoon O. Prevalence of uridine glucuronosyl transferase 1A1 (UGT1A1) mutations in Malay neonates with severe jaundice. *Malays J Pathol.* 2011 Dec; 33(2): 95-100.
- Horsfall LJ, Zeitlyn D, Tarekegn A, Bekele E, Thomas MG, Bradman N, et al. Prevalence of clinically relevant UGT1A alleles and haplotypes in African populations. *Ann Hum Genet.* 2011 Mar; 75(2): 236-46. DOI: 10.1111/j.1469-1809.2010.00638.x
- Bosma PJ, Chowdhury JR, Bakker C, Gantla S, de Boer A, Oostra BA, et al. The genetic basis of the reduced expression of bilirubin UDP-glucuronosyltransferase 1 in Gilbert's syndrome. *N Engl J Med.* 1995 Nov; 333(18): 1171-75. DOI: 10.1056/NEJM199511023331802
- Beutler E, Gelbart T, Demina A. Racial variability in the UDP-glucuronosyltransferase 1 (UGT1A1) promoter: a balanced polymorphism for regulation of bilirubin metabolism? *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1998 Jul; 95(14): 8170-74. DOI: 10.1073/pnas.95.14.8170
- Radu P, Atsmon J. Gilbert's syndrome--clinical and pharmacological implications. *Isr Med Assoc J.* 2001 Aug; 3(8): 593-98.
- Bakhotmah MA, Gasem AA, Bairotee B. Asymptomatic unconjugated hyperbilirubinemia (Gilbert syndrome) among Saudis in Jeddah. *Ann Saudi Med.* 1995 Jul; 15(4): 422-23. DOI: 10.5144/0256-4947.1995.422
- Strassburg CP. Hyperbilirubinemia syndromes (Gilbert-Meulengracht, Crigler-Najjar, Dubin-Johnson, and Rotor syndrome). *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2010 Oct; 24(5): 555-71. DOI: 10.1016/j.bpg.2010.07.007
- Erdil A, Kadayifci A, Ates Y, Bagci S, Uygun A, Dagalp K. Rifampicin test in the diagnosis of Gilbert's syndrome. *Int J Clin Pract.* 2001 Mar; 55(2): 81-83.
- Hallal H, Egea JM, Mas P, García MD, Pérez-Cuadrado E, Carballo F. A shortened, 2-hour rifampin test: a useful tool in Gilbert's syndrome. *Gastroenterol Hepatol.* 2006 Feb; 29(2): 63-65. DOI: 10.1016/s0210-5705(06)71601-6
- Kamal S, Abdelhakam S, Ghoraba D, Massoud Y, Abdel Aziz K, Hassan H, et al. The frequency, clinical course, and health related quality of life in adults with Gilbert's syndrome: a longitudinal study. *BMC Gastroenterol.* 2019 Feb; 19(1): 22. DOI: 10.1186/s12876-019-0931-2
- Méndez L, Lagoa M, Quiroga T, Margozzini P, Azócar L, Molina HR, et al. [Prevalence of Gilbert syndrome and its genetic determinants in Chile]. *Rev Med Chil.* 2013 Oct; 141(10): 1266-74. DOI: 10.4067/S0034-98872013001000005 [Article in Spanish]
- Wagner KH, Shiels RG, Lang CA, Seyed Khoei N, Bulmer AC. Diagnostic criteria and contributors to Gilbert's syndrome. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2018 Mar; 55(2): 129-39. DOI: 10.1080/10408363.2018.1428526
- Sieg A, Arab L, Schlierf G, Stiehl A, Kommerell B. [Prevalence of Gilbert's syndrome in Germany]. *Dtsch Med Wochenschr.* 1987 Jul; 112(31-32): 1206-8. DOI: 10.1055/s-2008-1068222 [Article in German]