

Nonradyoaktif izotopların gastroenterolojide kullanımı

Dr. Şebnem TUĞCU¹, Dr. Ali ÖZDEN²

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı¹, Gastroenteroloji Bilim Dalı², Ankara

Nonradyoaktif izotoplar son dekatlarda yoğun bakım infeksiyon hastalıkları kanser aterosklerotik, nörodejeneratif hastalıklar gibi gastroenterolojide de kullanılmaktadır.

- Basit
- Noninvaziv
- Erken sonuç kolaylığı
- Kolay uygulanabilir
- Sık tekrar edilebilir
- Göreceli ucuz olmaları (tartışmalıdır)

gibi avantajları vardır.

Stabil izotop nefes testlerinin bazıları altın standart olarak kabul edilirken, bazılarının ise geçerliliğinin kanıtı veya kitlerinin ticari olarak üretilmesi için daha ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Testler ölçümlerinde kullanılan IRMS(Isotop Ratio Mass Spectrometer) yönteminin pahalı ve özel ekip gerektirmesi nedeniyle alternatif yöntemlerin geliştiği son dönemlere kadar sadece birkaç merkezde sınırlı kullanım olanağı bulmuştur.

Gastroenterolojide nonradyoaktif izotop nefes testleri denince akla ¹³C nefes testleri gelmektedir testler gastroenterolojide çeşitli amaçlar için kullanılır ki bunlar :

- H. pylori enfeksiyon tayini ve eradikasyon takibi
- Karaciğer fonksiyonlarının değerlendirilmesi
- Gastrik boşalma zamanı tayini (solid/likid faz)
- Pankreas fonksiyonları ve yağ malabsorpsiyonu
- İnce barsaktaki aşırı bakteri kolonizasyonunun belirlenmesi (kör lup sendromu)

¹³C NEFES TESTLERİ

¹³C Nefes testlerinde son ürün olarak CO₂' e metabolize olabilen ¹³C ile işaretli substratlar kullanılır. İşaretli karbondioksitin nefeste atılım hız ve miktardan testteki en önemli basamaktır. Organ ve enzim fonksiyonlarındaki bozuklukları yansıtır.

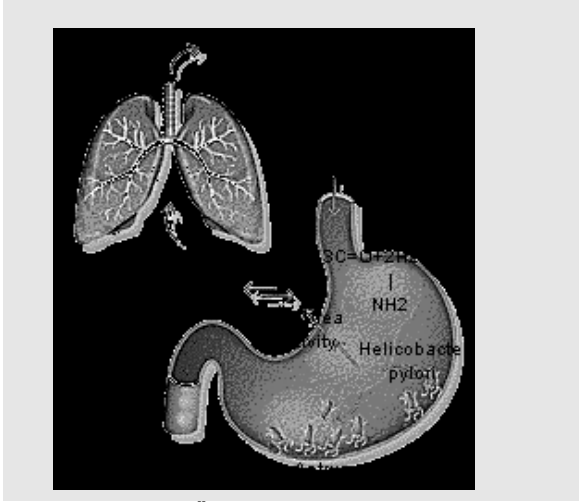
Testler iki kategoriye ayrılır:

1. ENDOLİTİK

Normalde sindirim sisteminde bulunan enzimlerin etkileri göz önüne alınarak dizayn edilen testlerdir. Sindirim sisteminde bulunan endojen orijinli hidrolitik, oksidatif enzimleri içerir ve onların fonksiyonel kapasitesini değerlendirir.

2. XENOLİTİK

Yabancı enzim varlığını ortaya koyar(genellikle bakteriyel orijinli) H. pylori üreaz enzimi örnek verilebilir.



Şekil 1: 13C -ÜRE nefes testi

TESTLERİN KULLANIM AMAÇLARI

1. ORGAN FONKSİYONLARININ BELİRLENMESİ

Gastrik boşalma hızı, karaciğer ve pankreas fonksiyonları

2. BESİNLERİN SİNDİRİM ,ABSORBSİYON VE METABOLİZMASININ BELİRLENMESİ

Karbonhidrat, protein ve yağ malabsorpsiyonları

3. BAKTERİYEL KOLONİZASYONUNUN BELİRLENMESİ

Mide ve ince barsak(H. pylori, kör lup sendromu)

H. PYLORİ NEFES TESTİ

H. pylori varlığını göstermede kullanılan 13C-ÜRE testi gastroenterolojide en çok kullanılan nefes testidir. Testin nonradyoaktif olması küçük çocuk ve hamilelerde rahat kullanım kolaylığı sağlaması yanında özellikle endoskopi gerektirmemesi ise H. pylori eradikasyon kontrolünde en uygun test olmasını sağlamaktadır. Test H. pylori tanısında altın standart kabul edilir. Global olarak bakteri varlığını evet/hayır şeklinde net olarak ortaya koyar, ayrıca özellikle NDIRS (Non dispersive isotope selective mass spectrometer) ölçüm yönteminin kullanımıyla hekimlere kliniklerinde kolaylıkla uygulayayıp hasta klinikten ayrılmadan sonuç elde edilebilme kolaylığı sağlamıştır.

Bilindiği gibi endoskopi pahalı zaman ve uzman gerektiren hasta için rahatsızlık verici bir testtir fakat en önemlisi çoğunlukla yama tarzı enfeksiyon

on şeklinde görülen H. pylori enfeksiyonunda. alınan biyopsi yerine göre yanlış negatif sonuçlar elde edilebilmesidir. Diğer yandan serolojik testler tedavinin izlenmesinde yardımcı değildir çünkü eradikasyon sonu antikor pozitifliği devam etmektedir (6-12 ay).

¹³C-ÜRE nefes testi ökaryotik canlılarda olmayan, bakterinin sahip olduğu zengin üreaz aktivitesinden faydalanarak ¹³C ile zenginleştirilmiş ürenin midede karbondioksit ve amonyağa dönüşmesi ve akciğerlerle atılan işaretli ¹³C ün ekspiryum havasında ölçülmesi esasına dayanır.

TEST PROSEDÜRÜ

- Test öncesi en az 6 saat aç olunmalıdır
- Proton pompa inhibitörleri, H2reseptör bloörleri 2 hafta önceden kesilmelidir.
- Antiasitler, bizmut türevleri ve antibiyotikler 2 hafta önceden kesilmelidir.
- H. pylori eradikasyon tedavisinden en az 4 hafta sonra uygulanmalıdır.
- Ülser tanısıyla gastrik cerrahi veya vagotomi öyküsü olmamalıdır.

TESTİN UYGULANMASI

Bazal nefes örneği alınan hastaya test yemeği verildikten 10 dakika sonra 75 mg

¹³C -ÜRE (Doz protokoller arası değişmektedir 75-350mg kadar uygulayanlar vardır). 30-50 ml suda çözünerek verilir yine değişkenlik göstermekle beraber 30. dakikada 2. nefes örnekleri toplanır.

- Ensure
 - Vanilyalı puding
 - Portakal suyu
 - 0. 1N sitrik asit solusyonu(en çok kabul gören)
- gibi değişik test yemekleri verilmektedir bunun amacı:
- Gastrik mukoza ile substratın temas süresini uzatmak
 - Düşük düzeydeki H. pylorinin saptanma şansını arttırmak
 - ¹³C - ÜRE nin kolona kaçışını ve oradaki üreaz pozitif bakterilerce etkileşiminin engellenmesi.

Hastalardan tekniğine göre cam tüp veya alüminyum torbalara alınan nefes örnekleri IRMS(Isotop Ratio Mass Spectrometer)veya NDIRS (Non Dispersive Infra Red Spectrometer)ile ölçülür. ¹³C/12C oranı PDB (Pee Dee belaminte) standardı

Tablo 1. ¹³C ÜRE nefes testinde yanlış pozitif ve negatif nedenler

YANLIŞ POZİTİF	YANLIŞ NEGATİF
• Oral floradaki üreaz pozitif bakteriler • İntestinal floradaki üreaz pozitif bakteriler • Gastrik atrofi	• Gastrik cerrahi • PPI kullanımı • H2 reseptör blökorü kullanımı • Antibiyotikler • Bizmut tuzları • Tokluk • H. pylori dansitesinin düşük olması

referans alınarak DOB (Delta Over Baseline) ve cPDR değeri (cumulative Percantage Dose Recovery) belirlenir.

DOB değeri 5 per mil (Parts Per Thousant) ve üzeri değerler test için pozitif kabul edilir

Testin sensevitesi ve spesifitesi %95-100 arasındadır.

KARACİĞER FONKSİYONLARINI DEĞERLENDİRMEDE NEFES TESTLERİ

Bugün karaciğer hastalıkları tanı ve takiplerinde kullanılan gerek kan testleri gerekse biyopsi ,evreleme indeksleri hepatoselüler tahribatın son durumunu yansıtır fakat kantitatif fonksiyonel rezerv kapasitesini gösteremezler. Karaciğer biyopsileri invaziv bir yöntem olduğundan hastalar için sıkıntı verici olması bir yana sağlıklı bölgeden alınmışsa mevcut hasarın da belirlenememesine neden olmaktadır. Kan testlerinin de hepatik fonksiyonel kapasite ve hastalık şiddetindeki değişimleri yansıtamayacağı savunulur.

Son 20 yıldır spesifik karaciğer fonksiyon nefes testleri ile sitozolik,mikrozomal,mitokondrial enzim sistemlerinin fonksiyonel durumunun belirlenmesine çalışılır

- Uzun süreli prognoz tayini
- Tedavi rejiminin takibi
- Hastalık progresyonunun gösterilmesi
- Optimal transplant zamanının kararlaştırılması

konularında nefes testlerinden yararlanır. Fakat kitlerin pahalı oluşu yine ticari olarak elde edilebilme problemleri nedeniyle kullanımları sınırlıdır daha çok çalışma maksatlı kullanılırlar.

A. KARACİĞER SİTOZOLİK FONKSİYONLARINI GÖSTEREN NEFES TESTLERİ

- ¹³C GALAKTOZ NEFES TESTİ
- ¹³C FENİLALANİN NEFES TESTİ

B. SİTOKORUM P450 AKTİVİTESİ(MİKROZOMAL ENZİM FONKSİYONLARI) NEFES TESTLERİ

- ¹³C Aminoprin nefes testi
- ¹³C Methacetin nefes testi
- ¹³C Cafein nefes testi
- ¹³C Eritromisin nefes testi

C. MİTOKONDRIAL FONKSİYONLARI GÖSTEREN NEFES TESTLERİ

- ¹³C Ketoizokaproik asit nefes testi
- ¹³C Octanoik asit nefes testi
- ¹³C Leucin analogları nefes testi

¹³C FENİLALANİN NEFES TESTİ

Testle fenilalanin oksidasyon kapasitesi belirlenmeye çalışılır. Bazal nefes örneği alınan hastaya oral ¹³C ile işaretlenmiş 120mg fenilalanin verilir ve 120 dak boyunca 10 dak da bir nefes örnekleri alınarak çeşitli yöntemlerle hesaplanır.

Yapılan çalışmalarda karaciğer fonksiyon testleri child sınıflaması indocyanin green testle karşılaştırılmış ve diğer testlerle doğrulanan karaciğer tahribatı şiddetiyle korele fenilalanin oksidasyon kapasitesinin azaldığı bulunmuştur.

¹³C GALAKTOZ NEFES TESTİ

Galaktoz metabolizması sitozolik yola bağlıdır sitokrom sisteminden bağımsız olduğu için ilaç indikasyonu, inhibisyonu veya genetik pleomorfiz-

imden fazla etkilenmez yüksek atılım oranına sahip karbonhidratın, metabolizması kan akımı ve karaciğer fonksiyonel kitlesine bağlıdır.

Akşamdan aç hastaya 5mg/kg dan ^{13}C Galaktoz iv uygulanır galaktozun yüksek atılım hızı nedeniyle de 0. 5g/kg dan yüksek doz normal galaktozla saturasyon sağlanır.

Testin oral kullanıldığı çalışmalar da vardır, fakat yaygın kabul görmemektedir.

Hastalardan bazal ve 180 dak boyunca 10 dak bir nefes örnekleri toplanır ve cPDR değerleri hesaplanır. 1. Saatteki işaretli ^{13}C atılımı önemlidir çünkü geç karbondioksit atılımının galaktoz metabolizmasından çok glikoz oksidasyonuna ait olduğu düşünülür.

Yapılan çalışmalarda Galaktoz nefes testi ve galaktoz eliminasyon kapasitesi arasında korelasyon bulunmuş, yine kronik HCV enfeksiyonlularda kontrol gurubuna göre galaktoz nefes testinde cPDR değerinde azalma saptanmıştır, cPDR azalmasının karaciğer fibrozis derecesiyle korele olduğu görülmüştür. HCV hepatitlilerde antiviral tedavinin izlenmesinde kullanılabileceği umut edilmektedir.

GASTRİK BOŞALMADA ^{13}C NEFES TESTLERİ

DM, AIDS, Gastrik cerrahi gibi birçok hastalık ve durumlarda gastrik boşalma süresinde gecikme olmaktadır. Gastrik boşalma çalışmalarında sintigrafik yöntemler uzun yıllardan beri uygulanmakta ve altın standart kabul edilmektedir, fakat radyoaktif olmaları çocuk ve hamilelerde sıkıntı yaratmaktadır. Bu yönleme alternatif olarak 1993 yılında ilk kez Ghoo tarafından nonradyoaktif bir test olan ^{13}C -Octanoik asit nefes testi tanımlanmıştır.

Nonradyoaktif izotop gastrik boşalma nefes testleri bugün geçerli görülse de yaygın kullanım alanı bulamamıştır.

TESTLER

A. SOLİD FAZ GASTRİK BOŞALMA ZAMANI

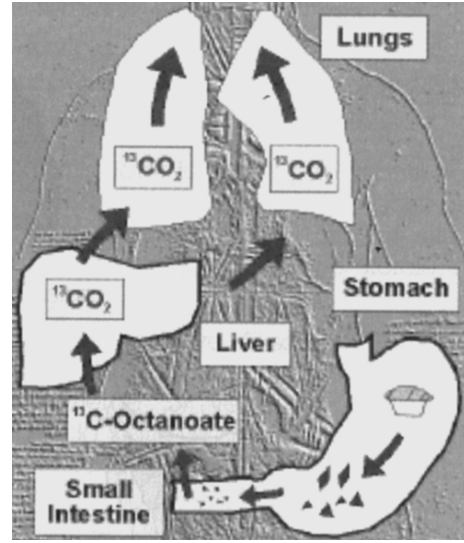
- ^{13}C Octanoik asit nefes testi

B. LİKİD FAZ GASTRİK BOŞALMA ZAMANI

- ^{13}C Na asetat nefes testi

^{13}C - OCTANOİK ASİT NEFES TESTİ

Octanoik asit orta zincirli yağ asitidir ince bağırsaktan hızla absorbe edilir serum albuminine bağlanarak karaciğere taşınır mitokondrilerde



Şekil 2: ^{13}C Octanoat nefes testi

karbondioksite okside edilir ve oluşan karbon dioksit akciğerlerden atılır nefeste işaretli C içeren Octanoik asitten açığa çıkan karbondioksit ölçülüp matematiksel analizler yapılır.

TEST İÇERİĞİ

100 mikro litre ^{13}C içeren octanoik asit

- 1 yumurta
- 60 gr. beyaz ekmek
- 5 gr. margarin
- 150 ml. sudan oluşan

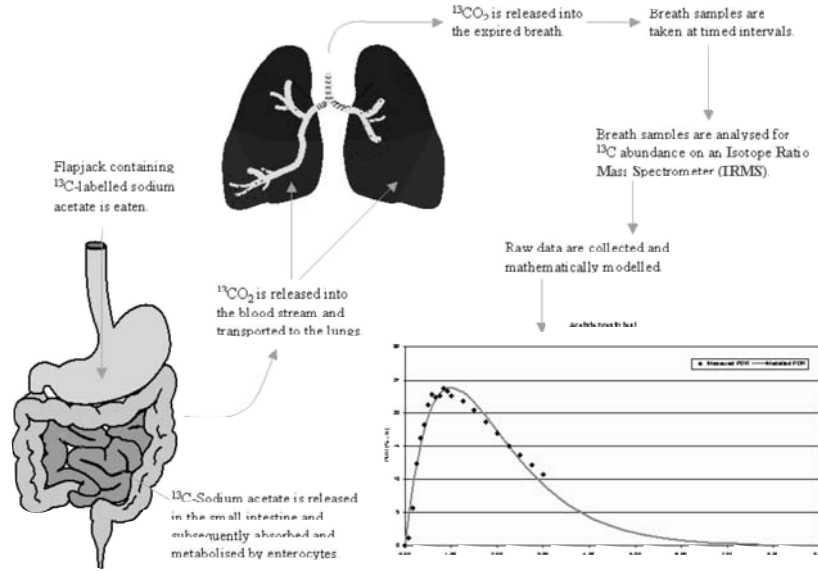
Test öncesi en az 12 saat aç olan hastadan bazal nefes örneği alındıktan sonra:

Test yemeği verilir, 4 saat boyunca 15 dak. da bir nefes örnekleri toplanır. Matematiksel hesaplamalar sonucunda T1/2 belirlenir.

- 75 dak. ve altı normal
- 75-120 dak. gecikmiş
- 120 dak. ve üzeri çok gecikmiş kabul edilir

^{13}C NA ASETAT NEFES TESTİ

Likid faz gastrik boşalma zamanı ölçümlerinde kullanılır. ^{13}C Na asetat ince bağırsaktan absorbe edilir enterositler tarafından metabolize edilir açığa çıkan işaretli karbondioksit kan yoluyla akciğerlere ulaşır ekspire edilir. Ekspire edilen işaretli karbondioksit ölçülür ve matematiksel analizler sonu T1/2 hesaplanır.



Şekil 3. ^{13}C Na asetat nefes testi

PANKREATİK FONKSİYON NEFES TESTLERİ

Egzokrin pankreatik yetersizlik yiyecek alımı sonrası stimülasyon ile enzim salınımında ve intraduodenal enzim aktivitesinde eksikliklerle karakterize durumdur. Pankreatik egzokrin fonksiyonları göstermede kullanılacak testlerin sensitif, spesifik kolay uygulanabilir, noninvaziv ve ucuz olması arzulanır. Yağ sindirimi ile ilgili kolay yaygın kabul görmüş bir test yoktur.

Sekretin -CCK, Ceurolein testleri yüksek sensitivite ve spesifite ile altın standart kabul edilir. Kompleks olmaları zaman gerektirmeleri hastaya rahatsızlık verici olmaları nedeniyle kullanımları birkaç merkezle sınırlıdır. Diğer yandan serum tripsin fekal kimotripsin konsantrasyon testleri, flurosecein PABA dilüsyon testleri hafif ve orta pankreatik yetersizlikte sensitif değildir. Eliza ile fekal elastaz tayini de hafif kronik pankreatitte sınırlı sensitiviteye sahiptir.

Son dekadlarda stabil izotoplarla noninvaziv egzokrin pankreas yetersizliği ve yağ malabsorbsiyonu ile ilgili sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Testlerin sensitivitesinin optimal olmadığı kabul edilir.

TESTLER

^{13}C MİKS TRİGLİSERİD NEFES TESTİ

Duedenal lipaz aktivitesini gösterir egzokrin pankreatik yetmezlik ve yağ malabsorbsiyonunda kullanılır. Uzun ve orta zincirli yağ asitlerinden meydana gelir.

TEST PROSEDÜRÜ

- 12 Saat aç olunmalıdır
- 1 gün önceden ^{13}C den zengin gıdalar alınmamalı(mısır ,seker kamışı)
- test süresince istirahat edilmeli.
- test esnasında bir şey yenmemeli, sigara içilmemeli

TEST İÇERİĞİ

100 gr. beyaz ekmek

250 ml. kahve(süt şeker yok)

20 gr. margarin

250 mg. ^{13}C MTG (Miks trigliserid)

Bazal nefes örneği alınan hastaya ^{13}C ile işaretli MTG verilir. Substratın sindirim absorpsiyon ve oksidasyonu sonucu açığa çıkan işaretli karbon-

dioksit 6 saat boyunca 15 dak. 'da bir alınan nefes örnekleriyle IRMS ve NDIRS yöntemleriyle hesaplanır.

Yapılan bir çalışmada normal kişilerde PDR değerinin %22-41 arasında kistik fibrozisli çocuklarda %3(tedavi edilmemiş) ve enzim replasman tedavisi sonrası normal değerlere yaklaştığı görülmüştür.

Test emniyetli noninvazivdir. Eğer fiyatı daha uygun hale getirilebilirse ekzokrin pankreas yetmezliği yağ malabsorpsyonu tanısında yine enzim tedavisinin izlenmesinde yol gösterici olacağı ümit edilir. Standardizasyonu için ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

¹³C TRİOLEİN/HİOLEİN NEFES TESTİ

Pankreas lipolitik aktivitesi ve yağ malabsorpsyonu durumlarında kullanılır.

KOLESTERİL ¹³C OKTANAT NEFES TESTİ

Pankreatik ekzokrin yetersizlik ve yağ malabsorpsyonunda kullanılır. Test 12 saatlik açlık sonu uygulanır. İşaretili substrat hidrolize edilir pasif, diffzyonla absorbe edilir portal venle karaciğere taşınır orada da karbondioksit ve suya okside edilir. Oluşan ve akciğerler yoluyla atılan karbondioksitin ekspiryum havasında ölçülmesi testin temeli ni oluşturur.

TEST İÇERİĞİ

- 500 mg. kolesterol ¹³C oktanat
- 20 ml. 90 derecede ısıtılmış zeytin yağı
- 5 ml. gliserol
- 5 ml. lesitin
- 100 ml. su

200 ml. serum fizyolojik

5 gr. D-xylose

hastalardan 6 saat boyunca 15 dak. 'da bir nefes örnekleri alınır.

Yapılan çalışmalarda kronik pankreatitli hastalarda PDR değerinin normal kişilere göre oldukça düşük olduğu saptanmıştır, yine testin fekal kimotripsin ve yağ ölçümleriyle korele olduğu bulunmuştur.

Normal kişilerde 3 ve 6 saatlik PDR değerleri sırayla 12 ve 30 iken bu rakam şiddetli kronik pankreatitlilerde 3 ve 6` ya düşmektedir. Çalışmalarda hafif ve orta şiddetli pankreatik yetmezliklerde, normal gruptan farklılık bulunmamıştır.

Test pankreatik yetmezliği olmayanlarda da pozitif olabilmektedir, çünkü hidrolizi için safra asitlerine ihtiyaç vardır. Safra asiti eksikliği olan kronik karaciğer hastalıkları iritabil bağırsak sendromu çöliak hastalığı ve oksidasyonun azaldığı siroz gibi hastalıklardır.

İNCE BAĞIRSAK BAKTERİYEL AŞIRI ÇOĞALMA NEFES TESTLERİ

Normalde insanlarda ince bağırsakta az miktarda bakteri bulunur. Bakteri çoğalmasını önleyen 3 önemli faktör gastrik asit, intestinal motilite ve sekretuar Ig A' dır. Bakteri artışı ciddi malabsorpsyon, nutrisyonel eksikliklere yol açar. Özellikle yaşlılarda asit salınımının azalması risk faktörüdür.

Jejunum içeriğin mikrobiyolojik analizine alternatif ¹³C nefes testi kullanılmaktadır. Oldukça pahalı bir test olup, kullanımı sınırlıdır. Sadece birkaç çalışma mevcut olup etkinliği tartışmalıdır.

KAYNAKLAR

1. David Y. Graham M. D,M. A. C. G., Hoda Malatay, M. D., Ph. D., Rhonda a. Cole,M. D, Robert F. Martin,P. h., and Peter D. Klein,Ph. D Smplified ¹³C -Urea breath test for detection of helicobacter pylori infection. The American Journal of Gastroenterology Vol. 96,No 6,2001.
2. David Y. GrahamMD, and Peter D. Klein,PhD. Accurate Diagnosis Of Helicobacter pylori ¹³C-Urea Breath test. Gastroenterology Clinics of N America Vol. 29 Number 4. December 2000.
3. J. E Thomas ¹³C Breath Test. Gut ;43 (Suppl 3):S7-S12 1998.
4. David Y. Graham Peter D. Klein, Doyle J. Evans, JR, Lesley C. Alpert, Dolores G. Evans, Antone R.
5. PD Klein and DY Graham ¹³C -Urea breath test.
6. A Hamlet, L Stage, H Lönnroth, C Cahlin, C Nystttröm and A Pettersson. A Novel. Tablet -Based ¹³C Urea Breath Test For H. Pylori With Enhanced Performance During Acid Suppresion Therapy. Scand J. Gastroenterology 1999(4)
7. JE Dominiguez-Munoz, A Leodolter, T Sauerbruch, P Malfertheiner A Citrich Acid Solution is an Optimal test drink in the ¹³C Breath test for the diagnosis of H. pylori infection. Gut 1997;40:459-462
8. B Braden, WF Caspary and B Lembcke Medical dept. II,Johan Wolfgang Gothe University, Frankfurt/Main, Germany Nondispersive Isotope Selective Infrared Spectroscopy: A New Analytical Method for ¹³C -Urea Breath Test.
9. Hopital E. Herriot, Lyon. Acta endoscopia vol 30 no:3 2000. Digestive functional investigation: interest of ¹³CO2 Breath test.
10. M Becker ¹³C Breath test for measurment of liver function Gut 1998; 43 (suppl 3) : S25 – S27.

-
11. Klatt, S Taut, C., Mayer, D., Adler, G., and Beckh, K. Evaluation of the ^{13}C Methacetin breath test for quantitative liver function testing. *Z. Gastroenterology* 1997;35:609-614
 12. Kobayashi T, Kubota H, Imamura H, Hasegawa K, Inoue Y, Takayama T, Makuuchi M. Hepatic Phenylalanine metabolism measured by the ^{13}C Phenylalanine breath test. *European J Clin Invest* 2001 Apr ; 31 (4) : 356-61
 13. Lara Baruaque S, Razquin M, Jimenez I, Vazquez A, Gisbert JP, Pajares JM. Dig Liver Dis 2000 Apr ;32(3) : 226-32 C13 – Phenylalanine and ^{13}C Methacetin Breath Test to Evaluate Functional Capacity of Hepatocyte in Chronic Liver Disease.
 14. J P Galmiche, B Delbende, F Perri, A Andriulli. ^{13}C –Octanoic acid breath test. *Gut* 1998; 43 (suppl 3) :S28-S30.
 15. Peter SchadeWaldt Bernd Schommartz Gregor Wienrich, Herbert B rösicke, Ralf Piolot and Dan Ziegler. Application of isotope-selective non dispersive infrared spectrometry (IRIS) for evaluation of ^{13}C Octanoic acid gastric-emptying Breath tests : comparison with isotope ratio-mass spectrometry (IRMS) *Clinical Chemistry* 43:3 518-522 (1997).
 16. Myung –Gyu Choi Michael Camilleri Duane D. Bruton Alan R zinsmeister, Lee A Forstrom and K Sreekumaran Nair. ^{13}C Octanoic acid breath test for gastric emptying of solids: Accuracy, reproducibility and comparison with scintigraphy. *Gastroenterology* 1997 ; 112: 1155-1162.
 17. van Dijk –van Aalst K, Van Den Dries m, van Der Schoor S Schiffelers S Van, t Westeinde T Ghoos, Y, Veereman-Wauters G. ^{13}C MTG breath test : a non invasive method to assess lipase activity in children. *Jpediatr gastroenterol nutr* 2001 may;32 (5) : 579-85.
 18. Brenna JT. Use of stable isotopes to study fatty acid and lipoprotein metabolism in man. *Prostaglandins Leukot Essent fatty acids* 1997 oct; (4-5) :467-72.
 19. C. Boedeker, O. Goetze, b. Pfaffenbach, A. Luybaerts, B. Geypens and R. J. Adamek. ^{13}C Mixed- Triglyceride breath test : isotope selective nondispersive infrared spectrometry in comparison with isotope ratio mass spectrometry in volunteers and patient with chronic pancreatitis.
 20. Wagner analysen technik Breath test :Bacterial overgrowth and ileal dysfunction.