

Michalina Nowak,
Paulina Gulbicka,
Marian Grzymisławski

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych,
Metabolicznych i Dietetyki

Wodorowe testy oddechowe jako narzędzie w diagnostyce schorzeń gastroenterologicznych

The hydrogen breath tests as a tool in diagnostics of gastroenterological disorders

STRESZCZENIE

Wodorowe testy oddechowe (HBT) są bezpiecznym i nieinwazyjnym narzędziem diagnostycznym wykorzystywanym w praktyce klinicznej. Oparto je na założeniu, że w warunkach fizjologicznych nie stwierdza się obecności wodoru w wydychanym powietrzu lub jego stężenie jest małe. Wodorowe testy oddechowe znajdują zastosowanie w diagnostyce wielu schorzeń gastroenterologicznych, zarówno czynnościowych, jak i organicznych. Wskazania do wykonania testów oddechowych to między innymi zespół jelita nadwrażliwego, diagnostyka biegunek i monitorowanie leczenia celiakii. Bezwzględne przeciwwskazania do wykonania testu stanowią dziedziczna nietolerancja fruktozy oraz hipoglikemia poposiłkowa. Przeciwwskazania względne obejmują antybiotykoterapię oraz zabiegi endoskopowe przeprowadzane w ciągu ostatnich 4 tygodni. Procedura przygotowania pacjenta do testu obejmuje eliminację czynników wpływających na wynik testu. Stosowanie antybiotyków modyfikuje skład środowiska mikrobiologicznego jelita i może negatywnie wpływać na wynik testu. Wynik fałszywie ujemny można także uzyskać w przypadku stosowania środków przeczyszczających w celu przygotowania do zabiegów endoskopowych. Sugeruje się zachowanie co najmniej czterotygodniowego odstępu czasu pomiędzy badaniami inwazyjnymi i/lub antybiotykoterapią a testami oddechowymi. Na wynik fałszywie dodatni mogą wpływać między innymi sposób żywienia w dniu poprzedzającym badanie, palenie tytoniu, nieodpowiednia higiena jamy ustnej czy zaburzenia motoryki przewodu pokarmowego. Zależnie od rodzaju HBT stosowanym substratem mogą być: cukry proste lub związki nieprzyswajalne przez organizm. W niniejszym opracowaniu zostały scharakteryzowane najczęściej wykorzystywane HBT, z uwzględnieniem wskazań, procedury wykonania oraz interpretacji wyników. (*Forum Zaburzeń Metabolicznych* 2015, tom 6, nr 3, 124–135)

Słowa kluczowe: wodorowe testy oddechowe, SIBO, nietolerancje pokarmowe

ABSTRACT

Hydrogen breath tests (HBT) are safe and non-invasive diagnostic tools used in clinical practice. The tests are based on the assumption that in the physiological conditions there is no presence

Adres do korespondencji:

lek. Paulina Gulbicka, Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Metabolicznych i Dietetyki, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, ul. Przybyszewskiego 49, tel. 61 869 13 14.

Copyright © 2015 Via Medica
ISSN 2081-2450

of hydrogen in the breath or the level is low. Hydrogen breath tests are used in the diagnosis of many functional and organic gastroenterological diseases. Indications for breath tests include IBS, diagnosis of diarrhea and monitoring of treatment of celiac disease. Absolute contraindications for the test are hereditary fructose intolerance and postprandial hypoglycemia. Relative contraindications include antibiotics and endoscopic procedures performed in the past 4 weeks. The procedure for preparation of a patient for the test involves the elimination of factors that influence the result. The use of antibiotics modifies the composition of the intestinal microbial environment and may affect the test results. False negative result can also be obtained in the case of the use of laxatives in order to prepare for endoscopic procedures. It is suggested that time interval between invasive procedures and/or antibiotic therapy and breath tests is 4 weeks. Diet one day before the test, smoking, poor oral hygiene or motility disorders may affect a false positive result. Depending on the type of HBT substrate may be: monosaccharides or compounds inedible by the body. Most commonly used HBT, including indications, procedures for implementation and interpretation of the results have been characterized in this study.

(*Forum Zaburzeń Metabolicznych* 2015, tom 6, nr 3, 124–135)

Key words: hydrogen breath tests, SIBO, food intolerances

WSTĘP

Istotną funkcją płuc jest wydalanie lotnych substancji. Obecnie wiadomo, że w wydychanym powietrzu znajduje się prawie 2000 różnych związków chemicznych [1]. Wodorowe testy oddechowe (HBT, *hydrogen breath tests*) są bezpiecznym i nieinwazyjnym narzędziem diagnostycznym wykorzystywanym w praktyce klinicznej w celu diagnostyki schorzeń gastroenterologicznych. Oparto je na założeniu, że w warunkach fizjologicznych u człowieka nie stwierdza się obecności H_2 w wydychanym powietrzu lub jego stężenie jest małe. Zwykle H_2 produkowany jest przez bakterie kolonizujące okrężnicę [2]. W warunkach fizjologicznych flora bakteryjna kolonizuje przewód pokarmowy wkrótce po narodzinach. Skład jelitowej mikroflory pozostaje relatywnie stały w ciągu życia. W żołądku i proksymalnym odcinku jelita cienkiego liczba bakterii jest znikoma z uwagi na kwaśny odczyn. W środowisku mikrobiologicznym końcowego odcinka jelita krętego dominuje flora tlenowa oraz beztlenowa pochodząca z okrężni-

cy — głównie *Bacteroides*, *Lactobacillus* i *Clostridia*. W przypadku zespołu przerostu bakteryjnego jelita cienkiego (SIBO, *small intestinal bacterial overgrowth syndrom*) dochodzi do kontaminacji florą pochodzącą z jamy ustnej oraz okrężnicy: *Streptococcus* 71%, *Escherichia coli* 69%, *Staphylococcus* 25%, *Micrococcus* 22% i *Klebsiella* 20% [3]. Zespół przerostu bakteryjnego jelita cienkiego jest definiowany ilościowo jako liczba CFU/ml (CFU/ml [*colony forming unit*] — jednostka tworząca kolonię), powyżej 10^5 lub więcej CFU/ml bakterii w proksymalnym odcinku jelita cienkiego. Inna definicja natomiast opiera się na wzroście CFU powyżej 10^3 bakterii w jelicie czczym, pod warunkiem że dany rodzaj bakterii jest nieobecny w ślinie i soku żołądkowym lub jest podobny do znajdującego się w jelicie grubym [3].

Wzmoczone wydzielanie H_2 wynika z faktu, że część węglowodanów, czy białek nie jest wchłaniana na poziomie błony śluzowej jelita, ale zostaje poddana procesowi fermentacji z wydzieleniem H_2 , czy CH_4 przez bakterie kolonizujące jelito grube lub szczególnie w przypadku SIBO. Bakterie beztlenowe

►► Zespół przerostu bakteryjnego jelita cienkiego jest definiowany ilościowo jako liczba CFU/ml powyżej 10^5 lub więcej CFU/ml bakterii w proksymalnym odcinku jelita cienkiego ◀◀

▶▶ W przypadku HFI obciążenie fruktozą jest przeciwwskazane, ponieważ może generować ciężką hipoglikemię◀◀

preferują w swoim metabolizmie cząsteczki cukru, które w ramach procesu fermentacji są początkowo dzielone na krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe (SCFA, *short chain fatty acids*), CO₂ i H₂.

Duża część CO₂ pozostaje w jelicie i prowadzi do wystąpienia objawów wzdęcia. Krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe wywołują gradient osmotyczny, co skutkuje wzmożonym absorbowaniem wody do światła jelita i w konsekwencji prowadzi do biegunki. H₂ ulega rozpuszczeniu we krwi naczyń błony śluzowej i jest transportowany do płuc, gdzie stwierdza się jego obecność w wydychanym powietrzu już po kilku minutach. Doustne podanie węglowodanów (np. D — laktozy, D — sacharozy) lub substancji podobnych (np. ksylitolu) skutkuje zatem wzrostem stężenia H₂ w wydychanym powietrzu [4, 5].

WSKAZANIA DO PRZEPROWADZENIA WODOROWYCH TESTÓW ODDECHOWYCH

Z uwagi na fakt, że HBT są łatwe do przeprowadzenia i niezbyt stresujące dla pacjenta, wykorzystuje się je jako jedno z narzędzi diagnostycznych stosowanych w weryfikacji czynnościowych zaburzeń jelitowych. Do głównych wskazań zastosowania HBT należą:

- zespół jelita drażliwego (IBS, *irritable bowel syndrome*),
- podejrzenie pierwotnej lub wtórnej nietolerancji laktozy,
- zespół złego wchłaniania,
- nietolerancja sorbitolu i ksylitolu,
- zewnątrzwydzielnicza niewydolność trzustki,
- marskość wątroby,
- częste wzdęcia,
- diagnostyka biegunek, tłuszczowych stolców, zaparc,
- oznaczanie czasu pasażu jelitowego,
- choroba uchyłkowa jelita grubego,
- monitorowanie leczenia celiakii,
- stan po zabiegach chirurgicznych (Billroth II),

- zapalne choroby jelit (choroba Leśniowskiego-Crohna, stan po radioterapii),
- amyloidoza, niedoczynność tarczycy,
- zaburzenia immunologiczne (AIDS, głębokie niedożywienie) [3, 5].

Przeciwwskazania

Wodorowe testy oddechowe są badaniem nieinwazyjnym, istnieje jednak grupa przeciwwskazań do ich wykonania. Dotyczy to przede wszystkim dzieci z podejrzeniem nietolerancji fruktozy. W przypadku dziedzicznej nietolerancji fruktozy (HFI, *hereditary fructose intolerance*) obciążenie fruktozą jest przeciwwskazane, ponieważ może generować ciężką hipoglikemię. Bardzo często zespół nietolerancji fruktozy i zespół złego wchłaniania fruktozy mają podobne objawy kliniczne, na co trzeba zwracać szczególną uwagę, zwłaszcza u pacjentów pediatrycznych.

Do przeciwwskazań bezwzględnych należą:

- dane z wywiadu wskazujące na dziedziczną nietolerancję fruktozy (test obciążenia fruktozą, test sorbitolowy),
- znana lub podejrzewana (poposiłkowa) hipoglikemia.

Przeciwwskazania względne:

- antybiotykoterapia w ciągu ostatnich 4 tygodni,
- kolonoskopia w ciągu ostatnich 4 tygodni,
- ileostomia (z wyłączeniem diagnostyki przerostu bakteryjnego jelita cienkiego) [5].

CZYNNIKI WPLYWAJĄCE NA PRZEBIEG TESTÓW ODDECHOWYCH

Testy fałszywie ujemne

Dokładność testu jest ściśle powiązana ze zdolnością flory bakteryjnej do produkcji H₂ w przypadku złego wchłaniania węglowodanów. Stosowanie antybiotyków modyfikuje skład środowiska mikrobiologicznego jelita

i może negatywnie wpływać na wynik testu. Na podstawie doświadczeń klinicznych nie zaleca się przeprowadzania testu, jeśli nie upłynęły 4 tygodnie od zakończenia stosowania antybiotykoterapii.

Stosowanie środków przeczyszczających oraz roztworów elektrolitów podawanych do oczyszczania okrężnicy przed procedurami chirurgicznymi, radiologicznymi czy endoskopowymi powoduje zmiany w stabilności flory jelitowej. Wykazano, że stosowanie wlewów wpływa na produkcję H_2 . Wyeliminowanie poprzez biegunkę części bakterii może odpowiadać za fałszywie ujemny wynik HBT. Prawdopodobnie jest to efekt ilościowy wiążący się z odzwierciedleniem zmniejszenia liczby bakterii. Sugeruje się zachowanie co najmniej czterotygodniowego odstępu pomiędzy badaniami inwazyjnymi wymagającymi oczyszczenia przewodu pokarmowego a testami oddechowymi.

Podobnie, przyjmowanie środków przeczyszczających, w szczególności laktulozy, należy przerwać najpóźniej na trzy dni przed planowanym HBT.

Kleje do protez dentystycznych, nie mogą być stosowane w dniu badania, ponieważ mogą one wpłynąć na wynik testu.

Testy fałszywie dodatnie

Dieta pacjenta ma istotny wpływ na wynik testu. Głównym źródłem substratów do produkcji H_2 przez bakterie jelitowe są niewchłonięte węglowodany. W związku z tym niezbędne jest, aby wyeliminować czynnik wpływający na wyniki testu. Wyniki badań wykazują, że spożycie znacznych ilości ziemniaków, fasoli, kukurydzy czy pszenicy powoduje znaczny wzrost stężenia H_2 w wydychanym powietrzu. Natomiast spożycie mąki, ryżu czy mięsa nie wpływa na wydzielanie H_2 . Zaleca się, aby na dobę przed wykonaniem testu pacjent ograniczył spożycie niewchłanialnych węglowodanów.

Uważa się, że palenie tytoniu może mieć

wpływ na przebieg badania. Podczas palenia powstaje spora ilość gazów, głównie CO_2 i CH_4 , a stężenie H_2 w wydychanym powietrzu wzrasta o około 2%. Wyniki badań wykazują, że stężenie H_2 w wydychanym powietrzu szybko się podnosi, po czym następuje gwałtowny spadek. Nie ma jednak danych, które określałyby czas potrzebny od wypalenia papierosa do normalizacji stężenia H_2 w wydychanym powietrzu.

H_2 może powstawać w ustnej części gardła poprzez fermentację roztworu testowego zachodzącą przy udziale flory bakteryjnej jamy ustnej, zakłócając w ten sposób wyniki testu. Dane pokazują, że użycie 1% roztworu chlorheksydyny do higieny jamy ustnej ma działanie protekcyjne. Higiena jamy ustnej ma na celu inaktywację flory bakteryjnej, co zapobiega wzrostowi stężenia H_2 w wydychanym powietrzu prowadzącemu do uzyskania wyniku fałszywie dodatniego [4, 5]. Ryzyko uzyskania wyniku fałszywie dodatniego wzrasta w przypadku zaburzeń motoryki przewodu pokarmowego, a dokładniej w przypadku skrócenia czasu pasażu ustno-kątniczego [3].

PROCEDURA PRZYGOTOWANIA PACJENTA DO WODOROWEGO TESTU ODDECHOWEGO

Przed przystąpieniem do badania pacjent powinien pościć przez **co najmniej 14 godzin**. W tym czasie nie może pić nic z wyjątkiem wody (niegazowanej).

Dodatkowo w dniu poprzedzającym badanie należy unikać:

- produktów zawierających węglowodany złożone (chleb, ziemniaki),
- produktów mlecznych zawierających laktozę (w tym mleka),
- soków,
- produktów wysokobłonnikowych (opóźniają wydzielanie H_2),
- produktów wzdymających: cebuli, czosnku, kapusty, nasion roślin strączkowych lub jakichkolwiek warzyw marnowanych.

▶▶ Na podstawie doświadczeń klinicznych nie zaleca się przeprowadzania testu, jeśli nie upłynęły 4 tygodnie od zakończenia stosowania antybiotykoterapii ◀◀

▶▶ Sugeruje się zachowanie co najmniej czterotygodniowego odstępu pomiędzy badaniami inwazyjnymi wymagającymi oczyszczenia przewodu pokarmowego a testami oddechowymi ◀◀

▶▶ Jeśli u pacjenta stwierdza się wielokrotnie zwiększone podstawowe stężenie wydychanego H_2 , zaleca się wykonanie pomiaru zawartości CO w wydychanym powietrzu za pomocą Smokerlyzera w celu ustalenia, czy palił on przed badaniem ◀◀

▶▶ W większości przypadków, gdy początkowa wartość H_2 w wydychanym powietrzu wynosi 10 ppm lub przekracza tę wartość, nie należy przeprowadzać testu ◀◀

Ostatni posiłek w przeddzień testu nie powinien być zbyt duży i zawierać błonnika (posiłek niskoresztkowy).

Na 12 godzin przed rozpoczęciem badania, pacjent powinien zaprzestać palenia tytoniu i żucia gumy. Jeżeli, z powodu przeoczenia, pacjent palił, wciąż możliwe jest przeprowadzenie testu na niskim wyjściowym poziomie H_2 (< 5 ppm). Jeśli, u pacjenta stwierdza się wielokrotnie zwiększone podstawowe stężenie wydychanego H_2 , zaleca się wykonanie pomiaru zawartości CO w wydychanym powietrzu za pomocą Smokerlyzera w celu ustalenia, czy palił on przed badaniem.

W dniu badania można zażywać leki (z wyjątkiem witamin, środków przeczyszczających i antybiotyków) popijane czystą wodą.

Leki wpływające na wynik testu (antybiotyki, inhibitory pompy protonowej) powinny być wcześniej odstawić — na podstawie doświadczeń klinicznych antybiotykoterapia powinna być zakończona co najmniej 4 tygodnie przed wykonaniem testu. Podobnie, przyjmowanie środków przeczyszczających, w szczególności laktulozy należy przerwać najpóźniej na trzy dni przed planowanym HBT.

Przystępując do testu, pacjent powinien mieć umyte zęby, wykorzystanie pasty z ksylitolem jest jednak niewłaściwe. Wskazane jest użycie płynu antyseptycznego do płukania jamy ustnej.

Osoby noszące protezy dentystyczne nie mogą używać kleju do protez w dniu testu.

Należy upewnić się, że pacjent jest na czczo. Aby to zrobić, najlepiej jest zmierzyć wyjściowe stężenie H_2 . Początkowe stężenie H_2 nie powinno przekraczać 10 ppm (najlepiej < 5 ppm). W większości przypadków, gdy początkowa wartość H_2 w wydychanym powietrzu wynosi 10 ppm lub przekracza tę wartość, nie należy przeprowadzać testu. W takim przypadku, pacjenta należy poinformować, aby przyszedł na test kolejnego dnia, i rozpocząć go po co najmniej 16 godzinach postu.

Jeśli podejrzewa się nietolerancję laktozy, ostatni posiłek przed testem nie powinien

zawierać mleka (produktów mlecznych). Przy potencjalnej nietolerancji fruktozy ostatni posiłek przed testem nie powinien zawierać owoców.

Ponadto wskazane jest, aby, rano, w dniu testu pacjent wypił szklankę czystej wody, co wspomaga perystaltykę i pomaga „wypłukać” bakterie jelitowe, które przyczyniają się do wzrostu stężenia H_2 w wydychanym powietrzu na czczo [5, 6].

RODZAJE HBT

W zależności od testu, jaki ma być przeprowadzony, pacjent jest poddawany obciążeniu różnymi substancjami. Jako substrat można zastosować cukry proste, które powinny być absorbowane w jelicie cienkim lub związki nieprzyswajane przez organizm [3].

Wodorowe testy oddechowe:

- test tolerancji fruktozy (FTT),
- test tolerancji laktozy (LTT),
- test tolerancji sorbitolu (STT),
- test tolerancji fruktoza-sorbitol (FSTT),
- oddechowy test tolerancji ksylitolu (XTT),
- laktulozowy test oddechowy (LT),
- ksyluzowy test oddechowy (XT),
- rzadkie rodzaje wodorowych testów oddechowych [5].

1. Krzywa stężenia H_2 w czasie po doustnym podaniu węglowodanów lub innych substancji testowych może przyjmować następujący kształt:

- Brak wzrostu stężenia H_2 przez ponad 3 godziny:

— **przyczyna:** podany substrat nie jest fermentowany przez bakterie wytwarzające H_2 w obrębie całego jelita,

— **wnioski do diagnostyki:** flora bakteryjna przewodu pokarmowego nie zawiera bakterii produkujących H_2 lub substancja testowa jest absorbowana w błonie śluzowej jelit z większą szybkością w stosunku do tempa fermentacji bakteryjnej.

2. Stężenie H_2 osiąga maksymalną wartość po upływie co najmniej godziny od

spożycia substancji testowej, następnie ulega obniżeniu:

- **przyczyna:** jelito grube jest zasiedlone przez bakterie beztlenowe fermentujące co najmniej częściowo podany substrat z wytworzeniem H_2 ,
 - **wnioski do diagnostyki:** choroby, które skracają lub wydłużają czas pasaży substancji w jelicie cienkim w porównaniu z prawidłowymi wartościami między jedną a kilkoma godzinami.
3. Stężenie H_2 osiąga maksymalną wartość w pierwszej godzinie po doustnym podaniu substancji testowej, następnie ulega obniżeniu:
- **przyczyna:** cały substrat jest jednocześnie absorbowany i fermentowany z wytworzeniem H_2 lub tylko fermentowany w jelicie cienkim. Badana substancja nie dociera do jelita grubego.
 - **wnioski do diagnostyki:** występuje przerost bakteryjny jelita cienkiego.
4. Krzywa pokazuje profil z podwójnym szczytem, tj. stężenie H_2 osiąga wartość maksymalną w pierwszej godzinie badania, następnie obserwuje się spadek, druga wartość maksymalna występuje po upływie co najmniej jednej godziny od przyjęcia substancji testowej, następnie stężenie H_2 ponownie ulega obniżeniu:
- **przyczyna:** substrat częściowo jest fermentowany w jelicie cienkim, następnie dociera do jelita grubego, gdzie ulega dalszej fermentacji.
 - **wnioski do diagnostyki:** SIBO; należy także rozważyć występowanie jednostek chorobowych, które prowadzą do zmian czasu pasaży przez jelito cienkie [4].

NIEDOSTATECZNA ODTWARZALNOŚĆ DANYCH POMIAROWYCH

Nie należy zapominać, że mierzone wartości H_2 zależą od pozycji ciała. Odczyty mogą się różnić w zależności od tego, czy pacjent jest w pozycji leżącej, siedzącej lub stojącej.

Zaleca się pomiar stężenia H_2 w pozycji siedzącej. Po wezwaniu pacjenta na pomiar, należy odczekać około jednej minuty, po tym jak usiadł, w celu zapewnienia jednokowych warunków pomiarowych.

Różnice w stężeniu H_2 rzędu 2–3 ppm w kolejnych odczytach w bardzo krótkich odstępach czasu należy uznać za „normalne”, ponieważ dokładność pomiaru urządzenia kształtuje się w tym zakresie. Jeśli, w tych samych warunkach testowych, zmierzone wartości H_2 różnią się o więcej niż 5 ppm, urządzenie należy ponownie skalibrować za pomocą gazu wzorcowego.

Poziom nawodnienia pacjenta ma wpływ na wynik testu oddechowego. W związku z tym odwodnienie prowadzi do uzyskania wyższych wartości stężenia H_2 niż nawodnienie. Pacjenci nie powinni nic pić w trakcie trwania testu. Doustne przyjmowanie płynów zmienia motorykę jelit, co może zakłócać uzyskiwane wyniki [5].

TEST FRUKTOZOWY (TEST TOLERANCJI FRUKTOZY)

Został on uznany za „złoty standard” w diagnostyce zaburzeń wchłaniania i nietolerancji fruktozy [1, 7].

Test fruktozowy jest bezwzględnie przeciwwskazany u pacjentów z dziedziczną nietolerancją fruktozy. Częstość występowania dziedzicznej nietolerancji fruktozy w populacji ogólnej wynosi około 1:10000–1:15000 [4]. Zaburzenie to dotyczy mutacji genu aldolazy B fruktozo-1-fosforanu, który znajduje się na chromosomie 9. Najczęściej występujące mutacje to A149P (67%) i A174D (16%) [8].

Wskazania do wykonania testu fruktozowego:

- podejrzenie nietolerancji fruktozy,
- nietolerancja miodu, słodczy, owoców,
- wzdęcia, kruczenia, nadmierne oddawanie gazów,
- przewlekłe, nawracające biegunki,
- tłuszczowe stolce,

►► Zaleca się pomiar stężenia H_2 w pozycji siedzącej ◀◀

►► Test fruktozowy jest bezwzględnie przeciwwskazany u pacjentów z dziedziczną nietolerancją fruktozy ◀◀

▶▶ U około 5% ludzi pomimo manifestacji objawów klinicznych wynik testu jest negatywny — nie dochodzi do wytwarzania H₂. Dla tej grupy chorych rekomendowane jest wykonanie testu z laktulozą ◀◀

▶▶ Test fruktozowy jest pozytywny, jeżeli stężenie wydychanego H₂ zwiększy się o co najmniej 20 ppm w stosunku do poziomu podstawowego ◀◀

▶▶ Test laktozowy jest uznawany za „złoty standard” w diagnostyce złego wchłaniania lub nietolerancji laktozy ◀◀

- monitorowanie celiakii lub innych schorzeń z towarzyszącą atrofią kosmków jelitowych,
- przewlekłe zapalne choroby jelit [1, 5].

WYKONANIE TESTU FRUKTOZOWEGO

U zdrowych osób pojemność absorpcyjna dla fruktozy waha się od poniżej 5 g do powyżej 50 g [9]. Rekomenduje się obciążenie pacjenta 25 g fruktozy rozpuszczonej w 250 ml wody [1]. W przypadku pacjentów pediatrycznych dawka fruktozy wynosi 1g/kg mc. do dawki maksymalnej 25g fruktozy rozpuszczonej w 10 ml wody/g mc. do maksymalnej objętości 250 ml. Wartość stężenia wydychanego H₂ jest mierzona w min 0 (przed obciążeniem), następnie w 15, 30, 60, 90 i 120 min po obciążeniu fruktozą. Odczyty mogą być również wykonywane co 15 min. Zazwyczaj, jeśli chodzi tylko o ustalenie miejsca absorpcji fruktozy, nie ma potrzeby dokonywania pomiarów w tak krótkich odstępach czasowych.

W celu ustalenia, czy występuje przerost bakteryjny jelita cienkiego zależny od fruktozy zalecany jest dodatkowy pomiar w 45. minucie trwania testu [1, 5]. Z uwagi na fakt, że u części chorych występuje spowolnienie pasażu jelitowego pomiary należy kontynuować do 180 min [5].

INTERPRETACJA WYNIKÓW TESTU

Test jest pozytywny, jeżeli stężenie wydychanego H₂ zwiększy się o co najmniej 20 ppm w stosunku do poziomu podstawowego [5] lub jeżeli następuje sukcesywny, dodatkowy wzrost o więcej niż 5 ppm w 3 kolejnych pomiarach [10]. Jeżeli stężenie H₂ w wydychanym powietrzu zwiększy się o 10–20 ppm, uzyskany wynik testu określa się jako granicznie pozytywny.

Wzrost wartości o ponad 10 ppm ponad wartość podstawową w pierwszych 30 min testu jest postrzegany jako wyznacznik SIBO zależnego od fruktozy.

W warunkach fizjologicznych, jeżeli nie ma zaburzeń wchłaniania fruktozy, nie nastąpi wzrost

stężenia wydychanego H₂. U około 5% ludzi pomimo manifestacji objawów klinicznych wynik testu jest negatywny — nie dochodzi do wytwarzania H₂. Dla tej grupy chorych rekomendowane jest wykonanie testu z laktulozą [5].

TEST LAKTOZOWY

Laktoza jest disacharydem złożonym z galaktozy i glukozy, występuje wyłącznie w mleku ssaków w ilości 7,2 g/l w mleku kobiecym i 4,7 g/l w mleku krowim [11]. Trawienie laktozy polega na enzymatycznym rozkładzie disacharydu do monosacharydów w rąbku szczoteczki jelita cienkiego przez laktazę. U dorosłych ludzi dochodzi do obniżenia aktywności laktazy o około 70% [12]. Niedobór tego enzymu może być przyczyną objawów klinicznych — i być pierwotny lub wtórny [8].

Test laktozowy jest uznawany za „złoty standard” w diagnostyce złego wchłaniania lub nietolerancji laktozy [5]. Ponadto, zalecany jest do monitorowania terapii nietolerancji laktozy z użyciem loperamidu [4].

Wskazania do wykonania testu laktozowego:

- pierwotna nietolerancja laktozy,
- schorzenia z towarzyszącą wtórną nietolerancją laktozy (m.in. celiakia, choroba Whipple’a, zespół rakowiaka, mukowiscydoza, gastropatia cukrzycowa, enteropatia HIV, kwashiorkor, zespół Zollingera-Ellisona, zapalenia popromienne),
- wywiad w kierunku IBS,
- wzdęcia, kruczenia, nadmierne oddawanie gazów,
- choroby zapalne jelit,
- nietolerancja mleka, czekolady [1, 13].

WYKONANIE TESTU LAKTOZOWEGO

Rekomendowane jest obciążenie pacjenta 25 g laktozy rozpuszczonej w 250 ml wody. Laktoza lepiej rozpuszcza się w ciepłej wodzie [1]. U dzieci dawka wynosi 1 g/kg mc. do maksymalnie 25g [8]. Przed obciążeniem wykonuje się pomiar stężenia H₂

w wydychanym powietrzu w celu ustalenia stężenia podstawowego, który powinien wynosić 5–10 ppm [5]. Test wykonuje się u pacjentów na czczo. Kolejne pomiary należy przeprowadzić w 15, 30, 60, 90 i 120 min testu. W przypadku pacjentów z wolnym pasażem jelitowym dodatkowo przeprowadza się pomiary po upływie 150 i 180 min od obciążenia roztworem laktulozy. W celu potwierdzenia lub wykluczenia SIBO zależnego od laktulozy należy wykonać dodatkowy odczyt w 45 min testu [1].

INTERPRETACJA WYNIKÓW TESTU

Laktozowy test oddechowy jest pozytywny u 90% pacjentów z zaburzeniami wchłaniania laktulozy [14]. Test jest dodatni, jeżeli stężenie wydychanego H_2 przekroczy o co najmniej 20 ppm wartość podstawową (mierzoną na czczo). Wzrost wartości stężenia H_2 w zakresie 10–20 ppm określa się jako granicznie dodatni [5]. Fałszywie pozytywne wyniki charakteryzujące się wzrostem stężenia H_2 niezwiązane z obciążeniem laktulozą mogą wystąpić podczas snu, ćwiczeń fizycznych lub przyjmowania aspiryny i palenia tytoniu. Fałszywie negatywne wyniki testu mogą występować w przypadku nieobecności flory bakteryjnej w wyniku stosowanej antybiotykoterapii i /lub wlewów czyszczących [5]. Podobnie jak w przypadku testu fruktozowego niektórzy pacjenci nie wydzielają H_2 po obciążeniu laktulozą, wówczas rekomenduje się wykonanie testu z wykorzystaniem laktulozy [5].

WODOROWY TEST ODDECHOWY Z LAKTULOZĄ (HBT Z LAKTULOZĄ)

Wskazania do przeprowadzenia testu z użyciem laktulozy:

- określenie czasu pasażu ustno-kątniczego,
- potwierdzenie braku flory jelitowej produkującej H_2 ,
- diagnostyka SIBO,
- diagnostyka zaparcia [5].

WYKONANIE HBT Z LAKTULOZĄ

Pacjentowi podaje się od 10 do 20 g laktulozy. Taka dawka ogranicza jego dyskomfort, podczas gdy wzrost stężenia H_2 jest jeszcze wystarczający do poprawnego wykonania badania. Laktuloza jako syntetyczny dwucukier, składający się z fruktozy i galaktozy, nie może być absorbowana w jelicie cienkim, dlatego zawsze ulega fermentacji. Jeżeli obciążenie laktulozą nie skutkuje wzrostem stężenia H_2 w wydychanym powietrzu, to można jednoznacznie potwierdzić brak flory jelitowej produkującej H_2 [5].

Interpretacja wyników HBT z laktulozą:

1. Czy w trakcie fermentacji bakteryjnej w przewodzie pokarmowym powstaje H_2 ? Jeśli, w ciągu 3 godzin po doustnym podaniu roztworu laktulozy, nie występuje wzrost poziomu H_2 w wydychanym powietrzu wówczas można założyć, że flora bakteryjna przewodu pokarmowego nie zawiera bakterii produkujących H_2 .
2. Czy czas pasażu ustno-kątniczego jest prawidłowy? Prawidłowo laktuloza osiąga jelito grube w ciągu 70 do 90 minut. Oznacza to, że zwiększenie stężenia H_2 , o co najmniej 20 ppm powyżej wartości wyjściowej (oznaczanej na czczo), musi wystąpić najpóźniej do 90. minuty testu i konsekwentnie trwać do 120. minuty badania. Przedłużony czas pasażu ustno-kątniczego występuje głównie u pacjentów cierpiących na zaparcia i jest w większości przypadków oznaką zaburzeń motoryki całego przewodu pokarmowego.
3. Czy występuje SIBO? Skład i rozmieszczenie mikrobiontów w przewodzie pokarmowym zależy od czynników chemicznych i mechanicznych, takich jak: kwaśna treść żołądka, kwasy żółciowe, obecność enzymów trawiennych, naturalne bariery (zastawka Bauchina), motoryka przewodu pokarmowego. Nieprawidłowości w zakresie tych me-

►►Laktozowy test oddechowy jest pozytywny u 90% pacjentów z zaburzeniami wchłaniania laktulozy◄◄

▶▶ Częstość występowania SIBO nie jest jednoznacznie określona, ale uważa się, że w populacji osób dorosłych może ona wynosić 2,5–22%◀◀

▶▶ Do objawów klinicznych występujących u pacjentów z SIBO zalicza się: biegunkę wodnistą/tłuszczową, wzdęcia, bóle brzucha, oddawanie nadmiernej ilości gazów, spadek masy ciała◀◀

▶▶ Zespół jelita nadwrażliwego jest zaburzeniem czynnościowym występującym u 3–22% populacji krajów zachodnich◀◀

chanizmów mogą skutkować nadmiernym namnażaniem się flory bakteryjnej w górnych odcinkach przewodu pokarmowego [15].

Istnieją różne interpretacje odnośnie zastosowania testu w diagnostyce SIBO. Niektórzy autorzy uznają za wynik pozytywny zwiększenia stężenia H_2 w wydychanym powietrzu o co najmniej 5 ppm powyżej wartości wyjściowej występujący w ciągu pierwszych 30 do 60 minut badania, podczas gdy inni wymagają zwiększenia stężenia H_2 o co najmniej 12 ppm. Nie stawia się jednak rozpoznania SIBO gdy stężenie H_2 przekracza wartość wyjściową o co najmniej 20 ppm w ciągu pierwszych 30 minut po doustnym podaniu laktulozy. Ostateczna interpretacja wyników musi także obejmować dolegliwości zgłaszane przez pacjenta w trakcie przeprowadzania testu. Przykładowo, jeśli w czasie trwania testu pacjent zgłasza pojawienie się objawów klinicznych/ dolegliwości uznaje się za istotne zwiększenie stężenia H_2 o 5 ppm w stosunku do poziomu wyjściowego. W takich przypadkach, najczęściej pacjenci skarżą się na uczucie zmęczenia, zawroty głowy lub ból brzucha. Jeśli brakuje jakichkolwiek objawów klinicznych, w celu zdiagnozowania zespołu przerostu bakteryjnego jelita cienkiego wymagany jest wzrost stężenia H_2 o co najmniej 10 ppm powyżej wartości podstawowej [5].

ZESPÓŁ PRZEROSTU BAKTERYJNEGO JELITA CIENKIEGO

Częstość występowania SIBO nie jest jednoznacznie określona, ale uważa się, że w populacji osób dorosłych może ona wynosić 2,5–22% [16].

Wśród czynników predysponujących do rozwoju SIBO wymienia się: zaburzenia wydzielanie enzymów trzustkowych (m.in. w przebiegu mukowiscydozy — na skutek niewydolności zewnątrzwydzielniczej trzustki), zaburzenia sekrecji kwasu solnego (np. wskutek stosowania inhibitorów pom-

py protonowej), nieprawidłowości przewodu pokarmowego (np. zwężenia, guzy jelita cienkiego, stany po operacji, uchyłki), zaburzenia immunologiczne (np. pospolity zmienny niedobór odporności, niedobór sIgA, AIDS). Częstsze występowanie SIBO odnotowuje się w przypadku niealkoholowej stłuszczeniowej choroby zapalnej wątroby, marskości wątroby, zaburzeń neurologicznych, na przykład w przebiegu neuropatii cukrzycowej, celiaki, choroby Leśniowskiego-Crohna, zespole krótkiego jelita, zespole jelita nadwrażliwego [15, 17].

Do objawów klinicznych występujących u pacjentów z SIBO zalicza się: biegunkę wodnistą/tłuszczową, wzdęcia, bóle brzucha, oddawanie nadmiernej ilości gazów, spadek masy ciała, objawy niedożywienia, objawy niedoboru witamin rozpuszczalnych w tłuszczach oraz witaminy B_{12} , obrzęki w wyniku hipoalbuminemii, wysypki skórne, rumień guzowaty, stłuszczenie wątroby, zapalenie wątroby i/lub nerek. Należy przy tym podkreślić, że obraz kliniczny SIBO jest zmienny [18].

Zespół jelita nadwrażliwego jest zaburzeniem czynnościowym występującym u 3–22% populacji krajów zachodnich. Charakteryzuje się przewlekłym występowaniem objawów związanych ze zmianą funkcjonowania przewodu pokarmowego, w tym biegunki, zaparć, naprzemiennych okresów zaparć i biegunek. Dodatkowo pacjent może zgłaszać występowanie bólu lub dyskomfortu w obrębie jamy brzusznej, wzdęć, uczucia pełności, niepełnego wypróżnienia. Etiologia IBS nie jest znana. Mimo sugerowania związku między SIBO a IBS, obecnie nie ma dowodów potwierdzających jednoznacznie taką zależność [19]. Według doniesień z badań klinicznych występowanie SIBO może dotyczyć 4–78% pacjentów z zespołem jelita nadwrażliwego. Tak szeroki zakres procentowy może wynikać z różnych technik i kryteriów przyjmowanych w trakcie diagnostyki [20].

Za „złoty standard” w diagnostyce SIBO uznaje się technikę szacowania liczby kolonii bakteryjnych w aspiracie treści z proksymalnej części jelita cienkiego [16, 19–21]. Inwazyjność i koszt badania ogranicza jednak zastosowanie tej metody w diagnostyce SIBO. Szersze zastosowanie znalazły pośrednie testy diagnostyczne, w tym: testy oddechowe z substancjami zawierającymi znakowany węgiel, na przykład z D-ksylozą lub kwasem glikolowym, HBT z laktulozą, glukozą lub laktozą, a także inne, między innymi test z p-aminobenzenem. Wadą testów z substancjami znakowanymi węglem C13 lub C14 jest radioaktywność węgla i wysoki koszt badania. Wadą testu z kwasem p-aminobenzoesowym jest natomiast mała czułość i swoistość. Zaletą wodorowych testów oddechowych są ich niski koszt, nieinwazyjność, łatwość wykonania i bezpieczeństwo. Dużym ograniczeniem HBT jest możliwość fałszywie ujemnych wyników u około 15–20% populacji ze względu na brak flory jelitowej produkującej H₂ [16]. W przypadku obecności SIBO w teście oddechowym można zmierzyć stężenie H₂ i CH₄. Powstawanie CH₄ odnotowuje się u pacjentów z zaparciami, natomiast nie obserwuje się jej u pacjentów z biegunką. Rodzaj powstającego gazu zależy od flory bakteryjnej [16]. Pimentel i wsp. [22] podzielili pacjentów z nieprawidłowym wynikiem testu HBT z laktulozą na wydalających tylko H₂, CH₄ lub H₂ i CH₄. Postać biegunkową IBS miało 42,7% pacjentów wydalających wodór, 13,6% wydalających H₂ i CH₄ oraz żaden wydalający wyłącznie CH₄. Postać zaparciową IBS miało 37% pacjentów wydalających tylko H₂, 52,3% pacjentów wydalających zarówno H₂ i CH₄ oraz 100% wydalających tylko CH₄ [22]. W przeglądzie systematycznym z 2008 roku oceniano techniki stosowane w diagnostyce SIBO. Uzyskiwane wyniki porównywano ze „złotym standardem” (zwiększenie

liczby bakterii powyżej 10⁵ w 1 ml lub 1 g treści jelitowej). W przypadku HBT z użyciem laktulozy (11 badań) czułość wynosiła 31–68%, natomiast swoistość 44–100% [23]. Khoshini i wsp. [23] w analogicznym przeglądzie metod wykrywania SIBO podkreślają, że nie ma walidowanych testów ani złotego standardu w diagnostyce SIBO (łącznie z badaniem mikrobiologicznym treści jelitowej).

Yu i wsp. [24] podkreślają, że nieprawidłowy wynik testu oddechowego nie musi wskazywać na SIBO, ale może świadczyć o nieprawidłowym czasie pasażu jelitowego.

TEST WCHŁANIANIA KSYLOZY

Inne nazwy: test tolerancji ksylozy

Oficjalna nazwa: Test wchłaniania D-ksylozy.

Ksyloza jest to pentoza zazwyczaj aktywnie, lecz wolno wchłaniania w jelicie cienkim oraz wydalana przez nerki w formie niezmienionej [2].

W przypadku diagnozowania zaburzeń wchłaniania u pacjentów z celiakią wykazano wyższość HBT z użyciem 25 g ksylozy w odniesieniu do metody bazującej na oznaczaniu stężenia ksylozy w moczu [25]. Ze względu na fakt, że oznaczenie przeciwciał przeciwko transglutaminazie tkankowej uznano za niezawodną oraz nieinwazyjną metodę wykrywania celiakii, test wchłaniania D-ksylozy nie zyskał jednak znaczenia klinicznego [2]. W jakich przypadkach badanie jest wykonywane?

Test wchłaniania ksylozy można zlecić w celu określenia, czy organizm pacjenta prawidłowo wchłania węglowodany oraz w diagnostyce różnicowej zaburzeń czynnościowych przewodu pokarmowego, w celu odróżnienia zaburzeń trawienia wynikających z niedoboru enzymów trzustkowych i/lub żółci od zaburzeń wchłaniania jelitowego. Najczęstsze wskazania do testu z obciążeniem ksylozą:

- celiakia (monitorowanie leczenia choroby),

» Za „złoty standard” w diagnostyce SIBO uznaje się technikę szacowania liczby kolonii bakteryjnych w aspiracie treści z proksymalnej części jelita cienkiego. Inwazyjność i koszt badania ogranicza ją jednak zastosowanie tej metody w diagnostyce SIBO «

» Zaletą wodorowych testów oddechowych są ich niski koszt, nieinwazyjność, łatwość wykonania i bezpieczeństwo. Dużym ograniczeniem HBT jest możliwość fałszywie ujemnych wyników u około 15–20% populacji ze względu na brak flory jelitowej produkującej H₂ «

» W przypadku diagnozowania zaburzeń wchłaniania u pacjentów z celiakią wykazano wyższość HBT z użyciem 25 g ksylozy w odniesieniu do metody bazującej na oznaczaniu stężenia ksylozy w moczu «

- zespoły złego wchłaniania,
- zespół jelita drażliwego,
- nietolerancje pokarmowe [2, 4, 5].

Wykonanie testu z obciążeniem ksylozą

Po podstawowym pomiarze H_2 następuje obciążenie 25 g ksylozy rozpuszczonej w 250 ml wody. Kolejne odczyty stężenia H_2 w wydychanym powietrzu wykonywane są w 15., 30., 60., 90., 120., 150. i 180. minucie po doustnym podaniu roztworu ksylozy. W razie potrzeby, pomiary można kontynuować przez 5 godzin [5].

Interpretacja wyniku testu z obciążeniem ksylozą

Ilość wchłoniętej ksylozy zależy od wielkości dostępnej powierzchni wchłaniania. Zwiększenie stężenia H_2 w wydychanym powietrzu o 40–60 ppm powyżej wyjściowego wskazuje na występowanie ogólnego zespołu złego wchłaniania. Jeżeli wzrost H_2 mieści się w zakresie 20–40 ppm powyżej wartości podstawowej, powierzchnia wchłaniania jest uważana za funkcjonalnie wystarczającą. Test można zastosować do monitorowania skuteczności terapii, w takich jednostkach chorobowych, jak na przykład choroba trzewna. Po udanej terapii, wzrost H_2 nie powinien być wyższy niż 20 ppm powyżej wartości oznaczanej na czczo. Jednak czułość oraz swoistość testu z wykorzystaniem ksylozy nie jest zbyt duża, co wymaga, uwzględnienia przy interpretacji wyników badania [5].

PODSUMOWANIE

Wodorowe testy oddechowe stały się bezpiecznym i nieinwazyjnym narzędziem diagnostycznym wykorzystywanym w praktyce klinicznej, często jako alternatywa dla inwazyjnych i kosztowych badań. Przed przystąpieniem do badania należy eliminować czynniki wpływające na przebieg testu oddechowego skutkując wynikiem fałszywie dodatnim, bądź ujemnym. Dużym ograniczeniem HBT jest możliwość

uzyskiwania fałszywie ujemnych wyników u około 15–20% populacji ze względu na brak flory jelitowej produkującej H_2 . Interpretacja wyników musi więc obejmować także dolegliwości zgłaszane przez pacjenta w trakcie trwania testu. Najwięcej wątpliwości budzi stosowanie HBT z laktulozą. Obecnie podkreśla się, że wyniki testu z użyciem laktulozy wiążą się z czasem pasażu jelitowego. Nieprawidłowy wynik testu oddechowego nie musi wskazywać na przerost bakteryjny jelita cienkiego, ale może świadczyć o nieprawidłowym czasie pasażu jelitowego. Jednocześnie należy podkreślić, że różnice w metodologii badań między różnymi ośrodkami często utrudniają porównywanie uzyskiwanych wyników.

PIŚMIENNICTWO

1. Eisenmann A., Amann A., Said M. i wsp. Implementation and interpretation of hydrogen breath tests. *J Breath Res* 2008; 2: 1752–1755.
2. Braden B. Methods and functions: breath tests. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2009; 23: 337–352.
3. Eamonn M.M., Ahmed Abu-Shanab. Small intestinal bacterial overgrowth. *Infect. Dis. Clin. N. Am.* 2010; 24: 943–959.
4. Wetzel K. H₂-breath tests for medical research and clinical diagnosis. Fischer Analysen Instrumente GmbH (FAN). dostęp online <http://fan-gmbh.de/en/wp-content/uploads/sites/8/2015/03/h2-breathtests.pdf> (26.10.2015).
5. Ledochowski M. Hydrogen Breath tests. Verlag Ledochowski. Innsbruck, 2008.
6. Uday C Ghoshal. How to Interpret Hydrogen Breath Test. *J Neurogastroenterol Motil*, Vol. 17 No 3, July 2011, 312–317.
7. Montalto M., Gallo A., Ojetti V i wsp. Fructose, trehalose and sorbitol malabsorption. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sciences* 2013; 17 (supl. 2): 26–29.
8. Kubicka K. Kawalec W. *Pediatrics*. Podręcznik dla studentów. Tom I, Warszawa 2008; 176–177.
9. Skoog S.M., Bharuchta A.E., Zinsmeister R. Comparison of breath testing with fructose and high fructose corn syrups in health and IBS. *Neurogastroenterol. Motil.* 2008; 20: 505–511.
10. Saad J.R., Chey W.D. Breath tests for gastrointestinal disease: the real deal or just a lot of hot air? *Gastroenterology* 2007; 133: 1763–1766.
11. Oberacher M., Pohl D., Vavricka S.R i wsp. Diagnosing lactase deficiency in three breaths. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2011; 65: 614–618.
12. Castiglione F., Di Girolamo, Ciacci C i wsp. Lactose malabsorption: clinical or breath test diagnosis. *e-SPEN, European E-Journal of Clinical Nutrition And Metabolism.* 2008; 3 e316–e320.

►► Test można zastosować do monitorowania skuteczności terapii, w takich jednostkach chorobowych, jak na przykład choroba trzewna ◀◀

13. Siddiqui Z., Osayande A.S. Selected disorders of malabsorption. *Prim. Care Clin. Office Pract.* 2011; 38: 395–414.
14. Montgomery R.K. Lactose intolerance. *Up To Date* 2015.
15. Bures J., Cyrany J., Kohoutova D. i wsp. Small intestinal bacterial overgrowth syndrome. *World J. Gastroenterol.* 2010; 16: 2978–2990.
16. Gąsiorowska J., Czerwonka-Szaflarska M. Zespół przerostu flory bakteryjnej jelita cienkiego a zespół jelita nadwrażliwego. *Przegl. Gastroenterol.* 2013; 8: 165–171.
17. Hutrya T., Iwańczak B. Bakteryjny przerost flory jelita cienkiego u dzieci. *Pediatr. Współcz. Gastroenterol. Hepatol. Żyw. Dziecka* 2010; 12: 130–134.
18. Cybula-Watczak A., Wiercińska-Drapalo A. Zespół przerostu bakteryjnego jelita cienkiego. *Gastroenterol. Prakt.* 2011; 3: 63–69.
19. Rana S.V., Sharma S., Kaur J., Sinha S.K., Singh K. Comparison of lactulose and glucose breath test for diagnosis of small intestinal bacterial overgrowth in patients with irritable bowel syndrome. *Digestion* 2012; 85: 243–247.
20. Ghoshal U.C., Srivastava D., Ghoshal U., Misra A. Breath tests in the diagnosis of small intestinal bacterial overgrowth in patients with irritable bowel syndrome in comparison with quantitative upper gut aspirate culture. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2014; 26: 753–760.
21. Nicholas J., Talley. Jelito cienkie, jelito grube, trzustka (gastroenterologia i hepatologia w praktyce klinicznej). Warszawa 2013.
22. Pimentel M., Mayer A.G., Park S. i wsp. Methane production during lactulose breath test is associated with gastrointestinal disease presentation. *Dig. Dis. Sci.* 2003; 48: 86–92.
23. Khoshini R., Dai S.C., Lezcano S. i wsp. A systematic review of diagnostic tests for small intestinal bacterial overgrowth. *Dig. Dis. Sci.* 2008; 53: 1443–1454.
24. Yu D., Cheeseman F., Vanner S. Combined oro-caecal scintigraphy and lactulose hydrogen breath testing demonstrate that breath testing detects oro-caecal transit, not small intestinal bacterial overgrowth in patients with IBS. *Gut* 2011; 60: 334–340.
25. Rana S.V., Thapa B.R., Pal R. Comparison of D-xylose hydrogen breath test with urinary D-xylose test in Indian children with celiac disease. *Dig. Dis. Sci.* 2007; 52: 681–684.