

# Patološka zlatenica donošenih novorojenčkov in Gilbertov sindrom

Pathological jaundice in full-term newborns and Gilbert's syndrome

Danijela Furlan,<sup>1</sup> Ana Ilijaš-Trofenik,<sup>2</sup> Barbara Ostanek,<sup>3</sup> Zlata Felc,<sup>4</sup> Borut Bratanič,<sup>5</sup> Jana Lukač Bajalo<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Splošna bolnišnica Novo mesto, Diagnostični laboratorij, Šmihelska 1, 8000 Novo mesto

<sup>2</sup> Splošna bolnišnica Celje, Oddelek za ginekologijo in porodništvo, Oblakova 5, 3000 Celje

<sup>3</sup> Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo, Katedra za klinično biokemijo, Aškerčeva 7, 1000 Ljubljana

<sup>4</sup> Visoka zdravstvena šola v Celju, Mariborska cesta 7, 3000 Celje

<sup>5</sup> Klinični oddelek za neonatologijo, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Bohoričeva 20, 1000 Ljubljana

## Korespondenca/ Correspondence:

asist. mag. Danijela Furlan, Splošna bolnišnica Novo mesto, Diagnostični laboratorij, Šmihelska 1, 8000 Novo mesto; tel: +38673916630; faks: +38673321091; GSM: 041636125; e-naslov: danijela.furlan@sb-nm.si

## Ključne besede:

genotip, Gilbertov sindrom, fiziološka zlatenica, novorojenčki, patološka zlatenica

## Izvilleček

**Izhodišča:** Z raziskavo polimorfizma *UGT1A1* (*TA*)<sub>n</sub> na skupini zdravih donošenih novorojenčkov smo želeli ugotoviti povezavo med patološko zlatenico in genotipom novorojenčka, ki je lahko vzrok za pojav hiperbilirubinemije, in hkrati nakazati možnost farmakogenetskega pristopa pri odkritih posameznikih z Gilbertovim sindromom za kasnejše obdobje življenja, saj ta polimorfizem lahko vpliva na toksičnost nekaterih zdravilnih učinkovin.

**Metode:** V raziskavo je bilo vključenih 185 zdravih donošenih novorojenčkov, zaporedno rojenih maja 2009. Koncentracijo bilirubina smo določili z Jendrassik-Grofovo metodo iz vzorca krvi, odvzetega 3. dan po rojstvu, genotipizacijo (dHPLC) pa smo izvedli iz ostanka vzorca, hranjenega do analize v zamrzovalniku. Za statistično analizo smo uporabili test ANOVA,  $\chi^2$  in t-test.

**Rezultati:** Koncentracija bilirubina je bila med genotipi statistično značilno različna ( $p < 0,001$ ) in najvišja pri genotipu (*TA*)<sub>7/7</sub>, ki je značilen za Gilbertov sindrom. 68 novorojenčkov iz preiskovane skupine 185 je zbolelo za patološko zlatenico, 20 novorojenčkov tako hudo, da so v času hospitalizacije potrebovali fototerapijo. Koncentracija bilirubina med vsemi skupinami s kliničnimi značilnostmi zlatenice je bila statistično značilno različna (fiziološka/patološka ( $p < 0,001$ ), obsevani / neobsevani  $p = 0,034$ ). Genotip (*TA*)<sub>7/7</sub> je statistično značilno bolj pogost v skupini s patološko zlatenico v primerjavi s skupino s fiziološko zlatenico ( $p = 0,028$ ). Ti rezultati potrjujejo, da je nepojasnjena patološka zlatenica med zdravimi donošenimi novorojenčki lahko tudi posledica Gilbertovega sindroma.

**Zaključki:** Na osnovi naših ugotovitev predlagamo, da bi bilo poleg presejalnega testa za določanje bilirubina v popkovnični krvi smiselno

izvajati tudi genotipizacijo pri novorojenčkih s patološko zlatenico in tako odkriti tiste z Gilbertovim sindromom.

## Abstract

**Background:** In the course of our research on polymorphism in the *UGT1A1* gene of healthy full-term newborns, we studied the relationship between pathological jaundice and the newborn's genotype. The latter could be one of the risk factors for hyperbilirubinemia. The possibility of a pharmacogenetic approach for treating individuals with Gilbert's syndrome was investigated since the polymorphism may influence the toxic metabolism of certain therapeutic drugs.

**Methods:** Blood was collected from 185 healthy full-term newborns, born in May 2009, on the third day of life. Bilirubin was measured according to the Jendrassik-Grof method and all samples were genotyped (dHPLC method). ANOVA,  $\chi^2$ -test and t-test were used for statistical analysis.

**Results:** A significant association of genotype with bilirubin levels was observed ( $p < 0,001$ ), the highest bilirubin level occurring with the genotype (*TA*)<sub>7/7</sub>, characteristic of Gilbert's syndrome; 68 of the 185 newborns had pathological jaundice; 20 cases were so severe that they needed phototherapy during hospitalization. Differences in bilirubin levels between the groups with clinical characteristics of jaundice were statistically significant (physiological / pathological ( $p < 0,001$ ) and irradiated / non-irradiated ( $p = 0,034$ )). The genotype (*TA*)<sub>7/7</sub> was significantly more frequent in the group with pathological jaundice than in the group with physiological jaundice ( $p = 0,028$ ). The results confirm that Gilbert's syndrome can be one of the factors contributing to pathological jaundice in healthy full-term newborns.

**Key words:**

genotype, Gilbert's syndrome, newborns, pathological jaundice, physiological jaundice

**Citirajte kot/Cite as:**

Zdrav Vestn 2011;  
80: 188–93

Prispelo: 28. okt. 2010,  
Sprejeto: 28. dec. 2010

**Conclusions:** The results suggest that, besides the screening test for determining cord blood bilirubin, genetic screening should be carried out in newborns with pathological jaundice to identify individuals with Gilbert's syndrome.

**Uvod**

Novorojenčki potrebujejo stalno in neprekinjeno oskrbo, zato je dolžina bolnišničnega zdravljenja po rojstvu pomembna za odkrivanje možnih zgodnjih neonatalnih zapletov, ko otrok zamenja intrauterino okolje z ekstrauterinim.<sup>1</sup> Mnoge študije navajajo, da so dehidracija, težave s hranjenjem in zlatenica najbolj pogosti vzroki za vrnitev v bolnišnico.<sup>1</sup>

Zlatenica se pojavi v prvem tednu življenja pri približno 60 % donošenih in 80 % nedonošenih novorojenčkov.<sup>2</sup> Rumena obarvanost kože je rezultat kopičenja nekonjugiranega, nepolarnega, v vodi netopnega endogenega pigmenta bilirubina (BIL). Pri novorojenčkih se zlatenica klinično kaže, ko je presežena serumska koncentracija bilirubina 85  $\mu\text{mol/L}$ . Začne se na obrazu, z višanjem serumske koncentracije BIL pa se centrifugalno razširi na trebuh in ude.<sup>2,3</sup>

Hiperbilirubinemija je pri novorojenčkih na splošno in v večini primerov benigno stanje in je posledica počasnejšega razvoja encimske aktivnosti uridindifosfat-glukuroniltransferaze (UGT1A1) in krajše življenjske dobe eritrocitov, katerih razpad je lahko pospešen zaradi vezave BIL na njihovo površino.<sup>4</sup> Manjši odstotek novorojenčkov lahko razvije hudo hiperbilirubinemijo z zelo zvišanimi vrednostmi BIL. Če je ne zdravimo, se lahko prosta oblika BIL, ki prehaja krvno-možgansko pregrado, odlaga v možganih in povzroči nepopravljive nevrološke poškodbe (kernikterus). Zato moramo pri vseh novorojenčkih slediti razvoju zlatenice. Eden od načinov je kvantitativno določanje serumske koncentracije bilirubina za oceno stopnje zlatenice in posledično nujnost zdravljenja.<sup>3</sup>

Z dokončnim odkritjem človeškega genoma je odprta pot za odkrivanje funkcionalnih povezav med geni in pojavom bolezni na ravni molekularnih mehanizmov. Pri boleznih jeter so že odkrili genetske poli-

morfizme za hemokromatozo, Wilsonovo bolezen in pomanjkanje antitripsina  $\alpha_1$ . V to skupino sodi tudi nekonjugirana nehemolitična hiperbilirubinemija. Poškodovani gen pri nekonjugirani hiperbilirubinemiji pripada družini uridin-difosfat glukuronil transferaz (UGT).<sup>5</sup>

Do sedaj so odkrili več genetskih dejavnikov, ki vplivajo na aktivnost encima UGT1A1, med katerimi je pomemben tudi polimorfizem TA ponovitev v promotor-ski regiji gena *UGT1A1*. Nemutirani alel vsebuje 6 ponovitev TA ( $A(TA)_6TAA$ ), sprememba v promotorju pa se nanaša na bazni par TA, ki se dodatno vrine v regulatorni element TATA in daje 7 ponovitev TA ( $A(TA)_7TAA$ ). Redko se pojavi 8 ponovitev TA ( $A(TA)_8TAA$ ) s posledično zmanjšano transkripcijo gena *UGT1A1*, zmanjšano aktivnostjo encima UGT1A1 in povezavo z Gilbertovim sindromom (GS) pri homozigotski mutaciji te promotorske regije.<sup>6,7,8,9,10</sup> V posameznih primerih se pojavi tudi deležija baznega para in nastane 5 ponovitev TA.

Z raziskavo sprememb v genu *UGT1A1* na skupini sicer zdravih donošenih novorojenčkov smo z našo študijo želeli ugotoviti povezavo med patološko zlatenico in genotipom novorojenčka ter odkriti posameznike z GS. Polimorfizem, ki je prisoten pri bolnikih z GS, lahko namreč vpliva na farmakokinetični profil zdravilnih učinkovin in s tem na njihove terapevtske in stranske učinke.<sup>11</sup>

**Metode**

Študija genetskega ozadja neonatalne hiperbilirubinemije je potekala v okviru raziskave bilirubina v popkovnični krvi<sup>12</sup> na skupini 185 zdravih donošenih novorojenčkov, rojenih maja 2009 z dopolnjenim 37. tednom nosečnosti. Izločitvena merila so bila nedonošenost, bolezenska stanja, ki bi bila lahko vzrok za patološko hiperbilirubinemijo, in porodna teža, manjša od 2400 g.

Vzorci krvi, ki so bili odvzeti vsem novorojenčkom 3. dan po rojstvu v mikrotejnerske epruvete z antikoagulantom  $K_2EDTA$  (2 krat 0,5 ml), so sovpadali z odvzemom krvi za druge rutinske presejalne teste (fenilketonurija, hipotireoza) in so bili zaščiteni pred svetlobo ter hranjeni do analize bilirubina v

hladilniku na 4 °C, nato pa do genotipizacije na -20 °C.

Koncentracijo BIL smo določili s kolorimetrično metodo (Jendrassik-Grof) na analizatorju Vitros Ektachem (Kodak) po specifičnem postopku za določanje neonatalnega bilirubina.<sup>12,13</sup>

Osamitev genomske DNA smo izvedli s kompletom QIAGEN iz 200 µL polne krvi in z reakcijo PCR<sup>8</sup> pomnožili odsek gena *UGT1A1* (dolžina odseka 71–75 bp), v katerem se nahaja polimorfizem ponovitev TA.

Genotipizacijo smo izvedli s pomočjo metode dHPLC (ionskoizmenjevalna kromatografija z obrnjenima fazama) pri stalni temperaturi 54 °C in stalni hitrosti pretoka pufrov 0,9 mL/min (WAVE MD DHPLC system, Transgenomic Ltd., Omaha, USA).

V raziskavi je sodelovalo 185 zdravih donošenih novorojenčkov (102 M, 83 Ž) ne glede na način poroda. Iz statistične obravnave smo izključili novorojenčke, ki so imeli redke, za kavkazijsko raso neznailne genotipe ((TA)<sub>5/6</sub> in (TA)<sub>7/8</sub>).

S Kolmogorov-Smirnovim testom smo potrdili normalnost porazdelitve vseh statističnih spremenljivk ( $p > 0,05$ ), zato smo za izračune uporabili parametrične statistične metode.

Za statistične analize smo uporabili računalniška statistična programa Excel in SPSS 15.0. Za ugotavljanje statističnih značilnosti smo uporabili t-test,  $\chi^2$ -test in vrednost ANOVA. Vrednost  $p < 0,05$  smo upoštevali kot statistično značilno razliko.

Študijo je odobrila Komisija za medicinsko etiko Republike Slovenije (številka dopisa 33/05/04), starši novorojenčkov pa so bili z raziskavo seznanjeni in so zavestno ter obveščeno pristali k sodelovanju njihovih novorojencev v raziskavi.

## Rezultati

Novorojenčki moškega spola so bili pričakovano statistično značilno težji od deklic (porodna teža  $p < 0,001$  in teža 3. dan  $p < 0,001$ ), ni pa bilo statistično značilnih razlik med genotipi, in sicer niti v porodni teži ( $p = 0,986$ ), niti v telesni teži 3. dan ( $p = 0,983$ ). Povprečna koncentracija bilirubina se med spoloma skoraj ni razlikovala ( $M 177 \pm SD 79 \mu\text{mol/L}$ ,  $\bar{Z} 171 \pm SD 73 \mu\text{mol/L}$ ) ( $p = 0,631$ ), statistično značilna razlika pa je v koncentraciji BIL med posameznimi genotipi, in sicer med genotipoma (TA)<sub>6/6</sub> ( $155 \pm 84$ ) in (TA)<sub>7/7</sub> ( $215 \pm 51$ ) ( $p < 0,001$ ) ter genotipoma (TA)<sub>6/7</sub> ( $168 \pm 74$ ) in (TA)<sub>7/7</sub> ( $215 \pm 51$ ) ( $p = 0,001$ ).

Rezultati naše raziskave so pokazali, da je v raziskovani skupini pojavljanje genotipa (TA)<sub>7/7</sub> med zdravimi donošenimi novorojenčki 20,5 %, kar je bolj pogosto, kot je značilno za kavkazijsko raso.<sup>5,8</sup> Statistični izračun ni pokazal značilne povezave med genotipi in spoloma ( $p = 0,530$ ). Čeprav je genotip (TA)<sub>7/7</sub> pri fantkih bolj pogost (23,5 %) kot pri deklicah (16,9 %), pa je izračun alelnih frekvence pokazal, da sta tako alel 6 kot alel 7 med spoloma približno enako porazdeljena (Tabela I).

V raziskovani skupini 185 zdravih novorojenčkov jih je 68 (36,8 %) zbolelo za patološko zlatenico (BIL  $246 \pm 35 \mu\text{mol/L}$ ), 117 (63,2 %) pa jih je razvilo fiziološko zlatenico (BIL  $133 \pm 61 \mu\text{mol/L}$ ). 20 (10,8 %) novorojenčkov, ki je imelo povprečno koncentracijo bilirubina  $260 \pm 46 \mu\text{mol/L}$ , je v času hospitalizacije potrebovalo zdravljenje s fototerapijo,<sup>14</sup> ostalih 48 novorojenčkov (25,9 %) pa ni bilo obsevanih (BIL  $239 \pm 33 \mu\text{mol/L}$ ).

Glede na klinične značilnosti zlatenice in z upoštevanjem koncentracije BIL 220

**Tabela 1:** Porazdelitev genotipov pri 185 zdravih donošenih novorojenčkih.

| Števililo        | Genotip (TA) <sub>6/6</sub> | Genotip (TA) <sub>6/7</sub> | Genotip (TA) <sub>7/7</sub> | Alel 6        | Alel 7        |
|------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|---------------|---------------|
| Moški<br>N = 102 | 27<br>26,5 %                | 51<br>50,0 %                | 24<br>23,5 %                | 105<br>51,5 % | 99<br>48,5 %  |
| Ženske<br>N = 83 | 23<br>27,7 %                | 46<br>55,4 %                | 14<br>16,9 %                | 92<br>55,4 %  | 74<br>44,6 %  |
| Vsi<br>N = 185   | 50<br>27,0 %                | 97<br>52,5 %                | 38<br>20,5 %                | 197<br>53,2 % | 173<br>46,8 % |

$\mu\text{mol/L}$  kot mejo med fiziološkim in patološkim območjem, smo novorojenčke razdelili v skupine in izračunali statistične značilnosti. Med vsemi skupinami novorojenčkov s prisotno zlatenico je bila koncentracija BIL statistično značilno različna (fiziološka / patološka  $p < 0,001$ , obsevani / neobsevani  $p = 0,034$ ).

Porazdelitev spolov med skupinama s fiziološko (60 M, 57 Ž) in patološko (42 M, 26 Ž) zlatenico je bila statistično neznatna ( $p = 0,167$ ) (Tabela 2).

Izračun je pokazal, da se genotip (TA)<sub>7/7</sub> statistično značilno bolj pogosto pojavlja v skupini novorojenčkov s patološko zlatenico ( $p = 0,028$ ) v primerjavi s skupino novorojenčkov s fiziološko zlatenico. Pojavljanje tega genotipa med spoloma v skupini s patološko zlatenico pa je statistično neznatno ( $p = 0,420$ ).

## Razpravljanje

Neravnovesje med nastajanjem bilirubina in njegovo konjugacijo ter izločanjem lahko v serumu novorojenčka privede do zelo zvišanih vrednosti BIL. Čeprav je fiziološka zlatenica prisotna pri večini zdravih donošenih novorojenčkov (bilirubin igra vlogo antioksidanta)<sup>15</sup> pa obstajajo številni dejavniki, ki lahko povzročijo razvoj patološke zlatenice in vplivajo na njeno trajanje.

V zadnjem času so odkrili več genetskih dejavnikov, ki vplivajo na aktivnost encima uridindifosfat-glukuroniltransferaze 1A1, med katerimi je pomemben tudi polimorfizem (TA)<sub>n</sub> v promotorski regiji gena UGT1A1.<sup>16,17</sup>

GS je najbolj pogosta dedna motnja v presnovi bilirubina in se pri odrasli populaciji kaže kot blaga kronična nekonjugirana

hiperbilirubinemija. Gre za benigno motnjo, stanje pa se lahko poslabša ob metabolnem stresu, kot je stradanje, ali prisotnost neke druge bolezni, ko vrednosti bilirubina še dodatno narastejo.<sup>5,13,18,19</sup>

Z raziskavo, ki je obsegala skupno 185 zdravih donošenih novorojenčkov, smo želeli ugotoviti pogostost pojavljanja genotipa (TA)<sub>7/7</sub> in vpliv tega polimorfizma na razvoj patološke zlatenice.

Pogostost polimorfizma, ki smo ga našli v genu UGT1A1 kot presežek baznih parov TA, kaže variabilnost med različnimi rasami in prizadene 36 % Afričanov, 17–19 % kanadskih Eskimov, 11–16 % kavkaške populacije, 14 % Slovencev, 12 % Škotov, 9 % Špancev, 5 % Japoncev in le 3 % Azijcev.<sup>5,6,7,8,20,21,22,23,24,25,26</sup>

Rezultati naše študije so pokazali, da se genotip, značilen za GS, v raziskovani skupini zdravih novorojenčkov pojavlja bolj pogosto (20,5 %) kot v kavkaški rasi. Med novorojenčki smo odkrili tudi dva za kavkaško raso atipična genotipa (TA)<sub>5/6</sub> in (TA)<sub>7/8</sub>, ki sta bolj značilna za Afričane. Tudi v naši predhodni študiji na zdravi odrasli populaciji smo odkrili genotip (TA)<sub>7/8</sub>.<sup>8</sup>

Razlike v porazdelitvi genotipov med spoloma niso bile statistično značilne ( $p = 0,530$ ) kljub pogostejši prisotnosti genotipa (TA)<sub>7/7</sub> med moškim spolom novorojenčkov (M 23,5 %; Ž 16,9 %), vendar sta oba alela (6 in 7) med spoloma približno enakomerno porazdeljena ( $p = 0,449$ ).

Koncentracija bilirubina se med spoloma (102 M, 83 Ž) ni statistično značilno razlikovala ( $p = 0,631$ ), ugotovili pa smo statistično značilno razliko v koncentraciji bilirubina med genotipi, tako med genotipoma (TA)<sub>6/6</sub> in (TA)<sub>7/7</sub> ( $p < 0,001$ ), kot tudi med genotipoma (TA)<sub>6/7</sub> in (TA)<sub>7/7</sub> ( $p = 0,001$ ). Med ho-

**Tabela 2:** Porazdelitev genotipov pri zdravih donošenih novorojenčkih glede na klinične značilnosti prisotne zlatenice.

| Klinična značilnost skupine         | Genotip (TA) <sub>6/6</sub> | Genotip (TA) <sub>6/7</sub> | Genotip (TA) <sub>7/7</sub> | Skupaj         |
|-------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|----------------|
| Fiziološka zlatenica*<br>Spol M / Ž | 29,9 % (35)<br>19 / 16      | 55,6 % (65)<br>32 / 33      | 14,5 % (17)<br>9 / 8        | 117<br>60 / 57 |
| Patološka zlatenica**<br>Spol M / Ž | 22,1 % (15)<br>8 / 7        | 47,1 % (32)<br>19 / 13      | 30,9 % (21)<br>15 / 6       | 68<br>42 / 26  |

\* BIL 3. dan  $< 220 \mu\text{mol/L}$

\*\*BIL 3. dan  $\geq 220 \mu\text{mol/L}$



mozigotnima genotipoma (TA)<sub>6/6</sub> in (TA)<sub>7/7</sub> pa je statistična značilna razlika tudi v koncentraciji BIL v popkovnični krvi ((TA)<sub>6/6</sub>  $28 \pm 8$ , (TA)<sub>7/7</sub>  $33 \pm 8$ ) ( $p = 0,020$ )<sup>12</sup> in tudi v serumu pri populaciji zdravih odraslih Slovencev ( $p < 0,001$ ).<sup>8</sup>

V raziskovani skupini je imelo 117 novorojenčkov klinične značilnosti fiziološke zlatenice, medtem ko je za nepojasnjeno patološko zlatenico zbolelo 68 novorojenčkov. Pojavljanje genotipa (TA)<sub>7/7</sub> je bilo v skupini s patološko zlatenico statistično značilno bolj pogosto kot pri skupini novorojenčkov s fiziološko zlatenico ( $p = 0,028$ ). Tudi Laforgia in sodelavci<sup>27</sup> so prišli do podobnih rezultatov pri proučevanju italijanskih novorojenčkov, Seko s sodelavci<sup>28</sup> pa pri španskih novorojenčkih. Na podlagi rezultatov študije so sklepali na povezavo med prisotnostjo GS in neonatalno zlatenico.

Pred odpustom iz bolnišnice so 20 novorojenčkov (12 M, 8 Ž) s hudo patološko zlatenico zdravili s fototerapijo, ostalih 48 (30 M, 18 Ž) (25,9 % od celotne skupine 185) z zmerno zlatenico pa v prvih treh dneh ni bilo obsevanih. Med obsevanimi so bili samo trije novorojenčki z nemutiranim genotipom (TA)<sub>6/6</sub>, med neobsevanimi pa 12 s tem genotipom. Heterozigotov z genotipom (TA)<sub>6/7</sub> je bilo med obsevanimi novorojenčki 9, med neobsevanimi pa kar 23 (skoraj polovica te skupine). To kaže, da so poleg homozigotov s (TA)<sub>7/7</sub> tudi heterozigoti morda bolj izpostavljeni tveganju za razvoj patološke zlatenice, kar lahko podkrepimo s podatkom, da so imeli v skupini s patološko zlatenico vsi heterozigoti z izjemo dveh koncentracijo bilirubina v popkovnični krvi  $> 28 \mu\text{mol/L}$ .<sup>12</sup>

Polimorfizem v regulatornem elementu TATA ima pri GS lahko prednosti in slabosti. Pozitiven vpliv se kaže s povečanjem antioksidativnega učinka zaradi višjih koncentracij bilirubina. Slabost te mutacije pa je interakcija z drugimi polimorfizmi, kot npr. v genezi neonatalne zlatenice, ko je prisotna še podedovana motnja v metabolizmu hema (pomanjkanje G6PD), kar hkrati z mutacijo v področju TATA povzroči nastanek hude hiperbilirubinemije.<sup>20,29</sup>

Genetske spremembe GS lahko vodijo v farmakološke spremembe pri glukuroni-

daciji zdravil in k nepričakovani toksičnosti terapevtskih učinkovin.<sup>22</sup> Polimorfizem UGT1A1 je vključen v izločanje številnih endogenih in eksogenih snovi, zmanjšano izražanje pa lahko poveča občutljivost na nekatera zdravila (mentol, tolbutamin, rifamicin) pri bolnikih z GS.<sup>20</sup>

## Zaključki

Raziskava genetskega ozadja je pokazala, da je genotip (TA)<sub>7/7</sub>, ki je značilen za GS, bolj pogost pri razvoju patološke zlatenice pri donošenih slovenskih novorojenčkih. Kot kažejo rezultati naše razširjene raziskave, so morda tudi heterozigoti s koncentracijo bilirubina v popkovnični krvi  $> 28 \mu\text{mol/L}$  bolj izpostavljeni tveganju za razvoj patološke zlatenice in s tem potencialni kandidati za ponovno bolnišnično zdravljenje.

Na osnovi ugotovitev predlagamo, da bi bilo poleg uvedbe presejalnega testa za določanje koncentracije bilirubina v popkovnični krvi smiselno izvajati tudi genotipizacijo pri novorojenčkih s patološko zlatenico in tako odkriti novorojenčke z Gilbertovim sindromom.

## Literatura

1. American Academy of Pediatrics, Committee on Fetus and Newborn. Hospital stay for healthy term newborns. *Pediatrics* 2010; 125: 405–9.
2. Stoll BJ, Kliegman RM. Digestive System Disorders: Jaundice and hyperbilirubinemia in the newborn. In: Behrman RE, Klienman RM, Jenson HB, eds. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 17th ed. Philadelphia: Saunders; 2004. p. 588–99.
3. Lee Ng V, Balisteri W. Manifestations of liver disease. In: Behrman RE, Klienman RM, Jenson HB, eds. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 17th ed. Philadelphia: Saunders; 2004. p. 1308–25.
4. Bratanič B, Lukač Bajalo J. Erythrocyte bound and total bilirubin in preterm and term jaundiced newborns. *J Perinatal Med* 1992; 20: 285–6.
5. Strassburg CP, Manns MP. Jaundice, genes and promoters. *J Hepatol* 2000; 33: 476–9.
6. Watchko JF, Daoood MJ, Biniwale M. Understanding neonatal hyperbilirubinemia in the era of genomics. *Semin Neonatol* 2002; 7: 143–52.
7. 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 USA* 1998; 95: 8170–4.
8. Ostanek B, Furlan D, Mavec T, Lukač Bajalo J. UGT1A1(TA)<sub>n</sub> promoter polymorphism – A new case of a (TA)<sub>8</sub> allele in Caucasians. *Blood Cells, Molecules, and Diseases* 2007; 38: 78–82.

9. Rajmakers MTM, Jansen PLM, Steegers EAP, Peters WHM. Association of human liver bilirubin UDP-glucuronosyltransferase activity with a polymorphism in the promoter region of the UGT1A1 gene. *J Hepatol* 2000; 33: 348–51.
10. Sambrook J, Fritsch EF, Maniatis T. *Molecular cloning, a laboratory manual*. 2nd edition. New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press; 1989.
11. Ostanek B. Genetika in farmakogenetika Gilbertovega sindroma. *Farm Vestn* 2009; 60: 3–7.
12. Furlan D, Ilijaš-Trofenik A, Weber V, Felc Z, Bratanič B, Lukač-Bajalo J. Bilirubin v popkovnični krvi kot napovednik neonatalne hiperbilirubinemije. *Zdrav Vestn* 2010; 79: 482–7.
13. Thomas L. Bilirubin. In: Thomas L, ed. *Clinical laboratory diagnostics: use and assessment of Clinical Laboratory Results*. 1st ed. Frankfurt/Main:TH-Books-Ver. Ges; 1998. p. 192–201.
14. American Academy of Pediatrics, Subcommittee on Hyperbilirubinemia. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics* 2004; 114: 297–316.
15. McDonagh. The biliverdin-bilirubin antioxidant cycle of cellular protection: Missing a wheel? *Free Radic Biol Med* 2010; 49: 814–20.
16. Hardikar W. Genes for jaundice. *J Paediatr Child Health* 1999; 35: 522–4.
17. Kaplan M, Hammerman C. Bilirubin and the genome: The hereditary basis of unconjugated neonatal hyperbilirubinemia. *Current Pharmacogenomics* 2005; 3: 21–42.
18. Monaghan G, Ryan M, Seddon R, Hume R, Burchell B. Genetic variation in bilirubin UDP-glucuronosyltransferase gene promoter and Gilbert's syndrome. *Lancet* 1996; 347: 578–81.
19. Bosma J, 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; 333: 1171–5.
20. Bosma PJ. Inherited disorders of bilirubin metabolism. *Journal of Hepatology* 2003; 38: 107–17.
21. Sampietro M, Iolascon A. Molecular pathology of Crigler – Najjar type I and II and Gilbert's syndromes. *Haematologica* 1999; 84: 150–7.
22. Burchell B, Hume R. Molecular genetic basis of Gilbert's syndrome. *J Gastroenterol Hepatol* 1999; 14: 960–6.
23. Mackenzie PI, Miners JO, McKinnon RA. Polymorphisms in UDP glucuronosyltransferase genes: functional consequences and clinical relevance. *Clin Chem Lab Med* 2000; 38: 889–92.
24. Ülgenalp A, Duman N, Schaefer FV, Whwtsell L, Bora E, Gülcan H, et al. Analyses of polymorphism for UGT1\*1 exon 1 promoter in neonates with pathologic and prolonged jaundice. *Biol Neonate* 2003; 83: 258–62.
25. Monaghan G, Foster B, Jurima-Romet M, Hume R, Burchell B. UGT1\*1 genotyping in a Canadian Inuit population. *Pharmacogenetics* 1997; 7: 153–6.
26. Ando Y, Chida M, Nakayama K, Saka H. The UGT1A1\*28 allele is relatively rare in a Japanese population. *Pharmacogenetics* 1998; 8: 357–60.
27. Laforgia N, Faienza MF, Rinaldi A, D'Amato G, Rinaldi G, Iolascon A. Neonatal hyperbilirubinemia and Gilbert's syndrome. *J Perinat Med* 2002; 30: 166–9.
28. Seco ML, del Rio E, Barcelo MJ, Remacha A, Ginovart G, Moliner E et al. Interest in the study of genetic variants of the promoter region of the UGT1A1 gene in neonatal jaundice. *An Esp Pediatr* 2002; 56: 139–43.
29. Kaplan M, Renbaum P, Levy-Lahad E, Hammerman C, Lahad A, Beutler E. Gilbert syndrome and glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: A dose-dependent genetic interaction crucial to neonatal hyperbilirubinemia. *Proc Natl Acad Sci* 1997; 94: 12128–32.