

# GRADU AMAIERAKO LANA

Farmaziako Gradua  
2023/2024 ikasturtea

---

HESTE MEHARREKO GAINHAZKUNTZA  
BAKTERIOANOAREN DIAGNOSTIKORAKO AUKERA  
ESTRATEGIKO BERRIAK, AUTODIAGNOSTIKOAREN ETA  
AUTOMEDIKAZIOAREN ARRISKUAK EKIDIN ALDERA

---

Egilea:

**Araitz Odriozola Azpiazu**



# AURKIBIDEA

<b>1. SARRERA</b>	<b>1</b>
<b>2. HELBURUAK</b>	<b>2</b>
<b>3. METODOLOGIA</b>	<b>2</b>
<b>4. GARAPENA</b>	<b>2</b>
4.1. HESTE MEHARREKO GAINHAZKUNTZA BAKTERIANO A EDO SIBO	2
4.2. AUTODIAGNOSTIKOAREN ETA AUTOMEDIKAZIOAREN ARRISKUAK	4
4.3. DIAGNOSTIKORAKO OHIKO ESTRATEGIAK	6
4.3.1. Heste meharraren aspirazioa eta kultiboa	6
4.3.2. Hats-testak	9
4.4. DIAGNOSTIKORAKO METODO ESTRATEGIKO BERRIAK	12
4.4.1. Behazun-azidoen konjokatuen bidezko genu-testak	12
4.4.2. Gas-sentsorez hornitutako kapsula elektroniko ingerigarriak	14
4.4.3. Mikrobioen konposatu organiko lurrunkorren azterketa	15
4.4.4. Teknika molekularrak	16
4.4.5. Biopsiak	17
<b>5. EZTABAIDA</b>	<b>18</b>
<b>6. ONDORIOAK</b>	<b>20</b>
<b>7. BIBLIOGRAFIA</b>	<b>21</b>



## LABURPENA

Heste meharreko gainhazkuntza bakterianoa, SIBO (*Small Intestinal Bacterial Overgrowth*) gisa ezagutua, heste meharra kolonizatzen duten bakterio kopurua ohikoa baino handiagoa izatea ezaugarritzat duen disbiosi mota bat da. SIBO diagnostikatzeko heste meharraren aspirazioa eta kultiboa edota hats-testak erabiltzen dira. Metodo hauek, ordea, muga garrantzitsuak dituzte: hats-probak ez dira oso fidagarriak, eta heste meharraren aspirazioa eta kultiboa, aldiz, garestia eta inbaditzailea da, eta emaitzen interpretazioan desadostasunak daude. Gainera, azken urteotan, SIBOaren diagnostiko zailari sare sozialetan izandako fama gehitu zaio, eta ondorioz, askok uste dute arazo gastrointestinalen erantzun bakarra SIBO dela. Hori dela eta, jendeak beren burua autodiagnostikatu eta automedikatzeko du. Automedikazioak, ordea, ondorioak izan ditzake, esaterako, heste-floraren suntsipena, antibiotikoekiko erresistentzien garapena edota ezkutaturik egon daitekeen gaixotasun baten okertzea.

SIBOaren autodiagnostikoa eta automedikazioa ekidin aldera, metodo konbentzionalen arazo eta mugei aurre egiteko soluzioen bilaketa bibliografikoa egin da, metodo berriak ikertuz. Ikertu diren metodo berrien artean behazun-azidoen konjugatuen bidezko gernu-testak, gas-sentsorez hornitutako kapsula elektronikoen irensgarriak, mikrobioen konposatu organiko lurrunkorren azterketa, metodo molekularrak eta biopsiak daude.

Ondorio gisa, ikusi da beharrezkoa dela ohiko probei metodo osagarri bat gehitzea edo ordezkotzat aurkitzea. Behazun-azidoen konjugatuen bidezko gernu testak praktikan jartzea alternatiba ona izan liteke, metodo hau ez-inbasiboa, eroso, erraza, laburra eta merkea baita. H<sub>2</sub>S neurketa ere, aukera paregabea dirudi eta klinikan erabiltzen hastea erabaki ona izan liteke. Bestetik, teknika molekularrak erabilgarriak izan daitezkeen arren, ikerketan erabiltzeko egokiagoak dira. Gas sentsoredun kapsulekin emaitza zehatzagoak lortu dira, baina metodo garestia eta zaila izan daiteke, eta, biopsiaren kasuan ere, ez da praktikarako egokia, inbasiboa, garestia eta metodo luzea baita.

## LABURDURAK

<b>BABD</b>	“Brisbane” biopsiarako gailu aseptikoa
<b>CA</b>	Azido kolikoa
<b>CFU</b>	Bakterio kolonia unitatea
<b>CH<sub>4</sub></b>	Metanoa
<b>CO<sub>2</sub></b>	Karbono dioxidoa
<b>DNA</b>	Azido desoxirribonukleikoa
<b>H<sub>2</sub></b>	Hidrogenoa
<b>H<sub>2</sub>S</b>	Hidrogeno sulfuroa
<b>IMO</b>	Hesteko metanogenoen gainhazkuntza
<b>MAM</b>	Mukosari lotutako mikrobioma
<b>mRNA</b>	Azido erribonukleiko mezularia
<b>mVOC</b>	Mikrobioen konposatu organiko lurrunkorra
<b>PABA</b>	Azido aminobentzoikoa
<b>ppm</b>	Milioiko parteak
<b>qPCR</b>	Polimero kuantitatiboaren kate-erreakzioa
<b>rRNA</b>	Azido erribonukleiko erribosomikoa
<b>SIBO</b>	Heste meharreko gainhazkuntza bakterianoa
<b>UDCA</b>	Azido ursodesoxikolikoa

## 1. SARRERA

Heste meharreko gainhazkuntza bakterianoa, SIBO (*Small Intestinal Bacterial Overgrowth*) gisa ezagutua, heste meharra kolonizatzen duten bakterio kopurua ohikoa baino handiagoa izatea ezaugarritzat duen disbiosi mota bat da (1). SIBO duten gaixoak klinikoki asintomatikoak edo sintomatikoak izan daitezke, baina sintomak izatekotan ez dira gaixotasun honekiko espezifikokoak izaten. SIBOaren sintoma nagusiak, sabelaren puztutzea, sabeleko mina, beherakoa eta gasen formazioa dira, eta hesteetako arazo funtzioaletan ere eman daitezkeenez, oso zaila da diagnostikoa sintometan bakarrik oinarritzea (2,3). Hori dela eta, SIBO diagnostikatzeko heste meharraren aspirazioa eta kultiboa edota hats-testak erabiltzen dira. Hala ere, aurrerago zehaztuko den moduan, ohiko metodo hauek muga garrantzitsuak dituzte; izan ere, hats-probak ez dira oso fidagarriak, eta heste meharraren aspirazioa eta kultiboa, aldiz, teknika garestia eta inbaditzailea da, eta emaitzen interpretazioan desadostasunak daude. Hori dela eta, diagnostiko metodo berriak ikertu beharra dago (4).

SIBOaren diagnostiko zailari azken aldiotan beste arazo handi bat gehitu zaio: sare sozialetan izandako fama, hain zuzen ere. Sare sozialetan SIBOaren sintomatologiari buruz emandako informazioaren ondorioz, askok uste dute gaitz hau dutela, jasaten dituzten sintomak antzekoak direlako. Baina errealitatea beste bat da; izan ere, biztanleriaren %20-ak sabeleko arazo errepikariak jasaten ditu, horietako askok SIBO izan barik. Hala ere, gero eta paziente gehiago joaten da medikuarenera SIBO detektatzeko probak egiteko eskatuz, edota are okerrago, askok beren burua autodiagnostikatzen dute interneten eskuragarri dauden testak erosiz. Proba hauek, ordea, ez dira oso fidagarriak, eta adituek ohartarazi dute arriskutsua izan daitekeela medikuak gainbegiratu gabeko probak egitea. Horrekin batera, automedikazioak ekar ditzakeen arrisku larriei buruz hitz egin dute, SIBOrik ez izatekotan honen tratamendua arriskutsua izan baitaiteke (4,5). SIBOaren tratamendua antibiotikoekin burutzen denez, hauen erabilera desegokiak zenbait ondorio izan ditzake: heste-disbiosiaren garapena, *Clostridium difficile* bakterioaren infekzioen agerpena, antibiotikoekiko erresistentziak sortzea eta gastu ekonomikoa (6,7).

Hau horrela izanda, azken aldiotan SIBOak gure gizartean izan duen inpaktu handia ikusita, beharrezkoa deritzot honen diagnostiko egoki bat burutzeko estrategia berriak bilatu eta ikertzea, autodiagnostiko kasuak eta automedikazio kasuak ekiditea ezinbestekoa baita. Garbi dago heste mikrobiotaren inguruan informazio gutxi dagoela oraindik, eta gai honen inguruan askoz ikerketa gehiago egin behar direla nabarmena da, biztanleriaren proportzio esanguratsu batek eragin fisiko eta psikologiko nabariak sortzen dituzten arazo gastrointestinalak baititu.

## 2. HELBURUAK

Lan honen helburu nagusia, SIBOaren autodiagnostikoa eta ondoriozko automedikazioa saihestu aldera egin daitezkeen estrategia eta interbentzioen bilaketa gaurkotu bat egitea da. Horretarako, SIBO detektatzeko ohiko metodoen bilaketa bibliografikoa egingo da, teknika hauen prozedura, eraginkortasuna, abantailak eta mugak aztertuz. Honekin batera, orain arte ikertu diren diagnostiko metodo berrien bilaketa bibliografikoa egingo da, kasu honetan ere beren prozedura, eraginkortasuna, abantailak eta desabantailak aztertuz. Horretaz gain, autodiagnostiko eta ondoriozko automedikazio kasuen inguruan hitz egingo da, SIBOaren ohiko tratamendua zein den zehaztuz eta autodiagnostikoaren ondorioz emandako automedikazioaren inguruko arriskuak zein diren iragarritz.

## 3. METODOLOGIA

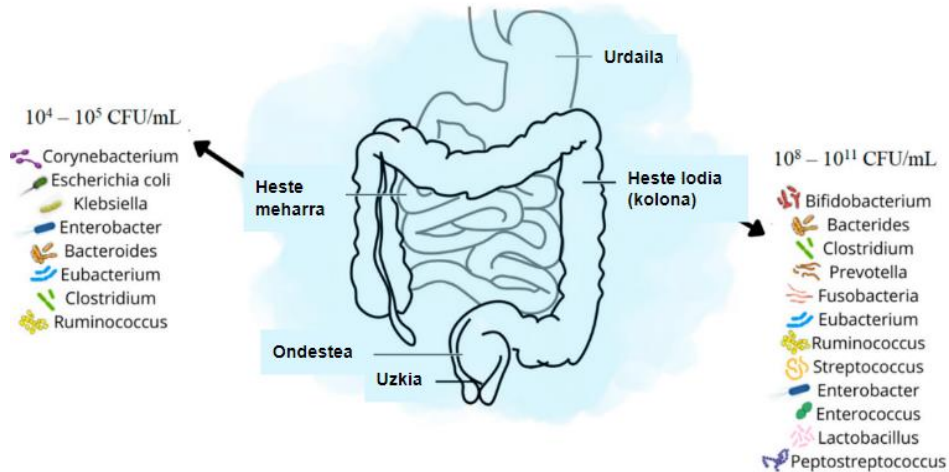
Errebisio bibliografiko hau egiteko bilaketa nagusia Pubmed-en egin da, eta horretaz gain, UpToDate bezalako datu baseetako informazio osagarria bildu da. Bilaketa egiteko erabilitako hitz gakoak eta hauen konbinazioak hurrengoak izan dira: “SIBO”, “SIBO review”, “SIBO diagnosis”, “SIBO breath test”, “SIBO treatment”, “SIBO management” eta “SIBO prevalence”.

## 4. GARAPENA

### 4.1. HESTE MEHARREKO GAINHAZKUNTZA BAKTERIANO A ED O SIBO

Gizakion digestio-mikrobiota 500 bakterio espezie inguruz osaturiko ekosistema konplexu bat da. Bakterio hauen gehiengoa kolonean aurkitzen da eta heste meharrean, aldiz, bakterio kopurua askoz txikiagoa da (8). Heste mehar hurbilean *Bacteroides*, *Lactobacillus* eta *Streptococcus* generoak nagusitzen dira gehienbat. Aitzitik, heste lodian edo kolonean, bakterio kopurua askoz handiagoa izan ohi da, gehienak anaerobio zorrotzak (*Bacteroides*, *Clostridium*, etab.), aerobioak eta aerobio samarrak (Enterobacteriaceae familiako gram negatiboak, eta *Lactobacillus*, *Enterococcus* eta *Streptococcus* generoetako gram positiboak) izanik (1. irudia) (9).





1. **irudia.** Bakterioen banaketa digestio-sisteman. Banaszak et al, 2023-tik itzulia (9).

Hesteetako mikrobioen dibertsitatean, dentsitatean edo funtzio metabolikoan izaten diren aldaketa garrantzitsuei hesteetako “disbiosi” deritze, eta ezagunena eta aztertuenena heste meharreko gainhazkuntza bakterianoa edo beste modu batera esanda, SIBO (*Small Intestinal Bacterial Overgrowth*) da. Izenak dioen moduan, asaldura honetan, heste meharrean aurkituriko bakterio kopurua gehiegizkoa izan ez ezik, hestean ohikoak ez diren bakterioen presentzia ere ikusten da (1,10). SIBOdu gaixoetan heste mehean aurkituriko bakterio askok orofaringean edo kolonean dute jatorria, eta gram negatibo aerobioak eta anaerobioak izan ohi dira, nagusienak *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Bacteroides*, *Lactobacillus* generoetakoak eta *Enterobacteriaceae* familiakoak izanik (9). Hala ere, koloneko bakterioen kolonizazioa heste meharrean da gehienbat SIBOaren sintomen eragilea; hots, bakterio gram negatiboak, anaerobio zorrotzak eta enterokokoak izango dira sintoma gastrointestinalak eragiten dituztenak SIBOdu gaixoetan (2).

Hainbat babes mekanismo daude heste meharreko mikrobiotaren homeostasia bermatzen dutenak: azido gastrikoaren ekoizpena, heste-mugimendu peristaltikoak eta balbula ileozekala. Mekanismo hauen bidez, orofaringetik datozen mikroorganismoen heriotza edota hazkuntza inhibitu, heste meharrean bakterioen metaketa eta kolonizazioa ekidin eta koloneko bakterioak heste meharrera igarotzea eragozten da (1,8). Hainbat kasutan, ordea, babes mekanismoren bat kaltetuta egon daiteke; hala nola, hesteko aldaketa anatomiko edo estrukturaletan, hesteko mugimenduaren nahasteetan, arazo metabolikoetan (adibidez, hipoklorhidria gastrikoa edo diabetesa), sistema edo organoen disfuntzioetan (adibidez, zirrosia, giltzurrunetako hutsegitea, pankreatitis kronikoa, Chron gaixotasuna, zeliakia edo heste-narritagarriaren sindromea). Kasu horietan guztietan heste mikrobiotaren homeostasian desoreka bat egon daiteke, heste meharreko gainhazkuntza bakterianoa eraginez (11). Hori

dela eta, aditu gehienek azpimarratzen duten moduan, izatez SIBO ez da gaixotasun bat, beste gaixotasun baten ondorio edo larriagotze bat baizik (4,12,13).

SIBO diagnostikatzeko zailtasuna dela eta prebalentzia ezezaguna izan arren, aditu gehienek %2,5 eta %22 artean zehazten dute eta emakumeetan prebalenteagoa izateaz gain, adinarekin eta gaixotasunekin prebalentzia handitzen dela azpimarratzen dute (1). Arestian aipatu bezala, SIBOdun gaixoak klinikoki asintomatikoak edo sintomatikoak izan daitezke eta sintomak izatekotan ez dira SIBOarekiko espezifikokoak (2). Heste meharrean elikagaien digestioa eta xurgapena burutzen da eta beraz, bertako bakterio kopurua altua bada, bakterio hauek nutrienteekin lehiatu, heste-epitelioa zeharkatu edota hartzidura bakterianoa eragin dezakete (8). Azken honen ondorioz bereziki, SIBOak eragiten dituen sintomarik ohikoenak beherakoa, sabeleko mina eta gasen produkzioaren ondoriozko distentsio abdominala dira, eta gaixoen bi herenek jasaten ditu. Hala ere, nutrienteen xurgapen txarraren ondorioz beste sintoma batzuk ere ager daitezke; hala nola, pisu galera, bitamina liposolugarrien urritasuna edota B12 bitaminaren edo burdinaren urritasuna. Beraz, SIBOak ekar ditzakeen ondorio larriak saihesteko hau garaiz diagnostikatzea ezinbestekoa da (2).

#### **4.2. AUTODIAGNOSTIKOAREN ETA AUTOMEDIKAZIOAREN ARRISKUAK**

Esan bezala, azken urteotan, SIBOaren diagnostiko zailari sare sozialetan izandako fama gehitu zaio. Sare sozialetan influentzia handia dutenek SIBOaren sintomatologiari buruz ematen duten informazioaren ondorioz, askok uste dute jasaten dituzten arazo gastrointestinalen erantzun bakarra SIBO dela. Azken finean, jendeak arazo gastrointestinalak dituenean, beren arazoaren erantzule den gaixotasuna zein den jakiteko premia du. Izan ere, arazo gastrointestinalak erabat mugatu dezakete eguneroko bizitza, sintomak oso gogaikarriak izan baitaitezke, bizitzako esparru askotan ondorioak izanik. Ondorioz, sare sozialetara edo Internetera jotzen dute askok, eta iturri ez-fidagarri hauetan SIBO arazo gastrointestinal guztien erantzulea dela aurkitzen dute (4,12,13). Hala ere, kontuan izan behar da beste gaixotasun asko daudela sintomatologia antzekoa dutenak eta nahiko prebalenteak direnak gure gizartean. Horien adibide dira dispepsia funtzionala, heste narritagarriaren sindromea, zirrosia, Chron-en gaixotasuna eta zeliakia, hauen prebalentzia %25, %10-20, %1-2, %0,39 eta %0,26koa izanik, hurrenez hurren (14–18).

Esandako guztiaren arrazoi nagusia azken finean SIBO diagnostikatzeko zailtasuna da, eta honek eragiten du autodiagnostikoen gorakada. Garrantzitsuena, SIBO beti beste gaixotasun baten larriagotze bat dela ulertzea da. Ez da berezko gaixotasun bat, eta hau da gaur egungo eztabaida handienetako bat. Javier Santosek, Hospital General Vall d'Hebron-eko digestio-

aparatuko espezialistak, bakterioak gehiegi handitzea zerk eragiten duen bilatu behar dela azpimarratzen du, eta honekin batera arrazoia tratatu (12).

SIBO antibiotikoekin tratatu ohi da, eta hauen artean, gehien aztertu eta erabili direnak amoxicilina azido klabulanikoarekin, fluorokinolonak (ziprofloxazinoa eta norfloxazinoa), tetraziklinak (doxiziklina eta tetraziklina), metronidazola, neomizina, klotrimoxazola (trimetoprim eta sulfametoxazolaren konbinaketa) eta rifaximina dira, azken hau izanik gehien aztertutakoa. Hala eta guztiz ere, antibiotikoek SIBOaren tratamenduan duten eragina ebaluatzeko ausazko saiakuntza kliniko handirik ez dagoenez, antibioterapia enpirikoa izan ohi da. Gainera, antibiotikoen eraginkortasuna konparatzen duten datu gutxi daude. Antibioterapiak duen beste arazoetako bat tratamendu antibiotikoa errepikatzeko beharra da, SIBO errekkurentearen ondorioz; izan ere, ikerketa baten arabera antibiotikoekin arrakastaz tratatutako gaixoen %12,6an, %27,5ean eta %43,7an SIBOaren sintomak berragertu ziren tratatu eta hiru, sei eta bederatzi hilabetera, hurrenez hurren (1). Horren ondorioz, gaixoak tratamendu antibiotikoari erantzuten ez dionean edota erantzuten diola ematen duenean baina ziklo antibiotikoa amaitzean sintomak berragertzen direnean, antibiotikoen erabilera desegokia eta errepikakorra egin daiteke (6,7). Horren ondorioz, heste-floraren aberastasunaren eta dibertsitatearen galtzea gerta daiteke. Gainera, antibiotikoekiko erresistentziak garatu daitezke, ekosistema distortsionatzen duten espezie erresistenteen gainhazkuntzaren ondorioz (19). Horretaz gain, antibiotikoen erabilerak eragin desiragaitz larriak eragin ditzake edota *Clostridium difficile* bakterioaren infekzioen agerpena bultzatu, baita gastu ekonomiko handiagoa suposatzen ere (6,7). Hau guztia esanik, azpimarratu behar da pertsona osasuntsu batek bere burua autodiagnostikatzen badu eta automedikatzeko bada, bere heste-flora suntsitu edo ahuldu dezakeela, aipaturiko beste ondorioetatzen gain.

Tratamendu farmakologikoaz gain, SIBO tratatzeko oso garrantzitsua da dieta zorrotzak jarraitzea, eta dieta hauek jarraitzea neketsua izateaz gain, elikadura-nahaste bat ere garatu daiteke. Hori ez ezik, SIBOaren eragilea izan daitekeen eta ezkutaturik egon daitekeen gaixotasuna modu egokian tratatzen ez bada, hau larriagotu daiteke. Gaixotasun horien adibide dira dispepsia funtzionala, heste-narritagarriaren sindromea, zirrosia, Chron-en gaixotasuna eta hesteetako hanturazko gaixotasuna; izan ere, gaixotasun hauetan SIBO izateko prebalentzia %34.7, %36.7, %40.8, %25.4 eta %22.3koa da, hurrenez hurren (20). Beraz, SIBO tratatzearen garrantziarekin batera, SIBO eragiten duten gaixotasun kronikoei aurre egitea ere garrantzitsua da; izan ere, lehenengoak tratamendua badu ere, bigarrenak bizitza osorako izan daitezke.

### 4.3. DIAGNOSTIKORAKO OHIKO ESTRATEGIAK

SIBOa diagnostikatzeko gaur egun erabili ohi diren metodoak heste meharraren aspirazioa eta kultiboa, eta hats-testak dira. Jarraian, metodo bakoitzaren definizioa, prozedura, abantailak eta desabantailak azalduko dira.

#### 4.3.1. Heste meharraren aspirazioa eta kultiboa

##### 4.3.1.1. Deskribapena

Esan bezala, heste meharreko gainhazkuntza bakterianoa detektatzeko diagnostiko-metodoric onena heste meharreko aspirazioa eta kultiboa dela onartzen da gaur egun. Metodo hau, goiko endoskopia erabiliz heste meharreko jariakinaren lagin bat aspiratu eta gero hau kultibatzean datza, azkenik bakterioen zenbaketa burutuz. Bakterio kolonia unitateak (*colony forming unit, CFU*) kontatuz heste meharrean dagoen bakterio kantitatea estimatu daiteke, SIBO diagnostiko positibo edo negatibo bat lortuz (21).

Bakterioen hazkuntzan oinarritutako diagnostiko-probetan, teknika aseptikoa funtsezkoa da duodenotik kanpoko kutsadura gurutzatua minimizatzeke. Helburu horrekin, bi hamarkada baino gehiagotan 2 mm-ko Liguory kateter bat (*COOK Medical*) erabili izan da arrakasta handiz. Lehenik eta behin, kateterraren muntaia eta xurgatze-kita eskularru esterilak erabiliz prestatzen dira. Ondoren, goiko endoskopia esterilizatu bat, bilgarri esteril batean mantendua eta ur esterilez garbitua, ahotik duodenoaren bigarren edo hirugarren zatira igarotzen da, gutxieneke aire-fluxua erabiliz (2. irudia). Jarraian, langileek beste eskularru esteril batzuk jartzen dituzte, laginaren bilketan kutsadura ahalik eta gehien saihesteko. Gero, endoskopistak Liguoryren kateterra endoskopiaoren biopsia-kanalitik igarotzen du eta laguntzaile teknikariak 5 ml-ko xiringa baten bidez heste-jariakinen aspirazioa burutzen du. Heste lumena lehorra badago, gibela leunki igurtzi daiteke, duodenorantz doan behazun-fluxua errazteke. Normalean, 2-5 minutu inguru barru, duodenoko jariakinetik 3 ml eskura daitezke. Erabilitako xiringa estalki esteril batez estalita egoten da eta lagina hartzean, zuzenean bioarriskuen poltsa batean jartzen da berehala mikrobiologia-laboregira bidaliz, hazkuntza aerobiko eta anaerobikorako (21).



**2. irudia.** Duodenoaren aspirazioaren, laginaren bilketaren eta manipulazioaren deskribapena: (a) Kateterraren muntaia eta xurgatze-kita prestatzen dira. Endoskopia esterilizatzen da, bilgarri esteril batean mantenduz eta ur esterilez garbituz. (b) Endoskopistak, eskularru esterilak jantzita Liguoryren kateterra endoskopiaoren biopsia-kanaletik igarotzen du, duodenoko bigarren edo hirugarren zatiraino helduz. Laguntzaile teknikariak 5 ml-ko xiringa baten bidez heste-jariakinen aspirazioa burutzen du. Karunaratne et al., 2020-tik itzulia (22).

Jarraian, laginaren hazkuntza bakterianoa burutzen da. Mikrobiologia laborategian lagina astindu ondoren, honako agar-plakak inokulatzen dira 0,001ko begizta kalibratu bat erabiliz: odol-agarra, txokolate-agarra, MacConkey agarra, Columbia agarra azido nalidixikoa eta odolarekin, odol anaerobikodun agarra, alkohol etiliko fenilikodun agarra, Remel LPV odol anaerobikoaren agarra (bankomizina eta paromozina dituen), lizun inhibitzaile agarra eta agar mikobiotikoa (21). Hala ere, 2024ko ikerketa batean, SIBO diagnostikatzeko bakterio zenbaketak egiteko MacConkey agarra baino ez dela behar frogatu da (23). Agar hau 37°C-tan inkubatzen da oxigenoan mantenduz 16-48 orduz. Horretaz gain, odol agarra ere erabiltzen dute askok, eta hau, 37°C-tan mantentzen da baldintza anaerobikoetan 16-48 orduz (24). Azkenik, agar plaka guztiak bildu eta bakterio kolonien zenbaketa burutzeaz gain, aurkituriko mikroorganismoak gram tindaketaren, morfologiaren edo proba berezien bidez identifikatzen dira. Gainera, hala dagokionean, antibiotikoekiko sentikortasun-probak ere egin behar dira (21).

Emitzak interpretatzerako orduan, diagnostiko bat positibotzat jotzeko CFU/ml kantitate zehatz bat zehaztu beharra dago, nahiz eta desadostasun asko egon den adituen artean honen inguruan. Jakina denez, heldu osasuntsu asintomatikoen heste meheko bakterioen kontaketa 0-10<sup>3</sup> CFU/ml bitartekoa da (25). Beraz, nahiz eta orain arteko artikulu batzuen arabera duodenoko edo jeiunoko aspiratuen 10<sup>5</sup> CFU/ml bakterio kopurua positibotzat hartu, aurretik aipaturiko 2024ko ikerketa eguneratuan MacConkey agarrean buruturiko 10<sup>3</sup> CFU/ml-tik gorako kontaketa atalaserik onena dela berresten da (23).

#### 4.3.1.2. Abantailak

Metodo honen sentsibilitatea eta espezifizitatea %100 dela baieztatzen da ikerketa artikuluan (26); izan ere, metodo honen bitartez teorikoki heste meheko bakterio kolonien zenbaketa egin dezakegu, diagnostiko zehatzago bat lortuz.

#### **4.3.1.3. Mugak**

Heste meharreko aspirazioak eta ondoz-ondoko kultiboak, hala ere, hainbat muga edo arazo ditu. Alde batetik, garestia eta inbaditzailea da beste metodo batzuekin konparatuz; izan ere, sedazioa burutu behar da eta arriskutsua izan daiteke gaixoarentzat. Gainera, endoskopia burutzeko mediku espezializatu bat beharrezkoa da (21). Horrez gain, endoskopia egitean heste meharreko likidoaren aspirazioa teknikoki zaila izan daiteke; izan ere, askotan, likido-kantitate txikiak baino ezin dira xurgatu. Honen ondorioz, prozedura luzea izan daiteke (10). Gainera, desadostasunak daude diagnostiko baten emaitzak interpretatzerako orduan, ondorioz, atalaserik egokiena ez da guztiz zehaztu oraindik (27).

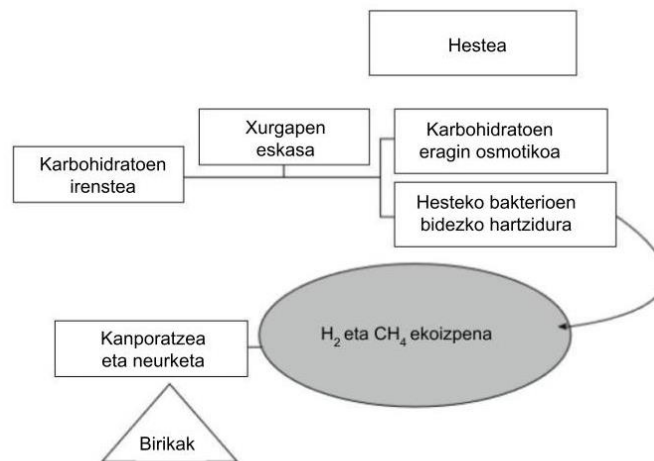
Teknika honen beste arazo bat negatibo faltsuak dira; izan ere, bakterio-andui batzuk ez dira ohiko baldintzetan hazteko gai (21). Azken belaunaldiko mikrobioen sekuentziazio-metodologietan oinarrituz, frogatu da hesteetako mikrobiotaren %60a ez dela ohiko hazkuntza-metodoekin identifikatzeko gai (6). Horretaz gain, aukerazko anaerobioen presentziaren ondorioz ere negatibo faltsuak ager daitezke emaitzetan (10). Ez hori bakarrik, hesteetako bakterioen gehiegizko hazkuntza irregularra bada eta goiko traktu gastrointestinalerako segmentu batzuei bakarrik eragiten badiete, kultiboaren emaitzak faltsu negatiboak izan daitezke. Izan ere, gaur egun eskura ditugun metodoek zoritxarrez ez dute uzten beheko traktu gastrointestinalaren laginketa egiten, eta, beraz, bakterio gainhazkuntza hesteko urruneko segmentuan soilik badago, posible da emaitzetan hau ez islatzea, negatibo faltsuak lortuz (10,21,23).

Esan bezala, bakterioen hazkuntzan oinarritutako diagnostiko-probetan, teknika aseptikoa funtsezkoa da duodenotik kanpoko kutsadura gurutzatua minimizatzeke, eta metodo estandarizatuak behar dira. Izan ere, aspirazio endoskopikoaren bidez duodenoko jariakinak xurgatzean eta hau ontzi batean jasotzean, lortutako lagina kutsaduraz josita egon daiteke. Kutsadura hori hein batean orofaringean dauden bakterioen ondoriozkoa izan daiteke. Nahiz eta intubazioan kutsadura gurutzatua saihesteko ideia desberdinak proposatu izan diren (adibidez, ahoko antiseptikoak erabiltzea edo listua eta aspirazioaren aldi bereko kultiboa egitea), eskularru esterilak eta kateter esteril bat erabili, kutsadura guztiz ezabatzea ia ezinezkoa da. Gauzak horrela, positibo faltsuak ager daitezke eta honekin batera SIBOaren prebalentziaren gainbalorazioa egin (10,21).

## 4.3.2. Hats-testak

### 4.3.2.1. Deskribapena

Heste meharreko aspirazio eta kultiboaren ordezkoko frogata gisa, hats-probak garatu dira. Proba hauetan, ahotik substratu bat irensten da, eskuarki, erraz metabolizatzen den karbohidrato bat duen disoluzio bat. Irentsitako karbohidratoa hestera iristean, bertako bakterioek metabolizatu egiten dute, hartzidura bidez. Hartzidura horren ondorioz, gasak sortzen dira, hidrogenoa ( $H_2$ ), metanoa ( $CH_4$ ) eta hidrogeno sulfuroa ( $H_2S$ ), hain zuzen, eta giza-zelulak ez dira gai gas horiek sortzeko (3. irudia). Hau horrela izanik, heste-mikrobiotaren hartziduraren ondorioz sortutako gasen osagaien neurketan oinarritzen dira hats-testak (28). Glukosa eta laktulosa dira gehien erabiltzen diren karbohidratoak. Neurtutako gasen dagokienez, lehen, hats-probak hidrogenoaren neurketan bakarrik oinarritzen ziren, baina azken aldiotan metanoa neurtzea ere garrantzitsua dela frogatu da. Izan ere, pertsona osasuntsuen %50-66ak metanoa ekoizteko gaitasuna duela ikusi da, *Methanobrevibacter smithii* metanogenoaren presentziari esker. Aurkikuntza honi esker IMO (*Intestinal Methanogen Overgrowth*) kontzeptua definitu da; hots, hesteko metanogenoen gainhazkuntza. Beraz, pertsona askok SIBO izan arren ez dute hidrogeno seinalerik ematen, aipaturiko metanogenoak bakterioek sorturiko hidrogenoa metano bihurtzen baitu (10,29,30).



3. irudia. Hats-testen oinarriaren deskribapen eskematikoa. Siddiqui et al., 2016-tik itzulia (29).

Hats-test bat burutu baino lehen zenbait neurri hartzea garrantzitsua da emaitza hobekak lortzeko. Antibiotikorik edota probiotikorik ez da hartu behar proba burutu aurreko 4 astetan eta banakoaren probiotikoen erabilera luzea bada, hauek hartu gabe 2 aste soilik egotea nahikoa da. Protoi ponpa inhibitzaileen kasuan, gutxienez astebete lehenago utzi behar dira. Heste-mugimenduari eragin diezaioketen edozein farmako (loperamida edo metoklopramida, esaterako) 2 egun lehenagotik uztea nahikoa da. Gainera, azken 24 orduetan gaixoak ez luke

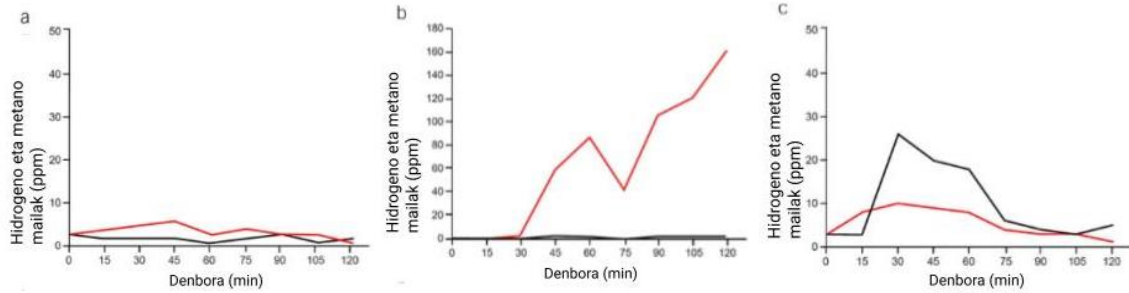
alkoholik edo zuntz askodun dietarik hartu beharko. Horrez gain, probaren aurreko 12 orduetan ezin da inolako jakirik jan, ura bakarrik edan daiteke eta proba egin aurreko 30 minutuetan ezin daiteke ez erre ezta ahalegin fisikorik egin ere (1). Neurri hauek hartu eta gero, hats-proba bat burutzeko, banakoak 250 ml uretan disolbaturiko 75 g glukosa edo 10 g laktulosa irensten ditu. Karbohidratoa hestera iristean, bertan dauden bakterioek karbohidratoaren hartzidura burutuko dute, aipaturiko hidrogenoa eta metanoa ekoiztuz. Ekoizturiko gas hauek hesteetako mukosan zehar barreiatu eta zirkulaziora igarotzen dira, hortik eremu albeolarretara transferituz eta ondoren, arnasketa arruntaren bidez kanporatuz. Azkenik, kanporaturiko hatsa poltsa batzuetan jasotzen da denbora-tarte erregularretan (15 minutuero 90-120 minututan zehar) eta gas analizatzaile baten bidez hatsaren osagaiak neurtzen dira, emaitzak grafiko batean irudikatuz (1. grafikoa) (21,28).

Emaitzen interpretazioa burutzeko, kontuan izan behar da gizabanako osasuntsuetan hartzidura batez ere heste lodian hasten dela, hesteetako bakterio gehienak bertan aurkitzen direlako. Aldiz, SIBOdu gaixoetan, prozesu hori heste meharrean gertatzen da (28). Honen harira, Estatu Batuetako jarraibideen arabera, hidrogenoaren neurketaren bidezko hats-test batean SIBOaren diagnostiko positibo bat lortzeko behar den emaitza hau da: erauzitako hidrogeno-kontzentrazioa gutxienez 20 ppm (milioiko zenbat zati) handitzea balio basalarekiko, substratua ahotik hartu eta 90 minutura. Beraz, emaitza positibo batean hidrogenoaren gailur bat ikusiko da 90 minutura (1. grafikoa). 90 minutu igaro eta gero handitzen bada hidrogeno-kontzentrazioa, emandako substratuaren hartzidura kolonekoa dela kontsideratzen da, eta beraz, ez da emaitza positibo gisa hartuko (1).

Hala ere, grafikoetako hidrogeno gailurren patroiak aldatu egingo dira erabilitako substratuaren arabera. Izan ere, glukosa eta laktulosa desberdinak dira hesteetako mikrobiotarekin espazioan eta denboran duten elkarreaginean, emaitza desberdinak lortuz. Alde batetik, glukosa erraz xurgatzen da heste-mehar hurbilean eta askoz gutxiago iristen da kolonera. Hori dela eta, glukosaren hats-probetan  $H_2$  gailur bakarra lortuko da emaitza positiboetan. Bestalde, laktulosa ez da heste-meharrean xurgatzen eta erraz iristen da kolonera, ondorioz, gailur bikoitza ikusiko da grafikoan, bat jeiunoko hartzidura bakterianoaren ondorioz datorrena eta bestea kolonetik datorrena (28).

Metanoarekin egindako hats-probetan, edozein unetan metanoaren 10 ppm-ko balioak IMO adierazten du. IMO duten pazienteetan, hidrogeno-hatsaren test baten sentikortasuna gutxituta egon daiteke, bakterio-hartziduran sortutako hidrogenoa  $CH_4$  eta  $H_2S$  ekoizteko erabil baitaiteke. Beraz, diagnostikoaren zehaztasuna handitzeko, kanporatutako arnaseko  $H_2$ -ren eta  $CH_4$ -ren kontzentrazioak neurtzea beharrezkoa da (1).





**1. grafikoa.** Hats-proba baten emaitzen ohiko adibidea: (a) Emaita negatiboa. (b) Emaita positiboa H<sub>2</sub>-ren kontzentrazioak balio basalarekiko >20 ppm gaindituz. (c) Emaita positiboa CH<sub>4</sub>-ren kontzentrazioak balio basalarekiko >10 ppm gaindituz. Marra gorriek H<sub>2</sub> mailak adierazten dituzte eta marra beltzek CH<sub>4</sub>-ren mailak. Rao eta Bhagatwala, 2019-tik itzulia (21).

#### 4.3.2.2. Abantailak

Hats-testen abantaila dagokienez, ez-inbasiboak, errazak, laburrak eta merkeak dira heste-meharraren aspirazioarekin konparatuz. Test hauek edonorentzat eskuragarri daude eta medikuaren bulegoan edota etxean egin daitezke. Gainera, metodo zuzena ez den arren, metodo molekularren bidez frogatu da hidrogeno neurketen emaitzen eta bakterio klase espezifikoaren gehiegizkoaren artean korrelazio ona dagoela. Abantaila horietaz gain, hats-testek gas desberdinak detekta ditzakete, IMOdu gaixoak SIBOduetatik desberdintuz. Modu horretan tratamendu egokia ezartzea ahalbidetzen da, izan ere, IMO ez da sendatzen SIBO ohiko tratamenduari. Gainera, laktulosaren bidezko probak, zehazki, heste-mehar osoa aztertzeko gai dira teorikoki, urruneko heste-meharreko SIBO detektatzea ahalbidetuz (31).

#### 4.3.2.3. Mugak

Hats-probek, ordea, hainbat muga ere aurkezten dituzte, horietan nagusia espezifitate eta sentzibilitate falta izanik. Glukosaren hats-testen sentzibilitatea %54koa da, hau da, SIBO duten gaixoen %54ak soilik ematen du emaitza positiboa. Espezifitate, aldiz, %83koa da, hots, SIBO ez dutenen %83ak negatibo emango du. Laktulosaren kasuan, sentzibilitatea %42koa dela ikusi da eta espezifitatea, aldiz, %71koa. Gainera, heste mehearen aspirazio eta kultiboaren emaitzekin korrelazio txarra dagoela ikusi da. Beraz, kontuan hartu behar da hats-proben sentikortasuna eta espezifikotasuna mugatuak direla eta ondorioz, positibo faltsuak edota negatibo faltsuak egon daitezkeela, test hauen fidagarritasuna txikituz (1,28,31).

Positibo faltsuen arrazoietakoa bat heste-igarotze denboraren aldakortasuna da. Laktulosarekin egindako hats-probek emaitza faltsu positiboaren heren bat eragiten dute; izan ere, osmotikoki aktiboa den laktulosak hesteetako mugikortasuna handitu dezake, eta aurrez zehaztutako 90 minutuko denbora-puntuan egindako neurketan ez da islatzen heste mehea kolonizatzen

duten mikroorganismoek eragindako hartzidura, koloneko mikrobiotak eragindakoa baizik (28).

Emaitza negatibo faltsuak ager daitezke erabilitako substratua glukosa denean, hurbileko jeiunoan xurga baitaiteke urruneko segmentura iritsi barik, neurtutako hidrogeno-mailetan espero den gailurra ikusi barik. Beste zenbait kasutan ere eman daiteke negatibo faltsua, esaterako, akalasia (esofagoko mugimenduaren asaldura), gastroparesia (urdail-hustuketaren atzerapena), urdail-irteeraren buxadura, fistula kasuetan edota heste-igarotze denbora luzatua dutenetan. Prozesu horietan karbohidratoa heste-meharreko guneez iristea eragozten da, emaitza positibo bat eskuratzea eragoziz (1,21,31). Hau guztiaz gain, bakterio espezie batzuk ez dira gai hidrogenoa ekoizteko; esaterako, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus viridans*, *Enterococci*, *Serratia* eta *Pseudomonas* espezieak. Beraz, hidrogenoa bakarrik neurtzen den hats-testetan posible da hidrogenoa ez detektatzea eta emaitza negatibo faltsu bat eskuratzea (2).

Gainera, ez dago adostasunik karbohidrato eta dosi egokienaren inguruan, ezta laginketaren denbora-tarte egokienaren inguruan ere (10). Halaber, glukosa ez da substratu gisa erabili behar paziente diabetikoetan (21). Hau guztiaz gain, proba aurretik hainbat neurri hartu behar dira, eta hauen konplexutasunagatik posible da gaixoak ez betetzea modu egokian eta ondorioz emaitzetan eragina izatea. Hau guztia dela eta, oraindik ez dago laktulosaren edo glukosaren hats-proben erabilerari buruzko adostasunik eta estandarizaziorako ikerketa gehiago behar dira.

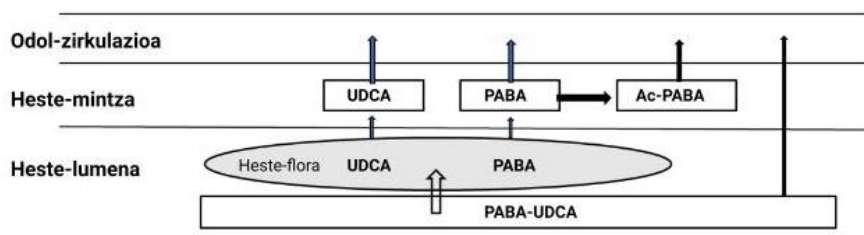
#### **4.4. DIAGNOSTIKORAKO METODO ESTRATEGIKO BERRIAK**

Ohiko diagnostiko metodoek hainbat arazo eta muga dituzte. Horien artean, aurretik aipatutako hats-proben fidagarritasun eza, kultiboen inbasibitatea, faltsu positiboak edota faltsu negatiboak daude. Hori dela eta, premiazkoa da metodo konbentzionalen arazo eta mugei aurre egiteko soluzioak bilatzea, baita metodo alternatibo berriak ere. Orain arte ikertu diren metodo berrien adibide dira behazun-azidoen konjugatuen bidezko gernu-testak, gas-sentsorez hornitutako kapsula elektroniko irensgarriak, mikrobioen konposatu organiko lurrunkorren azterketa, metodo molekularrak eta biopsiak, zeinak banan-banan azalduko diren jarraian, animalietan zein gizakietan lortutako emaitzak komentatuz.

##### **4.4.1. Behazun-azidoen konjugatuen bidezko gernu-testak**

Berrikuspen artikulu baten arabera (27), SIBOaren diagnostikorako alternatiba posible gisa behazun-azidoen konjugatuen erabilera ikertu da. Behazun-azidoak, konjugatuak nahiz ez-konjugatuak, hesteko bakterioen funtzioarekin estuki loturik daude; izan ere, hesteetako

bakterioek konposatu hauen farmakozinetika eta aktibitate farmakologikoa aldatu dezakete. Aipatzen diren ikerketetan azido kolikoa (CA) edo azido ursodesoxikolikoa (UDCA) ikertu ziren behazun-azido gisa eta azido aminobentzoikoa (PABA), berriz, markatzaile analitiko gisa. Konposatu hauek erabiliz PABA-CA, PABA-UDCA eta PABA-UDCA sulfatoa sintetizatu eta ikertu ziren. Azterlan hauetan, konjugatuak hestera iristean, bakterio enterikoen bidez konjugatuak metabolizatu, askatutako PABA xurgatu (%100 xurgatzen da) (4. irudia) eta azken hau gernuaren bidez iraitzea espero zen, azkenik gernuan detektatuz. Honekin batera, SIBOdun banakoetan gernu-laginean neurtutako PABA kantitatea banako osasuntsuetan baino gehiago izatea espero zen, bakterio gehiago egonda, konjugatu gehiago metabolizatu eta PABA gehiago iraitziko zelakoan.



**4. irudia.** PABA-UDCAren bakterio bidezko metabolismoaren eta xurgapenaren eskema. Maeda eta Murakami, 2023-tik itzulia (27).

PABA-CA konjugatua ikertzeko arratoi osasuntsuei, antibiotikoekin tratatutakoei eta SIBOdunei 10 mg PABA-CA administratu zizkieten, eta 6 ordu pasa ondoren lortutako PABAren iraitzen metagarria 0,42 mg, 0,21 mg eta 1,11 mg izan zen, hurrenez hurren (32). Emaitzak behatuz, ikusi daiteke SIBOdun arratoietan PABA gehiago iraitzen dela osasuntsuetan konparatuz, bakterio gainhazkuntza dagoela berretsiz. Proba honen eraginkortasuna frogatzeko, hats-proben eraginkortasunarekin alderatu zen gizakietan, korrelazio ona lortuz. Beraz, ikerketa hauen emaitzen arabera, PABA-CA gernu-testak erabilgarriak izan litezke etorkizunean SIBO diagnostikatzeko (27).

PABA-UDCA ere hesteetako bakterio batzuek prozesatzen dute. Antibiotikoekin tratatutako arratoietan, PABAren gernu-iraitzeta nabarmen jaitsi zela ikusi zen, gaixo ez tratatutakoekin eta osasuntsuekin konparatuz. Horrekin ondorioztatu daiteke antibiotikoek murriztu egiten dutela bakterio-jarduera, eta, beraz, honekin batera PABA-UDCA prozesatzeko gaitasuna. Ondorioz, konjugatu hau ere erabilgarria izan liteke SIBO diagnostikatzeko edota antibiotikoen eraginkortasuna frogatzeko. Gainera, entsegu klinikoek proba horren eraginkortasun berrestu dute (27,33).

Azkenik, PABA-UDCA disulfatoa ikertu zen. PABA-UDCAren gatz hidrofilo bat da, heste meharrean xurgatzen ez dena, eta hesteetako bakterioek azkar hidrolizatzen dute PABA eta

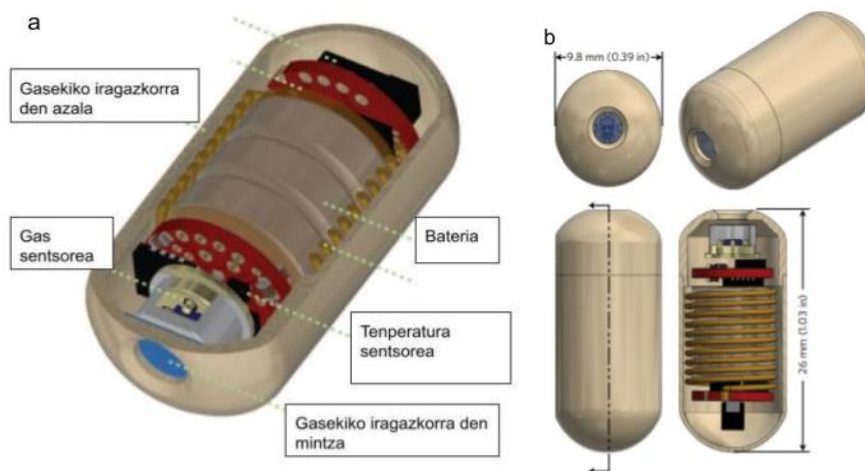
UDCA askatuz. Horrela, PABAren irazpena antibiotiko desberdinekin tratatutako arratoietan eta bakterio gehiegi dutela susmatzen duten gizakietan ebaluatu zen. Emaitzek erakutsi zuten PABA-UDCAren gernu-testaren bidez bakterioen gehiegizko hazkuntza detektatu zitekeela, SIBO izatearen susmoak zituzten pazienteetan. Gainera, paziente hauek antibiotikoekin tratatzean, PABAren gernu-irazketa nabarmen jaitsi zen. Horrek iradokitzen du PABA-UDCAren testa ere erabilgarria dela bai diagnostikorako, bai gaixo horien bakterioen kontrako tratamenduaren eraginkortasuna ebaluatzeko (27,34).

Laburbilduz, behazun-azidoekin konjugatutako PABAren gernu-irazpenaren proba, diagnostiko proba erabilgarritzat hartu liteke. Bere abantailetakoa bat, konposatuak irentsi baino lehen gernuan egon daitezkeen PABAekin zerikusia duten konposatuak zenbatetsi eta ezeztatzeko aukera da, kutsadurak emaitzetan eragindako isuriak saihestuz. Gainera, PABAren gernu-irazpenaren proba egiteko behar den denbora (irenstetik gernu-laginketa egin arte) nahiko laburra (4-6 ordu inguru) eta metodo merkea da. Horrez gain, litekeena da, bereziki PABA-UDCA disulfatoa, metodo erraz eta segurua izatea SIBO ebaluatzeko, erradioisotopoak edo aparatu berezi garestiak erabiltzea ez delako beharrezkoa (27).

Hala eta guztiz ere, nahiz eta metodo hau sinplea eta ez-inbasiboa izan, ez du SIBOaren eta beste kausa baten ondoriozko xurgapen-txarraren artean desberdintzen, eta ikerketa gehiago egitea beharrezkoa denez, ez du oraindik erabilera klinikorik (6).

#### **4.4.2. Gas-sentsorez hornitutako kapsula elektronikoa ingerigarriak**

Azterketa batean (35), SIBO diagnostikatzeko asmoz gas-sentsorez hornitutako kapsula elektronikoa ingerigarriak ikertu dira (5. irudia). Kapsula horiek gai dira heste meharreko hidrogenoa eta metanoa bezalako gasen presentzia monitorizatzeko, horiek baitira SIBOaren adierazle nagusiak. Atmo Gas Capsule<sup>R</sup> erabiliz, adibidez, ikusi da teorikoki hats-probek dituzten arazo batzuk konpondu daitezkeela (10). Izan ere, kapsula horiek hesteetako gasaren ekoizpen-puntuari buruzko informazioa eman dezakete, eta beraz, ohiko metodoetan ez bezala, gasak nondik datozen jakin dezakegu, bakterioen hazkuntza hesteko zein zatitan dagoen zehaztuz (35).



**5. irudia.** (a) Kapsula gas sentsorearen osaera. (b) Kapsula gas sentsorea kanpoko itxura eta tamaina. Kourosh Kalantar-Zadeh et al., 2018-tik itzulia (35).

Aipaturiko gizakietan egindako entsegu honek (35), datu itxaropentsuak ematen ditu; izan ere, datu hauek kapsulekin lortutako emaitzen eta hidrogeno hats-probekin eskuratutako emaitzen arteko korrelazio ona adierazten dute. Gainera, kapsulekin askoz seinale argiagoa eta zehatzagoa lortu da hats-probekin konparatuz. Horren ondorioz, etorkizunean, gasak detektatzeko kapsulak diagnostiko posible bat izan litezke mikrobio-dentsitatea zuzenki ebaluatzeko, eta SIBOaren diagnostikorako erabilitako hats-proben mugak gainditzeko aukera eskaintzen dute (10).

Proba honen mugei dagokienez, kapsula irensten bada, posible da karbohidratoaren eta kapsularen banaketa ez gertatzea aldi berean eta endoskopiaoren laguntza behar izatea banaketa burutzeko. Gainera, ez dago esperientzia kliniko askorik, ondorioz, ez dago metodoaren balidazio formalik erabilera klinikoan (10).

#### 4.4.3. Mikrobioen konposatu organiko lurrunkorren azterketa

Mikroorganismoek, mikrobioen konposatu organiko lurrunkor (*Microbial volatile organic compounds*, mVOC) izenaz ere ezagutzen diren konposatu lurrunkor asko askatzen dituzte. mVOCek, hidrogeno sulfuroa ( $H_2S$ ), amoniakoa, trimetilamina, oxido nitrikoa eta 2-amino-azetofenona barne, heste-floraren eraketa edo sakabanaketa alda dezakete, edota bakterioen mugikortasuna aldatu. Orain arte ez da asko aztertu mVOCen eginkizuna giza gaixotasunetan; hala ere, heste-argian mVOCak zuzenean ebaluatzea disbiosien diagnostikorako metodo posible gisa proposatzen dute aditu batzuek (10).

Hori guztia dela eta, hats-probetan  $H_2$ ,  $CH_4$ , eta  $CO_2$  ez ezik,  $H_2S$ -ren detekzioa egitea ere probatu da. Sulfatoa erreduzitzen duten bakterioek, hartziduraren ondorioz sortutako  $H_2$  erabiltzen dute  $H_2S$  ekoizteko eta azken hau ezin izan da neurtu orain arte. 159 gaixo barne

hartzen dituen entsegu kliniko batean (36), laktulosaren hats-testak burutu zituzten hidrogeno eta metanoaz gain hidrogeno sulfuroa neurtuz. Ikerketaren emaitzek erakutsi zuten hidrogeno sulfuroa erabilgarria izan litekeela hats-testetan emaitza osoagoa eta fidagarriagoa eskuratzeko. Honen harira, duela gutxiko giza-entsegu batean frogatu denez (37), 4 gas ( $H_2$ ,  $CH_4$ ,  $H_2S$  eta  $CO_2$ ) detektatzeko gailu berri batek bakterio-hartzidurak sortutako gas guztiak neur ditzake. Neurgailu berri honek hats-probetan neurtu ohi diren gasen elkarrekintza osoagoa ebaluatu dezake. Bi ikerketa hauek erakusten dute  $H_2$  kopurua txikia denean,  $CH_4$  eta  $H_2S$  gasen ekoizpena altuagoa dela, hots, bakterio zehatz batzuek  $H_2$  erabiltzen dutela  $CH_4$  edota  $H_2S$  ekoizteko. Gainera, ikusi da ekoiztutako gasen arabera izan litezkeela SIBOan agertutako sintomak; hau da, sortutako gasaren arabera izango dela sintomatologia. Beraz, argi dago etorkizun batean neurketa hau lagungarri izan daitekeela diagnostiko osoago eta fidagarriago bat lortzeko (36,37).

Hidrogeno sulfuroaren neurketa gehigarri hau, ordea, oraindik garapen prozesuan dago, ez baitago eskuragarri merkatuan dauden hats-proba guztietan. Neurketa berri honen muga nagusia laginak garraiatzeko eta egonkortasun arazoak dira (28). Horretaz gain, ikusi da  $H_2S$ -ren igoera ez dela  $H_2$ -ren jaitsierarekiko proportzionala,  $H_2S$  kantitate esanguratsu bat detoxifikatu egiten baita eta ondorioz, emaitzak interpretatzerako orduan zailtasunak egon daitezke. Beraz, nabarmentzekoa da emaitzak interpretatzeko irizpideak ez daudela adostuta oraindik (36).

#### 4.4.4. Teknika molekularrak

Arestian aipatu bezala, bakterio-hazkuntzan oinarritutako metodoetan, hesteetako mikrobiomaren dibertsitatea ezin da behar bezala zehaztu, haren zati handi bat (%80 inguru) ezin baita ohiko hazkuntza medioetan hazi. Muga hori gainditzeko, kultiboarekiko independenteak diren teknika molekularrak ikertu dira, hala nola, lagin fekaletan buruturiko 16S rRNA genearen aplikoiaren sekuentzia eta "shotgun" sekuentziazio metagenomikoa. Azken hau laborategi-teknika bat da, organismo baten genomaren DNA sekuentzia bat edo gehiago edota lagin oso bat determinatzeko erabiltzen dena (38). Antzeko teknologia ere erabili daitezke bakterio-genoma, adierazitako mRNA, ekoiztutako proteinak eta metabolitoen profilak aztertzeko. Teknika guzti hauei esker, aurrerapauso nabarmenak egin dira hesteetako jardura mikrobianoak ulertzeko eta horrek ostalariarentzat izan ditzakeen ondorioak ulertzeko (10).

Azterketa gehienek gorotzeko mikrobioma erabili dute lagin gisa, erraz lortzen delako, nahiz eta posible den lagin horrek hesteetako mukosa kolonizatzen duten mikrobioak ez adieraztea. Hori dela eta, mukosari lotutako mikrobioma (MAM) identifikatu da. Mikrobioma horren

garrantzia nabarmendu egin da duodenoko mukosako bakterio-kargaren, pazientearen bizi-kalitatearen eta sintomen larritasunaren arteko erlazioa ebaluatzen duten ikerketetan. Azterketa horiek polimero kuantitatiboaren kate-erreakzioa (qPCR) erabili dute heste-ehunetako bakterio-karga neurtzeko, eta, hala, heste meharreko bakterio-gainhazkuntzaren ebaluazio objektiboa egin da. Emaitzetan, mikrobioma duodenalaren konposizioan desberdintasunak aurkitu dira heste mehean bakterio gehiegi duten eta ez dutenen artean. Gainera, metodo hauen bitartez ikusi da talde taxonomiko konkretu bat dela SIBOaren sintomen erantzule nagusia, hain zuzen, Enterobacteriaceae familia, zeinetan besteak beste, *Escherichia*, *Klebsiella*, *Enterobacter* y *Citrobacter* generoak aurkitzen diren. Honen harira, talde taxonomiko honen kuantifikazioa egitea proposatu da diagnostiko gisa, mikrobio kantitatea neurtu ordez (10).

Laburbilduz, berebiziko garrantzia izan dezake heste-mukosaren bakterio-kargaz gain osaera ere kontuan hartzeak, eta teknika molekularrak ohiko metodoei gehituz mikrobio-komunitateen karakterizazio hobea lortu daiteke, arazo gastrointestinalak hobeto ulertuz eta ikuspegi terapeutiko zehatzagoak garatuz (10).

Hala eta guztiz ere, kontuan hartu behar da teknika molekular hauek neketsuak, garestiak eta erabilpen klinikorako ezegokiak izan daitezkeela eta ekipo bereziak behar direla. Metodo molekularrak erabilgarriago izan litezke entsegu klinikoetarako edo diagnostiko konplexuetarako. Horretaz gain, mikrobioen ikerketarako zentro gutxi batzuetan baino ez denez erabiltzen, teknika hau ez dago baliozkotuta oraindik. Gainera, ikerketa batean ikusi zen heste meharraren aspirazioari teknika molekularrak aplikatuz ez zela eraginkortasuna hobetu, metodo hauen erabilgarritasuna zalantzan jarriz (2,6,10).

#### 4.4.5. Biopsiak

Aurretik esan bezala, heste meharraren aspirazioaren eta ondorengo bakterio hazkuntzaren arazo nagusienetako bat lagina kutsatzeko arriskua da. Nahiz eta intubazioan kutsadura gurutzatua saihesteko alternatiba desberdinak bilatu (adibidez, ahoko antiseptikoak erabiltzea, listua eta aspirazioa aldi berean lantzea etab.), eskularru esterilak erabili edota heste meharrean kateter esteril bat jarri diren, kutsadura ez da guztiz ekiditen. Ordezko metodo eraginkor bat aurkitzeko asmotan, ikerlari batzuk dispositibo berri bat garatu dute, *Brisbane Aseptic Biopsy Device* (BABD), hain zuzen ere (39). Dispositibo honen bidez, kutsatu gabeko hesteetako laginak eskuratu daitezke; izan ere, zorro batez estalitako eta muturretan tapoi batez zigilatutako pintza esterilak dira. Gainera, endoskopian, aurretik esan bezala, heste meharreko likidoaren laginketa teknikoki zaila izan daiteke; izan ere, askotan likido-kantitate txikiak baino ezin dira xurgatu eta horren ondorioz, aspirazioak prozeduraren denbora luza



dezake. Kasu honetan ere, muga hori gainditzeko endoskopikoki lortutako biopsiak kultibatzea erabilgarria izango litzateke (10,39).

Mikrobioak muki-geruzan egoten dira, hesteetako epitelioa estaliz, eta, beraz, aspirazioarekin alderatuta, endoskopian hartutako biopsia-lagin horien hazkuntza egitea hesteetako mikroflora aztertzeko prozedura azkarragoa eta eraginkorragoa izan daiteke. Gainera, bi azterketek korrelazio esanguratsuak erakutsi dituzte mukosa-biopsien eta aspirazioen artean. Horrez gain, korrelazio ona aurkitu zuten bakterioen guztizko zenbaketaren, organismo-motaren eta SIBOaren artean (10).

Hala ere, metodo hau garestia izateaz gain, inbasiboa eta deserosoa da gaixoarentzat, eta odol-isuriak eragiteko arriskua du. Gainera, proba baino lehen hestea prestatu beharra dago gehienetan, hau da, hestean aurkitzen diren jariakinak edo digestio-produktuak kanporatu beharra dago laxante baten bidez. Horretaz gain, nahiz eta BABD-arekin kutsadura gehiena ekiditen den, kutsadura laginketa baino lehen gerta daiteke, hodi endoskopikoa laginketa-tokira ahotik sartu eta bertako bakterioez kutsatu baitaiteke. Gainera, biopsiekin ez da posible heste mehar distaleko laginik lortzea, beraz, metodo mugatua da. Hori guztiaz gain, biopsietan ostalariaren DNA ere hartuko denez, emaitzen interpretazioa zailagoa izan daiteke (40).

## **5. EZTABAIDA**

SIBOaren autodiagnostikoak dakartzan arazoak ekiditeko, diagnostiko metodo egokiena aurkitzea garrantzizkoa da. Metodo bat egokia izan dadin, bistakoa da hau ahalik eta merkeena, gaixoarentzat erosoena eta burutzeko ahalik eta errazena izatea komeni dela. Beraz, aipatutako ohiko diagnostiko metodoen eta aztertutako diagnostiko metodo berrien abantailen eta mugen inguruko konparaketa bat egitea beharrezkoa da, SIBO diagnostikatzeko metodorik egokiena zehaztu eta autodiagnostikoen arazoari aurre egiteko. Horretarako, metodo bakoitzaren abantailen eta mugen laburpena bilduko da taula batean (1. [taula](#)), eta elkarren artean konparatuko dira jarraian.



1. **taula.** Ohiko metodoen eta metodo berrien abantailak eta mugak.

	Diagnostiko metodoak	Abantailak	Mugak
<b>OHIKO METODOAK</b>	<b>Heste meharraren aspirazioa eta kultiboa</b>	-Sentsibilitate eta espezifizitate altua. -Bakterio kolonia unitateen zenbaketa zehatza. -Urrezko metodo estandarra kontsideratzen da.	-Garestia. -Inbaditzailea. -Zaila. -Luzea. -Emitzen interpretazioan desadostasunak. -Positibo eta negatibo faltsuak.
	<b>Hats-testak</b>	-Laburra. -Ez-inbaditzailea. -Erraza. -Merkea. -IMO eta SIBO ez desberdindu. -Laktulosaren testen bidez urruneko SIBO detektatu.	-Espezifizitate eta sentsibilitate baxua eta fidagarritasun txikia -Positibo eta negatibo faltsuak. -Glukosa ezin da erabili diabetikoetan. -Proba aurretik prestaketa neketsua.
<b>METODO BERRIAK</b>	<b>Behazun-azidoen konjugatuen gernu testak</b>	-Laburra. -Ez-inbaditzailea. -Merkea. -Kutsadura deuseztatzeko aukera.	-SIBO eta beste kausen ondoriozko xurgapen-txarraren artean desberdintzeko gaitasun falta. -Erabilera klinikorik ez oraindik.
	<b>Gas sentsoredun kapsula elektronikoko irensgarriak</b>	-Hats-proben emaitzekin korrelazio ona. -Seinale argiagoak eta zehatzagoak. -SIBOren hesteko kokapena -Proba aurreko prestaketarik ez.	-Garestia. -Batzuetan endoskopioa behar. -Esperientzia kliniko askorik ez. -Erabilerearen balidazio formalik ez.
	<b>mVOC-en neurketa edo H<sub>2</sub>S neurketa</b>	-H <sub>2</sub> , CH <sub>4</sub> , H <sub>2</sub> S eta CO <sub>2</sub> gasen neurketa aldi berean, emaitza osoagoak.	-H <sub>2</sub> S laginen garraio eta egonkortasun arazoak. -Emitzen interpretaziorako irizpide zehatzik ez.
	<b>Teknika molekularrak</b>	-Mikrobio-komunitateen karakterizazio hobea, arazo gastrointestinalak hobeto ulertuz eta ikuspegi terapeutiko zehatzagoak ahalbidetuz.	-Neketsuak. -Garestiak. -Erabilpen klinikorako desegokiak. -Erabilgarritasun zalantzatua.
	<b>Biopsiak (Brisbane Aseptic Biopsy Device)</b>	-Korrelazio ona aspirazioen emaitzekin. -Azkarragoa aspirazioak baino. -Kutsadura gurutzatua ekidin.	-Proba aurreko prestaketa beharrezkoa. -Inbasiboa, garestia eta luzea. -Ostalariaren DNAk emaitzen interpretazioa zaildu.

Argi dago metodo bakoitzak abantailak zein desabantailak dituela, baina ezaugarri batzuei garrantzia handiagoa eman behar zaie metodo bat egokia den edo ez erabakitzerako orduan. Alde batetik, diagnostiko metodo bat ahalik eta merkeena izatea komeni da, eta, aipatutako metodoen artean, hats-testak (31) eta behazun-azidoen konjugatuen gernu testak (27) dira

guztietan merkeenak. Bestalde, heste meharreko aspirazioek (21), biopsiek (40), kapsula elektroniko irensgarriek (35) eta teknika molekularrek (10) gastu handiagoa suposatzen dute, gailu edo tresna bereziak behar baitira. Prezioaz gain, metodoaren prozeduraren denbora kontuan hartzea ere garrantzizkoa da, eta kasu honetan ere, metodorik laburrenak hats-testak (31) eta behazun-azidoen konjugatuen gernu testak dira (27).

Hala ere, aintzat hartu beharreko aspektu garrantzitsuena metodoaren inbasibitatea da. Diagnostiko metodo batek, ahal bada, ez du gaixoarentzat deserosoa izan behar. Kasu honetan inbasiboak ez diren metodoak hurrengoak dira: hats-testak (31), H<sub>2</sub>S-ren neurketa (36), behazun-azidoen konjugatuen gernu testak (27) eta gas sentsoredun kapsula elektroniko irensgarriak, baina azken hau bakarrik endoskopia erabiltzea beharrezkoa ez den kasuetan (35). Heste meharreko aspirazioa zein biopsiak metodo inbasiboak dira, gehienetan gaixoa sedatzea eskatuz, eta gaixoan kalteak eragin ditzakete (21,40). Era berean, emaitzen fidagarritasuna ere kontuan hartu behar da, honekin diagnostiko egoki bat burutu baitezakegu. Honen harira, heste meharreko aspirazio eta ondorengo kultiboetan emaitza onak lortzen dira gehienetan, horregatik da izatez urrezko metodo estandarra (26). Hats-probak, aldiz, ez direnez oso fidagarriak, zalantzan jartzen da beren erabilgarritasuna klinikan (1,28,31). Beste metodo berriei dagokienez, teknika molekularren erabilerak beste metodoen eraginkortasuna hobetu dezakeela ematen du (10) eta gainontzeko metodoetan, oraingoz datu itxaropentsuak lortu dira emaitzei eta hauen fidagarritasunari dagokionez (27,35,36,39).

Laburbilduz, argi dago metodo idealik ez dagoela. Heste meharreko aspirazioan emaitza fidagarriak lortu arren, metodo garestia, inbasiboa, luzea eta zaila da (21). Hats-probak, aldiz, ez-inbasiboak, azkarrak eta erabiltzeko errazak dira, eta erabilgarriagoak izan daitezke erabilera klinikorako, baina hauen emaitzak ez dira oso fidagarriak (31). Behazun-azidoen konjugatuen bidezko gernu testak ez-inbasiboak, errazak eta merkeak dira, baina ez dago esperientzia kliniko handirik oraindik, nahiz eta orain arte lorturiko datuak oso itxaropentsuak diren (27). Gainera, kontuan hartu behar da behazun azidoen iragazpena beste arrazoren batengatik aldatua egon daitekeela, beraz, aspektu horri dagokionez ikerketa gehiago behar da (6). Gas sentsoredun kapsula elektroniko irensgarriek emaitza zehatzagoak lortu arren, garestiak, interpretatzeko zailak eta batzuetan inbasiboak izan daitezke (10,35). mVOC-en edo H<sub>2</sub>S-ren neurketari dagokionez, hats-proben gehigarri gisa erabiliz emaitza osoago bat lortu liteke, nahiz eta oraindik emaitzen interpretaziorako irizpide zehatzik ez den ezarri (10,36). Aldi berean, teknika molekularren erabilera ere erabilgarria izan liteke ohiko metodoen lagungarri gisa, metodo garestia eta zaila izan arren (10). Azkenik, biopsiak edo konkretuki BABD-ari dagokienez, aspirazioan gertatzen diren kutsadurak ekiditeko baliagarri izan litezke, baina metodo inbasiboa, garestia eta luzea izaten jarraituko luke, bere erabilera zalantzatuz (39,40).

## 6. ONDORIOAK

Hori guztia horrela izanik, garbi dago SIBOaren autodiagnostikoa ekiditeko irtenbide gisa ohiko metodoen ordezko bat edo proba osagarrien beharra dagoela. Ohiko metodoen artean, hats-probak aspirazioa eta kultiboa baino erabilgarriagoak izan daitezke erabilera klinikorako. Hala ere, aipatutako guztia behatuz, bistakoa da beharrezkoa dela proba hauei metodo osagarri bat gehitzea. H<sub>2</sub>S neurketa, esaterako, aukera paregabea dirudi eta klinikan erabiltzen hastea erabaki ona izan liteke. Aldi berean, hats-proben fidagarritasun ezari irtenbide bat emate aldera, behazun azidoen konjugatuen bidezko gernu testak praktikan jartzea ere alternatiba ona izan liteke, metodo hau ez-inbasiboa, eroso, erraza, laburra eta merkea baita.

Bestetik, teknika molekularrak erabilgarriak izan daitezkeen arren, ikerketan erabiltzeko egokiagoak dira. Gas sentoredun kapsulen inguruan esan beharra dago emaitza zehatzagoak lortu diren arren, metodo garestia eta zaila izan daitekeela emaitzak interpretatzekorako orduan. Biopsiaren kasuan ere ez da praktikarako egokia, inbasiboa, garestia eta metodo luzea delako.

## 7. BIBLIOGRAFIA

1. Skrzydło-Radomańska B, Cukrowska B. How to Recognize and Treat Small Intestinal Bacterial Overgrowth? J Clin Med. 2022;11(20):6017.
2. Grace, E., Shaw, C., Whelan, K. and Andreyev, H.J.N.. Review article: small intestinal bacterial overgrowth – prevalence, clinical features, current and developing diagnostic tests, and treatment. Aliment Pharmacol Ther. 2013;38: 674-688.
3. Achufusi TGO, Sharma A, Zamora EA, Manocha D. Small Intestinal Bacterial Overgrowth: Comprehensive Review of Diagnosis, Prevention, and Treatment Methods. Cureus. 2020;12(6):e8860.
4. La fama del SIBO en internet amenaza con camuflar otras enfermedades: «Diagnosticamos los médicos, no los “influencers”» [Internet]. [2024ko martxoaren 20an kontsultatua]. Eskuragarri: [https://www.eldiario.es/sociedad/fama-sibo-internet-amenaza-camuflar-enfermedades-diagnosticamos-medicos-no-influencers\\_1\\_10428180.html](https://www.eldiario.es/sociedad/fama-sibo-internet-amenaza-camuflar-enfermedades-diagnosticamos-medicos-no-influencers_1_10428180.html)
5. SIBO: los riesgos de autodiagnosticarse el trastorno de moda en redes | Diario Médico [Internet]. [2024ko martxoaren 20an kontsultatua]. Eskuragarri: <https://www.diariomedico.com/medicina/aparato-digestivo/sibo-los-riesgos-de-autodiagnosticarse-el-trastorno-de-moda-en-redes.html>
6. Lacy BE, DiBaise JK. Sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado. Enfermedades digestivas y hepáticas. 2022;105:1711-19.
7. Quigley EMM, Murray JA, Pimentel M. AGA Clinical Practice Update on Small Intestinal

- Bacterial Overgrowth: Expert Review. *Gastroenterology*. 2020;159(4):1526-32.
8. Ginnebaugh B, Chey WD, Saad R. Small intestinal bacterial overgrowth. *Gastroenterol Clin North Am* [Internet]. 2020;49(3):571–87. Eskuragarri: <http://dx.doi.org/10.1016/j.gtc.2020.04.010>
  9. Banaszak M, Górna I, Woźniak D, Przysławski J, Drzymała-Czyż S. Association between Gut Dysbiosis and the Occurrence of SIBO, LIBO, SIFO and IMO. *Microorganisms*. 2023;11(3):573.
  10. Shah A, Talley NJ, Holtmann G. Current and Future Approaches for Diagnosing Small Intestinal Dysbiosis in Patients With Symptoms of Functional Dyspepsia. *Front Neurosci* [Internet]. 2022;16. Eskuragarri: <https://doi.org/10.3389/fnins.2022.830356>
  11. Losurdo G, Leandro G, Ierardi E, Perri F, Barone M, Principi M, et al. Breath tests for the non-invasive diagnosis of small intestinal bacterial overgrowth: A systematic review with meta-analysis. *J Neurogastroenterol Motil* [Internet]. 2020; 26(1):16–28. Eskuragarri: <http://dx.doi.org/10.5056/jnm19113>
  12. SIBO: los riesgos de autodiagnosticarse el trastorno de moda en redes | Diario Médico [Internet]. [2024ko martxoaren 23an kontsultatua]. Eskuragarri: <https://www.diariomedico.com/medicina/aparato-digestivo/sibo-los-riesgos-de-autodiagnosticarse-el-trastorno-de-moda-en-redes.html>
  13. Redacción. Alertan sobre los peligros del autodiagnóstico de SIBO [Internet]. 2023 [2024ko apirilaren 8an kontsultatua]. Eskuragarri: <https://noticiasciudadanas.com/peligros-del-autodiagnostico-de-sibo/>
  14. Gómez Ayala AE. Cirrosis hepática. Actualización. *Farm Prof*. 2012;26(4):45-51.
  15. Montoro Huguet MA, Santolaria Piedrafita S. Calidad de vida en los pacientes con dispepsia funcional. *Gastroenterol Hepatol*. 2004;27:15-23.
  16. Martín-Aragón S. Síndrome del intestino irritable. *Farm Prof*. 2005;19(3):66-73.
  17. Enfermedad de Crohn | Amgen España [Internet]. [2024ko apirilaren 8an kontsultatua]. Eskuragarri: <https://www.amgen.es/enfermedades-tratadas/crohn>
  18. Navalón-Ramon E, Juan-García Y, Pinzón-Rivadeneira A. Prevalencia y características de la enfermedad celíaca en la fachada mediterránea peninsular. *Med Fam SEMERGEN*. 2016;42(8):514-22.
  19. Probiótico E el. El Probiótico. 2019 [2024ko maiatzaren 13an kontsultatua]. Probióticos y antibióticos. Eskuragarri: <https://www.elprobiotico.com/probioticos-y-antibioticos/>
  20. Efremova I, Maslennikov R, Poluektova E, Vasilieva E, Zharikov Y, Suslov A, et al. Epidemiology of small intestinal bacterial overgrowth. *World J Gastroenterol*. 2023;29(22):3400-21.
  21. Rao SSC, Bhagatwala J. Small Intestinal Bacterial Overgrowth: Clinical Features and Therapeutic Management. *Clin Transl Gastroenterol*. 2019;10(10):e00078.

22. Karunaratne TB, Sharma A, Rao SSC. Small-bowel aspiration during upper esophagogastroduodenoscopy: Rao technique. *VideoGIE*. 2020;6(4):152-4.
23. Leite G, Rezaie A, Mathur R, Barlow GM, Rashid M, Hosseini A, et al. Defining Small Intestinal Bacterial Overgrowth by Culture and High Throughput Sequencing. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2024;22(2):259-70.
24. Leite G, Morales W, Weitsman S, Celly S, Parodi G, Mathur R, et al. The duodenal microbiome is altered in small intestinal bacterial overgrowth. *PLoS ONE*. 2020;15(7):e0234906.
25. Pimentel M, Saad RJ, Long MD, Rao SSC. ACG clinical guideline: Small intestinal bacterial overgrowth. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2020 [2024ko apirilaren 8an kontsultatua];115(2):165–78. Eskuragarri: [https://journals.lww.com/ajg/Fulltext/2020/02000/ACG\\_Clinical\\_Guideline\\_\\_Small\\_Intestinal\\_Bacterial.9.aspx](https://journals.lww.com/ajg/Fulltext/2020/02000/ACG_Clinical_Guideline__Small_Intestinal_Bacterial.9.aspx)
26. Franco DL, Disbrow MB, Kahn A, Koepke LM, Harris LA, Harrison ME, et al. Duodenal Aspirates for Small Intestine Bacterial Overgrowth: Yield, PPIs, and Outcomes after Treatment at a Tertiary Academic Medical Center. *Gastroenterol Res Pract*. 2015;2015:971582.
27. Maeda Y, Murakami T. Diagnosis by Microbial Culture, Breath Tests and Urinary Excretion Tests, and Treatments of Small Intestinal Bacterial Overgrowth. *Antibiot Basel Switz*. 2023;12(2):263.
28. Tansel A, Levinthal DJ. Understanding Our Tests: Hydrogen-Methane Breath Testing to Diagnose Small Intestinal Bacterial Overgrowth. *Clin Transl Gastroenterol*. 2023;14(4):e00567.
29. Siddiqui I, Ahmed S, Abid S. Update on diagnostic value of breath test in gastrointestinal and liver diseases. *World J Gastrointest Pathophysiol*. 2016;7(3):256-65.
30. Rezaie A, Buresi M, Lembo A, Lin H, McCallum R, Rao S, et al. Hydrogen and Methane-Based Breath Testing in Gastrointestinal Disorders: The North American Consensus. *Am J Gastroenterol*. 2017;112(5):775-84.
31. Lim J, Rezaie A. Pros and Cons of Breath Testing for Small Intestinal Bacterial Overgrowth and Intestinal Methanogen Overgrowth. *Gastroenterol Hepatol*. 2023;19(3):140-6.
32. Wolgemuth RL, Hanson KM, Zassenhaus PH. A new substrate for the rapid evaluation of enteric microbial overgrowth. *Am J Dig Dis*. 1976;21(9):821-6.
33. Maeda Y, Takahashi M, Tashiro H, Akazawa F. The rapid evaluation of intestinal bacterial growth using a conjugate of ursodeoxycholic acid with para-aminobenzoic acid. *J Pharmacobiodyn*. 1989;12(5):272-80.
34. Takahashi M, Konishi T, Maeda Y, Matsugu Y, Akazawa F, Eto T, et al. Use of the conjugate of disulphated ursodeoxycholic acid with p-aminobenzoic acid for the detection

- of intestinal bacteria. *Gut*. 1993;34(6):823-8.
35. Kalantar-Zadeh K, Berean KJ, Ha N, Chrimes AF, Xu K, Grando D, et al. A human pilot trial of ingestible electronic capsules capable of sensing different gases in the gut. *Nat Electron*. 2018;1(1):79-87.
  36. Birg A, Hu S, Lin HC. Reevaluating our understanding of lactulose breath tests by incorporating hydrogen sulfide measurements. *JGH Open* [Internet]. 2019; 3(3):228–33. Eskuragarri: <http://dx.doi.org/10.1002/jgh3.12145>
  37. Singer-Englar T, Rezaie A, Gupta K, Pichetshote N, Sedighi R, Lin E, et al. 182 - competitive hydrogen gas utilization by methane- and hydrogen sulfide-producing microorganisms and associated symptoms: Results of a novel 4-gas breath test machine. *Gastroenterology* [Internet]. 2018;154(6):S-47. Eskuragarri: [http://dx.doi.org/10.1016/s0016-5085\(18\)30625-5](http://dx.doi.org/10.1016/s0016-5085(18)30625-5)
  38. Shotgun Sequencing [Internet]. [2024ko apirilaren 16an kontsultatua]. Eskuragarri: <https://www.genome.gov/genetics-glossary/Shotgun-Sequencing>
  39. Shanahan ER, Zhong L, Talley NJ, Morrison M, Holtmann G. Characterisation of the gastrointestinal mucosa-associated microbiota: a novel technique to prevent cross-contamination during endoscopic procedures. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;43(11):1186-96.
  40. Tang Q, Jin G, Wang G, Liu T, Liu X, Wang B, et al. Current sampling methods for gut Microbiota: A call for more precise devices. *Front Cell Infect Microbiol* [Internet]. 2020;10. Eskuragarri: <http://dx.doi.org/10.3389/fcimb.2020.00151>