

단미 한약 복용중 발견한 Gilbert's syndrome 2예 임상고찰

이종덕 · 김동웅^{1*}

원광대학교 광주한방병원 영상의학과, 1:내과

Report on Two Cases of Gilbert's Syndrome Found in the Process of Administering Herbs

Jong Deok Lee, Dong Woung Kim^{1*}

Department of Radiology, 1: Department of Internal Medicine, College of Korean Medicine, Wonkwang University

Gilbert's syndrome is one that shows a benign course with intermittent unconjugate hyperbilirubinemia without any evidence of hepatobiliary tract disease or hemolysis. It is often found in a health examination or blood laboratory test by chance. In particular, patients who are taking drugs, including herbal medicine should be careful for their medication due to the possibility of associations with changes in liver function because of drug metabolism, sometimes they have to quit the use of the medication for a certain period and often they should get an additional test. Two male patients increased serum total bilirubin level without other systemic symptoms in screening test for clinical herb medicine pharmacokinetics study. Therefor they was diagnosed with suspected Gilbert's syndrome. They had been calory deprivation test with 24 hours fasting state. They also performed liver function test and ultrasonogram for evaluation of hepatobiliary tract disease. Total serum bilirubin was markedly increased, especially unconjugate bilirubin level higher over the two times than base line after they had been calory deprivation for 24 hours, They was not found another abnormality all laboratory results and physical examination. This study is a report on two cases of hyperbilirubinemia, diagnosed as Gilbert's syndrome, which were found in the process of a clinical pharmacokinetic study of a decoction of medicinal herbs.

keywords : Gilbert's syndrome, Hyperbilirubinemia, Herb medicine

서 론

길버트 증후군(Gilbert's syndrome)은 간질환이나 용혈의 증거 없이 간헐적인 비포합형 고빌리루빈 혈증을 보이는 양성 경과를 보이는 증후군으로 흔히 건강검진이나 우연한 기회의 혈액 검사 중 발견된다¹⁾.

임상적으로 혈액화학 검사 결과에서 고빌리루빈 혈증이 발견되면 간담도계의 다양한 질환을 감별하기 위한 간 기능 검사와 영상 의학 검사들을 시행해야 한다.

특히 한약을 비롯한 약물을 복용하고 있는 환자들은 약물 대사로 인한 간 기능의 변화와 연관 가능성 때문에 투약에 주의하고 때로는 일정기간 중지해야 하며 추가적인 검사를 시행해야 하는 경우가 많다. 이들 중 혈중 AST (aspartate transaminase), ALT (alanine transaminase), ALP (alkaline phosphatate), GGT (gamma glutamyl transpeptidase)와 같은 간기능을 나타내는 효

소 수치의 증가 없이 단지 고빌리루빈 혈증을 보이는 경우 일반적으로 길버트 증후군을 가능성 있는 원인 질환 중의 하나로서 고려하게 된다.

길버트 증후군은 우리나라를 포함한 아시아 성인인구의 3-7%에서 발견되고 서양인에서 약 16%에서 나타나는 발생 빈도가 높은 질환으로서 공복상태, 급격한 열량섭취의 제한, 임신 등은 이들 환자에게서 황달을 유발하는 요인으로 알려져 있다^{1,2)}.

본 증후군에 관한 많은 연구와 임상 예들이 다수 발표되었고 최근 한방 의료기관에서 한의학적 치료 과정 중 우연히 발견된 혈중 빌리루빈치의 상승 된 환자를 길버트 증후군으로 진단하고 임상 경과 관찰을 하였던 보고도 있다³⁾.

본 증례는 大棗 煎湯液의 약물 역동학을 알아보기 위한 임상 시험 연구 도중 우연히 발견된 고빌리루빈 혈증 2예가 길버트 증후군으로 진단되었다. 이에 임상적 경과를 관찰하여(원광대학교 광주한방병원 IRB 승인: WKIRB 14-11)보고한다.

* Corresponding author

Dong Woung Kim, Department of Internal Medicine, Gwangju Korean Medicine Hospital, Wonkwang University, 543-8, Juwhel-Dong, Nam-Gu, Gwangju-City, Korea

E-mail : dwkim@wonkwang.ac.kr · Tel : +82-62-670-6484

Received : 2014/09/22 · Revised : 2014/11/22 · Accepted : 2014/11/25

© The Korean Society of Korean Pathology, The Korean Society of Korean Physiology

pISSN 1738-7698 eISSN 2288-2529 http://dx.doi.org/10.17208/kjopp.2014.12.28.6.657

Available online at http://society.kisti.re.kr/sv/SV_svjsj03L.do?method=list&poid=ksomp&kojic=DRSRDH&sVnc=v28n5&menuid=1&subid=13

증례

1. 증례 1

1) 환자: 황 ○○. 남, 25세
 2) 주소: 임상 시험 screening 검진중 경미한 혈중 빌리루빈 치의 상승이 발견됨
 3) 과거력 및 가족력: 학생으로 평소 건강하게 지냈으며 특별한 질환 경력 없음. 알리지 병력 없음.
 4) 진찰 소견: 체격은 평균 체형이며 신장 176 cm, 체중 68 Kg 이었으며 영양상태 양호함. 혈압 120/80 mmHg, 체온 36.8°C, 맥박 72회/분으로 정상이었으며 공막에 황달 소견 없었으며 정상적인 피부 소견을 보임. 이학적 검사상 정상 심음 및 호흡음이었으며 복진상 간종대, 비장종대 소견 없었음.
 5) 간담도 초음파: 정상
 6) 사진소견
 - 面: 黃白微 正常,
 - 眼: 無 鞏膜 黃疸
 - 腹診: 無 特異所見(無 肝肥大, 無 脾臟腫大)
 - 大,小便: 正常
 - 舌診: 質 淡紅. 苔 微黃 薄白
 - 脈: 弦緩有力
 7) 한약 복용: 生水 250 cc에 大棗 37.5 gm 比率로 煎湯 後 140 cc 抽出 1回 服用
 8) 임상경과: 혈액검사 결과 총 빌리루빈 1.41 mg/dL(포합형 0.48 mg/dL, 비포합형 0.93 mg/dL)으로 고빌리루빈 혈증이 있었으며 AST 18.0 IU/L, ALT 17.0 IU/L, GGT 13.0 IU/L, B형 바이러스 간염 표면 항원 음성, C형 바이러스 간염 항체 음성 이었다. 이외의 검사 소견은 정상 범주내 이었으며 간담도 초음파 검사 결과 정상 간, 담낭, 담도, 췌장, 비장의 특이소견은 없었다. 길버트 증후군 진단을 위한 calory deprivation test 시행 결과 금식 전 총 빌리루빈 0.7 mg/dL(포합형 0.28 mg/dL, 비포합형 0.42 mg/dL)이었고 24시간 금식 후 총 빌리루빈 2.05 mg/dL(포합형 0.16 mg/dL, 비포합형 1.89 mg/dL)이었다. 대조 전당액 복용 후 신체의 특별한 이상 증상과 증후 및 주목할 만한 일상생활의 변화를 일으키는 행동양식의 변화를 호소하지 않았으며 평상시와 같은 생활을 지속하였다. 또한 관찰 기간 중 황달, 소변 색의 변화, 소화불량, 우상 복부의 통증과 같은 간담도 질환을 의심할 수 있는 증상은 보이지 않았다. 이후 1주일과 1개월 간격으로 검사한 혈액 화학 검사 결과 혈청 빌리루빈을 비롯한 모든 검사에서 이상 소견을 보이지 않았다 (Table 1)(Fig. 1).

2. 증례 2

1) 환자: 김 ○○. 남, 26세
 2) 주소: 임상 시험 screening 검진중 경미한 빌리루빈 치의 상승이 발견됨
 3) 과거력 및 가족력: 매일 운동하는 건강한 체격의 학생으로 간헐적인 알리지 비염이 있었으나 최근 6개월 내에 투약 경력이 없었으며 2주 1회의 소량 음주를 하였음.

4) 진찰 소견: 체격은 건장한 체형이며 신장 179 cm, 체중 72 Kg 이었으며 영양상태 양호함. 혈압 110/70 mmHg, 체온 36.9°C, 맥박 62회/분으로 정상이었으며 공막에 황달 소견 없었으며 정상적인 피부 소견을 보임. 이학적 검사상 정상 심음 및 호흡음이었으며 복진상 간종대, 비장종대 소견 없었음.

5) 간담도 초음파: 정상

6) 사진소견

- 面: 白微黃 正常,

- 眼: 無 鞏膜 黃疸

- 腹診: 特異所見(無 肝肥大, 無 脾臟腫大)

- 大,小便: 正常

- 舌診: 質 淡紅. 苔 微黃 薄白

- 脈: 弦沈有力

7) 한약 복용: 生水 250 cc에 大棗 37.5 gm 比率로 煎湯 後 140 cc 抽出 1回 服用

8) 임상경과: 혈액검사 결과 총 빌리루빈 1.39 mg/dL(포합형 0.55 mg/dL, 비포합형 0.84 mg/dL)으로 고빌리루빈 혈증 이었으며 AST 15.0 IU/L, ALT 14.0 IU/L, GGT 9.0 IU/L, B형 바이러스 간염 표면 항원 음성, C형 바이러스 간염 항체 음성이었다. 이외의 검사 소견은 정상 범주내 이었으며 간담도 초음파 검사 결과 간담도와 췌장, 비장의 특이소견 없었다. 길버트 증후군 진단을 위한 calory deprivation test 시행 결과 금식 전 총 빌리루빈 1.04 mg/dL(포합형 0.45 mg/dL, 비포합형 0.59 mg/dL)이었고 24시간 금식 후 총 빌리루빈 2.59 mg/dL(포합형 1.06 mg/dL, 비포합형 1.53 mg/dL)이었다. 대조 전당액 복용 후 당일 하루 동안 소량의 배변을 2회 하였고 평소보다 묽은 양상의 대변 이외에는 신체의 특별한 이상 증상과 증후 및 주목할 만한 일상생활의 변화를 일으키는 행동양식의 변화를 호소하지 않았다. 또한 관찰 기간 중 황달, 소변 색의 변화, 소화불량, 우상 복부의 통증과 같은 간담도 질환을 의심할 수 있는 증상은 보이지 않았다. 이후 1주일과 1개월 간격으로 검사한 혈액 화학 검사 결과 혈청 빌리루빈을 비롯한 모든 검사에서 이상 소견을 보이지 않았다(Table 2)(Fig. 2).

Table 1. Laboratory Finding and Time Schedule of the Case 1 Patient

	Screening	Pre -CDT	Post -CDT	Follow Up 1Wk	Follow Up 1Mo
WBC(1000/ul)	5.0	4.2	4.9	4.4	4.3
RBC(1.0X6/ul)	4.97	4.83	4.76	4.83	4.54
Hemoglobin(g/dL)	15.5	14.9	14.8	14.7	14.8
Platelets(1000/ul)	150.0	158.0	155.0	152.0	157.0
Glucose(mg/dL)	89.0	84.0	89.0	103.0	87.0
Total-bilirubin(mg/dL)	1.41	0.7	2.05	1.68	0.58
Indirect bilirubin(mg/dL)	0.93	0.42	1.89	1.09	0.52
ALP(IU/L)	177.0	102	174.0	81.0	120.0
AST(IU/L)	18.0	19.0	17.0	22.0	21.0
ALT(IU/L)	17.0	24.0	13.0	18.0	16.0
GGT(IU/L)	13.0	14.0	14.0	13.0	21.0
Total protein(g/dL)	7.1	7.7	7.6	7.7	7.8
Albumin(g/dL)	4.4	4.7	4.6	4.5	4.8
BUN(mg/dL)	15.0	18.5	10.6	16.1	17.6
Creatinine(mg/dL)	0.78	0.28	0.76	0.54	0.77

CDT(calory deprivation test), AST(aspartate transaminase), ALT(alanine transaminase), ALP(alkaline phosphatase), GGT(gamma glutamyl transpeptidase), BUN(blood urea nitrogen), Wk(week), Mo(month)

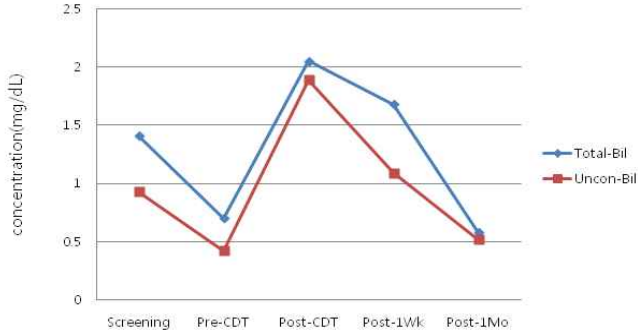


Fig. 1. This figure shows serum total bilirubin, unconjugate bilirubin concentration of screening test and pre, post CDT results according to time schedule on case 1. bilirubin(Bil), unconjugate(Uncon), CDT(calory deprivation test), Wk(week), Mo(month).

Table 2. Laboratory Data and Time Schedule of the Case 2 Patient

	Screening	Pre -CDT	Post -CDT	Follow Up 1Wk	Follow Up 1Mo
WBC(1000/ul)	5.3	5.7	4.9	6.5	4.5
RBC(1.0x6/ul)	4.70	5.18	4.76	5.10	4.67
Hemoglobin(g/dL)	14.5	16.0	14.8	15.8	14.6
Platelets(1000/ul)	205.0	189.0	155.0	246.0	210.0
Glucose(mg/dL)	80.0	91.0	89.0	79.0	75.0
Total bilirubin(mg/dL)	1.39	1.04	2.59	2.19	0.97
indirect bilirubin(mg/dL)	0.84	0.59	1.89	2.00	0.87
ALP(IU/L)	52.0	53.0	81.0	135.0	127.0
AST(IU/L)	18.0	16.0	22.0	14.0	26.0
ALT(IU/L)	15.0	14.0	18.0	13.0	26.0
GGT(IU/L)	9.0	13.0	13.0	12.0	28.0
Total protein(g/dL)	6.8	7.7	7.6	7.4	8.1
Albumin(g/dL)	4.6	4.7	4.6	4.9	4.8
BUN(mg/dL)	13.2	14.2	11.0	13.0	10.8
Creatinine(mg/dL)	0.67	0.76	1.06	1.0	1.0

CDT(calory deprivation test), AST(aspartate transaminase), ALT(alanine transaminase), ALP(alkaline phosphatase), GGT(gamma glutamyl transpeptidase), BUN(blood urea nitrogen), Wk(week), Mo(month)

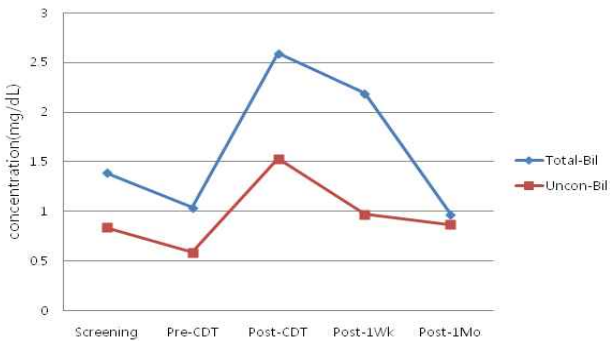


Fig. 2. This figure shows serum total bilirubin, unconjugate bilirubin concentration of screening test and pre, post CDT results according to time schedule on case 2. bilirubin(Bil), unconjugate(Uncon), CDT(calory deprivation test), Wk(week), Mo(month).

고찰

길버트 증후군은 가족성 비포합형 비용혈성 고빌리루빈 혈증으로 특별한 증상이 없는 경우가 대부분이나 일부의 환자에서 황달이 나타난다. 이 증후군은 1901년 Gilbert와 Lereboullet가 처음 발표하였으며 만성 양성적 경과를 보이는 간헐적인 황달을 동반되지만

빌리루빈뇨와 간질환의 증상과 증후가 없는 경한 고빌리루빈 혈증이 특징이라고 하였다⁴⁾.

혈액 검사 결과는 대부분 총 빌리루빈 수치가 대부분 3 mg/dL 이하로서 경미한 황달이 있으나 때로 5-8 mg/dL까지 상승하여 황달이 외형적으로 확연히 나타나고 Crigler-Najja 증후군 2형의 범위와 유사한 경우도 있다⁵⁾. 상염색체 우성으로 유전 형식을 보이며 환자의 부모는 16.1%, 형제자매가 약 27.5%에서 나타나고 연령별 빈도는 10대와 20대에서 가장 흔히 발생한다. 남자에서 여성에 비해 2:1에서 7:1의 비율로 더욱 많이 발생하고 사춘기 이후에 더욱 발생되는 것으로 미루어 성호르몬이 빌리루빈의 간에서의 이동에 영향을 주는 것으로 알려져 있다^{6,7)}. 간의 구조적 또는 기능적 장애나 용혈의 조건 없이 비포합형 빌리루빈이 증가하게 되며 비포합형 빌리루빈의 증가는 빌리루빈 간청소율의 결함과 glucuronosyl transferase의 활성 감소 등이 원인으로 보고되었다⁸⁾. 소변 내의 빌리루빈이 증가하는 빌리루빈뇨증은 없고 혈청내 빌리루빈 소실량 추이를 살펴보면 환자의 간내 빌리루빈 청소율의 특징적인 감소에 의한 것으로 확인되었다. 간에서 빌리루빈 제거능을 나타내는 방사선 빌리루빈 역학 검사에서 대부분이 정상의 약 1/3 수준으로 감소되어 있다^{9,10)}.

진단은 간담도와 이외 장기의 질병이 없으며 용혈 등 비포합형 빌리루빈 혈증을 유발하는 다른 원인을 배제하고 공복 또는 하루 400 칼로리 이하로 열량 섭취제한 검사(calory deprivation test)를 하여 24시간 내에 비포합형 빌리루빈 치가 2배 이상의 비포합 빌리루빈 증가가 있어야 한다^{11,12)}. 공복 상태는 정상인에서도 경미한 혈청 빌리루빈치의 증가가 유발 될 수 있지만 길버트 증후군 환자에서는 400칼로리 이내의 열량제한은 48시간 이내에 약 2-3배까지 비포합 빌리루빈의 증가를 관찰 할 수 있다. 이후 정상 식이상태를 하는 경우 12시간에서 24시간 이내에 열량제한전의 빌리루빈 치료 회복되게 된다¹³⁾. 대부분 증례는 포합 빌리루빈은 일반적으로 정상 범위이고 총 빌리루빈 수치의 20% 미만이다. 또한 말초 혈액 도말 검사와 혈구검사, 간기능의 지표인 AST, ALT, GGT 등의 간 효소치가 정상이어야 한다¹⁴⁾. 일부 환자에서는 빌리루빈 농도의 변화 폭이 커서 추적 기간중 약 23%가 정상조건을 보이기도 하지만 금식, 스트레스, 운동, 음주 및 다른 질환과 병행 되었을 경우 혈중 빌리루빈 수치가 증가되는 것으로 알려져 있다. 이외에도 평소 지속되는 피로감, 집중력 저하, 식욕 감소, 복통, 체중감소와 같은 증상들이 길버트 증후군과 연관되어 있을 수 있으나 실제로 비포합 빌리루빈 농도의 증가와 연관된 명확한 부작용들은 알려지지 않았다^{15,16)}. 따라서 빌리루빈이 증가 하면서 양성 경과를 보이는 증후군과 다양한 원인들에 의해서 유발 되는 간염, 담석증, 여러 의인성 합병증으로 일어나는 질환과의 감별이 중요하다¹⁷⁾.

본 증후군에 대한 간 조직 검사는 광학 현미경의 육안적으로 구조는 정상이나 간세포의 전자현미경에 의한 형태학적인 연구로 간 미세구조의 변화로서 무과립 소포체의 비후나 간세포내 지방 갈색소(lipofuscin-like pigment)가 과잉 침착되는 것이 특징이다. 이는 또한 고 빌리루빈 혈증의 기간 및 환자의 연령과 비례하는 것으로 알려져 있다¹⁸⁾.

발병 기전은 생화학적으로 인체의 빌리루빈의 체외 배설을 위

해서는 glucuronic acid와 포함시키는 과정이 필수적인데 이러한 빌리루빈 glucuronidation 과정에는 빌리루빈 UDP glucuronosyl transferase(UGT-1A1) 효소가 관여한다^{19,20)}. 환자들은 UGT-1A1의 활성은 약 10-35% 정도 감소되어 있고, 담즙에서는 mono-glucuronide의 증가가 특징적이다¹⁹⁾. 근래 UGT-1A1 유전자에 대한 연구가 발표되면서 UGT-1A1 gene의 변이가 길버트 증후군에도 관여한다고 알려졌다^{20,21)}.

이전의 여러 연구에서 길버트 증후군에서는 산화제등 대부분 물질의 glucuronidation 대사는 정상으로 보인다. 그러나 항암제의 일부는 치료가 힘든 설사, 골수억제 등과 같은 심한 독성을 유발할 수 있고 아세트아미노펜, 멘톨, 에스트라디올 등과 같은 약제들은 비정상적인 분포 보인다고 연구된 바 있다. 따라서 길버트 증후군 환자에서 glucuronidation 과정으로 일차 대사과정을 거치는 약제들의 처방에는 신중하여야 한다¹⁾.

본 증례의 환자들은 大棗의 체내 약물학적 활성을 파악하기 위한 약동학적 연구의 참가자들 이었다. 병력 청취상 과거에 간담도 질환의 병력이 없었으며 최근에 약물을 투약한 경력도 없었다. screening 검사 중 단지 빌리루빈 수치만 비정상적으로 증가되어 있고 다른 혈액 화학 검사 소견은 정상이었던 건강한 성인들 이었다. 이들이 복용한 大棗는 일반적으로 흔히 섭취하는 평범한 果實이지만 한의학에서는 補血安神 및 補中益氣 기능이 있을 뿐 아니라 生薑과 함께 처방 할 경우에는 藥性的 緩和와 味覺의 改善을 위하여 다양한 처방에서 사용하는 빈도가 매우 높은 중요한 약제이다²²⁾. 大棗 煎湯液은 투약 전 빌리루빈 수치가 높은 환자에게 투약 하더라도 빌리루빈을 비롯한 간 기능에 영향을 주지 않을 것으로 사료되었다. 환자들은 간담도의 해부학적 정상상태를 확인하고 질병의 유무를 진단하기 위하여 복부 초음파로 간장, 담낭, 담도의 구조를 확인하였다. 그리고 calory deprivation test를 시행하여 혈청내 총 빌리루빈과 비포합 빌리루빈수치의 현저한 상승을 확인함으로써 길버트 증후군으로 진단하였다. 이러한 진단 결과에 따라 대조 전담액 투약이 혈청 빌리루빈에 영향을 주지 않을 것으로 사료되어 대조 전담액 1회 140cc 투여하였으며 1주 경과 후 재검사에서는 저하되 sms 경향을 보이고 1개월 후 혈청 빌리루빈은 정상 수치인 것을 확인하였다.

대부분 한방 병원에서 혈액 화학 검사를 하지 않은 환자들에게 한약 전담액을 투여하고 난 다음 단 기간 내에 우연한 기회에 검사를 한 경우 빌리루빈을 비롯한 간기능과 연관된 검사 수치의 비정상적 상승이 발견된 환자들이 있다. 특히 최근 보고에 의하면 길버트 증후군이 건강한 젊은 성인의 약 5% 정도에 이른다고 하였다^{1,2)}. 이러한 경우 한약이 의심을 받는 경우를 적지 않게 접한다. 따라서 단순히 빌리루빈 치의 상승이 있는 환자들의 경우에는 여러 질환 중 먼저 길버트 증후군을 의심해 보아야 하며 추후 검사를 하여야 할 것으로 사료된다.

결 론

간질환이나 용혈 등의 확실한 원인 없이 혈중 비포합형 고빌리루빈이 상승하는 길버트 증후군은 건강검진이나 우연한 기회의 혈

액 검사 중 발견된다.

본 증례의 환자 2예는 과거 간담도 질환 및 혈액질환이 없었던 건강한 성인으로서 대조 전담액의 약물 역동학 시험 중 시행한 screening test에서 고빌리루빈 혈증이 발견 되었다. 이들은 혈액 화학 검사 및 바이러스 감염 면역 혈청검사, 간담도 초음파 등의 임상학 검사가 정상 이었다. 또한 이어서 실시한 calory deprivation test 결과 열량 제한 후 혈청 비포합 빌리루빈치가 2배 이상 상승을 관찰하여 길버트 증후군으로 진단하였고 임상경과를 요약하여 보고한다.

감사의 글

이 논문은 2012학년도 원광대학교 교비지원에 의해서 수행되었습니다.

References

1. Dan L. Longo, Anthony S. Fauc. i, Dennis L. Kasper, Stephen L. Hauser, J. Larry Jameson, Joseph Loscalzo, Harrison's principles of internal medicine. 17th ed. Mcgraw-Hill, Inc pp 2324-2325, 2010.
2. Berk, K., Korenblat, K. Approach to the patient with jaundice or abnormal iver test. In: Cecil, R.L., Goldman's cecil medicine. 24th ed. Philadelphia: Elsevier, pp 956-966, 2012.
3. Chung, W.K., Park, H.K., Choi, H.J., Kim, S.S. A Case Report on the Jaundice Occurred during the Modified Fasting Therapy Period : The Gilbert's Syndrome, Journatl of Society of Korean Medicine for Obestiy Research, 11(2):69-74, 2011.
4. Leon Schiff, Eugene R. Schiff, Disease of the Liver 7th ed. Vol 1. J.B. Lippincott Co. p 63, 1993.
5. Bosma, P.J., Chowdhury, J.R., Bakker, C., Gantla, S., de Boer, A., Oostra, B.A., Lindhout, D., Tytgat, G.N., Jansen, P.L., Oude Elferink, R.P., et al: The genetic basis of the reduced expression of bilirubin UDP-glucuronosyltransferase 1 in Gilbert's syndrome. New England Journal of Medicine. 333(18):1171-1175, 1995.
6. Haubrich, et al: Bilirubin metabolism and the hereditary hyperbilirubinemias. Bukus gastroenterology 4th ed 2: 761-762, 797, 1985.
7. Muraca, M., Fevery, J. Influence of sex and sex steroids on bilirubin uridine diphosphate-glucuronosyltransferase activity of rat liver. Gastroenterology 87: 308, 1984.
8. B.F., Felsher et al: Hepatic bilirubin glucuronidation in Gilbert's syndrome. J lab Clin Med 81: 829, 1973.
9. Yesilova, Z., Serdar, M., Ercin, C.N. Decreased oxidation

- susceptibility of plasma low density lipoproteins in patients with Gilbert's syndrome. *J. Gastroenter. Hepatol*, 23: 1556-1560, 2008.
11. Okolicsanyi, L., Ghidini, O., Orlando, R., et al. An evaluation of bilirubin kinetics with respect to the diagnosis of Gilbert's syndrome. *Clin Sci Mol med* 54: 539, 1978.
 12. Billing, B.H. *Disease of the liver*, 4th ed., J.B. Lippincott company, Philadelphia. pp 298-303, 1975.
 11. Radu, P. and Atsmon, J. Gilbert's syndrome-clinical and pharmacological implications. *Isr. Med. Assoc. J*, 3: 593-598, 2001.
 13. Gollan, J.L., Bateman, C., Billing, B.H. Effects of dietary composition on the unconjugated hyperbilirubinemia of Gilbert's syndrome. *Gut* 17: 335, 1976.
 14. Vierling, J.M., Berk, P.D., Hofmann, A.F., et al: Normal fasting state levels of serum choly conjugated bile acids in Gilbert's syndrome: an aid to the diagnosis. *hepatology* 2: 340, 1982.
 15. Olsson, R., Bliding, A., Jagenburg, R., Lapidus, L., Larsson, B., Svääardsudd, K., Wittboldt, S. Gilbert's syndrome-does it exist? A study of the prevalence of symptoms in Gilbert's syndrome. *Acta Med Scandinavia*, 224(5):485-490, 1988.
 16. J. Dawson, L. Carr-Locke, I.C. Tabot, F.D. Rosenthal. Gilbert's syndrome: evidence of morphological heterogeneity. *Gut* 20: 848, 1979.
 17. Powell, L.W., Hemingway, E., Billing, B.H., Sherlock, S. Idiopathic unconjugated hyperbilirubinemia (Gilbert's syndrome) by the use of radioactive diisopropylfluorophosphate and chromium. *Australas Annal Med* 16: 221, 1997.
 18. Barth, R.F., Grimley, P.M., Berk, P.D., et al. Excess lipofuscin accumulation in constitutional hepatic dysfunction (Gilbert's syndrome) *Arch Pathol Lab Med* 91: 41, 1971.
 19. Bosma, P.J., Roy Chowdhury, J., Bakker, C., et al. The genetic basis of the reduced expression of bilirubin UDP glucuronosyltransferase 1 in Gilbert's syndrome. *N Engl J Med* 333: 1171, 1995.
 20. Raijmakers, M.T., Jansen, P.L., Steegers, E.A., Peters, W.H. Association of the reduced expression of bilirubin UDP-glucuronosyltransferase activity with a polymorphism in the promotor region of UGT1A1. *J Hepatol* 33: 348, 2000.
 21. Sugatani, J., Yamakawa, K., Yoshinari, K., Machida, T., Takagi, H., Mori, M. Identification of a defect in the UGT1A1 gene promotor and its association with hyperbilirubinemia. *Bioche* 42: 1635-1641, 2009.
 22. Anh Jinghwa., Yim Gunyang., Seo Hwuiguang. *Textbook of Traditional Chinese Herbal Medicine*, Shanghai, People's sanitation books Co, p 759, 1991.